

TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANA BİLİM DALI

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA SERUM VE  
İDRAR KALPROTEKTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. FEHMİ ERYAZICI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025



TC.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANA BİLİM DALI

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA SERUM VE İDRAR  
KALPROTEKTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. BAHAR KANDEMİR

KONYA, 2025

## TEŞEKKÜR

Bu günlere gelmemde büyük emeği bulunan, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyelerinden, bize hep baba şevkatiyle yaklaşan Prof. Dr. İbrahim Erayman'a

Tüm asistan hekimliğim süresince yanımda olduğunu her zaman hissettiren, kendisinden pek çok bilgi ve tecrübe edindiğim çok değerli tez hocam Doç. Dr. Bahar Kandemir'e

Her konudaki tecrübelerinden faydalandığımız, her zaman yanımda olan Doktor Öğretim Üyesi Esmâ Kepenek Kurt'a ve Doktor Öğretim Üyesi Rukiyye Bulut'a

Her zor zamanımda yanımda hissettiğim, yalnızca bir meslektaş değil, aynı zamanda bana her konuda yol gösteren; hekimlikteki bilgeliği ve insanlıktaki mükemmeliyetiyle her zaman yanımda olan sevgili kıdemlim Zeynep Gürel'e

Çalıştığım süre boyunca bazen yoğun, bazen keyifli, bazen de üzüntülü günleri beraber paylaştığım sevgili asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bana her zaman koşulsuz destek veren, en zor zamanlarımda elinden gelenin daha fazlasını esirgemeyen sevgili eşim Büşra Eryazıcı ve sevgili kızım Elif Eryazıcı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

DR FEHMİ ERYAZICI

## ÖZET

### ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA SERUM VE İDRAR KALPROTEKTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fehmi ERYAZICI, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2025

**Amaç:** Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), toplumda sık görülen ve önemli morbidite ile mortaliteye yol açabilen hastalıklardır. ÜSE'ler yerleşim yerine göre sistit ve piyelonefrit olarak sınıflandırılabilir. Kalprotektin, inflamatuvar yanıt ve antimikrobiyal savunmada rol oynayan, monosit ve nötrofillerden salınan bir proteindir. Bu çalışmada, ÜSE'li hastalarda serum ve idrar kalprotektin düzeyleri değerlendirilerek, kalprotektinin sistit-piyelonefrit ayırımındaki tanısal potansiyelinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ocak–Ekim 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne başvuran, 18 yaş üstü 60 ÜSE hastası (30 piyelonefrit, 30 sistit) ile 28 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Katılımcıların rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkiklerinin yanı sıra, serum ve idrar kalprotektin düzeyleri ölçüldü. Veriler SPSS 21.0 programı ile analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 88 katılımcı dahil edildi; bu katılımcılar piyelonefrit, sistit ve sağlıklı gruplarından oluşturuldu. Kadın cinsiyet tüm gruplarda baskındı. Serum kalprotektin düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi; özellikle hasta gruplarında sağlıklı gruba göre daha yüksek bulundu. İdrar kalprotektin düzeyleri ise sistit grubunda, piyelonefrit ve sağlıklı gruplara kıyasla anlamlı şekilde yüksek saptandı. Ayrıca serum kalprotektin ile CRP ve PCT düzeyleri arasında pozitif korelasyonlar tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızda, serum kalprotektin düzeyleri ÜSE'li hastalarda sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuş, ancak sistit ve piyelonefrit grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İdrar kalprotektin düzeyleri ise sistit grubunda yüksek olup, bu parametrenin alt ve üst ÜSE ayırımında tanısal değeri olabileceğini düşündürmektedir. Serum kalprotektinin sistemik inflamasyonu yansıttığı ve CRP, PCT gibi biyobelirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı olabileceği görülmüştür. Bu bulgular, serum ve idrar kalprotektinin farklı klinik durumlarda ayrı ayrı değerlendirilmesinin daha uygun olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Üriner sistem enfeksiyonu, Akut piyelonefrit, Akut sistit, Kalprotektin

## ABSTRACT

### EVALUATION OF SERUM AND URINARY CALPROTECTIN LEVELS IN PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

Dr. Fehmi ERYAZICI, Specialization Thesis, KONYA, 2025

**Objective:** Urinary tract infections (UTIs) are common conditions associated with significant morbidity and mortality. UTIs are classified as cystitis or pyelonephritis based on infection site. Calprotectin, a soluble protein secreted by monocytes and neutrophils, plays a role in inflammation and antimicrobial defense. This study aimed to evaluate serum and urinary calprotectin levels in UTI patients and assess their diagnostic utility in distinguishing cystitis from pyelonephritis.

**Materials and Methods:** Sixty patients (30 pyelonephritis, 30 cystitis) and 28 healthy volunteers, all over 18 years old, admitted to Necmettin Erbakan University Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology between January and October 2024 were included to study. Serum and urinary calprotectin levels were measured along with routine biochemical and hematological test. Data were analyzed using SPSS version 21.0.

**Results:** A total of 88 participants (pyelonephritis, cystitis, and healthy control groups) were included. Female predominance was noted across all groups. Serum calprotectin levels were significantly higher in patients compared to controls, with no significant difference between pyelonephritis and cystitis. Urinary calprotectin levels were significantly higher in the cystitis group. Positive correlations were found between serum calprotectin and CRP and PCT levels.

**Conclusion:** Serum calprotectin levels were higher in UTI patients than in controls but did not differ significantly between cystitis and pyelonephritis. Urinary calprotectin was elevated in the cystitis group, suggesting diagnostic value in distinguishing lower from upper UTIs. Serum calprotectin may better reflect systemic inflammation when evaluated alongside CRP and PCT. These findings indicate that serum and urinary calprotectin should be interpreted separately according to clinical context.

**Keywords:** Urinary tract infection, Acute pyelonephritis, Acute cystitis, Calprotectin

## İÇİNDEKİLER

Sayfa no

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanımlar .....	2
2.2. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Epidemiyoloji .....	2
2.3. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Etyoloji .....	3
2.4. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Patofizyoloji.....	5
2.4.1. Mikroorganizmaya Ait Faktörler .....	6
2.4.2. Konağa Ait Savunma Mekanizmaları.....	8
2.4.2.1. Doğal Bağışıklık.....	8
2.4.2.2. Kazanılmış (Adaptif) Bağışıklık.....	9
2.5. Klinik .....	9
2.5.1. Akut Piyelonefrit.....	10
2.5.2. Akut Sistit.....	11
2.5.3. Asemptomatik Bakteriüri.....	12
2.5.4. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Relaps ve Reenfeksiyon.....	12
2.6. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Tanı.....	13
2.6.1. Biyokimyasal Parametreler .....	13
2.6.2. Tam İdrar Tetkiki.....	13
2.6.3. İdrar Kültürü .....	14
2.6.4. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Radyolojik Görüntüleme .....	15
2.7. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Tedavi.....	15

2.8. Kalprotektin .....	17
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>20</b>
3.1. Çalışma Grubu .....	20
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri .....	20
3.3. Verilerin Toplanması .....	20
3.4. Verilerin Analizi .....	22
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>23</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>32</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>39</b>
<b>7. KAYNAKÇA .....</b>	<b>40</b>

## TABLolar

### Sayfa no

Tablo 1: Piyelonefrit, Sistit ve Sağlıklı Grupta Kategorik Özelliklerin Dağılımı .....	23
Tablo 2: Piyelonefrit, Sistit ve Sağlıklı Gruplar Arasında Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	26
Tablo 3: Piyelonefrit, Sistit ve Sağlıklı Grupta Serum Kalprotektin Seviyelerinin Karşılaştırılması .....	27
Tablo 4: Piyelonefrit, Sistit ve Sağlıklı Grupta İdrar Kalprotektin Seviyelerinin Karşılaştırılması.	28
Tablo 5: Serum/İdrar Kalprotektin Seviyelerinin Lökosit, CRP ve Prokalsitonin Seviyeleri ile Karşılaştırılması .....	29
Tablo 6: Piyelonefrit, Sistit ve Sağlıklı Grupta Bireylerin CRP, Prokalsitonin, Lökosit, Nötrofil ve Lenfosit Seviyelerinin Karşılaştırılması .....	30

## ŞEKİLLER

### Sayfa no

Şekil 1: Kalprotektinin yapısal organizasyonu .....	17
Şekil 2: Kalprotektinin Toll-like reseptör 4 (TLR-4) üzerinden NF-κB yolunu aktive etmesi .....	18
Şekil 3: İnsan Kalprotektin ELİSA Kiti standardizasyon eğrisi .....	22
Şekil 4: Piyelonefrit, Sistit ve Sağlıklı Grupta Serum Kalprotektin Seviyeleri .....	28
Şekil 5: Piyelonefrit, Sistit ve Sağlıklı Grupta İdrar Kalprotektin Seviyeleri .....	29

## KISALTMALAR

ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
APN	Akut Piyelonefrit
ASB	Asemptomatik Bakteriüri
CFU/ML	Colony Forming Units per Milliliter
E coli	<i>Escherichia coli</i>
IgM	İmmünoglobulin M
IL	İnterlökin
kDa	Kilodalton
MDR	Multidrug-Resistant
NGAL	Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin
PCT	Prokalsitonin
sCLP	Serum Kalprotektini
TLR	Toll-Like Reseptor
Th1	T Helper 1
UPEC	Üropatojenik <i>Escherichia coli</i>
ÜSE	Üriner Sistem Enfeksiyonu
VUR	Vezikoüreteral Reflü
WBC	Beyaz Kan Hücresi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem enfeksiyonları, toplumda sık görülen enfeksiyonlar olup halk sağlığını tehdit eden bir durumdur. Tanım olarak ÜSE; idrar yolunun herhangi bir bölümünde ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Böbrekler ve üreterlerin etkilendiği üriner sistem enfeksiyonuna “üst üriner sistem enfeksiyonu”, mesane ve üretranın etkilendiği üriner sistem enfeksiyonuna “alt üriner sistem enfeksiyonu” denir. ÜSE, yaşlı hastalarda önemli bir hastaneye yatış nedeni olup, morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (Nicolle, 2002). Özellikle altta yatan üriner sistem anomalileri bulunan hastalarda, nörolojik durumlara bağlı olarak sürekli idrar kateteri kullanımı gereken hastalarda ve yaşlı bireylerde, ÜSE sıklıkla hastane yatışlarının temel sebeplerinden biri hâline gelmektedir. ÜSE tanısı, çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olabileceği ciddi komplikasyonlar nedeniyle kritik bir öneme sahiptir (Lichtenberger & Hooton, 2008).

Günümüzde ÜSE olan hastalarda enfeksiyon şiddetini belirlemek için rutin olarak kullanılan laboratuvar parametreleri arasında tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü bulunmaktadır (Mandell, 2020).

Kalprotektin, molekül ağırlığı 36,5 kDa olarak ölçülen, heterodimerik yapıda bir protein olup kalsiyum bağlayıcı S100 protein ailesinin bir üyesidir. Kalprotektin; doğal savunma hücreleri olan monositler ve nötrofiller tarafından dolaşıma salınan, inflamatuvar hadiselerde ve antimikrobiyal faaliyetlerde rol alan çözünür bir proteindir (Kaya et al., 2022).

Bu çalışmada, ÜSE tanı ve tedavi süreçlerinde kullanılan biyokimyasal parametreler ile idrar analizine ek olarak, serum ve idrar kalprotektin düzeylerini ölçerek; kalprotektinin, akut piyelonefrit ve akut sistit hastalarının ayırımında kullanılabilirliğini ve tanısal süreçteki potansiyel rolünü araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda temel amaç olarak, ÜSE yönetiminde yenilikçi yaklaşımlara olan ihtiyacı vurgulayarak, bu enfeksiyonların tanı ve tedavi sürecini optimize ederek literatüre katkıda bulunmayı ve gelecekteki klinik uygulamalara yol gösterici olmayı hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TANIMLAR

**Üriner Sistem Enfeksiyonu:** İdrar yolunun herhangi bir bölümünde, çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu ve böbrekler ile üreterlerden, mesaneye ve üretraya kadar olan enfeksiyonlardır (Mandell, 2020).

**Piyelonefrit:** Yunanca "*pyelo*" (pelvis), "*nephros*" (böbrek) ve "*-itis*" (iltihap) kelimelerinden oluşan piyelonefrit, akut, tekrarlayan veya kronik olabilen böbreğin parankiminin, kalikslerinin ve pelvisinin etkilendiği enfeksiyöz inflamatuvar hastalığı tanımlar (Mandell, 2020).

**Sistit:** Mesane ve üretranın enfeksiyonu (alt üriner sistem enfeksiyonu) olarak tanımlanır (Mandell, 2020).

**Asemptomatik Bakteriüri:** Hastada enfeksiyon şikayetleri ve bulguları olmaksızın; idrar kültüründe, kadınlarda aynı mikroorganizmanın ardışık iki kültürde, erkeklerde ise tek bir kültürde  $\geq 10^5$  cfu/mL üremesi durumudur (Mandell, 2020).

**Kalprotektin:** Kalprotektin ilk kez 1980 yılında Fagerhol ve arkadaşları tarafından, insan granülositlerinde immünolojik hadiselerde rol aldığı düşünülen ve granülositlerde bol miktarda bulunan L1 protein (leukocyte-derived protein) olarak tanımlanmıştır. Sonrasında, yüksek düzeyde kalsiyum bağlama yeteneği ile antimikrobiyal ve antiproliferatif özelliklerinin ortaya çıkmasından sonra kalprotektin olarak isimlendirilmiştir (Dale et al., 1983).

### 2.2. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA EPİDEMİYOLOJİ

Üriner sistem enfeksiyonları, erişkinlerde bakteriyel enfeksiyonların en sık görülen sebebi olup, her iki cinsiyeti ve tüm yaş gruplarını etkileyebilen bir enfeksiyon türüdür (Foxman, 2002).

Kadınların ÜSE geçirme olasılığı, erkeklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir (Foxman, 2002). Kadınlarda ÜSE geçirme sıklığını artıran birçok faktör vardır. Daha önce geçirilmiş ÜSE öyküsü, kontraseptif amaçla diyafram ve spermisid kullanımı, kişisel hijyenin zayıflığı ve bununla birlikte birçok genetik ve davranışsal faktör bu durumu etkilemektedir (Nicolle, 2002).

Erkeklerde ÜSE riskini artıran faktörler ise üriner sistem anomalileri, obstrüktif üropati, anal ilişki, sünnnet olmama ve düzensiz tuvalet alışkanlıkları olarak sıralanabilir. Erkeklerdeki ÜSE insidansı, tüm yaş gruplarında kadınlara göre daha düşük bulunmuştur (Czaja et al., 2007).

Cinsiyet bağımsız olarak ÜSE riskini artıran faktörler arasında anatomik faktörler (vezikoureteral reflü, obstrüktif üropati yapan tümörler ve taşlar), genetik faktörler (aile yatkınlığı, üroepitelyal reseptörlere duyarlılık) ve davranışsal faktörler (yetersiz sıvı alımı, kişisel hijyen alışkanlıkları, kadınlarda cinsel ilişki sıklığı) yer almaktadır (Foxman, 2002).

Üriner sistem enfeksiyonları, yaşlı hastalarda, yenidoğan yaş grubunda, gebelikte ve nörolojik disfonksiyonu olan hasta gruplarında daha sık görülmektedir. Puberte öncesi kız çocuklarının %3'ü ve prepubertal erkek çocuklarının ise %1'i ÜSE tanısı almakta olup, ÜSE tanısı alan tüm çocuklar komplikasyonlar açısından yakın takip edilmelidir (Committee on Quality Improvement, 1999).

Üriner sistem enfeksiyonları, asemptomatik enfeksiyondan septik şoka kadar çok çeşitli klinik tablolara neden olabilir. Bakteriyemi oranları çalışmalarda farklı oranlarda bulunmuş olup, immünsüpresif hastalar, üriner sistem obstrüksiyonu olanlar ve yaşlı hastalarda bakteriyemi oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Johnson & Russo, 2018).

65 yaş üstü hastalarda, antimikrobiyal dirençli bakterilere bağlı ÜSE nedeniyle yapılan hastaneye yatış oranı 2009'da %3, iken 2016'da %6,8'e yükselmiş olup, bu yükselişin, sağlık hizmetlerindeki gelişmelere bağlı olarak yaşlı nüfusun artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Committee on Quality Improvement, 1999).

Hastanede yatan ve üriner kateter kullanan hastalarda, üriner kateter kullanılmayanlara göre daha sık üriner sistem enfeksiyonu geliştiği ve gereksiz üriner kateter kullanımının önlenmesinin, üriner sistem enfeksiyonlarının görülme sıklığını azaltabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, toplumda akut sistit görülme sıklığı erkeklerde yılda %0,5 ile %3 arasında, kadınlarda ise %3 ile %12 arasında değişkenlik göstermektedir (Foxman, 2014).

### **2.3. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA ETYOLOJİ**

İdrar, bakterilerin üremesi ve canlılığını devam ettirmesi için besin kaynağı sağlayan avantajlı bir ortamdır. Bu nedenle birçok bakterinin idrar yolunda sık enfeksiyona yol

açması beklenir. Ancak, idrar yollarında kolonize olan bu bakteriler sürekli enfeksiyon oluşturamaz. Bunun sebebi, konağın; bakterilerin kolonize olmasını, çoğalmasını sınırlandıran ve bakterileri vücuttan uzaklaştıran doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtları ile etkin bir savunma mekanizmasına sahip olmasıdır (Foxman, 2014).

Üriner sistem enfeksiyonuna neden olan bakteriler, genellikle idrar yollarında üremek için uygun özelliklere sahip bakterilerdir. Bu özellikler arasında; ürotelyal hücrelere invazyon yapma yeteneği, biyofilm oluşturarak dış etkenlere karşı dayanıklı olma, adhezin ve siderofor yapılarına sahip olma ile toksin oluşturma gibi bakteri virülansını artıran özellikler bulunmaktadır. Bununla birlikte, konak savunma mekanizmalarının zayıfladığı durumlarda (Foley sonda kullanımı), bakteriler bu ortamda üreyerek daha kolay enfeksiyon oluşturabilir. Bu durum, hastanede yatan hastalarda ÜSE oranlarının daha yüksek olmasını açıklar (Foxman, 2014).

Üretral kateterin varlığı, konak savunması zayıflatarak mikroorganizmaların üretral kateterin dış kısmına tutunmasına ve organize bir biyofilm tabakası oluşturmaya olanak sağlar. Biyofilm, bakterilerin üremesi için gerekli ortamı sağlayarak bakterilerin adezyon kapasitesini artırır ve ÜSE oluşumunu hızlandırır. Üriner katater, bakterilerle kontamine olduğunda, bakteriler kataterin lümeninden ya da dış yüzeyinden ilerleyerek konağın bağışıklık sisteminden ve antibiyotik tedavisinden korunmalarını sağlayan bir ortam yaratır (Chuang & Tambyah, 2021).

Tüm yaş grupları arasında, *Escherichia coli*, üriner sistem enfeksiyonlarının büyük bir kısmından sorumludur. Toplum kökenli olup ÜSE tanısı alan hastalarda *E.coli* oranı %70'ten fazla olup, hastane kaynaklı ya da sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarda daha düşük oranda bildirilmiştir (Foxman, 2014).

*E.coli* dışında, ÜSE'ye neden olan diğer bakteriler arasında gram-negatif bakterilerden *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* ve *Serratia marcescens* ile gram-pozitif bakterilerden *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus* bulunur (Foxman, 2014). Bu bakteriler; daha çok erkeklerde, yaşlı hastalarda, üriner sistem obstrüksiyonu gibi anatomik defekti olan hastalarda, sık hastane yatış öyküsü olan hastalarda ve yaşlı bakım ve rehabilitasyon merkezinde kalan hastalarda daha sık görülür. Ancak yine de bu hasta gruplarında da *E coli* daha baskındır (Johnson & Russo, 2018).

Üriner sistem enfeksiyonları, diyabetli hasta popülasyonunda daha sık gözlenir. Ayrıca, etken olarak sık görülen mikroorganizmalarla birlikte *Clostridium* türüne ait zorunlu anaerob bakteriler ve *Candida* türüne ait maya mantarları da akla gelmelidir. Diyabetli hastalarda dikkat edilmesi gereken diğer bir husus ise amfizematöz piyelonefrit açısından dikkatli olunması gerektiğidir. Tanı ve tedavisi geciken hastalarda erken papiller nekroz, septik şok ve böbrek yetmezliğine ilerleme hızlı olabilir (Ramakrishnan & Scheid, 2005).

Her iki cinsiyette de distal üretra ve deriyi, kadınlarda ise vajinayı yaygın olarak kolonize eden organizmalar (*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* türleri, laktobasil grubu bakteriler, *Gardnerella vaginalis* ve farklı anaerob mikroorganizmalar) nadiren ÜSE'ye neden olur (Rubin, 2008).

#### **2.4. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA PATOFİZYOLOJİ**

Üriner sistem enfeksiyonları, bakterilere ait virülans faktörlerinin; konağın biyolojik, genetik, davranışsal ve fizyolojik (yaş, Foley sonda kullanımı) faktörlerinin etkisi sonucunda, konağın uyguladığı savunma mekanizmalarını aşarak bakterinin idrar yollarında enfeksiyon oluşturması ile oluşur. Bakterilerin üriner sistem enfeksiyonu geliştirebilmesi üç mekanizma ile gerçekleşir. Bu yollar asendan yol, hematojen yol ve lenfatik yol şeklindedir (Mandell, 2020).

Asendan Yol: Üriner sistem enfeksiyonlarının oluşmasındaki en sık görülen mekanizmadır. Üretranın distal kısmı hariç sterilidir. Konağın vajinal mukozası ve glans penisinde bulunan mikroorganizmalar, üretra çevresinde kolonize olduktan sonra asendan yolla giriş yerinden üst üriner sisteme (mesane ve böbrekler) ulaşmaktadır (Mandell, 2020).

Üriner sistem enfeksiyonu patogenezinde, kadın cinsiyette bu mekanizmaya karşı en önemli savunma mekanizması, normal vajinal flora ve florada baskın şekilde bulunan *Lactobacillus* cinsine ait bakterilerdir. Laktobasiller glikojeni fermente ederek laktik asit üretir; bu sayede vajinal pH'nin asidik kalmasını sağlar ve böylece koruyucu etki oluşturur. Ayrıca Laktobasiller patojen mikroorganizmaların üroepitelyuma yapışmasını engellemekte ve hidrojen peroksit üreterek patojenleri öldürmek yoluyla bu korumayı sağlamaktadır (Rubin, 2008).

Asendan yol için en büyük risk faktörleri vezikoüreteral reflü ve kadın cinsiyettir. Kadınlar, anatomik olarak üretranın erkeklere göre daha kısa olması ve üretranın rektuma

yakın olması nedeniyle asendan enfeksiyona daha yatkındırlar (Görge, 2016; Mandell, 2020).

Erkeklerde ise prostat bezinin antibakterisidal salgıda bulunması, üretra çevresinin mikroorganizmaların büyümesini engelleyecek şekilde kuru olması, erkek üretra açıklığının anatomik olarak anüsten uzak olması ve erkek üretrasının kadın cinsiyete göre daha uzun olması nedeniyle ÜSE daha az görülür. Ancak, idrar yollarındaki anatomik tıkanıklıklar, anal ilişki, sünnet olmama ve düzensiz tuvalet alışkanlıkları erkeklerde ÜSE gelişme riskini önemli ölçüde artırabilir (Rubin, 2008).

Hematojen yol ise böbrek parankiminin kan yoluyla taşınan mikroorganizmalarla enfekte olmasıdır. Daha çok gram pozitif etkenlerle kan dolaşımı enfeksiyonu olan bireylerde görülen bu yol, insanlarda çok nadir görülür. *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi ve infektif endokarditi olan hastalarda Gram pozitif mikroorganizma kaynaklı bakteriyemi sonucu piyelonefrit ve renal apse görülebilir (Mandell, 2020).

Patojen mikroorganizmaların üriner sisteme ulaşmasının bir diğer yolu lenfatik yoldur. Ancak bu yolun enfeksiyon gelişmesindeki önemine dair yeterli delil bulunamamıştır. Çeşitli deneysel araştırmalarla gösterildiği üzere, üreterler ile böbrekler arasında lenfatik bağlantı ile mesane basınç artışı durumunda mikroorganizmaların lenfatik akımla direkt olarak böbreklere ve üreterlere ulaşması sonucu enfeksiyonun oluşabileceği düşünülmektedir (Görge, 2016).

#### **2.4.1 Mikroorganizmaya Ait Faktörler**

Üropatojenik *Escherichia coli* (UPEC) ve diğer üropatojen mikroorganizmaların ana kaynağı, insanın kendi bağırsak florasıdır. Tüm *E. coli* suşları ve diğer dışkı kaynaklı türler idrar yolunu enfekte edemez, çünkü bakterinin idrar yollarında enfeksiyon oluşturabilmesi için bakterinin idrar yollarında kolonizasyonu, mesaneye ulaşması, mesanede proliferasyon göstermesi ve konak savunma mekanizmalarına rağmen böbrek ve mesane epiteline invazyon yaparak doku hasarına yol açma yeteneğine sahip olması gerekir (Asadi Karam et al., 2019; Sussman & Gally, 1999).

Bu patojen mikroorganizmalar, ÜSE geliştirebilmek için gerekli olan çeşitli virülans faktörlerine sahiptir. Bu faktörler arasında mikroorganizmanın lipopolisakkarit yapısındaki O antijeni (endotoksin), kapsüler K antijeni ve mikroorganizmanın adheziv kapasitesi ile mikroorganizmanın toksin üretim potansiyeli yer almaktadır (Zelikovic et al., 1992).

O antijeni direkt olarak üropatojeniteden sorumlu olmamakla beraber immün yanıtı artırıcı etkiye sahiptir. Kapsüller K antijeni, bakteriyi mesanenin bakterisidal etkisinden ve konak hücrelerinin fagositoz yapma etkisinden korur. Yüksek miktarda K antijeni taşıyan patojen mikroorganizmalar, düşük K antijeni taşıyan suşlara göre mesaneye ulaşmada ve asendan yolla üst üriner sistemde enfeksiyon oluşturmada daha başarılıdır (Rubin, 2008).

Adheziv kapasite, bakterilerin üriner sisteme yapışmasında rol alır ve mikroorganizmanın üriner sistem enfeksiyonu geliştirme potansiyelini belirleyen en önemli özelliklerden biridir. Piyelonefrite yol açan *E.coli* kökenleri, sistite yol açan suşlara göre epitele daha sıkı tutunurlar. UPEC'nin adheziv molekülleri, fimbrialar olarak adlandırılan ve bakterilerin belirli yüzeylere ve konak epiteline yapışmasını sağlayan filamentöz yüzey organellerinin uçlarında bulunur. Bu adhezivler, konak epitelinin hücre yüzeyinde bulunan hücre reseptörlerini tanıyarak spesifik reseptörlere bağlanır. *E.coli* suşlarında farklı özelliklere sahip birçok sayıda fimbria bulunur.

Tip 1 fimbrialar, mannoz sensitif fimbrialar olup konak epitelinin mannoz içeren reseptörlere bağlanmasını ve mesane epiteli ve kolon epiteline tutunmayı sağlar (Rubin, 2008). Tip-2 (mannoz rezistan) fimbrialar arasında en çok bilinenleri P ve S tipi fimbriyalardır. P fimbriaları, epitel hücrelerinde dokuya özgü olan glikosfingolipid reseptörlerine bağlanarak mikroorganizmanın idrar yollarında kolonize olmasını ve asendan yolla enfeksiyon oluşturmada sağlar (Asadi Karam et al., 2019).

Glikosfingolipid reseptörlerinin böbrek parankiminde daha fazla bulunması nedeniyle, P fimbriaları patojenin böbrek parankimine invazyon yaparak akut piyelonefrit patogenezinde önemli rol oynamaktadır (Rubin, 2008). S fimbriaları, özellikle siyalik asit içeren reseptörlere bağlanma yeteneğine sahip olup, daha çok endotel ve beyin ventrikül epiteline tropizm gösterir (Asadi Karam et al., 2019).

Alfa-hemolizin, UPEC suşlarının yaklaşık yarısı tarafından üretilen, kalsiyuma bağımlı bir sekresyon proteini ve konak hücre zarına bağlanarak gözenek oluşumunu sağlayan bir virülans faktörüdür. Mesane ve böbrek epitel hücrelerini lizise uğratarak sitokin yanıtını tetikler (Asadi Karam et al., 2019; Sussman & Gally, 1999).

Bir diğer virülans faktörü ise flagelladır. Flagella, bakterinin hareketliliğini sağlar ve bakterilerin idrarın akışına karşı hareket etmelerini sağlayarak asendan yolla üst üriner sisteme enfeksiyonun yayılmasını sağlar (Nielubowicz & Mobley, 2010).

Bu virülans faktörleri, üriner sistem enfeksiyonuna ait risk faktörü bulunmayan kişilerde görülen enfeksiyonlarda önemlidir. Virülan olmayan bir *E. coli* suşu ile ÜSE görülmesi, hastada vezikoüreteral reflü (VUR), idrar yollarında obstrüksiyon veya idrar yollarında yabancı bir cismin varlığı ya da altta yatan bir immüsupresyon durumunu işaret eder (Rubin, 2008).

## **2.4.2. Konağa Ait Savunma Mekanizmaları**

### **2.4.2.1. Doğal Bağışıklık**

Üriner sistem enfeksiyonlarını önlemek için, anatomik olarak idrar akışının mekanik kuvveti ile birlikte, mikroorganizmaların üriner sistem epiteline yapışmasını engelleyen hücre yüzeyindeki glikoproteinler ve mukopolisakkarit yapılar önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte, idrarın asidik ortamı, idrarın yüksek üre bileşeni bulundurması ve idrardaki bulunan bazı antimikrobiyal proteinler (Tamm-Horsfall proteini) sayesinde doğal bağışıklık mekanizmaları sağlanır. Ayrıca, nötrofiller, makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücreler gibi savunma hücrelerinin aktivitesi, inflamatuvar sitokinlerin salgılanması (IL-6, IL-8, IL-17), kompleman sisteminin aktivasyonu ile birlikte bakterilerin opsonizasyonu ve lizisi, ÜSE sürecinde enfeksiyonun önlenmesi ve kontrol edilmesini sağlar (Nielubowicz & Mobley, 2010).

Konak savunma mekanizmasında diğer bir önemli bileşen Toll-like reseptörler (TLR)'dir. Üroepitelyal hücrelerde, makrofajlarda ve dendritik hücrelerde bulunurlar. Bu reseptörler, üropatojenlerin yüzeyindeki Patojen İlişkili Moleküler Paternleri (PAMPs) ile etkileşime girerek sitokin üretimini tetikler, nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçünü sağlar ve bunun yanı sıra adaptif bağışıklık sistemi için antijen sunumunu artırarak adaptif bağışıklık sisteminin aktive edilmesine katkıda bulunur (Asadi Karam et al., 2019).

### **2.4.2.2. Kazanılmış (adaptif) Bağışıklık**

Adaptif bağışıklık, spesifik patojenlere karşı uzun süreli etki göstererek hem enfeksiyonun kontrol altına alınmasını sağlar hem de tekrar eden enfeksiyon oluşmasını önlemeye çalışır. Adaptif bağışıklığın ÜSE üzerine etkisiyle alakalı az sayıda çalışma yapılmış olup, mekanizması hala tartışılmaktadır.

Konak savunma mekanizmasının, böbrekler ve mesanede farklı yollarla gerçekleştiği gözlenmiştir. B hücreleri tarafından salgılanan sekretuar IgA, mesanede üroepitelyal yüzeye salgılanarak patojenlerin hücre yüzeyine yapışmasını engeller. Buna

karşın, T lenfositleri, dendritik hücreler tarafından sunulan antijenleri tanıyarak bağışıklık yanıtını düzenler. Bu bağışıklık yanıtı, böbreklerdeki en önemli bağışıklık mekanizması olarak görülmektedir (Asadi Karam et al., 2019).

Üst üriner sistem enfeksiyonlarında IgM antikorları baskın iken, tekrarlayan enfeksiyonlarda ise hafıza hücreleri aracılığıyla IgG antikorları baskındır. IgG ve sekretuvar IgA antikor düzeyleri, renal parankim enfeksiyonunun ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur (Mandell, 2020).

## **2.5. KLİNİK**

Üriner sistem enfeksiyonları, yaşa ve cinsiyete göre farklı kliniklerle gelebilir. Yenidoğanlarda belirtiler genelde non-spesifik olup, hastalar büyüme geriliği, kusma, halsizlik, huzursuzluk, letarji, ateş ve sarılık gibi semptomlar ile gelebilir (A. Schlager, 2016).

Bebekler ve küçük çocuklar, ateş, keskin ve kötü kokulu idrar, hematüri, non-spesifik karın ağrısı ve yan ağrısı, akut başlangıçlı idrar kaçırma şikayetiyle gelebilir. Okul çağındaki çocuklar ise, idrar yaparken yanma ve idrar yapma sıklığında artış gibi semptomlar ile gelebilir (A. Schlager, 2016).

Erişkinlerde semptomlar, alt ve üriner sistem enfeksiyonuna göre farklı şekillerde görülebilmektedir. Piyelonefritli hastalar; ateş, yan ağrısı, deliryum, kostovervebral açı hassasiyeti, bulantı ve kusma ile başvurabilirken; sistitli hastalar, idrar sıklığında artış, suprapubik ağrı ve hematüri ile gelebilmektedir (Geerlings, 2016).

### **2.5.1. Akut Piyelonefrit**

Akut piyelonefrit, böbrek parankimi ve pelvisinin enfeksiyöz bir hastalığı olmakla birlikte, komplike ve komplike olmayan piyelonefrit olarak ikiye ayrılır. Komplike piyelonefrit grubundaki hastalar; gebe hastalar, VUR ve hidronefroz gibi üriner anomalileri olan hastalar, immünsüpresif hastalar ve renal transplant hastalar olarak gruplandırabilir (Belyayeva et al., 2024).

Kronik piyelonefrit, genelde çocuklarda görülmekle beraber, VUR ya da doğuştan veya sonradan kazanılmış üriner anomalilere bağlı olarak skarlaşma ve uzun süreli inflamatuvar reaksiyon sonucu böbrek iltihabının meydana gelmesi olarak tanımlanır (Belyayeva et al., 2024).

Ateş, titreme, yan ağrısı, dizüri ve kostovertebral açı hassasiyeti ile başvuran hastalarda akut piyelonefrit aklımıza gelmelidir. Akut piyelonefrit, klinik olarak hafif semptomlardan septik tabloya kadar geniş bir yelpazede karşımıza gelebilir. Yaşlı hastalarda %30 oranında ateşsiz seyredebileceği ve bazı hastalarda şiddetli karın ağrısı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlarla karşımıza gelebileceği unutulmamalıdır (Ramakrishnan & Scheid, 2005).

Piyelonefrite sebep olan en sık etken *E.coli* olup, üroepitelyal hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerle etkileşime giren P fimbriaları sayesinde enfeksiyon geliştirir. Enfeksiyona karşı ilk yanıt, nötrofiller tarafından bakterilerin fagosite edilmesi ve proteolitik enzimlerin salgılanarak enfeksiyonun temizlenmeye çalışmasıyla başlar. Ancak bu süreç, böbrek parankiminin skarlaşmasına neden olabilir. Makrofajlar, güçlü inflamatuvar sitokinleri ortama salgılayarak enfeksiyonu kontrol etmeye çalışır. Nötrofiller ve makrofajlar tarafından oluşturulan bu inflamatuvar süreçlerin, böbrek parankiminde skarlaşmaya yol açtığı gösterilmiştir (Belyayeva et al., 2024).

Histopatolojik olarak, submukozal inflamatuvar hücrelerin böbrek epiteline infiltrasyonu ile peritübüler kapillerde inflamasyon ve mukozal hasar, böbrek parankiminde ciddi ülserasyona neden olur. Tübüller içinde lokalize dejenerasyon, nekroz ve böbrek parankiminde mikroapseler meydana gelir (Belyayeva et al., 2024). Akut piyelonefritin erken döneminde başlanan antibiyotik tedavisinin, böbrek parankimindeki skarlaşmayı azaltabileceği ve hatta önleyebileceği klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (Lala et al., 2024).

Piyelonefrit prognozunda önemli kriterler arasında; hastanın yaşı, erkek cinsiyette olması, kontrolsüz diyabet, kronik böbrek hastalığı, tekrarlayan piyelonefrit öyküsü, anatomik üriner anomaliler ve immünsüpresyon durumu gösterilebilir (Belyayeva et al., 2024).

Akut piyelonefrit vakalarının büyük kısmı ayaktan antibiyoterapi ile tedavi edilebilir ancak komplikasyon gelişen vakalarda mortalite %25'e varan düzeylerde dir. Komplikasyon geliştikten sonra, hastaların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerekmektedir. Piyelonefrit komplikasyonları; amfizematoz piyelonefrit, perinefritik apseler, piyonefroz ve sepsis olarak gösterilebilir. Komplikasyon gelişen hastalarda mortalite ciddi oranda artış göstermektedir (Belyayeva et al., 2024).

### 2.5.2. Akut Sistit

Akut sistit, mesane ve üretranın enfeksiyonu olarak tanımlanır. Sistit tanısı; hastanın tıbbi öyküsü, fizik muayene bulguları, idrar analizi ve idrar kültürü sonuçlarının yorumlanması ile konulur (Lala et al., 2024).

Sistit, kadınlarda en yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlardandır. Kadınlara %60'ının hayatları boyunca en az bir kez  SE geçirdiği ve sık idrara çıkma, acil idrar hissi gibi semptomlar nedeniyle uyku düzeninin ve sosyal yaşamın kalitesinin negatif yönde etkilendiği gösterilmiştir (Knottnerus et al., 2013). Sistit, birinci basamak sağlık kuruluşlarında, enfeksiyon kaynaklı polikliniğe başvuru nedenleri arasında birinci sırada olup, sık görülmesi ve hastalarda tekrarlama eğilimi nedeniyle sağlık sistemi açısından zorlayıcı bir maliyet yükü oluşturmaktadır (Colgan et al., 2004).

Erkeklerde sistit görülme sıklığı; üretranın daha uzun olması, üretral açıklığın anatomik olarak anüse daha uzakta olması, erkek üretrasının daha kuru olması ve prostatik savunma mekanizmaları dolayısıyla daha d ş ktir. Geleneksel olarak, tüm erkeklerde geçirilen  SE'ler komplike kabul edilirdi ancak son çalışmalarla birlikte 15–50 yaş arası erkeklerde ve altta yatan hastalığı ve risk faktörü olmayan erkeklerde, bu enfeksiyonların komplike olmayan enfeksiyonlar olarak değerlendirilebileceği öngörülmektedir (Lala et al., 2024).

Sistit açısından risk faktörleri arasında; davranışsal faktörler (perine hijyenine dikkat edilmemesi, sık cinsel ilişkiye girme), postmenopozal kadınlarda östrojen seviyesinin düşüklüğü, gebeliğin fizyolojik etkileri, uzun süreli üretral kateterizasyon, diyafram ve spermisit kullanımı sayılabilir (Kaur & Kaur, 2021).

Sistit, genellikle ayaktan tedavi edilebilen bir enfeksiyondur. Uygun antibiyoterapi sonrasında ilk üç gün içinde semptomların düzelmesi beklenir. Bazı sistit vakalarında, antibiyoterapiye gerek kalmadan, uygun sıvı alımı ve hidrasyonla enfeksiyon bulgularının düzeldiği gözlemlenmiştir. Sistit vakalarında komplikasyonlar nadir olmakla beraber, kronik prostatit, kalıcı idrar yolu semptomları, piyelonefrit ve renal ven trombozu gibi komplikasyonlar geliştirmesinden dolayı sistit, tedavisi aksatılmaması gereken bir enfeksiyondur (Lala et al., 2024).

### **2.5.3. Asemptomatik Bakteriüri**

Asemptomatik bakteriüri (ASB), ÜSE semptomları olmaksızın (dizüri, pollaküri, ateş gibi), en az  $10^5$  cfu/ml bakteri içeren kadınlarda arka arkaya iki idrar kültürünün, erkeklerde tek pozitif idrar kültürünün varlığı olarak tanımlanır. ASB, genellikle klinik açıdan tedaviye gerek olmayan bir durum olup, gebe ve seçili invaziv üriner işlem öncesi hastalarda tedavi edilmelidir (Geerlings, 2016).

### **2.5.4. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Relaps ve Reenfeksiyon**

Relaps; ÜSE geçirmiş bir hastada, tedavi bittikten sonraki takiben bir ya da iki hafta içinde tekrardan aynı bakteriyle (genellikle bakterinin aynı suşu) ÜSE geçirilmesi olarak tanımlanır. Yetersiz antimikrobiyal tedavi ya da enfeksiyona yatkınlık yaratan taş, tümör ya da üriner katater varlığı ile genitoüriner fistül gibi faktörler, bakterinin idrar yollarında kolonizasyonuna yol açarak hastalarda relaps gelişimine neden olan risk faktörleridir (Mandell, 2020).

Reenfeksiyon, geçirilmiş ÜSE'yi takiben, ilk altı ay içerisinde tekrardan farklı bir bakteri ya da aynı bakterinin başka bir suşu ile tekrardan üriner sistem enfeksiyonu kliniği gelişmesidir. Altta yatan immünsüpresyon durumu, anatomik bozukluklar (örneğin fistül) ve üropatojen mikroorganizmaların kolonizasyonu reenfeksiyon için risk faktörleri arasında sayılabilir (Geerlings, 2016; Mandell, 2020).

## **2.6. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA TANI**

Üriner sistem enfeksiyonlarında tanıya, ayrıntılı bir anamnez ve kapsamlı fizik muayene sonrasında, belirli biyokimyasal parametreler, idrar incelemeleri ve uygun görüntülemelerin birlikte değerlendirilmesiyle ulaşılır.

### **2.6.1. Biyokimyasal Parametreler**

C-reaktif protein (CRP) , enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında karaciğer hücreleri tarafından sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon ve inflamasyon sırasında sitokinler tarafından sentezi indüklenen CRP, ilk 6-8 saat içinde hızlı yükselerek, pik değerini 48-72 saat arasında yapar ve yarılanma ömrü 19 saattir (Clyne & Olshaker, 1999).

Prokalsitonin: 116 aminoasitten oluşan, kalsitonin prohormonun öncülü olarak salınan bir glikoproteindir. Genelde prokalsitonin düzeyleri enfeksiyonun başlangıcından 6-12 saat sonra artmaya başlar ve 12-24 saat içinde pik seviyesine ulaşır. Yarılanma ömrü

yaklaşık olarak 20-24 saattir. Sağlıklı bireylerde yalnızca tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır ve sağlıklı bireylerde prokalsitonin seviyeleri tespit edilemeyecek düzeydedir. Ancak, sistemik belirtilerle seyreden bakteriyel enfeksiyon ve sepsis sırasında kanda yüksek seviyelerde tespit edilebilir (Assicot et al., 1993; Karzai et al., 1997).

Bakteriyel enfeksiyon durumunda, patojenlerin lipopolisakkarit yapıları ve diğer mikroorganizmalarla karşılaşan konakçının bağışıklık sisteminde, makrofaj ve monositlerden sitokinler salınır ve bu sitokinler sayesinde ekstratiroidal dokulardan (bağırsak, karaciğer ve akciğerler) prokalsitonin salınmaya başlar (Oberhoffer et al., 1997).

Şiddetli inflamasyon içeren non-enfeksiyöz durumlarda hiç artmaması ya da normal kalması, prokalsitoninin enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz durumların ayırımı için kullanabileceğini göstermektedir (Karzai et al., 1997).

Prokalsitoninle ilgili yapılan çalışmalarda, bazı kanser hastalarında (küçük hücreli akciğer kanseri, tiroid bezinin c-hücreli karsinomu) yüksek seviyelerde bulunabileceği (Raue et al., 1992) ve majör cerrahiler ve majör travmalar gibi non-enfeksiyöz durumlarda da yükseldiği gözlenmiştir (Meisner et al., 2002).

### **2.6.2. Tam İdrar Tetkiki**

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı için en önemli laboratuvar tetkikidir. Uygun şartlarda numune alındıktan sonra, fizik bakıda renk, koku gibi özellikler; kimyasal incelemede ise idrar Ph'ı, protein, nitrit ve lökosit esteraz değerleri ÜSE tanısında yol göstericidir (Geerlings, 2016; Mandell, 2020).

Lökosit esteraz testi, idrardaki lökositlerin parçalanması sırasında açığa çıkar ve dolaylı olarak piyüriyi tespit eder. %85 duyarlılığa ve %94 özgüllüğe sahip bir tetkiktir. Nitrit testi, nitrat redüktaz salgılayan mikroorganizmaların nitratı nitrite dönüştürme esasına dayanır. Dilüe olmayan idrarda ve nitratı indirgemeyen bakterilerde (Gram pozitif bakterilerde) yanlış negatif sonuç verebilir (Geerlings, 2016; Mandell, 2020).

İdrarın mikroskop altında direkt bakıyla yapılan mikroskopik incelemesi, ÜSE tanısında sık kullanılan yöntemlerden biridir. Orta akım idrarında; santrifüj edilmemiş idrar örneğinde mikroskop altında mm<sup>3</sup> başına 10'dan fazla lökosit görülmesi, santrifüj edilmiş idrarda her sahada 5'ten fazla lökosit görülmesi piyüri varlığını destekler. Buna ek olarak, mikroskopik incelemede görülen lökosit silendirleri, böbrek parankim hasarını gösterir (Geerlings, 2016; Mandell, 2020).

### **2.6.3. İdrar Kültürü**

Üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaları tespit etmek amacıyla kullanılan altın standart inceleme yöntemi idrar kültürüdür. İdrar kültürü alınırken en çok tercih edilen yöntem, orta akım idrar toplama yöntemidir. Kadınlarda, vulva önden arkaya doğru uygun solüsyonlarla temizlenir ve ilk idrar dışarı atıldıktan sonra kalan idrar steril kaba toplanır. Toplanan idrar en kısa sürede işlenmelidir; eğer işlenemeyecekse, 4°C’de saklanarak en geç 24 saat içinde işleme alınmalıdır. Diğer bir toplama yöntemi ise suprapubik aspirasyondur. Ultrason eşliğinde suprapubik alandan girilerek steril bir şekilde idrar kültürü alınmasıdır. Yanlış pozitiflik oranları düşük olmasından dolayı en güvenilir idrar toplama yöntemidir (Christian et al., 2000; Geerlings, 2016).

Bir diğer yöntem ise üriner kateterizasyonla idrar toplama işlemidir. Ayrıca, pediatrik hastalarda uygulanan ancak kontaminasyon riski nedeniyle çok tercih edilmeyen torba tekniği ile idrar toplama yöntemi de kullanılabilir. Üriner enfeksiyon tanısı için kantitatif kültür sonuçları gereklidir, bunun nedeni idrar kültüründe mikroorganizmanın sayısının belirlenmesi enfeksiyonun kontaminasyondan ayrılmasını sağlar. Kültür sonuçları değerlendirilirken numunelerin uzun süre beklemiş olması veya numune alımı sırasında hijyenik koşullara uyulmaması yanlış pozitif sonuçlara, yetersiz miktarda numune alınması veya hücre içi üreyen mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda ise yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Birden fazla mikroorganizmanın üremesi veya koloni sayısının düşüklüğünde kontaminasyon ihtimali değerlendirilmelidir (Christian et al., 2000; Geerlings, 2016).

### **2.6.4. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Radyolojik Görüntüleme**

Görüntüleme araçları; piyelonefrit tanısında, ürolitiazis, üriner obstrüksiyon ve renal apse düşündürülen bulgularda tercih edilir (Johnson & Russo, 2018).

Ultrasonografi: Renal parankim, toplama sistemini ve retroperitoneal yapıları değerlendirilen bir tetkiktir. Piyelonefrit, hidronefroz, renal apse, üreteral tıkanıklık gibi durumları değerlendirirken kullanılır (Ramakrishnan & Scheid, 2005).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) : Taşlı ve taşsız piyelonefrit tanısında en çok tercih edilen radyolojik görüntüleme yöntemidir. Böbrek parankiminde yamalı opasite alanları, perirenal yağ dokusunda inflamasyon artışı ve böbrek toplama sisteminde hafif genişleme radyolojik bulguları arasında sayılabilir. Taş değerlendirilmesinde kontrastsız tetkik tercih

edilirken, böbrek parankiminin değerlendirilmesi istenen olgularda kontrast madde kullanımı tercih edilir (Mandell, 2020).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): BT'nin çekilemediği veya kontrendike olduğu durumlarda kullanılır. Üriner sistem enfeksiyonlarında ultrasonografi ve BT'ye göre üstünlüğü bulunmamakla beraber rutin olarak çok tercih edilmeyen bir görüntüleme yöntemidir (Mandell, 2020).

Sintigrafi: Renal parankimi ve renal anatomiyi değerlendiren en hassas yöntem olmakla birlikte inflamasyonu çok iyi gösterir (Christian et al., 2000).

## **2.7. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA TEDAVİ**

Üriner sistem enfeksiyonlarında tedavi seçimi; enfeksiyonun üst veya alt üriner sistem enfeksiyonu olmasına, hastalığın şiddeti ve enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın türü ile virülansına bağlıdır. Üst üriner sistem enfeksiyonlarında, böbrek parankimine iyi nüfuz eden bir antimikrobiyal tedavi, mortalite ve morbiditeyi azaltmada büyük önem taşır (Masajtis-Zagajewska & Nowicki, 2017).

Üriner sistem enfeksiyonlarında tedaviden önce mutlaka idrar kültürü alınmalı ve lokal direnç verileri göz önüne alınarak ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Hastanın önce komplike veya nonkomplike olması göz önünde bulundurularak, parenteral ya da oral tedaviye başlanmalıdır. Antimikrobiyal ilaçların aşırı kullanımı ve yanlış endikasyonla kullanımı, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına neden olarak halk sağlığını tehdit edebilir (Masajtis-Zagajewska & Nowicki, 2017).

Piyelonefrit tanısı konulan hastalarda genelde 7-14 günlük tedavi yeterli bulunmuştur ancak antimikrobiyal tedaviye hızlı yanıt veren, ek hastalığı olmayan ve hafif belirtilerle seyreden hastalarda 5-7 günlük tedavinin de klinik ve mikrobiyolojik yanıt açısından başarılı olduğu gösterilmiştir (Ramakrishnan & Scheid, 2005).

Piyelonefrit tedavisinde, sağlıklı genç kadınlar gibi komplike olmayan hastalar, hastane yatışı gerektirmeden ayaktan antimikrobiyaller ile tedavi edilebilir. Komplikasyonları önlemek adına antimikrobiyal tedavi hızlı bir şekilde başlanmalıdır. Lokal direnç verileri göz önüne alınarak, geniş spektrumlu ve yan etki profili düşük parenteral antimikrobiyal tedavi ve uygun intravenöz sıvı tedavisi başlanması gerekebilir (Belyayeva et al., 2024; Olin & Bartges, 2015).

Piyelonefritte hastaneye yatış gerektiren hastalar; yüksek ateşle birlikte sepsis bulguları gösterenler, sürekli bulantı ve kusma ile seyreden oral alım bozukluğu bulunan hastalar, kontrolsüz diyabeti veya immünsüpresif durumu olan hastalar şeklinde sıralanabilir (Belyayeva et al., 2024; Olin & Bartges, 2015).

Ayaktan tedavi edilen piyelonefrit hastaları, sülfametaksazol, kinolonlar ve ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler gibi antibiyotikler ile tedavi edilebilir. Hastaneye yatış verilen piyelonefrit hastalarında ise 3.kuşak sefalosporinler, karbapenem grubu antibiyotikler, kinolonlar ve aminoglikozitler ampirik tedavide kullanılıp idrar kültür sonucuna göre uygun antimikrobiyal ilaç revizyonu yapılmalıdır (Belyayeva et al., 2024; Olin & Bartges, 2015).

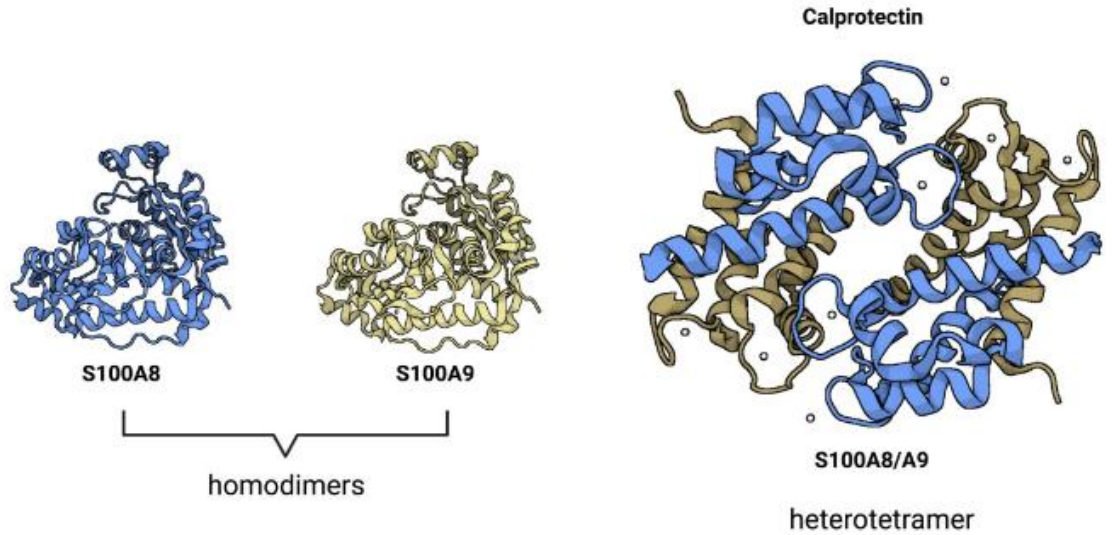
Akut komplike olmayan sistit tedavisinde, tek doz uygulanan tedavinin genellikle aynı antimikrobiyal ile daha uzun süreli tedavilere göre daha az fayda gösterdiği ancak üç gün verilen tedavinin daha uzun süre verilen tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Warren et al., 1999).

Akut komplike sistit tedavisinde 3 ila 7 gün süre ile nitrofurantoin, lokal direnç verileri %20'nin altındaysa trimetoprim-sülfametaksazol 3 gün ya da tek doz oral fosfomisin kullanılabilir. Beta-laktam antibiyotikler, basit sistit tedavisinde ikinci tercih olarak kullanılabilir. Kinolon grubu ajanlar ise direnç gelişme ihtimalleri yüksek olması nedeniyle ilk tercih olarak kullanılmazlar (Mandell, 2020).

## **2.8. KALPROTEKTİN**

Kalprotektin, molekül ağırlığı 36,5 kDa olarak ölçülen, heterodimerik yapıda bir protein olup, kalsiyum bağlayıcı S100 protein ailesinin bir üyesidir. Kalprotektinin kalsiyuma bağlanması, onu ısı ve proteoliz gibi dış etkilere karşı daha dirençli hale getirir ve bu sayede hücre içi mekanizmalarda etkin bir şekilde rol almasını sağlar. Kalprotektin; doğal savunma hücreleri olan monositler ve nötrofillerin yanı sıra, epitel hücrelerinde, keratinosit hücrelerinde ve vücudun çeşitli doku ve sıvılarında bulunan, antiproliferatif ve antimikrobiyal hadiselerde rol alan bir proteindir (Johns et al., 1997).

Kalprotektin, hafif bir alt birim olan S100A8 (kalgranülin A) ve ağır bir alt birim olan S100A9 (kalgranülin B) adıyla bilinen iki proteinden meydana gelen, heterodimerik yapıda kompleks bir proteindir (Kido et al., 2003).



**Şekil 1. Kalprotektinin yapısal organizasyonu (Carnazzo, 2024)**

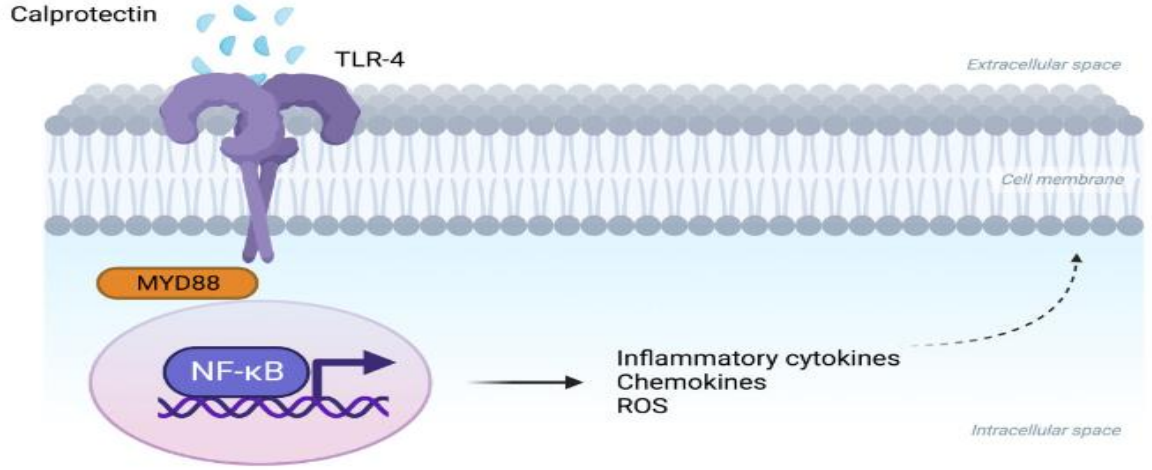
Bu proteinler, kalsiyum ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ve Çinko ( $\text{Zn}^{2+}$ ) gibi iki değerlikli metal iyonlarını bağlamaya yarayan iki alfa heliks yapı içerir. İyon bağlandıktan sonra bu kompleks, dayanıklı form olan heterodimer ya da heterotetramer formunu alarak hücre içi ve hücre dışı biyolojik faaliyetlerde rol alır (Carnazzo et al., 2024; Kaya et al., 2022). Kalprotektinin, çinkoya yüksek afiniteyle bağlanarak mikroorganizmaların çinkoya erişimini kısıtlar. Bu durum, mikroorganizmaların çinko bağımlı enzimlerinin işlevini bozarak metabolik aktivitelerinin etkilenmesini ve mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyerek kalprotektinin antibakteriyel etki göstermesini sağlar (Johne et al., 1997; Nakatani et al., 2005).

Kalprotektin, nötrofillerin ve monositlerin sitozolik fraksiyonunda bolca bulunan ve nötrofil hücrelerindeki protein içeriğinin %30-40'ını oluşturan, bir antiinflamatuvar ve antimikrobiyal bir proteindir (Nakatani et al., 2005).

Nötrofiller, inflamasyon durumunda aktive olduğunda ve granül içerikleri salındığında kalprotektin salgılanır. Hücre içi işlevlerinde NADPH oksidaz enzimini aktive eder, fagositik hücrelerin göçünü düzenler ve mikrotübüler sistemin organizasyonunu etkileyerek hücre iskeletinin düzenlenmesini ve lökositlerin bir araya toplanmasını sağlar ayrıca sitokin ve kemokin üretimini artırarak lökosit migrasyonu sürecine katkıda bulunur (McCormick et al., 2005).

Kalprotektin, nötrofiller inflamasyon sırasında uyarıldığında, önceden oluşmuş DAMP (damage-associated molecular pattern proteins) serbest kalır ve kalprotektin Toll-like reseptör 4 (TLR4)'e bağlanır. Bu bağlanma nükleer faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B)'yi aktive

ederek bağımsızlık hücrelerinde kemokinlerin salınımını artırarak (IL-6, IL-8, IL-23), inflamatuvar yanıtın modüle edilmesinde rol oynar (Carnazzo et al., 2024; Kaya et al., 2022; Vogl et al., 2007).



**Şekil 2: Kalprotektinin Toll-like reseptör 4 (TLR-4) üzerinden NF-κB yolunu aktive etmesi (Carnazzo, 2024)**

Aynı zamanda, inflamasyon sırasında nötrofiller ve monositlerin ölümü sonrasında apse sıvısına kalprotektin salınımı gerçekleşir. Bu mekanizma, inflamasyon bulunan vücut dokularında ve sıvılarında kalprotektin bulunmasını açıklar (Striz & Trebichavsky, 2004). Serum kalprotektin düzeylerindeki artış, Th1 aracılı immün yanıt ile ilişkilendirilmiş olup, kalprotektin günümüzde yaygın olarak kullanılan bir akut faz reaktanı olan CRP'ye göre daha üstün olduğu ön görülmektedir. Bunun nedeni olarak CRP'ye göre kalprotektinin inflamasyona karşı daha spesifik ve daha hızlı yanıt gösterdiği tespit edilmiştir (Striz & Trebichavský, 2004).

Serum kalprotektin (sCLP) düzeylerinin, otoimmün hastalıklar için bir biyobelirteç olarak kullanılması değerlendirilebilir. Özellikle sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik vaskülitler, sistemik skleroz, ANCA ilişkili vaskülit ve romatoid artrit gibi organ spesifik otoimmün hastalıkların yanı sıra, sepsis gibi bakteriyemi durumlarında da serum kalprotektin düzeylerinin yüksek saptandığı bildirilmiştir (Kaya et al., 2022; Nilsen et al., 2014).

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında altın standart biyopsi olmasına rağmen, bu yöntem maliyetli ve invaziv olmasından dolayı çok tercih edilmemektedir. Fekal kalprotektin, gastrointestinal sistemdeki inflamasyon

esnasında nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçüyle dışkıya salınır ve bu kalprotektin düzeyinin ölçülmesiyle hastalığın non inflamatuvar ve inflamatuvar ayrımı yapılabilir. Yüksek fekal kalprotektin düzeyleri inflamasyonu doğrularak irritabl bağırsak sendromu gibi non-inflamatuvar hadiseleri dışlamada bize yol gösterir. Yapılan çalışmalarda fekal kalprotektinin lokal inflamatuvar aktiviteye daha spesifik olduğu ve sistemik inflamasyon yanıtına neden olan durumlardan etkilenmediği gösterilmiştir (Gisbert & McNicholl, 2009).

S100A8 (kalgranülin A) ve S100A9 (kalgranülin B) monomerlerinin, idrarda ve böbrek epitel hücrelerinde de bulunduğunu ve kalsiyum oksalat taşlarının oluşumunu engelleyebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Pillay et al., 1998). Ayrıca, böbrekte kalprotektin üretiminin sadece fagositer hücrelerle sınırlı olmayıp, tübüler epitel hücrelerde ve toplayıcı kanallarda da bulunduğu tespit edilmiştir (Helbert et al., 2001). Nefroloji alanında yapılan çalışmalarda, idrardaki kalprotektin ölçümünün, böbreklerdeki tübüler hasarı teşhis etmede ve prerenal akut böbrek yetmezliğini, renal kaynaklı akut böbrek yetmezliğinden ayırt etmede yardımcı olabileceğini gösteren bulgular mevcuttur (Azimi, 2017).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Grubu**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne başvuran, 18 yaş üstü 60 hasta (30 piyelonefrit, 30 sistit) gönüllülük esasına dayanarak sözlü ve yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar Sayısı:2024/4829). Proje, Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi komisyonu tarafından desteklendi (Proje No= 24TU18009). Hastalara ait demografik veriler, hastalığın süresi, mevcut semptomlar, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve görüntüleme bulguları kayıt altına alındı.

Kontrol grubu; Necmettin Erbakan Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne başvuran, 18 yaş üstü aktif enfeksiyon kliniği olmayan 28 katılımcı, gönüllülük esasına dayanarak sözlü ve yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

#### **3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

Çalışmaya hastaların dahil edilmeme kriterleri; 18 yaşın altında olmak, altta yatan akut ve kronik böbrek hastalığının bulunması, üriner sistem malignitesi olması ve gebe olmaktır. Kontrol grubunun dahil edilmeme kriterleri; 18 yaşın altında olmak, altta yatan akut ve kronik böbrek hastalığının bulunması, üriner sistem malignitesi olması, gebe olmak ve aktif üriner sistem enfeksiyonunun bulunması şeklinde düzenlenmiştir.

#### **3.3. Verilerin Toplanması**

Hastaların idrar örnekleri "orta akım" tekniği veya üretral kataterden alma yöntemiyle toplandı.

Akut piyelonefrit hastaları, hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne ve Polikliniği'ne başvuran, anamnez (ateş, üşüme titreme, bulantı, kusma ve dizüri) ve fizik muayene bulguları (kostovertebral açı hassasiyeti) ile akut piyelonefriti düşündüren ve bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi ile tanıyı destekleyen radyolojik bulgulara sahip hastalar arasından seçildi.

Akut sistit hastaları, hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran, anamnez (dizüri, sık idrara çıkma, ateş) ve fizik muayene

bulguları (suprapubik hassasiyet) ile akut sistiti düşündüren ve idrar analizi ile akut sistit tanısı doğrulanan hastalar arasından seçildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, semptomları, fizik muayene bulguları ile hastalardan rutin olarak istenen hemogram tetkiki, üre, kreatinin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), CRP, prokalsitonin (PCT), tam idrar tetkiki ve idrar kültür sonuçları kayıt altına alındı.

Ayrıca, rutin tetkikler sırasında alınan serum ve idrar örneklerinden kalprotektin düzeyleri çalışıldı.

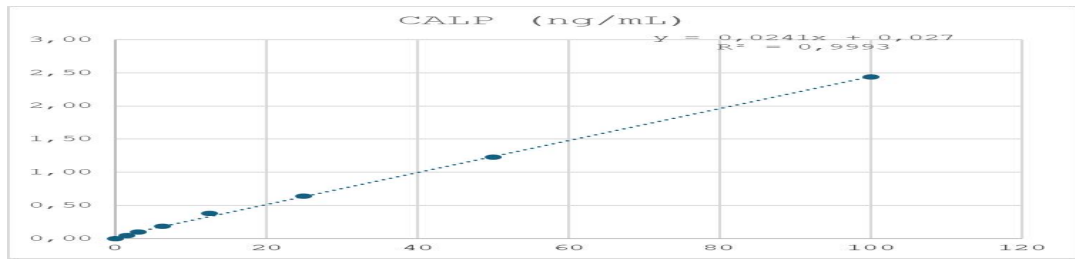
Hastaların serum ve idrar örnekleri, 1000 devirde 20 dakika olacak şekilde santrifüj edildi. Süpernatant kısmı, Eppendorf tüplerine konularak -80 °C buzdolabında saklandı. Serum kalprotektin düzeyleri, sandviç-ELİSA prensibi ile çalışan hassasiyeti 0,94 ng/mL ve tespit aralığı 1,57–100 ng/ mL olan Elabscience® Human Calprotectin ELISA Kit (Katalog no: ABT2395Hu) kullanılarak ölçüldü.

Test prosedürü, üretici talimatına göre gerçekleştirilmiş olup aşağıdaki basamaklardan oluşmaktadır:

1. Her kuyucuğa 100 µL standart veya örnekler, çift kuyuyla test edildi. Plakayı verilen kapakla kapanarak 37°C'de 70 dakika inkübe edildi.
2. Her kuyucuğa 100 µL Biotinlenmiş Tespit Antikoru Çalışma Çözeltisi eklendi. Plaka yeni bir kapakla kapatıldı ve 37°C'de 50 dakika inkübe edildi.
3. Her kuyucukta çözelti çıkarıldı ve yıkama tamponundan 350 µL eklenerek 1 dakika bekletildi ve ardından sıvı emdirerek çıkarıldı. Plaka temiz emici kağıda hafifçe vuruldu ve bu işlem 3 kez tekrar edildi.
4. Bütün kuyucuklara 100 µL HRP Konjugat Çalışma Çözeltisi (Horseradish Peroxidase (HRP) enzimini içeren reaktiftir) eklendi ve plaka yeni kapakla kapatıldı ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
5. Çözelti çıkarıldı ve 3. adımda tarif edilen yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.
6. Her kuyucuğa 100 µL Substrat Reaktif eklendi. Plaka yeni bir kapakla kapatılarak ışık geçirmeyen bir ortamda 37°C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edildi ve mikropłaka okuyucuyu ölçümden 15 dakika önce ısıtıldı.
7. Her kuyucuğa 50 µL Durdurma Çözeltisi eklendi.

8. Her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD) 450 nm dalga boyuna ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu ile ölçüldü.

Sonuçlar hesaplanırken veri analizinde her standart ve örnek için çift kuyucukların ortalama OD değerleri hesaplandı. Bu ortalamalardan sıfır standartın ortalama OD değeri çıkarıldı. Log-log grafik kağıdını kullanarak dört parametrelilik lojistik bir eğri çizildi. X eksenine standart konsantrasyonları, Y eksenine OD değerleri yerleştirildi. Sonuçlar CALP (ng/mL) olacak şekilde düzenlendi.



Şekil 3: İnsan Kalprotektin ELİSA Kiti standardizasyon eğrisi

### 3.4. Verilerin Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 21 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizler için ortanca (1.-3.çeyreklik) verildi. Nominal ve ordinal değişkenler için yüzde (%) ve frekans tabloları verildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı belirlenen sayısal veriler, ikiden fazla bağımsız grupta Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. İki den fazla olan gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark çıkan sonuçların post-hoc analizinde Mann-Whitney U Testi ve Bonferroni testi kullanıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri:  $r = 0,05-0,30$  ise düşük derecede korelasyon,  $r = 0,30-0,40$  ise düşük-orta derecede korelasyon,  $r = 0,40-0,60$  ise orta derecede korelasyon,  $r = 0,60-0,70$  ise iyi derecede korelasyon,  $r = 0,70-0,75$  ise çok iyi derecede korelasyon,  $r = 0,75-1,00$  ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Piyelonefrit, sistit hastaları ve sağlıklı gruptaki katılımcıların cinsiyet, ek hastalık özellikleri, kan kültürü üreme özellikleri, idrar kültürü üreme özellikleri, batin görüntüleme bulguları ve toplam tedavi süreleri Tablo 1’de gösterildi.

**Tablo 1: Piyelonefrit, Sistit ve Sağlıklı Grupta Kategorik Özelliklerin Dağılımı**

	<b>Piyelonefrit</b>	<b>Sistit</b>	<b>Sağlıklı Grup</b>
	<b>% (n)</b>	<b>% (n)</b>	<b>% (n)</b>
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	56,7 (17)	80 (24)	64,3 (18)
Erkek	43,3 (13)	20 (6)	35,7 (10)
<b>Ek Hastalık</b>			
Ek Hastalık Yok	43,3 (13)	70 (21)	92,9 (26)
Metabolik Hastalık*	40 (12)	16,7 (5)	7,1 (2)
Kanser	6,7 (2)	3,3 (1)	
<b>Kan Kültürü</b>			
Üreme Yok	90 (27)	100 (30)	
<i>Enterobacter spp</i>	3,3 (1)		
MDR Klebsiella	3,3 (1)		
ESBL Pozitif <i>E.coli</i>	3,3 (1)		
<b>İdrar Kültürü</b>			
Üreme Yok	43,3 (13)	53,3 (16)	100 (28)
<i>E.coli</i>	43,3 (13)	23,3 (7)	
-ESBL Pozitif <i>E coli</i>	26,7 (8)	10 (3)	
-ESBL Negatif <i>E coli</i>	16,6 (5)	13,3 (4)	
<i>Enterobacter spp.</i>	3,3 (1)	3,3 (1)	
<i>S.agalactia</i>		3,3 (1)	
<i>Enterococcus spp.</i>		10 (3)	
<i>S.epidermidis</i>		3,3 (1)	
<i>Streptococcus spp.</i>		3,3 (1)	
<i>Klebsiella spp</i>	3,3 (1)		
MDR <i>Klebsiella</i>	6,7 (2)		
<b>Toplam Tedavi</b>			
Tedavi Yok			100 (28)
Seftriakson	53,3 (16)	13,4 (4)	
Sefiksim		23,3 (7)	
Levofloksasin		10 (3)	
Fosfomisin		50 (15)	
Nitrofurantoin		3,3 (1)	
Piperasilin-tazobaktam	36,7 (11)		
Meropenem	6,7 (2)		
Meronem ve Kolistin	3,3 (1)		

\*Metabolik hastalık: Hipertansiyon, Diyabet

Araştırmaya katılan 88 hastanın 30'u (%34,1) piyelonefrit hasta grubundan, 30'u (%34,1) sistit hasta grubundan, 28'i (%31,8) sağlıklı gruptan olacak şekilde oluşturuldu.

Piyelonefrit, sistit ve sağlıklı grup bireylerinin cinsiyet dağılımı incelendiğinde, piyelonefrit hastalarının %56,7'sinin (n=17) kadın, %43,3'ünün (n=13) erkek olduğu görüldü. Sistit hastalarında ise bu oran %80 (n=24) kadın ve %20 (n=6) erkek olarak saptandı. Sağlıklı grupta ise %64,3'ü (n=18) kadın ve %35,7'si (n=10) erkek olarak belirlendi.

Piyelonefrit, sistit ve sağlıklı grup bireylerinin ek hastalık durumları incelendiğinde, piyelonefrit hastalarının %43,3'ünün (n=13) herhangi bir ek hastalığa sahip olmadığı, %40'ının metabolik hastalık, %6,7'sinin (n=2) ise üriner sistem dışı kansere sahip olduğu tespit edildi.

Kan kültürü sonuçları değerlendirildiğinde, piyelonefrit grubundaki hastaların %90'ında (n=27) üreme olmadığı tespit edildi. Bununla birlikte, bu gruptaki hastaların %3,3'ünde (n=1) *Enterobacter* spp. %3,3'ünde (n=1) MDR *Klebsiella* spp ve %3,3'ünde (n=1) ESBL-pozitif *E. coli* üremesi saptandı. Sistit grubundaki tüm hastalarda (%100, n=30) kan kültüründe üreme gözlenmedi.

İdrar kültürü sonuçları değerlendirildiğinde, piyelonefrit grubundaki hastaların %43,3'ünde (n=13), sistit grubundaki hastaların %53,3'ünde (n=16) ve sağlıklı gruptaki bireylerin tamamında (%100, n=28) üreme olmadığı tespit edildi.

Piyelonefrit grubunda, *E. coli* üremesi %43,3 (n=13) oranında görüldü. Bunun %26,7'si (n=8) ESBL-pozitif *E. coli* ve %16,6'sı (n=5) ESBL-negatif *E. coli* olarak belirlendi. Sistit grubunda ise *E. coli* üremesi %23,3 (n=7) oranında saptandı; bunların %10'u (n=3) ESBL-pozitif *E. coli*, %13,3'ü (n=4) ESBL-negatif *E. coli* olarak tanımlandı.

Diğer mikroorganizmalar açısından yapılan değerlendirmede; *Enterobacter* spp.'nin piyelonefrit grubunda %3,3 (n=1), sistit grubunda ise %3,3 (n=1) oranında tespit edildiği belirlendi. *Klebsiella* spp. piyelonefrit grubunda %3,3 (n=1) oranında saptanırken, MDR *Klebsiella* spp. %6,7 (n=2) oranında izole edildi. *S. agalactiae*'nin sistit grubunda %3,3 (n=1) oranında bulunduğu, *Enterococcus* spp.'nin %10 (n=3) ve *S. epidermidis*'in ise %3,3 (n=1) oranında sistit grubunda tespit edildiği kaydedildi.

Batın görüntüleme sonuçlarına göre, piyelonefrit grubu hastalarının tamamında (%100, n=30) piyelonefrit bulguları saptandı. Sistit ve sağlıklı gruptaki bireylerde ise görüntüleme bulgularında piyelonefrit bulgusuna rastlanmadı.

Toplam tedavi verilerine göre, sağlıklı gruptaki bireylerin tamamında (%100, n=28) herhangi bir antimikrobiyal tedavi uygulanmadığı tespit edildi. Piyelonefrit ve sistit gruplarında uygulanan tedaviler şu şekilde dağılım gösterdi.

Piyelonefrit grubundaki hastaların tedavi kayıtlarında, %53,3'ünde (n=16) seftriakson, %36,7'sinde (n=11) piperasilin-tazobaktam, %6,7'sinde (n=2) meropenem ve %3,3'ünde (n=1) meropenem-kolistin kombinasyonunun kullanıldığı saptandı.

Sistit grubundaki hastaların tedavi kayıtlarında, %50'sinde (n=15) oral fosfomisin, %23,3'ünde (n=7) sefiksim, %13,4'ünde (n=4) seftriakson, %10'unda (n=3) levofloksasin ve %3,3'ünde (n=1) nitrofurantoin kullanıldığı tespit edildi.

Piyelonefrit, sistit hastaları ve sağlıklı gruptaki katılımcıların yaş, glomeruler filtrasyon hızı (GFR), kreatinin, AST, ALT, CRP, PCT, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemogloblin (HGB), trombosit sayısı ile serum kalprotektin (sCal) ve idrar kalprotektin seviyeleri Tablo 2'de gösterildi.

**Tablo 2: Akut Piyelonefrit, Akut Sistit ve Sağlıklı Gruplar Arasında Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	<b>Piyelonefrit Ortanca (1.- 3.Çeyreklik)</b>	<b>Sistit Ortanca (1.- 3.Çeyreklik)</b>	<b>Sağlıklı Grup Ortanca (1.- 3.Çeyreklik)</b>
<b>Parametreler</b>			
<b>Yaş (yıl)</b>	60,5 (41-75,2)	42,5 (30-71 )	28 (27-31)
<b>GFR (ml/dk)</b>	56,5 (33,5-79,5)	88,1 (72 -106,9)	95 (84,84-104,56)
<b>Kreatinin(mg/dL)</b>	1,01 (0,91-1,77)	0,82 (0,66-1,06)	0,78 (0,69-0,93)
<b>ALT (U/L)</b>	18 (13,3-24)	14,4 (11,6-20,8)	14,80 (10,75-19,47)
<b>AST (U/L)</b>	17,5 (13,7-22)	15,3 (12,9-18,5)	15,55 (12,05-20,62)
<b>CRP (mg/L)</b>	192,5 (115-268,2)	7,56 (3-12,25)	0,66 (0,5-1,97)
<b>PCT (µg/L)</b>	0,55 (0,1-2,35)	0,01 (0-0,05)	0,006 (0,005-0,009)
<b>Lökosit Sayısı (10<sup>3</sup>/µL)</b>	10,99 (8,19-16,21)	7,34 (5,65-9,06)	6,36 (6,07-7,49)
<b>Nötrofil Sayısı (10<sup>3</sup>/µL)</b>	7,85 (5,97-13,8)	4,52 (3,09-6,12)	3,49 (2,98-4,15)
<b>Lenfosit Sayısı (10<sup>3</sup>/µL)</b>	1,41 (0,79-1,94)	1,97 (1,59-2,2)	2,22 (1,99-2,56)
<b>HGB (g /dL)</b>	11,7 (10,5-13,3)	12,9 (12,27-13,55)	14 (13,42-15,27)
<b>Trombosit Sayısı (10<sup>3</sup>/µL)</b>	245 (170,7-291)	267 (218,7-343,5)	264 (217-317)
<b>Antibiyotik Süresi (gün)</b>	12 (10-14 )	2 (1-10)	-
<b>Serum Kalprotektin (ng/mL)</b>	23,28 (21,78-38,74)	23,19 (21,51-24,9)	20,24 (16,64-23,57)
<b>İdrar Kalprotektin (ng/mL)</b>	16,68 (15,97-18,34)	21,73 (18,8-24,77)	17,01 (15,83-22,93)

Piyelonefrit, sistit ve sağlıklı gruptaki bireylerin yaş aralığı incelendiğinde: piyelonefrit grubunda ortanca değeri 60,5 (41-75,2), sistit grubunun ortanca değeri 42,5 (30 -71), sağlıklı grubun ortanca değeri 28 (27-31) şeklinde saptandı.

Piyelonefrit, sistit ve sağlıklı gruptaki kreatinin düzeyleri (mg/dL) incelendiğinde: ortanca değer, piyelonefrit grubunda 1,01 (0,91-1,77), sistit grubunda 0,82 (0,66-1,06) ve sağlıklı grupta ise 0,78 (0,69-0,93) şeklinde tespit edildi.

Piyelonefrit, sistit ve sağlıklı gruptaki CRP düzeyleri (mg/L) değerlendirildiğinde; piyelonefrit grubunda 192,5 (115-268,2), sistit grubunda 7,56 (3-12,25), sağlıklı grupta ise 0,66 (0,5 -1,97) şeklinde bulundu.

Piyelonefrit, sistit ve sağlıklı gruptaki prokalsitonin düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ ) incelendiğinde: piyelonefrit grubunda 0,55 (0,1-2,35), sistit grubunda 0,01 (0-0,005) ve sağlıklı grupta ise 0,006 (0,005-0,009) şeklinde hesaplandı.

Piyelonefrit, sistit ve sağlıklı gruptaki lökosit sayılarının dağılımını incelendiğinde: lökosit sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ ) cinsinden piyelonefrit grubunun ortanca değeri 10,99 (8,19-16,21) ve sistit grubunun ortanca değeri 7,34 (5,65-9,06) ve sağlıklı grupta ise 6,36 (6,07-7,49) şeklinde belirlendi.

Piyelonefrit ve sistit grubundaki antibiyotik kullanma süreleri değerlendirildiğinde: piyelonefrit grubunda ortanca değer 12 (10-14) gün, sistit grubunda ise ortanca değeri 2 (1-10) gün şeklinde sonuçlandı.

Piyelonefrit ve sistit grubundaki serum kalprotektin düzeyleri (ng/mL) incelendiğinde: piyelonefrit grubunun 23,28 (21,78-38,74), sistit grubunun 23,19 (21,51-24,9), normal grubun 20,24 (16,64-23,57) şeklinde tespit edildi.

Piyelonefrit ve sistit grubundaki idrar kalprotektin düzeyleri (ng/mL) incelendiğinde: piyelonefrit grubunda 16,68 (15,97-18,34), sistit grubunda 21,73 (18,80-24,77) ve sağlıklı grupta ise ortanca değeri 17,01 (15,83-22,93) şeklinde tespit edildi.

Piyelonefrit, sistit hastaları ve sağlıklı gruptaki serum kalprotektin seviyelerinin karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3: Piyelonefrit, Sistit ve Sağlıklı Grupta Serum Kalprotektin Seviyelerinin Karşılaştırılması**

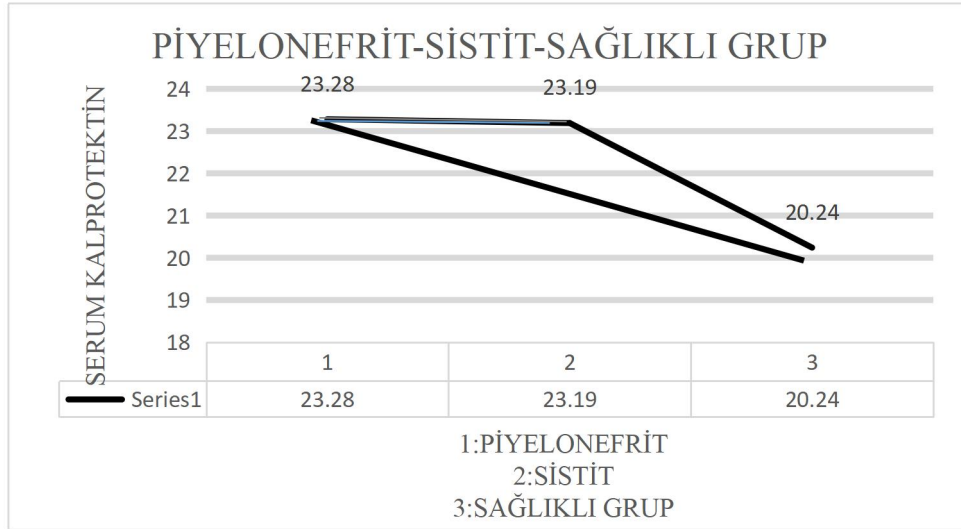
Serum Kalprotektin Seviyeleri (ng/mL)	Piyelonefrit	Sistit	Sağlıklı Grup	P
Ortanca (1.-3.çeyreklik)	23,28 (21,78-38,74)	23,19 (21,51-24,90)	20,24 (16,64-23,57)	<0,001

Kruskall Wallis Testi yapıldı.

Serum kalprotektin seviyeleri (ng/mL) gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu. Bu farkın, sağlıklı grubun [20,24 (16,64-23,57) ng/mL] serum kalprotektin

seviyelerinin; piyelonefrit [23,28 (21,78-38,74) ng/mL] ve sistit [23,19 (21,51-24,90) ng/mL] hastalarına göre daha düşük olmasından kaynaklandığı saptandı.

Piyelonefrit, sistit hastaları ve sağlıklı gruptaki katılımcıların serum kalprotektin seviyelerinin grafiği Şekil 4’te sunulmuştur.



**Şekil.4: Piyelonefrit, Sistit ve Sağlıklı Grupta Serum Kalprotektin Seviyeleri**

\*Grafikte piyelonefrit, sistit hastaları ve sağlıklı gruptaki ortanca değerler verildi.

Piyelonefrit, sistit ve sağlıklı grupta idrar kalprotektin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4’de verilmiştir.

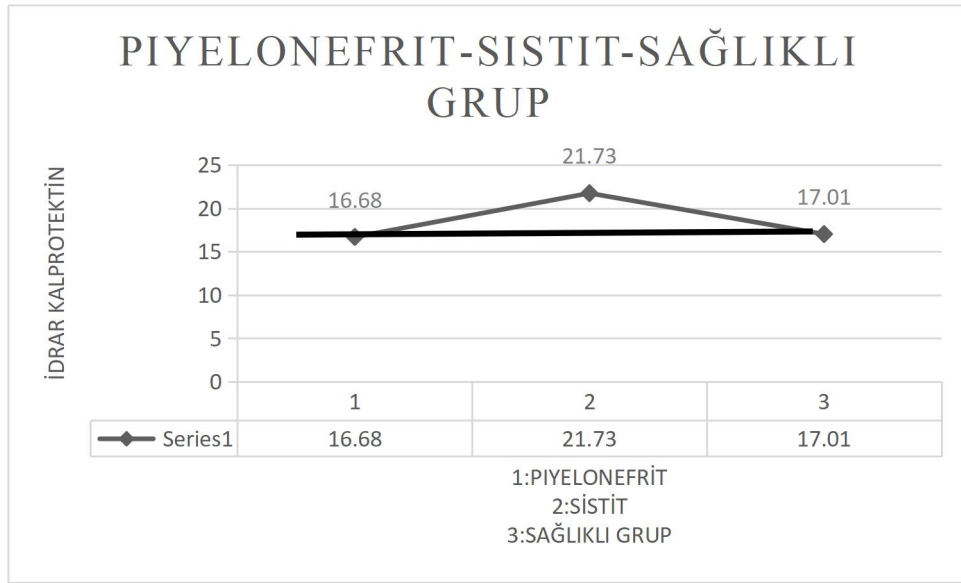
**Tablo 4: Piyelonefrit, Sistit ve Sağlıklı Grupta İdrar Kalprotektin Seviyelerinin Karşılaştırılması**

İdrar Kalprotektin Seviyeleri (ng/mL)	Piyelonefrit	Sistit	Sağlıklı Grup	P
<b>Ortanca (1.-3.çeyreklik)</b>	16,68 (15,97-18,34)	<b>21,73</b> <b>(18,80-24,77)</b>	17,01 (15,83-22,93)	<b>&lt;0,001</b>

Kruskall Wallis Testi yapıldı.

İdrar kalprotektin seviyeleri (ng/mL) gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu. Bu farkın sistit grubunda [21,73 (18,80-24,77) ng/mL] idrar kalprotektin seviyelerinin; piyelonefrit [16,68 (15,97-18,34) ng/mL] ve sağlıklı [17,01 (15,83-22,93) ng/mL] gruplara göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı.

Piyelonefrit, sistit hastaları ve sağlıklı gruptaki katılımcıların idrar kalprotektin seviyelerinin grafiği Şekil 5’te sunulmuştur.



**Şekil.5: Piyelonefrit, Sistit ve Sağlıklı Grupta İdrar Kalprotektin Seviyeleri**

\*Grafikte piyelonefrit, sistit hastaları ve sağlıklı gruptaki ortanca değerler verildi.

Serum ve idrar kalprotektin seviyelerinin lökosit, CRP, prokalsitonin seviyeleri ile karşılaştırılması Tablo 5’te gösterilmiştir.

**Tablo 5: Serum/ İdrar Kalprotektin Seviyelerinin Lökosit, CRP ve Prokalsitonin Seviyeleri ile Karşılaştırılması**

		Lökosit Sayısı	CRP	Prokalsitonin	Serum Kalprotektin	İdrar Kalprotektin
<b>Serum Kalprotektin</b>	r	0,097	<b>0,417</b>	<b>0,356</b>	-	0,056
	p	0,370	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	-	0,607
<b>İdrar Kalprotektin</b>	r	<b>0,237</b>	0,124	0,095	0,056	-
	p	<b>0,026</b>	0,248	0,378	0,607	-

Spearman Korelasyon Testi yapıldı.

Serum kalprotektin seviyeleri ile lökosit sayısı, CRP, prokalsitonin ve idrar kalprotektin seviyeleri ile arasında korelasyon incelendiğinde: CRP seviyeleri ile pozitif yönlü  $r=0,417$  orta derecede anlamlı korelasyon saptandı ( $p<0,001$ ). Serum kalprotektin seviyeleri ile prokalsitonin seviyeleri arası korelasyona baktığımızda prokalsitonin ile pozitif yönlü  $r=0,356$  düşük-orta derecede anlamlı korelasyon bulundu ( $p=0,001$ ). Serum

kalprotektin seviyeleri ile idrar kalprotektin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p =0,607).

İdrar kalprotektin seviyeleri ile lökosit, CRP, prokalsitonin ve serum kalprotektin seviyeleri ile korelasyonuna baktığımızda, lökosit seviyeleri ile negatif yönlü  $r=0,237$  düşük derecede korelasyon saptandı (p=0,026).

Piyelonefrit, sistit ve sağlıklı gruptaki hastaların akut faz reaktanlarının karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6: Piyelonefrit, Sistit ve Sağlıklı Gruptaki Bireylerin CRP, Prokalsitonin (PCT), Lökosit, Nötrofil ve Lenfosit Seviyelerinin Karşılaştırılması**

Parametreler	Piyelonefrit <sup>1</sup>	Sistit <sup>2</sup>	Sağlıklı Grup <sup>3</sup>	P	Post-Hoc
<b>CRP Seviyesi(mg/L)</b>					
Ortanca (1.-3. çeyreklik)	192,50 (115,00-268,20)	7,56 (3,00-12,25)	0,66 (0,50-1,97)	<b>&lt;0,001</b>	<b>1-2 2-3 1-3</b>
<b>PCT Seviyesi(µg/L)</b>					
Ortanca (1.-3. çeyreklik)	0,550 (0,100-2,350)	0,010 (0,000-0,050)	0,006 (0,005-0,009)	<b>&lt;0,001</b>	<b>1-2 2-3 1-3</b>
<b>Lökosit Sayısı(10<sup>3</sup>/µL)</b>					
Ortanca (1.-3. çeyreklik)	10,99 (8,19-16,21)	7,34 (5,65-9,06)	6,36 (6,07-7,49)	<b>&lt;0,001</b>	<b>1-2 2-3 1-3</b>
<b>Nötrofil Sayısı(10<sup>3</sup>/µL)</b>					
Ortanca (1.-3. çeyreklik)	7,85 (5,97-13,80)	4,52 (3,09-6,12)	3,49 (2,98-4,15)	<b>&lt;0,001</b>	<b>1-2 2-3 1-3</b>
<b>Lenfosit Sayısı(10<sup>3</sup>/µL)</b>					
Ortanca (1.-3. çeyreklik)	1,41 (0,79-1,94)	1,97 (1,59-2,20)	2,22 (1,99-2,56)	<b>&lt;0,001</b>	<b>1-2 2-3 1-3</b>

Kruskall Wallis Testi yapıldı.

Piyelonefrit ve sistit hastaları ile sağlıklı gruptaki bireylerin CRP düzeyleri (mg/L) karşılaştırıldığında; piyelonefrit grubunda (ortanca: 192,50 mg/L) anlamlı şekilde yüksek olup, sistit grubunda (ortanca: 7,56 mg/L) orta düzeyde, sağlıklı grupta ise (ortanca: 0,66 mg/L) oldukça düşük bulunmuştur (p < 0,001). Yapılan post-hoc analizlerde üç grup arasında anlamlı fark olduğu belirlendi (1-2, 2-3, 1-3).

Piyelonefrit ve sistit hastaları ile sağlıklı gruptaki bireylerin prokalsitonin seviyeleri ( $\mu\text{g/L}$ ) karşılaştırıldığında; piyelonefrit grubunda (ortanca:  $0,550 \mu\text{g/L}$ ) sistit grubuna (ortanca:  $0,010 \mu\text{g/L}$ ) ve sağlıklı kontrol grubuna (ortanca:  $0,006 \mu\text{g/L}$ ) kıyasla anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p < 0,001$ ). Yapılan post-hoc analizlerde, piyelonefrit ve sistit grupları arasında ve piyelonefrit ile sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi.

Piyelonefrit ve sistit hastaları ile sağlıklı gruptaki bireylerin lökosit seviyeleri ( $10^3/\mu\text{L}$ ) karşılaştırıldığında; piyelonefrit grubunda (ortanca:  $10,99 10^3/\mu\text{L}$ ), sistit grubuna (ortanca:  $7,34 10^3/\mu\text{L}$ ) ve sağlıklı gruba (ortanca:  $6,36 10^3/\mu\text{L}$ ) kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Post-hoc analizlerde piyelonefrit ve sistit grupları arasında ve piyelonefrit ile sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık görüldü.

Piyelonefrit ve sistit hastaları ile sağlıklı gruptaki bireylerin nötrofil seviyeleri ( $10^3/\mu\text{L}$ ) karşılaştırıldığında; piyelonefrit grubunda (ortanca:  $10,99 10^3/\mu\text{L}$ ), sistit grubuna (ortanca:  $7,34 10^3/\mu\text{L}$ ) ve sağlıklı gruba (ortanca:  $6,36 10^3/\mu\text{L}$ ) kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Post-hoc analizlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı.

Piyelonefrit ve sistit hastaları ile sağlıklı gruptaki bireylerin lenfosit seviyeleri ( $10^3/\mu\text{L}$ ) karşılaştırıldığında; piyelonefrit grubunda (ortanca:  $1,41 10^3/\mu\text{L}$ ) en düşük değere sahipken, sistit grubunda (ortanca:  $1,97 10^3/\mu\text{L}$ ) ve sağlıklı grupta (ortanca:  $2,22 10^3/\mu\text{L}$ ) daha yüksek bulundu. Lenfosit düzeyleri açısından da gruplar arası fark anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ).

## 5.TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), her yaş grubunda enfeksiyon kaynaklı acil servis ve poliklinik başvurularının en sık nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. ÜSE tanısında doğru bir anamnez alınması ve ayrıntılı bir fizik muayene yapılması büyük önem taşımaktadır.

Üriner sistem enfeksiyonlarının tanısında bir diğer kritik nokta, üst üriner sistem enfeksiyonları ile alt üriner sistem enfeksiyonlarının ayırıcı tanısının hızlı ve doğru bir şekilde yapılmasıdır. Ancak, klinik belirtiler ve inflamatuvar biyobelirteçler, üst üriner sistem enfeksiyonu olan piyelonefriti, alt üriner sistem enfeksiyonu olan sistitten kesin bir şekilde ayırmada yeterli duyarlılık ve özgüllüğü sağlayamamaktadır. Bu durum, enfeksiyonun doğru sınıflandırılmasını ve uygun tedavi stratejisinin zamanında başlatılmasını güçleştirmektedir.

Bu çalışmada, ÜSE tanı ve tedavi süreçlerinde kullanılan biyokimyasal parametreler ile idrar analizine ek olarak, üst ve alt üriner sistem enfeksiyonlarının hızlı bir şekilde ayırımını sağlayabilecek serum ve idrar kalprotektin düzeyleri değerlendirildi.

Chung ve arkadaşlarının (2014) yaptığı çalışmada, akut piyelonefrit tanısıyla takip edilen hastaların büyük çoğunluğunu kadınların oluşturduğu bildirilmiştir (Chung, 2014). Benzer şekilde, çalışmamızda da kadın cinsiyet, piyelonefrit grubunda %56,7 (n=17) oranında, sistit grubunda ise %80 (n=24) oranında yer alarak her iki grupta da baskın cinsiyet olarak tespit edilmiştir.

Chung ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında, piyelonefrit hastalarında idrar kültüründe en sık izole edilen mikroorganizma *E. coli* olarak bildirilmiştir (Chung et al., 2014). Karakeçili ve arkadaşlarının (2010) çalışmasında, piyelonefrit hastalarında idrar kültüründe en sık izole edilen mikroorganizma %62,6 oranında *E.coli* olarak bildirilmiş olup, bu bakterilerin %20'si ESBL pozitif *E. coli* olarak tespit edilmiştir (Karakeçili, 2010). Çalışmamızda ise %43,3 oranında *E. coli* izole edilmiş olup, bunların %61,5'inin ESBL pozitif olarak belirlenmiştir

Karakeçili ve arkadaşlarının çalışmasında (2010), piyelonefrit hastalarında kan kültürü pozitiflik oranı %23, Taşbakan ve arkadaşlarının çalışmasında (2011), piyelonefrit hastalarında kan kültürü pozitiflik oranı %20,6 olarak bildirilmiştir (Taşbakan,

2011 ;Karakeçili, 2010). Çalışmamızda ise pyelonefrit hastalarında kan kültür pozitiflik oranı %10 olarak tespit edilmiştir.

Taşbakan ve arkadaşlarının (2011) yaptığı çalışmada, piyelonefrit tanılı hastaların %29'unda idrar kültüründe üreme saptanmazken, çalışmamızda bu oran %43,3 olarak bulunmuştur. Kültürde üreme saptanan hastalarda, Taşbakan ve arkadaşlarının çalışmasında %77 oranında *E. coli* izole edilmiştir (Taşbakan Et Al., 2011). Çalışmamızda kültürde üreme saptanan hastaların %76'sında *E.coli* üremesi gözlenmiştir.

Tedaviye yönelik olarak, Karakeçili ve arkadaşlarının (2010) çalışmasında olguların %63,1'inde seftriakson, %23,7'sinde ise karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanıldığı rapor edilmiştir (Karakeçili et al., 2010). Çalışmamızda ise piyelonefrit hastalarında tedavi amaçlı olarak %53,3 oranında seftriakson, %36,7 oranında piperasilin-tazobaktam ve %6,7 oranında karbapenem grubu antibiyotikler kullanılmıştır.

Önceki çalışmalarda, bakteriyel enfeksiyon tanısında CRP, prokalsitonin ve WBC gibi laboratuvar parametreleri yaygın olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalara ek olarak, enfeksiyon ayırımında serumda çeşitli biyobelirteçler de incelenmiş ve literatüre bu alanda yeni biyobelirteçlerin kazandırıldığı tespit edilmiştir. Kalprotektin de bu biyobelirteçlerden biridir. Biz de bu çalışmamızda, serum kalprotektin düzeylerini değerlendirerek, bakteriyel enfeksiyon tanısında klinisyenlere tanısız süreçte kolaylık sağlamasını öngördük.

Bartáková ve arkadaşlarının (2019) 106 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, bakteriyel sepsis hastalarında, viral enfeksiyonlu hastalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında kalprotektin serum seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Bartáková et al., 2019). Benzer şekilde Johnson (2017) ve arkadaşlarının 110 yoğun bakım hastasını içeren çalışmasında, serum kalprotektinin bakteriyel enfeksiyonların erken dönemde tespiti için etkili bir biyobelirteç olduğu belirlenmiştir. Çalışmada kalprotektinin, enfeksiyonu erken tahmin edici özelliklerinin WBC ve PCT'ye kıyasla daha üstün olduğu saptanmıştır, bu da kalprotektinin yoğun bakım hastalarında bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında önemli bir potansiyel taşıdığını göstermektedir (Jonsson et al., 2017). Bu çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda ÜSE olan hastalarda, sağlıklı gruba göre serum kalprotektin seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu farkın sağlıklı grubun serum kalprotektin seviyelerinin, piyelonefrit ve sistit hastalarına göre daha düşük olmasından kaynaklandığı saptanmıştır.

Bu veriler, serum kalprotektinin bakteriyel enfeksiyon tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

İdrar kalprotektin düzeyi ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olup, bu alandaki çalışmalar arasında Heller ve arkadaşlarının (2011) gerçekleştirdiği bir çalışma dikkat çekmektedir. Bu çalışmada, idrar kalprotektinin akut böbrek hasarının tespitinde kullanılabilceği gösterilmiş ve renal kaynaklı akut böbrek hasarı durumlarında da (örneğin, piyelonefrit ve lupus nefriti) idrar kalprotektinin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Heller et al., 2011). Ayrıca, Basiratnia ve arkadaşlarının (2017) 408 hasta üzerinde gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada, yükselmiş idrar kalprotektin seviyelerinin intrinsik kaynaklı akut böbrek yetmezliği ile güçlü bir ilişki gösterdiği ortaya konmuştur (Basiratnia et al., 2017). Bu veriler, idrarda bakılan kalprotektin düzeylerinin renal patolojilerin tanısında önemli bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

İdrar kalprotektinin, ÜSE tanısında kullanılabilceğini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Waldecker ve arkadaşlarının (2024) 162 hastayı kapsayan çalışmalarında, piyüri ile idrar kalprotektin arasındaki korelasyon değerlendirilmiş ve idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda, enfeksiyonu olmayanlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek idrar kalprotektin düzeyleri saptanmıştır (Waldecker-Gall et al., 2024).

Przekora ve arkadaşlarının (2024), ateş şikayeti ile başvuran 67 çocuk hastayı içeren çalışmalarında, idrar kalprotektinin, febril seyirli üriner sistem enfeksiyonlarında, diğer nedenlere bağlı ateşi olan çocuklara ve sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (Przekora et al., 2024). Middelkoop ve arkadaşlarının(2024) acil servise başvuran ÜSE olan hastalarda idrar biyobelirteçlerini (IL-8, Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), Kalprotektin) inceledikleri çalışmalarında, idrar biyobelirteçlerinin sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak idrar tahlili ve otomatik idrar analizi ile karşılaştırıldığında ek bir tanısal değer sağlamadığı belirtilmiştir (Middelkoop et al., 2024). Bu çalışmalar, idrar kalprotektin seviyelerinin üriner sistem enfeksiyonu bulunan hastalarda belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda idrar kalprotektin seviyeleri; sistit grubunda, piyelonefrit ve sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgular, idrar kalprotektin seviyelerinin alt ÜSE tanısında faydalı bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

Literatürde, üst ve alt üriner sistem enfeksiyonlarını ayırt etmeye yönelik yeni biyobelirteç çalışmalarının sınırlı olduğu görülmekte olup, kalprotektin kullanılarak yapılmış bir çalışma bulunmadığından, elde ettiğimiz sonuçlar interlökin temelli çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Örneğin Mahyar (2013) ve arkadaşlarının, 87 üriner sistem enfeksiyonu olan çocuğun katılımıyla gerçekleştirdiği çalışmada, akut piyelonefrit ve akut sistit ayrımında serum interlökin-6 (IL-6) ve serum interlökin-8 (IL-8) seviyeleri ölçülmüştür. IL-6 ve IL-8 düzeyleri ile akut piyelonefrit arasında pozitif anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Mahyar et al., 2013). Çalışmamızda serum kalprotektin seviyeleri, piyelonefrit ve sistit grupları arası karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,188).

Akut piyelonefrit ve akut sistit gruplarındaki serum kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık bulunmaması, bu biyobelirtecin enfeksiyon türleri arasındaki tanısal ayırımı için uygun olmadığını ortaya koymaktadır. Çalışmamızda örneklem sayısının az olmasından dolayı anlamlı farklılık saptanmamış olabilir. Bu durum, serum kalprotektinin klinik kullanımı ve tanısal değerini netleştirmek amacıyla daha geniş kapsamlı ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

İdrarda kalprotektin düzeylerinin enfeksiyon tanısındaki potansiyel rolü önceki araştırmalarda ele alınmış olsa da, bu biyobelirtecin üst ve alt üriner sistem enfeksiyonlarını ayırt etme konusundaki tanısal değerine yönelik spesifik bir değerlendirme yapan az sayıda çalışma mevcuttur. Bu bağlamda, çalışmamız, idrar kalprotektin seviyelerinin akut piyelonefrit ve akut sistit ayrımında kullanılabilirliğini inceleyen ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre, idrar kalprotektin seviyelerinin sistit grubunda daha yüksek saptanması, idrar biyobelirteçlerinin lokalize enfeksiyonlarda daha yüksek saptanmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, sistit ile piyelonefrit ayrımında, idrar kalprotektin düzeylerinin faydalı bir tanısal bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır.

Serum kalprotektin ile diğer akut faz reaktanları arasındaki karşılaştırmaları ele alan çeşitli çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Lenguist ve arkadaşlarının (2024), yoğun bakım hastaları üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, sepsisli hastalarda serum kalprotektin seviyeleri ile CRP arasında orta düzeyde bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (Lengquist et al., 2024). Bu çalışmaya benzer şekilde, çalışmamızda serum kalprotektin seviyeleri ile CRP seviyeleri arasında pozitif yönlü, orta derecede anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Bu bulgular, serum kalprotektinin sistemik inflamasyonu yansıtabileceğini ve CRP gibi akut faz reaktanlarıyla ilişkili bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Lamot ve arkadaşlarının (2022) 138 çocuk hastanın katılımıyla gerçekleştirdiği çalışmada, 3 yaş altı çocuklarda ÜSE tanısı almış hastalar ile kanıtlanmış solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda serum kalprotektin düzeyleri incelenmiştir. Lamot ve arkadaşlarının çalışmasında serum kalprotektin düzeyleri ile PCT arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (Lamot et al., 2022). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda, serum kalprotektin seviyeleri ile prokalsitonin arasında pozitif yönlü düşük-orta derecede anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Aynı zamanda serum kalprotektin seviyeleri ile lökosit seviyeleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

İdrar kalprotektin seviyelerinin lökosit, CRP, prokalsitonin ve serum kalprotektin seviyeleri ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde, lökosit seviyeleri ile negatif yönlü, düşük derecede anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Ancak serum kalprotektin ile idrar kalprotektin arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu, serum kalprotektin seviyesinin daha çok sistemik inflamasyonun göstergesi olduğunu, idrar kalprotektin seviyesinin ise lokal inflamasyonu yansıttığını düşündürmektedir. Bu iki belirteç arasında anlamlı bir korelasyon olmaması, sistemik ve lokal inflamasyonun birbirinden farklı biyolojik süreçler ve mekanizmalarla düzenlenmesinden kaynaklanmış olabilir. Bir başka neden ise, kalprotektinin sistemik dolaşımdan salınması ile üriner sistemde lokal olarak salınmasının farklı yollarla gerçekleşmesi olabilir. Bu sonuçlar, serum ve idrar kalprotektinin enfeksiyon tanısında birbirinden bağımsız kullanılabilmesi ve farklı klinik durumlarda örneğin akut piyelonefrit ve akut sistit gibi hastalıklarda ayrı ayrı değerlendirilmesinin daha doğru sonuç verebileceğini göstermektedir.

Literatürde, alt ve üst üriner sistem enfeksiyonlarının ayırımında CRP, WBC ve PCT gibi akut faz reaktanlarının kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Sheu ve arkadaşlarının (2006), 78 pediatrik hasta üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, sistemik inflamatuvar belirteçlerin (ateş, CRP ve WBC), akut piyelonefritli çocuklarda alt üriner sistem enfeksiyonu olanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Sheu et al., 2006). Gürgöze ve arkadaşlarının (2005), 76 çocuk hasta üzerinde yaptığı çalışmada, akut piyelonefrit grubunda ortalama WBC ve nötrofil sayılarının yanı sıra CRP ve prokalsitonin düzeylerinin sistit grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Gürgöze et al., 2005). Bu çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda, CRP

seviyeleri; piyelonefrit grubunda, sistit ve sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca piyelonefrit grubunda lökosit sayıları ve nötrofil sayıları, sistit grubuna ve sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda ek olarak, lenfosit sayısının akut piyelonefrit grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir.

Benador ve çalışma arkadaşlarının (1998), 80 hasta üzerinde gerçekleştirdiği araştırmada, akut piyelonefrit ve akut sistit ayırımında prokalsitonin düzeylerinin kullanımının avantaj sağladığı ortaya konulmuştur. Araştırmada, piyelonefrit tanısı alan hastalarda prokalsitonin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Benador et al., 1998). Smolkin ve arkadaşlarının (2002), 64 çocuk hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, piyelonefrit sistit ayırımında CRP'nin duyarlılığı %100, ancak özgüllüğü %18,5 olarak saptanırken, prokalsitonin için bu oranlar sırasıyla %94,1 ve %89,7 olarak bulunmuştur (Smolkin, 2002). Bu çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda piyelonefrit grubundaki prokalsitonin seviyeleri, sistit grubundaki ve sağlıklı gruptaki değerlere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler, CRP ve lökosit sayısının, prokalsitonin ile birlikte akut piyelonefrit ile akut sistit ayırımında etkili bir şekilde kullanılabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, örneklem sayısının az olması, sağlıklı grubun yaş aralığının düşük olması, çalışmanın tek merkezli olarak gerçekleştirilmesi ve hasta gruplarında enfeksiyonun başlangıç döneminde yalnızca tek bir seferlik veri toplanmış olması yer almaktadır. Bu durum, biyobelirtecini dinamiklerini anlamak ve klinik sonuçlarla ilişkisini daha iyi değerlendirmek açısından bir eksiklik oluşturmuştur.

Ayrıca sağlıklı grup için belirlenen yaş aralığının, piyelonefrit ve sistit gruplarına göre daha düşük olması, sonuçların karşılaştırılabilirliğini etkileyebilecek önemli bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Bu kısıtlılıklar, elde edilen verilerin genelleştirilebilirliğini ve sonuçların daha geniş popülasyonlarda uygulanabilirliğini sınırlamaktadır.

## 6.SONUÇ

Çalışmamızda, üriner sistem enfeksiyonu olan hastaların serum kalprotektin düzeylerinin, sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler, serum kalprotektinin bakteriyel enfeksiyon tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak, piyelonefrit ve sistit gruplarının serum kalprotektin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu durum, örneklem büyüklüğümüzün sınırlı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Dolayısıyla, daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızda, idrar kalprotektin seviyelerinin sistit grubunda, piyelonefrit ve sağlıklı gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, idrar kalprotektin düzeylerinin, piyelonefrit ve sistit ayırımında klinisyenlere tanısal süreçte kolaylık sağlayabilecek potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini öngörmektedir.

Çalışmamızda,.serum kalprotektin seviyeleri ile CRP seviyeleri arasında pozitif yönlü ve orta derecede anlamlı bir korelasyon ( $r=0,417$ ,  $p<0,001$ ) saptanmıştır. Bu bulgu, serum kalprotektinin sistemik inflamasyonu yansıtabileceğini ve CRP gibi akut faz reaktanlarıyla ilişkili bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Serum kalprotektin seviyeleri ile prokalsitonin seviyeleri arasında ise pozitif yönlü ve düşük-orta derecede anlamlı bir korelasyon ( $r=0,356$ ,  $p=0,001$ ) bulunmuştur. Bakteriyel enfeksiyonlarda, serum kalprotektinin prokalsitoninle birlikte kullanılmasının bakteriyel enfeksiyonun ciddiyetini belirlemede yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Serum kalprotektin ile idrar kalprotektin arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu, serum kalprotektin seviyesinin daha çok sistemik inflamasyonun göstergesi olduğunu, idrar kalprotektin seviyesinin ise lokal inflamasyonu yansıttığını düşündürmektedir.

Bu çalışma, kalprotektinin ÜSE tanısında ve alt-üst üriner sistem enfeksiyonlarının ayırımında tanısal sürece katkı sağlayabilecek potansiyel bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymakta ve gelecekte yapılacak araştırmalara yol gösterici nitelikte bulgular sunmaktadır.

## 7.KAYNAKÇA

- A.Schlager, T. Urinary tract infections in infants and children. *Am Soc Microbiol.* 2016;7.
- Asadi Karam MR, Habibi M, Bouzari S. Urinary tract infection: pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol Immunol.* 2019;108:56-67.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515-18.
- Azimi A. Could "calprotectin" and "endocan" serve as "troponin of nephrologists"? *Med Hypotheses.* 2017;99:29-34.
- Bartáková E, Štefan M, Stráníková A, Pospíšilová L, Arientová S, Beran O, et al. Calprotectin and calgranulin C serum levels in bacterial sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93(3):219-26.
- Basiratnia M, Kosimov M, Farhadi P, Azimi A, Hooman N. Urinary calprotectin as a marker to distinguish functional and structural acute kidney injury in pediatric population. *Iran J Pediatr.* 2017;27(5):e9727.
- Belyayeva M, Leslie SW, Jeong JM. Acute pyelonephritis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
- Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics.* 1998;102(6):1422-25.
- Benson M, Jodal U, Agace W, Hellström M, Mårild S, Rosberg S, et al. Interleukin (IL)-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis.* 1996;174(5):1080-84.
- Bilsen MP, Treep MM, Aantjes MJ, Van Andel E, Stalenhoef JE, Van Nieuwkoop C, et al. Diagnostic accuracy of urine biomarkers for urinary tract infection in older women: a case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(2):216-22.
- Carnazzo V, Redi S, Basile V, Natali P, Gulli F, Equitani F, et al. Calprotectin: two sides of the same coin. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(1):26-33.
- Christian MT, McColl JH, Mackenzie JR, Beattie TJ. Risk assessment of renal cortical scarring with urinary tract infection by clinical features and ultrasonography. *Arch Dis Child.* 2000;82(5):376-80.
- Chuang L, Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infection. *J Infect Chemother.* 2021;27(10):1400-06.
- Chung VY, Tai CK, Fan CW, Tang CN. Severe acute pyelonephritis: a review of clinical outcome and risk factors for mortality. *Hong Kong Med J.* 2014;20(4):285-89.
- Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999;17(6):1019-25.
- Colgan R, Keating K, Dougouih M. Survey of symptom burden in women with uncomplicated urinary tract infections. *Clin Drug Investig.* 2004;24(1):55-60.
- Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics.* 1999;103(4):843-52.
- Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis.* 2007;45(3):273-80. *Clin Infect Dis*, 45(3), 273-280.
- Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *Eur J Biochem.* 1983;134(1):1-6.

- Ebrahimzadeh T, Basu U, Lutz KC, Gadhvi J, Komarovskiy JV, Li Q, et al. Inflammatory markers for improved recurrent UTI diagnosis in postmenopausal women. *Life Sci Alliance*. 2024;7(4)
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 1A:5s-13s
- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1-13.
- Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr*. 2016;4.
- Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41(1):56-66
- Görgen Ö. Genel bir bakış: çocukluk çağı idrar yolları enfeksiyonu. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*. 2016;11(2):50-64.
- Gürgöze MK, Akarsu S, Yılmaz E, Gödekmerdan A, Akça Z, Ciftçi I, et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(10):1445-48.
- Helbert MJ, Dauwe SE, De Broe ME. Flow cytometric immunodissection of the human distal tubule and cortical collecting duct system. *Kidney Int*. 2001;59(2):554-64
- Heller F, Frischmann S, Grünbaum M, Zidek W, Westhoff TH. Urinary calprotectin and the distinction between prerenal and intrinsic acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2347-55.
- Hertz MA, Johansen IS, Rosenvinge FS, Brasen CL, Andersen ES, Heltborg A, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin, soluble urokinase-type plasminogen activator receptors, and C-reactive protein in diagnosing urinary tract infections in the emergency department—a diagnostic accuracy study. *J Clin Med*. 2024;13(6):1776.
- Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol*. 1997;50(3):113-23.
- Johnson JR, Russo TA. Acute pyelonephritis in adults. *N Engl J Med*. 2018;378(1):48-59.
- Jonsson N, Nilsen T, Gille-Johnson P, Bell M, Martling CR, Larsson A, et al. Calprotectin as an early biomarker of bacterial infections in critically ill patients: an exploratory cohort assessment. *Crit Care Resusc*. 2017;19(3):205-13.
- Karakeçili F, Karadağ S, Erbay F, Yılmaz E, Akalın H, Özakın C, et al. Piyelonefrit: 190 olgunun retrospektif analizi. *Klinik Derg*. 2010;23(1):10-14.
- Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin—a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*. 1997;25(6):329-34.
- Kaur R, Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgrad Med J*. 2021;97(1154):803-12.
- Kaya T, Yaylacı S, Nalbant A, Yıldırım İ, Kocayığıt H, Çokluk E, et al. Serum calprotectin as a novel biomarker for severity of COVID-19 disease. *Ir J Med Sci*. 2022;191(1):59-64.
- Kido J, Kido R, Suryono, Kataoka M, Fagerhol MK, Nagata T. Calprotectin release from human neutrophils is induced by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide via the CD-14-Toll-like receptor-nuclear factor kappaB pathway. *J Periodontal Res*. 2003;38(6):557-63.
- Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Ter Riet G. Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections. *Ann Fam Med*. 2013;11(5):442-51
- Kolb-Bachofen V. A review on the biological properties of C-reactive protein. *Immunobiology*. 1991;183(1-2):133-45.

- Krzemień G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Szmigielska A, Karpińska M, Sieniawska M, et al. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infections to age 2. *Med Sci Monit.* 2004;10(11):CR593-97.
- Lala V, Leslie SW, Minter DA. Acute cystitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Lamot M, Miler M, Nikolac Gabaj N, Lamot L, Milošević M, Harjaček M, et al. Serum calprotectin is a valid biomarker in distinction of bacterial urinary tract infection from viral respiratory illness in children under 3 years of age. *Front Pediatr.* 2022;10:768260.
- Lengquist M, Sundén-Cullberg V, Hyllner S, Koozi H, Larsson A, Mellhammar L, et al. Calprotectin as a sepsis diagnostic marker in critical care: a retrospective observational study. *medRxiv.* 2024.
- Lichtenberger P, Hooton TM. Complicated urinary tract infections. *Curr Infect Dis Rep.* 2008;10(6):499-504.
- Luxton R, Kiely J, Drake M. Interleukins in urine and blood as markers of infection and as risk factors for systemic conditions. *Eur Urol Focus.* 2024;10(5):706-09.
- Mahyar A, Ayazi P, Maleki MR, Daneshi-Kohan MM, Sarokhani HR, Hashemi HJ, et al. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of acute pyelonephritis in children. *Korean J Pediatr.* 2013;56(5):218-23.
- Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin J. Urinary tract infections. In: Bennett JE, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 962-91.
- Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clin Chim Acta.* 2017;471:286-91.
- McCormick MM, Rahimi F, Bobryshev YV, Gaus K, Zreiqat H, Cai H, et al. S100A8 and S100A9 in human arterial wall. Implications for atherogenesis. *J Biol Chem.* 2005;280(50):41521-29.
- Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R, Bredle D, et al. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2002;28(8):1094-1102.
- Middelkoop SJM, Keekstra R, Van Pelt LJ, Kampinga GA, Kobold ACM, Ter Maaten JC, et al. Plasma procalcitonin and urine interleukin-8, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and calprotectin in the diagnostic process of a urinary tract infection at the emergency department. *Int J Infect Dis.* 2024;149:107257.
- Nakatani Y, Yamazaki M, Chazin WJ, Yui S. Regulation of S100A8/A9 (calprotectin) binding to tumor cells by zinc ion and its implication for apoptosis-inducing activity. *Mediators Inflamm.* 2005;2005(5):280-92.
- Nicolle LE. Epidemiology of urinary tract infections. *Clin Microbiol Newsl.* 2002;24(18):135-40.
- Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7(8):430-41.
- Nilsen T, Sundström J, Lind L, Larsson A. Serum calprotectin levels in elderly males and females without bacterial or viral infections. *Clin Biochem.* 2014;47(12):1065-68..
- Oberhoffer M, Vogelsang H, Meier-Hellman A, Jäger L, Reinhart K. Anti-katacalcin-antibody-reaction in different types of human leukocytes indicates procalcitonin content. *Shock.* 1997;7:123.
- Olin SJ, Bartges JW. Urinary tract infections: treatment/comparative therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2015;45(4):721-46.
- Pillay SN, Asplin JR, Coe FL. Evidence that calgranulin is produced by kidney cells and is an inhibitor of calcium oxalate crystallization. *Am J Physiol.* 1998;275(2):F255-61.

- Przekora J, Synowiec A, Kubiak JZ, Gościńska A, Kalicki B, Jobs K. Assessment of urine calprotectin and YKL-40 levels in urinary tract infection diagnosis in children under 2 years of age. *Sci Rep.* 2024;14(1):28695.
- Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician.* 2005;71(5):933-42.
- Raue F, Blind E, Grauer A. PDN-21 (katalcalcin) and chromogranin A: tumor markers for medullary thyroid carcinoma. *Henry Ford Hosp Med J.* 1992;40(3-4):296-98.
- Rubin NET, T-R RS, CRH. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner BM, editor. *Urinary Tract Infection, Pyelonephritis, and Reflux Sheu* JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, et al. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine.* 2006;36(5-6):276-82.
- Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(6):409-12.
- Stríz I, Trebichavský I. Calprotectin—a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res.* 2004;53(3):245-53.
- Sussman M, Gally DL. The biology of cystitis: host and bacterial factors. *Annu Rev Med.* 1999;50:149-58.
- Taşbakan MI, Şenol Ş, Şimşir A, Pullukçu H, Kahraman H, Sipahi OR, et al. Akut piyelonefritli 133 hastanın değerlendirilmesi. *Ankem Derg.* 2011;25(3):157-63
- Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, Van Zoelen MA, et al. MRP8 and MRP14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med.* 2007;13(9):1042-49
- Waldecker-Gall S, Waldecker CB, Babel N, Baraliakos X, Seibert F, Westhoff TH. Urinary calprotectin as a diagnostic tool for detecting significant bacteriuria. *Sci Rep.* 2024;14(1):12230.
- Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infect Dis Soc Am.* 1999;Clin Infect Dis. 29(4):745-58.
- Zelikovic I, Adelman RD, Nancarrow PA. Urinary tract infections in children. An update. *West J Med.* 1992;157(5):554-61.