

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ
SONUÇ RAPORU

Proje Başlığı

Akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası plazma 'Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)' düzeylerinin karşılaştırılması

Proje Yürütücüsünün İsmi

Doç. Dr. Onur POLAT

Yardımcı Araştırmacıların İsmi

Uzm. Dr. Müge Günalp ENEYLİ

Dr. Behnan GÜLÜNAY

Proje Numarası

13L3330009

Başlama Tarihi

09.04.2013

Bitiş Tarihi

09.04.2014

Rapor Tarihi

20.06.2014

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Ankara - " 2014 "

I. Projenin Türkçe ve İngilizce Adı ve Özetleri :

Akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası plazma ‘neutrophil gelatinase associated lipocalin (ngal)’ düzeylerinin karşılaştırılması

Comparison of levels of plasma ‘neutrophil gelatinase associated lipocalin’ before and after the treatment of patients with acute uncomplicated lower urinary tract infections

ÖZET

İdrar yolu enfeksiyonu acil servislerde karşılaşılan sık enfeksiyonlardan birisidir. İdrar yolu enfeksiyonunun erken tanısı önemlidir, çünkü yanlış veya gecikmiş tanı idrar yolu enfeksiyonu tedavisinin yetersiz olmasına neden olacaktır. Günlük pratikte idrar yolu enfeksiyonu tanısı idrar analizi ile konmaktadır ve tedaviye karar verilmektedir. İdrar analizinde bakılan piüri, pozitif lökosit esteraz ve nitrit testlerinin idrar yolu enfeksiyonunu tanımlamada bazı kısıtlılıkları vardır. İdrar kültürünün, idrar yolu enfeksiyonu tanısı için altın standart olmasına rağmen pozitif kültür sonucunda bakterinin tanımlanması için 2-3 gün zaman gerekmektedir. Ayrıca acil servislerde idrar örneklerinin toplanmasındaki zorluk, toplanan örneklerin yetersiz olması yanlış tanı konmasına neden olabilmektedir. İdrar örneğinin kontamine olması bir diğer problemdir ve yalancı pozitif tanı konmasına ve gereksiz tedavi yapılmasına neden olur.

Bu nedenlerden dolayı, acil servislerde idrar yolu enfeksiyonlarının erken ampirik antibiyotik tedavisinin başlanmasında klinisyenlere yardımcı olacak hızlı, spesifik ve sensitif bir laboratuvar tanı testine gereksinim vardır. Neutrophil gelatinase associated lipocalin, insan nötrofil kaynaklı demir taşıyıcı bir proteindir ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı olan immün cevabın oluşmasında önemli role sahiptir. Literatürde idrar yolu enfeksiyonlarında NGAL düzeylerinin arttığı gözlemlendiği çalışmalar mevcuttur. Biz çalışmamızda, akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda serum NGAL'nin tanısal değerinin olmadığı sonucuna vardık.

SUMMARY

Urinary tract infection is one of the most common bacterial infections in emergency department. Early diagnosis and treatment of urinary tract infection is important, because missed or delayed diagnosis of urinary tract infection may result in the failure of appropriate treatment. In daily practice, urinalysis is commonly used to diagnose urinary tract infection and to decide whether to start treatment. As indicators of urinary tract infection, pyuria and positive nitrite test in urinalysis have some limitations. Although urine culture is the gold Standard for diagnosing urinary tract infection, positive culture results require 2-3 days to complete identification of the bacteria found. Additionally difficulty in specimen collection and interpretation of inadequately collected specimens may contribute to its misdiagnosis in emergency department. Contamination of the urine sample is another problem that can cause false - positive results and lead to unnecessary treatment.

Thus, there is a need for a more rapid, specific, and sensitive laboratory diagnostic test to help guide the clinician in the decision of whether to begin empiric antibiotic therapy for urinary tract infection in the emergency departments. Neutrophil gelatinase associated lipocalin, an iron-carrier protein derived from human neutrophils, has an important role in the immune response to bacterial infection. In agreement with the literature, increased NGAL values were observed in urinary tract infections. In our study we have seen that serum NGAL is not diagnostic in patients with acute uncomplicated lower urinary tract infections.

II. Amaç ve Kapsam

NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin), lipocalin ailesinden olan, başlangıçta sadece aktive nötrofillerde bulunduğu inanılan doğal antibakteriyel bir faktördür. Ancak, daha sonraları görülmüştür ki; böbrek tubül hücreleri dahil birçok farklı hücrede çeşitli hasarlanmalara yanıt olarak NGAL üretilmektedir. Bu nedenle NGAL, klinik nefrolojide ve ötesinde umut vaadeden yeni jenerasyon akut böbrek yetmezliği biyobelirteçlerinden biri olabilir (1). Ancak, NGAL molekülünün üriner sistem enfeksiyonlarında da plazma ve idrar düzeylerinin arttığını ortaya koyan çalışmalar vardır (2, 3, 4). İdrar yolu enfeksiyonları acil servislerde sıklıkla karşılaşılan klinik tablolardandır. Hastalar çoğunlukla idrarda yanma şikayeti ile gelirler. Yapılan tam idrar tetkiki ve tam kan sayımı sonrası ampirik antibiyotik tedavisi ile taburcu edilirler. Toplumlar arasında farklı antibiyotik dirençleri gelişmiş olmakla birlikte akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde Nitrofurantoin monohidrat, Trimetoprim-sülfametoksazol, Fosfomisin trometamol, Florokinolonlar ve Beta-laktam antibiyotikler önerilmektedir (5).

Sami Hatipoğlu ve arkadaşlarının üriner enfeksiyonu olan çocuk hastalarla yaptığı bir çalışmada, idrar MMP-9/NGAL kompleks düzeylerinin kontrol grubuna oranla enfeksiyonu olan çocuklarda belirgin oranda yüksek olduğu bulunmuştur (2). An-Sofie C. Decavele ve arkadaşları da üriner sistem enfeksiyonu ve lökositürisi olan hastalarda idrar NGAL düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir (3). NGAL molekülünün ayrıca sepsiste, pelvik inflamatuvar hastalıklarda ve endometriyal kanserlerde de plazma düzeylerinin arttığını ortaya koyan çalışmalar vardır (6, 7, 8). Tsai H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, pelvik inflamatuvar hastalığı olan kadın hastalarda plazma NGAL düzeylerinin enfeksiyonla korele olarak artış gösterdiği ve tedavi sonrasında plazma düzeylerinin düştüğü bulunmuştur (7).

NGAL'nin vücuttaki inflamatuvar süreçlerde plazma düzeylerinin yükselmesi bu molekülün akut faz proteini olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, molekülün akut böbrek yetmezliğindeki tanısal değerinin azalması beraberinde enfeksiyon hastalıklarının tanı ve takibinde önem kazanmasına neden olabilecektir. Bu çalışmada akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarında tedavi öncesi ve sonrası plazma NGAL düzeylerinin ölçülmesi ve enfeksiyon parametreleri ile korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır. Bu analizler sonrasında NGAL molekülünün, akut komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tanı ve takibinde öneminin olup olmadığının ortaya konması hedeflenmiştir.

III. Materyal ve Yöntem

Prospektif olarak planlanan bu çalışma 15.09.2013 – 15.04.2014 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi erişkin acil servisi'nde gerçekleştirildi. Etik kurul uygunluk onayı 25.06.2012 tarih, 11-334-12 numara ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan alındı.

HASTA SEÇİMİ

Akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonu semptomları ile acil servise başvuran, tam idrar tetkikinde piyürisi olan ve ampirik tedavileri acil serviste planlanan erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. 18-65 yaş arası, son 72 saat içinde başlayan ağrılı idrar yapma, idrara sıkışma hissi, suprapubik ağrı ve sık idrara gitme şikayeti ile başvuran hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenler takibe alındı. Yan ağrısı olanlar, kostovertebral açığı hassasiyeti olanlar, 38.5°C üzeri ateşi olanlar, üriner

sistem dışında ikinci bir enfeksiyon odağı bulunanlar, bilinen üriner sistem taş hastalığı ve üriner sistem anomalisi olanlar, son iki hafta içerisinde sistemik antibiyotik ve steroid kullanım öyküsü olanlar, immun baskılı olanlar, gebe veya emziren kadınlar ve tedavide kullanılan ajana alerjisi olduğu bilinen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca tanı almış malign ve/veya benign hastalığı olanlar, kollagen doku hastalığı olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, diyabet hastalığı olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar ile akut böbrek yetmezliğinde olan hastalar da çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile kan glukoz, sodyum, potasyum düzeyi testleri çalışılarak anormal değerlere sahip hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara kılavuzların öngördüğü şekilde rutin tedavide kullanmakta olduğumuz tek doz 3 gr Fosfomisin trometamol tedavisi verildi. Hastalar tedavi başlangıcından 3 gün sonra kontrol için tekrar çağırıldı.

VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen hastalar için Hasta Kabul Formu ve Hasta Kontrol Formu dolduruldu. Hastaların ilk başvuru sırasındaki şikayetleri ve tetkik sonuçları Hasta Kabul Formuna, 3 gün sonra kontrol muayeneye geldiklerinde yapılan tetkik sonuçları Hasta Kontrol Formuna kaydedildi. Ampirik idrar yolu enfeksiyonu tedavisi sonrası kontrol muayeneye gelen hastalardan şikayetlerinde gerileme olan veya şikayetleri tamamen kaybolan hastaların kontrol tetkikleri yapıldı. Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında tam kan sayımı tetkikinde plazma lökosit ve nötrofil değerleri, tam idrar tetkikinde lökosit esteraz, lökosit ve nitrit değerleri, böbrek fonksiyon testlerinde kreatinin ve kan üreazotu değerleri, karaciğer fonksiyon testlerinde ALT-AST değerleri, kan glukoz, sodyum ve potasyum değerleri, sedimentasyon, CRP, D-dimer, idrar kültürü ve plazmada NGAL düzeyleri çalışıldı. Hastaların ilk muayeneleri sırasında yapılan test sonuçları Hasta Kabul Formuna, ikinci kez kontrol muayeneye geldiklerinde yapılan testlere ait sonuçlar ise Hasta Kontrol Formuna ayrı ayrı işlendi. Tedavi öncesi veya sonrasında yapılan böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri bozulmuş olan hastaların verileri değerlendirilmeye alınmadı. Yine sodyum ve potasyum değerleri, glukoz değerleri normal sınırlar içinde olmayan hastalara ait veriler de değerlendirilmeye alınmadı.

TAM İDRAR TETKİKİ VE İDRAR KÜLTÜRÜ PROSEDÜRÜ

20 ml'lik standart steril idrar kaplarına gerekli periüretal temizlik hastaya anlatıldıktan sonra orta akım idrar örneği toplandı. Alınan örneklere tam idrar tahlili yapıldı ve kültüre alındı. İdrar örneklerinden 1 mikrolitre hacimli idrar standart ölçekli öze ile alınıp iki ayrı besiyerine (eozin metilen mavisi –EMB- agar ve koyun kanlı agar) uygun teknikle ekildi. Kültürler 18-24 saat 37 °C'de aerop koşullarda enkübasyondan sonra değerlendirildi. Besiyerinde $\geq 10^5$ koloni/mL olanlar kültürde pozitif üreme olarak kabul edildi. Hastaların tam idrar tetkiklerinin kimyasal analizi santrifüj edilmemiş idrar örnekleri ile LabUMat-2 cihazında, mikroskopik analizleri ise yine santrifüj edilmemiş idrar örnekleri ile UriSed-2 cihazında otomatik olarak yapıldı. İdrar lökosit miktarı ≥ 10 /HPF (High Power Field) olması piyüri olarak kabul edildi. İdrar tetkikinin kimyasal analizinde lökosit esteraz miktarı 50 lökosit/ μ L olanlar '+', 75 lökosit/ μ L olanlar '++', 100 lökosit/ μ L olanlar '+++' ve 500 lökosit/ μ L olanlar da '++++' olarak kabul edildi.

CRP ve D-DİMER ÖLÇÜMLERİ

CRP analizi türbidimetrik yöntemle yapıлып UniCel DxC 800 cihazı kullanıldı. D-Dimer

ölçümleri için ACL-TOP 700 cihazı kullanıldı.

NGAL ÖLÇÜMÜ

Hastalardan alınan kan örnekleri 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri epanдорf içine mikropipet yardımı ile alınarak -20°C soğutucuda test gününe kadar saklandı. Serum örnekleri Rayto RT-2100C mikro-eliza okuyucu cihazında, BOSTER Immunoleader (Human Lipocalin-2/NGAL ELISA Kit – Catalog No. EK0853) NGAL kitleri ile micro-ELISA yöntemiyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez İmmünoloji Laboratuvarında çalışıldı. Değerler ng/ml cinsinden verildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirmelerde değişkenler ortanca, ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Grup ortalamaları arası farklılıklar student-t testi, grup oranları farklılıkları ise ki-kare testleri ile değerlendirildi. $P<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

IV. Analiz ve Bulgular

Acil servise 72 saatten daha kısa süreli ağrılı idrar yapma, sık idrara çıkma, idrara sıkışma hissi gibi şikayetlerden en az biri ile başvuran 108 hasta çalışmaya kabul amacıyla değerlendirildi. Klinik şikayeti olan bu hastalarda yapılan tam idrar tetkiki sonucu idrar lökosit esteraz ve idrar lökosit pozitif (piyüri) olanlara idrar yolu enfeksiyonu tanısı kondu ve çalışmaya gönüllü olarak katılan toplam 98 hasta için Hasta Kabul Formu dolduruldu. Bu hastalara tedavi amaçlı fosfomisin-trometamol (FT) başlandı ve 3 gün sonra kontrole çağırıldı. Hastalardan idrar kültürü, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tam kan tetkiki, sedimentasyon, CRP, D-Dimer ve NGAL parametreleri için de örnekler alındı. Bu hastalardan altı tanesi kontrol muayeneye gelmediklerinden bu hastalara ait veriler değerlendirilmeye alınmadı. Kontrol muayeneye geldiklerinde hastalara şikayetlerinin devam edip etmediği ayrıca soruldu ve kaydedildi. İlk muayeneleri sırasında yapılan tetkikler tekrarlandı. Kontrol muayenelerinde şikayeti artarak devam eden ve ek şikayetleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Beş hastanın şikayetlerinde tam olarak bir düzelme olmadığından bu hastaların verileri de değerlendirmeye alınmadı. Yedi hasta ise böbrek ve/veya karaciğer fonksiyon testlerinin bozuk çıkması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Toplam 80 hastaya ait veriler üzerinden istatistiksel analizler yapıldı. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda 40 kişinin kaydı alındı.

İdrar yolu enfeksiyonu olan hasta grubu ile kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldı. Her iki grupta yaş açısından anlamlı farklılık olmayıp ($p=0.218$) tüm çalışma grubunda ortalama yaş 37.02 ± 13.54 (minimum:18 – maksimum:64) idi. Hasta grubunda yaş ortalaması 37.97 ± 14.98 (minimum:18 – maksimum:64), kontrol grubundaki yaş ortalaması ise 35.12 ± 9.97 (minimum: 19 – maksimum:57) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında erkek/kadın oranı açısından farklılık mevcuttu. Hasta grubunda kadın cinsiyet oranı %81.3 olup kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.025$). İdrar yolu enfeksiyonu olan hasta grubunda erkek sayısı 15 olup grubun erkek hasta oranı %18.8 oldu. Kontrol grubunda erkek birey sayısı 15 olup oranı %37.5 oldu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonu olan hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Karakteristik	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
	n = 80	n = 40
Yaş (Ort±SD)	37.97 ± 14.98	35.12 ± 9.97
Cinsiyet (E/K)	15/65	15/25

Hastaların ilk başvuru muayenelerinde en çok şikayetleri %91.25 (n=73) oranla ağrılı idrar yapma oldu. %13.75 (n=11) hastanın hem ağrılı idrar yapma, hem sık idrara çıkma ve hem de suprapubik ağrısı aynı anda mevcuttu. Suprapubik ağrı şikayeti olan hasta oranı %81.25 (n=65) idi. En az görülen şikayet idrara sıkışma hissi oldu. Fizik muayenede hastaların ateş ve suprapubik hassasiyetlerinin olup olmadığı kaydedildi. Hastaların %13.75’de (n=11) 38°C ve üzeri ateş mevcuttu. Hastaların %86.25’de (n=69) fizik muayene sırasında suprapubik hassasiyetlerinin olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası kontrol muayeneye geldiklerinde hastaların sadece %10’da (n=8) ağrılı idrar yapma şikayeti azalmakla birlikte devam etmekte idi. Sık idrara çıkma ve idrara sıkışma hissi şikayetleri ile ateş bulgusunun ise hastaların tamamında kaybolduğu görüldü (Tablo 4.2). Kontrol grubunda benzeri şikayet ve klinik bulguların hiçbirisi mevcut değildi.

Tablo 4.2. Akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonu olan hastalara ait ilk muayene ve kontrol muayene sırasındaki klinik özellikler

	Hasta Grubu		Hasta Grubu	
	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	n	%	n	%
Başvuru şikayetleri				
Ağrılı idrar yapma	73	91.25	8	10
Suprapubik ağrı	65	81.25	2	2.5
Sık idrara çıkma	47	58.75	0	0
İdrara sıkışma hissi	34	42.5	0	0
Fizik muayene bulguları				
Ateş ≥38°C	11	13.75	0	0
Suprapubik hassasiyet	69	86.25	6	7.5

Hastaların ilk muayene sırasında alınan idrar kültürü örneklerinde 44 hastada üreme olmadı. Altı hastanın idrar kültüründe $\geq 10^5$ CFU/ml sayıda üç farklı mikroorganizma ürediğinden bu sonuçlar kontaminasyon olarak kabul edildi. 30 hastanın idrar kültüründe ise üreme oldu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonu olan hastaların idrar kültürlerinde üremiş olan mikroorganizmalar

	n	%
Mikroorganizma		
Escherichia coli	19	63.33
Gram pozitif kok	3	10
Gram negatif basil	3	10
Klebsiella pneumoniae	2	6.66
Proteus vulgaris	2	6.66
Candida spp.	1	3.33

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (AST, ALT, Üre, Kreatinin), plazma sodyum, potasyum ve glukoz değerleri hem kontrol grubunda, hem de hasta grubunda tedavi öncesinde ve sonrasında normal sınırlarda idi.

Hastalara ait tedavi öncesi ve sonrası plazma lökosit ve nötrofil değerleri, plazma NGAL değerleri, CRP, Sedimentasyon, D-Dimer değerlerinin ortancaları kontrol grubu ile birlikte Tablo 4.4'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Hasta grubunda tedavi öncesi ölçülen plazma lökosit ve nötrofil değerlerinin tedavi sonrası ölçülen plazma lökosit ve nötrofil değerleriyle kıyaslandığında daha yüksek olduğunu gördük ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hasta grubunda tedavi öncesi ölçülen plazma lökosit ve nötrofil değerlerini kontrol grubuna ait plazma lökosit ve nötrofil değerlerine kıyasla daha yüksek olarak bulduk ($p=0.002$, $p<0.001$). Hasta grubunda tedavi öncesi CRP ve sedimentasyon değerlerini de tedavi sonrası değerlerden daha yüksek olarak bulduk ($p<0.001$, $p<0.001$). Tedavi öncesi CRP ve sedimentasyon değerlerini kontrol grubuna oranla yine yüksek olarak bulduk ($p<0.001$, $p=0.004$). Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası D-Dimer değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptamadık ($p=0.270$) ancak tedavi öncesi gruba ait D-Dimer değerlerini kontrol grubuna ait D-Dimer değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulduk ($p<0.001$). Hasta grubundaki tedavi öncesi serum NGAL değerlerinin tedavi sonrasında düştüğünü gördük ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.091$). Kontrol grubuna ait serum NGAL değerlerinin ise hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum NGAL değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük ($p<0.001$).

Tablo 4.4. Kontrol grubunun ve akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonu olan hasta

grubunun tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar verileri

Değişken	Kontrol	İYE	İYE	P Değeri	P Değeri
	n = 40 ortanca (min-max)	Tedavi öncesi n = 80 ortanca (min-max)	Tedavi sonrası n = 80 ortanca (min-max)		
Serum NGAL (ng/mL)	2.2800 (0.20-10.10)	1.0100 (0.37-10.10)	0.8000 (0.10-10.10)	p=0.091	p<0.001
Plazma Lökosit (x10 ⁹ /L)	7.4500 (4.60-11.50)	8.8500 (4.40-21.50)	7.4000 (3.20-15.10)	p<0.001	p=0.002
Plazma Nötrofil (%)	60.1500 (43.60-74.70)	71.8500 (45.30-94.10)	62.0000 (31.90-85.70)	p<0.001	p<0.001
CRP (mg/L)	1.8000 (1.00-11.20)	4.7000 (1.00-308.70)	2.9500 (1.00-178.40)	p<0.001	p<0.001
Sedimentasyon (mm/saat)	11.5000 (2.00-48.00)	20.5000 (1.00-100.00)	16.0000 (2.00-95.00)	p<0.001	p=0.004
D-Dimer (ng/mL)	70.0000 (17.00-184.00)	118.0000 (33.00-3262.00)	126.0000 (21.00-2283.00)	p=0.270	p<0.001
İdrar kültürü	Pozitif: -	Pozitif: 30	Pozitif: -		
	Negatif: 39	Negatif: 44	Negatif: 72		
	Kontaminasyon: 1	Kontaminasyon:6	Kontaminasyon:8		
Lökosit esteraz	Pozitif: -	Pozitif: 80	Pozitif: 6		
	Negatif: 40	Negatif: -	Negatif: 74		
Nitrit	Pozitif: -	Pozitif: 16	Pozitif: -		
	Negatif: 40	Negatif: 64	Negatif: 80		
İdrar lökosit	Pozitif: -	Pozitif: 80	Pozitif: 3		
	Negatif: 40	Negatif: -	Negatif: 77		

V. Sonuç ve Öneriler

Çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonu tanısı konmasında plazma NGAL'nin diğer enfeksiyon parametreleri olan plazma lökosit, nötrofil, CRP, D-Dimer, Sedimentasyon hızı ile korelasyonunu araştırdık. Özellikle plazma lökosit, nötrofil ve CRP değerlerinin klinik semptomlardaki gerileme ve idrar yolu enfeksiyonunun iyileşmesiyle doğru orantılı olarak azaldığını tespit ettik. Bu parametrelerin ölçümü ile idrar yolu enfeksiyonunun tanısı desteklenebileceği gibi takiplerinin yapılması ile de hastalığın prognozu hakkında bilgi edinilebileceği kanaatine vardık. İdrar yolu enfeksiyonu olan hastalardan tedavi öncesi ve sonrasında plazma NGAL ölçümü için aldığımız örneklerin çalışılması sonucunda elde ettiğimiz verilerin analizi ile plazma NGAL düzeylerinin lökosit, nötrofil ve CRP gibi komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu hastalığının tanısında ve takibinde kullanılabilecek bir parametre olmadığını gördük. Bizim yaptığımız çalışmada serum NGAL değerleri literatürle uyumlu olmayıp kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek çıktı. NGAL molekülünün akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarında tanısal bir parametre olmadığı gibi enfeksiyonun takibinde de faydalı olmadığı kanaatine vardık.

Akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonları acil servislerde sıklıkla karşılaştığımız hastalık gruplarındandır. Alt üriner sistem enfeksiyonları en sık ampirik antibiyotik reçete edilen hastalıklardandır (5). Acil servislere idrar yolu enfeksiyonu semptomları ile gelen hastalardan tam kan ve tam idrar tetkiki için örnekler alınmaktadır. Çoğunlukla bu sonuçlara göre hastalara tanı konmaktadır ve tedavileri başlanmaktadır. Tanı koymak için nadiren idrar kültürüne gereksinim duyulmaktadır. İdrar kültürü tetkiki, tam kan ve tam idrar tetkikine oranla maliyeti daha yüksek olan ve daha uzun sürede sonuçlanan bir tetkiktir. Aynı zamanda her hastada idrar kültüründe etkeni üretmek mümkün olmamaktadır. Akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarında idrar kültürü istemeksizin ampirik antibiyotik başlanması kullanışlı, güvenilir ve bedel etkin bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (10). Bununla birlikte antibiyotiklere dirençli bakterilerce meydana getirilen enfeksiyonların artması ampirik antibiyotik reçete edilmesinde güçlükler yol açmaktadır (30). Klinik, mikrobiyolojik ve maliyet etkin aynı zamanda düşük yan etki profiline sahip ideal ajanın araştırılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Mevcut klinik pratiğimizde acil servislerde akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarının tanısında özellikle kullandığımız tam idrar tetkiki için de olumsuz durumlar vardır. İdrar örneğinde lökosit varlığının ortaya konması her zaman enfeksiyon tanısını koydurmamaktadır. Üriner sistemde taş olması ve inflamatuvar süreçler olması durumunda da hastada lökositüri görülebilmektedir. Ters durumda lökositürinin olmaması da alt üriner sistem enfeksiyonu tanısını dışlamamaktadır (111). İdrarda lökositürinin varlığı yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır (112). İdrar analizinde lökosit esteraz reaksiyonu ve nitrit reaksiyonunun da idrar yolu enfeksiyonu tanısında yetersiz olabileceğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (112). Lökosit esteraz reaksiyonu idrarda bulunan lökositlerin lizise uğraması durumunda pozitifleşebilen bir reaksiyondur. Aynı şekilde nitratların indirgenmesi sonucu oluşan nitrit reaksiyonu için de idrarda bulunan bakterinin nitrit üreten bakteri olması gerekmektedir. Aksi takdirde idrar yolu enfeksiyonu olsa bile idrar analizinde nitrit reaksiyonu negatif olmaktadır. Dolayısıyla idrar yolu enfeksiyonlarının tanısında daha spesifik ve daha sensitif yeni testlere gereksinim vardır. NGAL molekülünün idrar yolu enfeksiyonlarının tanısında kullanılabileceğine yönelik yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada, çocuklarda alt üriner sistem enfeksiyonlarında NGAL molekülünün idrardaki düzeylerinin arttığı

gösterilmiş ve idrar NGAL düzeylerinin enfeksiyonun erken tanısında yeni bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (113). Diğer bir çalışma, idrar lökosit düzeyleri ile idrar NGAL düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (114). Ancak, akut ve kronik böbrek yetmezliği durumlarında NGAL'nin alt üriner sistem enfeksiyonlarındaki tanısallığı ciddi olarak düşmektedir.

Bu çalışma ile serum NGAL değerlerinin akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarının tanı ve takibinde öneminin olmadığını ortaya koyan sonuçlara ulaştık. Bu sonuç mevcut literatür bilgileri ile uyum sağlamamakla birlikte literatürde benzer çalışmaya rastlanılmamıştır.

VI. Geleceğe İlişkin Öngörülen Katkıları

Akut böbrek yetmezliği tanısında yeni bir biyobelirteç olma özelliği taşıyan NGAL molekülünün aynı zamanda bazı enfeksiyon hastalıklarında, sepsiste, benign ve malign neoplazmlarda da artmış olarak bulunuyor olması bu molekülün bir akut faz proteini olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda serum NGAL düzeylerinin sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda yüksek çıkması ilginç bir sonuç olarak görünmekle birlikte daha büyük sayıları içeren sağlıklı gruplarda yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

VII. Sağlanan Altyapı Olanakları ile Varsa Gerçekleştirilen Projeler

VIII. Sağlanan Altyapı Olanaklarının Varsa Bilim/Hizmet ve Eğitim Alanlarındaki Katkıları

IX. Kaynaklar

- 1- Bolognani D, Donato V, Coppolino G, Campo S et al. Neutrophil Gelatinase - Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Kidney Damage. American Journal of Kidney Diseases, 2008; Vol 52: 595-605.
- 2- Hatipoğlu S, Sevketoğlu E, Gedikbaşı A, Yılmaz A et al. Urinary MMP-9/NGAL complex in children with acute cystitis. Pediatr Nephrol. 2011; 26: 1263-1268.
- 3- Decayele C, Dhondt L, De Buyzere M, Delanghe J. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in urinary tract infections and leukocyturia. Clin Chem Lab Med. 2011; 49(6): 999-1003.
- 4- Yılmaz A, Sevketoğlu E, Gedikbaşı A, Karyagar S et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 2387-2392.
- 5- Gupta K, M.Hooton T, G.Naber K, Wullt B et al. A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clinical Practice Guide-lines. CID 2011; 52.
- 6- Sean M, Bennett M, Haase M, Egi M, Morimatsu H et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. Intensive Care Med. 2010; 36: 452-461
- 7- Tsai H, Su P, Lee T, Tee Y et al. Significant elevation and correlation of plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin and its complex with matrix metalloproteinase-9 in patients with pelvic inflammatory disease. Clinica Chimica Acta. 2011; 412: 1252-1256.
- 8- Miyamoto T, Asaka R, Suzuki A, Takatsu A et al. Immunohistochemical detection of a specific receptor for lipocalin 2 and its prognostic significance in endometrial carcinoma. Experimental and Molecular Pathology. 2011; 91: 563-568.

X. Ekler

a. Mali Bilanço ve Açıklamaları

Çalışma 1 yıllık olarak planlanmıştır ve bu süreye uygun olarak bitirilmiştir. Çalışmada ek ödenek kullanılmamıştır. Tüketime yönelik mal ve malzeme alımları ile Hizmet alımlarına ait bütçe hesapları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Bütçe Yılı	Detaylar									
	Bütçe Kodu	Açıklama	Önceki Yıllan Devir	Başlangıç Ödeneği	Eklenen Ödenek	Düşülen Ödenek	Net Ödenek	Harcanan	Bloke Edilen	Kalan
2013	03.2	Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları	0,00	3.240,00	0,00	0,00	3.240,00	2.689,20	0,00	550,8
	03.5	Hizmet Alımları	0,00	10.956,00	0,00	0,00	10.956,00	5.662,36	0,00	5.293,64
		Toplam	0,00	14.196,00	0,00	0,00	14.196,00	8.351,56	0,00	5.844,44

- b. Makine ve Teçhizatın Konumu ve İlerideki Kullanımına Dair Açıklamalar
- c. Teknik ve Bilimsel Ayrıntılar (varsa Kesim III'de yer almayan analiz ayrıntıları)
- d. Sunumlar (bildiriler ve teknik raporlar) **(Altyapı Projeleri için uygulanmaz)**
- e. Yayınlar (hakemli bilimsel dergiler) ve tezler **(Altyapı Projeleri için uygulanmaz)**

NOT: Verilen sonuç raporu bir (1) nüsha olarak ciltsiz şekilde verilecek, sonuç raporu Komisyon onayından sonra ciltlenerek bir kopyasının yer aldığı CD ile birlikte sunulacaktır. Sonuç raporunda proje sonuçlarını içeren, ISI' nın SCI veya SSCI veya AHCI dizinleri kapsamında ve diğer uluslar arası dizinlerce taranan hakemli dergilerde yayınlanmış makaleler, III. Materyal ve Yöntem ve IV. Analiz ve Bulgular bölümleri yerine kabul edilir.