

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA
GENETİK YATKINLIĞIN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Meltem AKSU

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sevcan A. BAKKALOĞLU EZGÜ**

**ANKARA
AĞUSTOS 2012**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Çocukluk çağı İdrar Yolu Enfeksiyonları	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Sınıflama	5
2.1.3. Epidemiyoloji	7
2.1.4. Etiyoloji	8
2.1.5. Patogenez.....	9
2.1.5.1. İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Doğumsal İmmunitenin Rolü	11
2.1.5.2. Doğumsal immunitede TLR4'ün rolü	13
2.1.5.3. İdrar Yolu Enfeksiyonu Patogenezinde IL-8'in Rolü	18
2.1.6. İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Eğilimi Artıran Risk Faktörleri	21
2.1.7. Tanı ve Klinik.....	25
2.1.8. Laboratuvar İncelemeleri	27
2.1.9. Görüntüleme Yöntemleri.....	29
2.1.10. Tedavi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Hasta ve Kontrol Grupları	34
3.2. Kullanılan Yöntemler	34
3.2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	34
3.2.2. Restriksiyon Enzimi Uzunluk Polimorfizmi (RFLP).....	36

3.3. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1. Kontrol ve Hasta Grupları'nın Demografik Özellikleri	40
4.2. Genetik Polimorfizm Sıklıkları	41
4.3. Allel Sıklıkları Dağılımı	48
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR.....	65

KISALTMALAR

ABU	: Aseptomatik bakteriüri
ACE	: Anjiotensin converting enzim
APN	: Akut piyelonefrit
ATR1	: Anjiotensin II tip 1 reseptörü
bç	: Baz çifti
CCL2	: Kemokin (C-C motif) ligand 2
CCL5	: Kemokin (C-C motif) ligand 5
CFU	: Colony forming units
DAMP	: Hasar ilişkili moleküler patern
DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
G.Ü.T.F.	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
HSP	: Henoch Schoenlein Purpurası
IL-8	: İnterlökin 8
IRAK	: İnterlökin-1 reseptör ilişkili kinaz
IRF3	: İnterferon regülatör faktör 3
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
LPS	: Lipopolisakkarid
MAPK	: Mitojen ilişkili protein kinaz
MyD88	: Miyeloid diferansiasyon primer yanıt protein 88
NF-KB	: Nükleer faktör kapa B

NLR	: NOD like reseptörler
PAMP	: Patojen ilişkili moleküler patern
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RFLP	: Restriksiyon enzimi uzunluk polimorfizmi
RLR	: RIG like reseptörler
RNA	: Ribonükleik asit
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SPA	: Suprapubik aspirasyon
TIR	: Toll/IL-1 reseptör
TLR4	: Toll like reseptör 4
TRAM	: TRIF ilişkili adaptor molekül
TRIF	: TIR domain içeren interferon β 'yı indükleyen adaptor
USG	: Ultrasonografi
UPEC	: Üropatojenik Escherichia Coli
VCUG	: Voiding sistoüretrografi
VUR	: Vezikoüreteral reflü

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1:	Üriner sistemde enfeksiyon yapan mikroorganizmalar	9
Tablo 2:	Doğumsal immun sistem reseptörleri tarafından tanınan ligandlar	13
Tablo 3:	TLR tipleri ve tanıdıkları ligandlar.....	15
Tablo 4:	İYE yatkınlık oluşturan konak risk faktörleri.....	22
Tablo 5:	TLR4 geni PZR işlemi sırasında kullanılan primerler (93).....	35
Tablo 6:	IL-8 geni PZR işlemi için kullanılan primerler (94)	35
Tablo 7:	TLR4 geni 4. ekzonundaki A896G polimorfizmi belirlenmesi için kullanılan PZR programı (93)	35
Tablo 8:	IL-8 geni 3'-UTR bölgesi A2767G polimorfizmi belirlenmesi için kullanılan PZR programı (94)	36
Tablo 9:	Hasta ve kontrol gruplarına göre olguların demografik özellikleri.....	40
Tablo 10:	Hasta ve kontrol gruplarına göre TLR4 A896G polimorfizmi genotipleri yönünden olguların dağılımı	42
Tablo 11:	Hasta ve kontrol gruplarına göre IL-8 A2767G polimorfizmi genotipleri yönünden olguların dağılımı	42
Tablo 12:	Mesane disfonksiyonu olan hastalar ve kontrol gruplarına göre TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmleri genotipleri yönünden olguların dağılımı.....	43
Tablo 13:	Risk faktörü saptanmamış olan hastalar ve kontrol gruplarında TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmleri genotiplerinin dağılımı.....	44

Tablo 14: Mesane disfonksiyonu olan ve risk faktörü saptanmayan hasta gruplarında TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmleri genotipleri yönünden olguların dağılımı	45
Tablo 15: Ateş öyküsü olan tekrarlayan İYE olguları ve kontrol gruplarında TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmleri genotiplerinin dağılımı	46
Tablo 16: Ateş öyküsü olmayan tekrarlayan İYE olguları ve kontrol gruplarında TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmleri genotiplerinin dağılımı	47
Tablo 17: Ateş öyküsü olan ve olmayan hasta gruplarında TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmleri genotipleri yönünden olguların dağılımı.....	48
Tablo 18: Hasta ve kontrol gruplarında her bir gen bölgesi için allel sıklığı dağılımı.....	49
Tablo 19: Mesane disfonksiyonu olan ve risk faktörü saptanmayan hastalar ve kontrol gruplarında her bir gen bölgesi için allel sıklığı dağılımı.....	50
Tablo 20: Mesane disfonksiyonu olan ve risk faktörü saptanmayan hastalarda her bir gen bölgesi için allel sıklığı dağılımı.....	51
Tablo 21: Ateş atağı öyküsü olan ve olmayan hastalar ve kontrol gruplarında her bir gen bölgesi için allel sıklığı dağılımı.....	52
Tablo 22: Ateş atağı öyküsü olan ve olmayan hastalarda her bir gen bölgesi için allel sıklığı dağılımı	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1:	İYE sınıflandırması	7
Şekil 2:	Glomerülde ve tubuler sistemde TLR'lerin yerleşimi.....	14
Şekil 3:	TLR4 tarafından LPS tanınması sonrasındaki sinyalizasyon yolları.....	16
Şekil 4:	TLR4 tarafından E.coli'nin tanınması.....	17
Şekil 5:	TLR4 geninin 9.kromozomda yerleşimi.....	17
Şekil 6:	P fimbriyalı E.coli'nin TLR4 tarafından tanınması sonrasında NF-kappaB aracılı sinyalizasyon ile hücre çekirdeğinde inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin sentezinin uyarılması.....	20
Şekil 7:	IL-8 geninin 4. kromozomda yerleşimi	21
Şekil 8:	TLR4 A896G polimorfizmi PZR ürünü agaroz jel elektroforezi görünümü (1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11 numaralı hatlar yabancı tip: 249bç).....	37
Şekil 9:	TLR4 geni A896G polimorfizmi PZR ürünü agaroz jel elektroforezi görünümü (5. ve 6. hat heterozigot tip: 249+226+23 bç; 2, 3, 4, 8, 10-15. hatlar homozigot mutant tip: 226+23 bç).....	37
Şekil 10:	IL-8 A2767G polimorfizmi PZR ürünü agaroz jel elektroforezi görünümü (2-7. hatlar yabancı tip: 521 bç).....	38
Şekil 11:	IL-8 A2767G polimorfizmi PZR ürünü agaroz jel elektroforezi görünümü (1, 2, 15-25. hatlar heterozigot tip :521+130+390 bç; 11-14, 26. hatlar homozigot mutant tip: 139+390 bç).....	38

1. GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocukluk çağında en sık görülen enfeksiyon hastalıklarındadır (1-3). Ülkemizde çocukluk çağında hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğinin en önemli sebebi vezikoüreteral reflü (VUR) zemininde gelişen piyelonefritlerdir. Bu nedenle risk faktörlerinin belirlenmesi, tanı yöntemleri ve uygun tedavi seçimi akut morbidite ve kronik süreçteki komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (4).

İdrar yolu enfeksiyonu prevalansı yaş ve cinse göre farklılıklar gösterir. Hayatın ilk yılı haricindeki diğer tüm yaş gruplarında kızlarda daha sık görülmektedir (5). Puberte öncesi kızlarda %3-5 erkeklerde %1-2 oranında, ateşli bebeklerde %13 oranında görülür (6-9). İlk enfeksiyondan sonraki ilk bir yıl içinde erkeklerin %20-30, kızların %40-60'ında İYE tekrarlama riski bulunmaktadır. Altı aydan büyük kız çocuklarında tekrarlayan İYE daha sık görülür (3).

İdrar yolu enfeksiyonu en sık etkeni E.coli (%85)'dir (10). Sıklıkla üretradan yukarıya doğru ilerleme yoluyla bulaşma (%90) sonrasında asemptomatik bakteriüri (ABU), akut sistit, akut piyelonefrit (APN) gibi klinik durumlar ortaya çıkar. Kız cinsiyet, VUR veya obstruktif üropati varlığı, işeme

bozukluğu olması, böbrek ve mesane yapısal anomalisi olması, sünnetsiz olmak, mesanede uzun süre kateter kalması, kabızlık, ailede İYE veya VUR öyküsü olması İYE risk faktörlerini oluşturmaktadır (11).

Son yıllarda doğumsal immunité ile ilgili insanlarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda semptomatik ve asemptomatik İYE'ye yatkınlığı artıran genetik risk faktörleri üzerinde durulmaya başlanmıştır. Mukozal yüzeyler potansiyel patojenlere karşı ilk savunma mekanizmasıdır ve immün cevapta düzenleyici olarak görev alır. Steril üriner sisteme invazyon sonrası üropatojenlerin mukozal bariyer tarafından tanınması ile immün cevap başlar (12). Toll like reseptörler (TLR) doğumsal immün sistemin bir parçası olarak işlev gören ve patojen ilişkili moleküler patern (PAMP) tanınmasından sorumlu olan transmembran proteinleridir. Böbrekte glomeruler hücrelerde ve tubul epitelyal hücrelerinde bulunan TLR4; gram negatif bakteri ana bileşeni olan lipopolisakkaridin tanınmasını sağlar (12,13).

Toll like reseptörler tarafından üropatojenin saptanması sonrası çeşitli hücre içi aracı proteinler aktive olur ve sinyalizasyon kaskadı başlar. Protein kinazlar ve hücre içi transkripsiyon faktörleri aktivasyonu ile hücreden sitokin salınımı olur. Enfeksiyon bölgesine hızlı nötrofil göçü sonrası bakteri ortadan kaldırılır (14,15). IL-8 de nötrofil aktivasyonunda rol alan sitokinlerden biridir (16-18).

Son yıllarda TLR4 geni A896G polimorfizminin gram negatif bakteri enfeksiyonları ve sepsis ile, IL-8 geni A2767G polimorfizminin üst üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (19).

Bu çalışmada, üriner sistemde anatomik bozukluk saptanmamış veya İYE için risk faktörü olarak sadece alt üriner sistem yani mesane disfonksiyonu saptanmış, tekrarlayan İYE olan çocuklarda TLR4 geni A896G ve IL-8 geni A2767G polimorfizmleri sıklıkları ve genotip ile hastalığa yatkınlık arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk çağı İdrar Yolu Enfeksiyonları

2.1.1. Tanım

İdrar yolu enfeksiyonları çocukluk çağının en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlarından olup normalde steril olan posterior üretra, mesane, üreterler, renal pelvis veya renal parankimin enfeksiyonunu ifade eder (1-3,20). Genellikle bakterilerin, bazen mantarların, nadiren virüslerin ve parazitlerin (Schistozoma) invazyonu sonucu inflamatuvar yanıt ve İYE ortaya çıkar (21).

İdrar yolu enfeksiyonları uzun dönemde renal skar gelişimi, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı ile sonuçlanabilir. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi gelişebilecek sekellerin önlenmesinde oldukça önemlidir (22,23). Tekrarlayan piyelonefrit atakları sonrası renal skar gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir (24). Ülkemizde periton diyalizi yapılan hastaların %38.8'inde kronik böbrek yetmezliğine yol açan nedenin VUR ve İYE olduğu bildirilmiştir (4,25).

Çocuklarda İYE yapısal veya fonksiyonel üriner sistem anomalilerinin önemli bir göstergesi olabilir. İdrar yolu enfeksiyonu sonrası saptanan en sık anomali VUR olmakla birlikte, obstruktif üropati veya mesane disfonksiyonu da

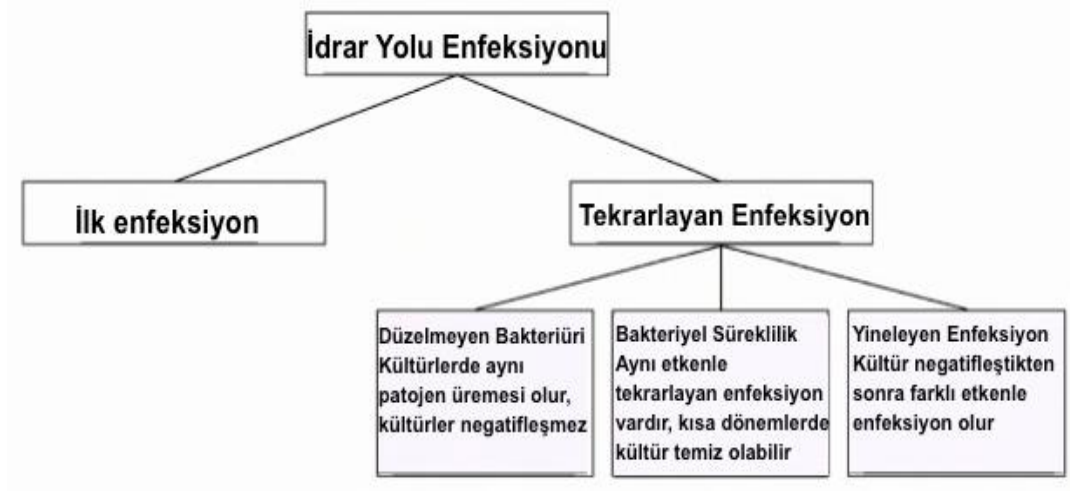
önemli oranda etkindir (26). İdrar yolu enfeksiyonları sağlıklı ve anatomik olarak normal üriner sistemleri olan kızlarda ve genç kadınlarda da sık görülebilir (27,28). Bunda bireye ait faktörler ve genetik eğilim üzerinde durulmakla birlikte İYE savunmasındaki kalıtsal defektler henüz tam olarak tanımlanamamıştır. (29,30).

2.1.2. Sınıflama

Enfeksiyon bölgesine göre; örn. piyelonefrit (böbrek), sistit (mesane), üretrit (üretra) şeklinde veya hastalığın şiddetine göre; komplike ve komplike olmayan şeklinde İYE sınıflandırması yapılabilmektedir. Komplike İYE yapısal ve fonksiyonel anomaliler veya kalıcı üretral kateter gibi yabancı cisim varlığında gelişen enfeksiyonları tanımlar (5). Yenidoğan ve süt çocuklarının ateşli İYE'leri, bakteriyemi ve eşlik edebilecek üriner sistem malformasyonları nedeniyle renal skar gelişimine ve dolayısıyla uzun dönemde renal fonksiyon bozukluğuna yatkınlık oluşturur. Bu enfeksiyonlar komplike olarak kabul edilir (31,32).

Çocuklarda daha basit ve pratik yaklaşım ilk enfeksiyon ve tekrarlayan enfeksiyon şeklinde yapılmaktadır (5). İlk enfeksiyon kanıtlanmış ilk İYE'yi tanımlar ve tedaviye sıklıkla iyi yanıt alınır (33). Tekrarlayan İYE iki veya daha fazla enfeksiyon geçirilmesi olarak tanımlanır (34). Tekrarlayan İYE düzelmeyen (unresolved) bakteriüri nedeniyle olabileceği gibi; aynı veya farklı etkenlerle bakteriyel süreklilik (persistans) ve yineleyen enfeksiyon (reenfeksiyon) şeklinde

de olabilir (**Şekil 1**). **Düzelmeyen bakteriüri**; tedavi süresince üriner sistem tam sterilizasyonu sağlanamadığında gelişen İYE'dir. Tedaviye yanıtız veya dirençli üropatojenler, hasta uyumsuzluğu, tedavi edici dozun altında ilaç alımı, malabsorpsiyon, suboptimal ilaç metabolizması nedeniyle olabilir. Aynı etkenle tekrarlayan İYE **bakteriyel süreklilik (persistans)** göstergesi olarak alınabilir. Tedavi süresince idrar kültürlerinin kısa dönemlerde steril olmasına rağmen üriner sistemdeki enfeksiyöz etkenin ortadan kaldırılmaması **persistan İYE** olarak adlandırılır. Üropatojen sıklıkla antimikrobiyal tedaviden korunmuş bir alanda bulunur. Bu korunmuş alanlar sıklıkla anatomik anomaliler (atrofik böbrek, vezikovajinal veya enterovezikal fistüller, urakal kist, medüller sünger böbrek, üretral veya pelvikalisijel divertiküller) olabileceğı gibi taşlar, nekrotik papilla, kalıcı üretral stent veya kateter gibi yabancı cisimler, obstrüktif üropati, nefrektomi sonrası enfekte üretral güdük de olabilir. **Yineleyen enfeksiyon**; önceki İYE tam düzeldikten sonra değişik zaman aralıklarında farklı patojenler ile yeni enfeksiyon gelişimini ifade eder. Her enfeksiyonda, sıklıkla periüretral kolonizasyonla ve fekal-perineal-üretral yolla veya nadiren de olsa fistüller nedeniyle üriner sisteme ulaşan farklı patojenler üremektedir. Bu olgularda, *Escherichia coli* (E.coli)'nin farklı serotipleriyle oluşan enfeksiyonlarda antimikrobiyal duyarlılığının dikkatli yapılması ve yineleyen enfeksiyon mu bakteriyel süreklilik mi olduğuna karar verilmesi büyük önem taşımaktadır (5,35).



Şekil 1: İYE sınıflandırması

2.1.3. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı İYE’de gerçek insidansın saptanması İYE kliniğinin hiç şikayet olmayan durumlardan ürosepsise değişebilmesinden dolayı zordur. İdrar yolu enfeksiyonu epidemiyolojisi yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Hayatın ilk yılında İYE insidansı kızlarda %0.7 erkeklerde %2.7’dir, diğer tüm yaş gruplarında İYE kızlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (5,36). Altı aya kadar sünnetsiz erkek çocuklarında İYE riski 10-20 kat artmıştır (37,38).

Puberte öncesi kızlarda %3-5 erkeklerde %1-2 oranında görülür (6,7). Ateşli küçük çocuklarda İYE siktir, insidansı bazı çalışmalarda %3-5 olarak bildirilirken, bir retrospektif çalışmada %13.6’ya varan oranda bulunmuştur (8,9). Üç yaşından büyük kız çocuklarında ateş olmadan İYE daha sık görülebilmektedir (39). Vezikouretral reflü ateşli İYE geçiren çocukların %30-40’ında saptanan en sık anatomik anomalidir (40).

Çocuklarda İYE rekürrensi %30-40 olarak tahmin edilmekte ve rekürrenslerin başlıca ilk enfeksiyon sonrası ilk 12 ay içinde olduğu belirtilmektedir (41,42). İlk enfeksiyondan sonraki ilk bir yıl içinde erkeklerin %20-30, kızların %40-60'ında İYE tekrarlama riski bulunmaktadır ve altı aylıktan büyük kız çocuklarında tekrarlayan İYE daha sık görülmektedir (3).

2.1.4. Etiyoloji

İdrar yolu enfeksiyonları temel olarak kolon bakterilerinden kaynaklanmaktadır. Çocukluk çağında en sık İYE etkeni (%60-80) üropatojenik E.coli (UPEC)'dir (10,43). Proteus, Klebsiella, Stafilokokkus saprofitikus, Enterokokkus ve Enterobakter diğer sık görülen bakterilerdir (44,45) (**Tablo 1**). Kızlarda tüm enfeksiyonların %75-90'ının nedeni E.coli'dir. Bunu Klebsiella ve Proteus suşları izler. Bazı serilerde bir yaşından büyük erkeklerde Proteus'un, E.coli kadar sık olduğu bildirilmiştir (11).

Pseudomonas, Grup B Streptokoklar, Stafilokokkus aureus, Stafilokokkus epidermidis anatomik anomalisi olan, genitoüriner sistem cerrahisi geçiren ve standart antimikrobiyal tedaviye yanıtızsız vakalarda daha sık görülmektedir (26). Enterokokkus fekalis, İYE neden olan en sık enterokok türü olup, hastanede kazanılan enfeksiyonlarda %12-15 oranında etkindir (46).

Yenidoğan döneminde Grup B Streptokoklara ikincil gelişen İYE daha sıktır (47). Bağışıklık sistemi baskılanmış veya kalıcı kateteri olan hastalarda

Candida İYE etkeni olarak karşımıza çıkabilir (48). Viral enfeksiyonlar özellikle adenovirüsler sistit sebebi olarak görülebilir (11). İmmun sistemi baskılanmış olan ve özellikle immunsupresif tedavi alan hastalarda Adenovirus ve BK virus hemorajik sistite neden olabilen viral patojenlerdir (49,50).

Tablo 1: Üriner sistemde enfeksiyon yapan mikroorganizmalar

Gram negatif basil	Gram negatif kok	Gram pozitif kok	Diğer
E.coli	Neisseria gonore	Enterokoklar	Candida
Pseudomonas aeroginosa		Grup B Streptokok	Klamidya trahomatis
Klebsiella		Stafilokokus aureus	Adenovirüs
Citrobakter		Stafilokokus epidermidis	
Enterobakter		Grup D Streptokok	
Morganella morgagni		Streptokokus fekalis	
Proteus mirabilis			
Providencia stuartii			
Serratia			

2.1.5. Patogenez

İnsan üriner sistemi mukozal transizyonel hücreler ile çevrili, steril bir boşluktur. İdrar yolu enfeksiyonu, üriner sisteme patojenlerin girişi ve tutunması ile oluşur. Patojenlerin üriner sisteme ulaşması dört yolla olur: üretradan yukarıya doğru yayılım, sistemik enfeksiyondan hematogen yayılım, diğer organ sistemleri ve nadiren fistüllerden direkt yayılım, üriner sisteme yerleştirilen kateter ve aletler aracılığıyla bulaşma. En sık üretradan yukarıya doğru ilerleme ile bulaşma olur.

Bu patojenler sıklıkla konağın kolon kaynaklı bakterileridir. Barsaktan üriner sisteme patojenlerin aktarımı vajinal veya periüretal kolonizasyon sonucu olur. Sünnetsiz erkek çocuklarda prepişyum rezervuar olarak görev yapar. Üriner çıkıma patojen girişı ve tutunması sonrası patojenler çoğalıp kolonize olabilir ve üriner sistemi istila edebilir. Her basamakta bu süreçle mücadele edebilmek için konak savunma mekanizmaları vardır. Ayrıca her noktada bakteri ve konak arasında karmaşıık etkileşimler gerçekleşmekte ve bunun sonucunda enfeksiyona ilerleme ya da enfeksiyonun durdurulması sağlanmaktadır (33,51,52).

Yenidoğan döneminde sünnet derisinin bir kolonizasyon alanı olması ve henüz tam olgunlaşmamış immun sistem varlığı nedeniyle İYE erkeklerde kızlara oranla daha fazladır. Bir yaş sonrası İYE'nin kızlarda daha sık olması anatomik olarak üretranın daha kısa olmasına, tuvalet eğitimi sırasında işeme disfonksiyonu gelişmesine bağlanmaktadır (11,53,54). Tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi İYE'de de konak savunması ve bakteriyel virulans faktörleri arasında bir etkileşim ve savaş vardır. Mesanenin üretra aracılığıyla aralıklı tam boşalması ve böbreklerden mesaneye daimi tek yönlü idrar akımı, bakteriüri ve üriner stazı önleyen konak mekanik savunma faktörleridir. İdrar akımının yıkama etkisi genellikle üriner patojenleri temizler. Ayrıca idrarın kendisinin asidik pH'sının olması ve mesane mukozal duvarına bakterilerin tutunmasını önleyen Tamm Harsfall glikoproteinini içermesi gibi antimikrobiyal özellikleri vardır (5,55).

Bakteriyel virulans faktörleri bakterinin konak immun savunma mekanizmalarının üstesinden gelmesi için gereklidir ve konak savunma

mekanizmaları ile birlikte hastalığın şiddetini belirler. Birçok üriner patojenin mukozal adezyon ve kolonizasyon için fimbrial veya nonfimbrial adhezinleri vardır. Bunlar aracılığıyla konak mukozasındaki spesifik reseptörlere bağlanır ve konak doğumsal immün yanıtını tetikler. Tip 1 fimbria; mannoz içeren reseptörlere ve ayrıca üromukoid mannoz parçasına bağlanır, bu nedenle ortamda mannoz varlığında bu etkileşim bloke edilir ve mannoz duyarlı olarak adlandırılır. Tip 1 fimbrialı E.coli akut sistitte daha sık saptanmıştır. Kalıcı kateterlere E.coli tutunması yine Tip 1 fimbria aracılığıdır. P fimbria; üroepitelyal mukozada dağılmış olan P kan grubu antijenleri üzerindeki Gal α (1-4) Gal parçasına bağlanır, bağlanma mannoz tarafından bloke edilmez ve mannoz dirençli olarak adlandırılır. P fimbrialı E.coli suşları akut piyonefrit ile kuvvetle ilişkilidir. Anatomik olarak normal üriner sistemde bakterilerin üretradan yukarıya doğru ilerlemesini sağladığı gösterilmiştir. Patojenler, özellikle E.coli üropatojenik suşları; sitolethal toksin, alfa hemolizin, sitotoksik nekrotizan faktör 1, sellüler lizise neden olan çeşitli toksinler, üreaz ve demir kullanımı sağlayan sideroforin sistemleri aracılığıyla konak hücre döngüsünü durdurarak savunma mekanizmalarından korunup hücreler arasında yayılırlar (5,52).

2.1.5.1. İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Doğumsal İmmunitenin Rolü

Mukozal inflamatuvar hastalıkların patogenezi için yapılan çalışmalarda özellikle mukozal lenfositler, makrofajlar, nötrofiller arası ilişkiler ve hücresel ürünlerinin mukozal bütünlük ve fonksiyon üzerine etkilerine odaklanılmıştır. Ancak son çalışmalarda epitelin, mukozal inflamasyon

gelişiminde immun cevabın primer düzenleyicisi olduğu belirlenmiştir. Epitel sadece potansiyel patojen mikroorganizmalara karşı koymakla kalmaz aynı zamanda stres, hipoksi veya hücre hasarı durumunda salgılanan endojen moleküller gibi mukozal inflamasyon gelişiminde kritik rol oynayan molekülleri de tanır. Doğumsal immun sistem; bir dizi reseptör ve bu reseptörlerin lökositlerde ve epitelyal hücrelerde ilişkili sinyal moleküllerinden oluşur. Öncül formdaki ligandlara karşı immun yanıtı başlatır. Doğumsal immun sistem, patern tanıyan ve lökositlerde inflamasyon sinyalizasyonunu uyaran TLR, NOD-like reseptörler (NLR), RIG-like reseptörler (RLR), ve C-tip lektinleri içerir (56). Bu reseptörler aracılığıyla çevreden gelen uyarıları sürekli alır, kendi yapılarının tanınmasını ve kendinde olmayan yapıların tanınip ayrımını sağlar (allerjik ve otoimmun yanıtlar, organ nakli gibi), ayrıca hasarlanmaya yanıt olarak doku iyileşmesini ve onarımını düzenler (57).

Mukozal doğumsal immun sistemdeki reseptörlerin tanıdığı ligandlar iki gruba ayrılır: hasar ilişkili moleküler paternler (DAMP) ve patojen ilişkili moleküler paternler (PAMP) (Tablo 2). Patojen ilişkili moleküler paternler korunmuş mikrobiyal ve viral yapılardır. Üriner sistemde PAMP'ların epitelyal yüzeydeki reseptörlerce tanınması sonrası çeşitli sinyal yolları aktifleşir ve antibakteriyel peptidler ve kemokinler salgılanır. Kemokinler hızlıca inflamatuvar hücrelerin dolaşımdan mukozaya göçüne ve enfeksiyon bölgesinde toplanmasına neden olur. Özellikle nötrofiller antibakteriyel savunmada etkin hücreler olarak görev alır. Bu süreç ve bakterinin eliminasyonu kemokin reseptör ekspresyonu ile kontrol edilir (58-60).

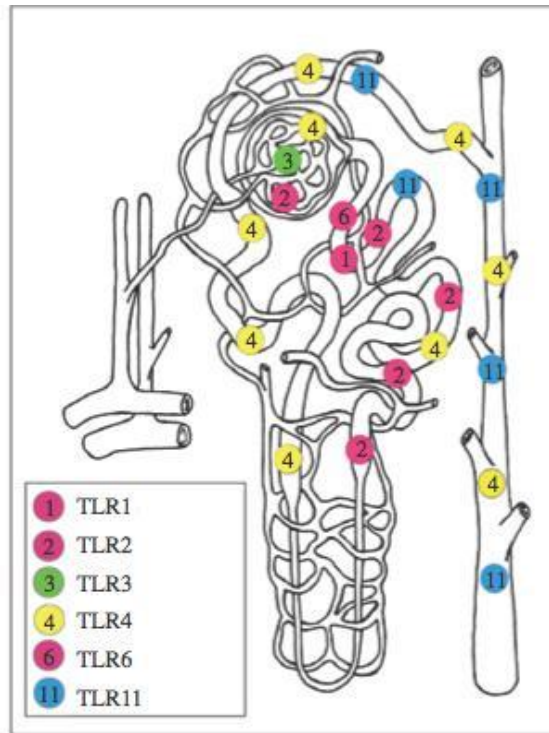
Tablo 2: Doğumsal immun sistem reseptörleri tarafından tanınan ligandlar

Endojen Sinyaller (DAMP'lar)	Ekzojen Sinyaller (PAMP'lar)
Heat shock proteinleri (HSP60, HSP70, Gp96)	Proteoglikan
Fibrinojen	Lipoteikoik asit
Surfaktan protein A	Lipoproteinler
Fibronektin ekstrasdomain A	Zimosan
Heparan sülfat	Mikrobiyal HSP
Solubl hiyaluronan	Viral dsDNA, ssRNA, sentetik poly I:C
β defensin	Lipopolisakkaridler (LPS)
Haberci RNA	Bitki türevleri (Taxol)
DNA	Viral proteinler
Ürik asit	Flagellin
Profilin	Bakteriyel DNA

2.1.5.2. Doğumsal immunitede TLR4'ün rolü

Mukozal epitel yüzeyinde bulunan TLR'ler bakteriyel komponentlerin tanınmasında ve çeşitli intrasellüler sinyal yolları ile yönlendirilen inflamatuvar yanıtın başlamasında görev alır. Bu reseptörler PAMP'ları tanırlar ve proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla sinyal iletim yollarına aracılık ederler. Bu yanıt patojenik ajanlara karşı savunmada ilk basamaktır ve antijen spesifik T hücrelerinin ve B hücrelerinin aracılık ettiği edinsel immun yanıtın gelişebilmesi için gereklidir. Bağışıklık yanıtında TLR'lerin rolü ilk olarak *Drosophila*'da tanımlanmıştır. Toll protein reseptörü *Drosophila*'nın embriyonik

dorsoventral eksen kurulumu için gereklidir ve fungal enfeksiyonlardan korunmasında kritik rol oynadığı gösterilmiştir. Drosophila TLR reseptörüne homolog olan memelilerde 13, insanlarda 11 TLR tanımlanmıştır. TLR'ler lökositler (TLR1, TLR2), periferik kandaki monositler (TLR2, TLR4), eritrositler, makrofajlar, immatür dendritik hücreler, NK hücreleri, T ve B lenfositler (TLR7, TLR9, TLR10) ve ayrıca doku hücreleri (pulmoner hücreler, intestinal hücreler, böbrek ve mesane epitelyal hücreleri, mezangial hücreler) üzerinde bulunur. Her TLR tipi farklı endojen ve ekzojen ligandlar ile etkileşir (Tablo 3). Böbrek hücre kültürlerinde TLR mRNA salınımı olduğu ve lokalizasyonu tespit edilmiştir. Renal dokuda eksprese edilen TLR'lerin glomerül içinde ve tubuler epitelyal hücrelerde yaygın olarak bulunduğu düşünülmektedir (12,13) (Şekil 2).



Şekil 2: Glomerülde ve tubuler sistemde TLR'lerin yerleşimi

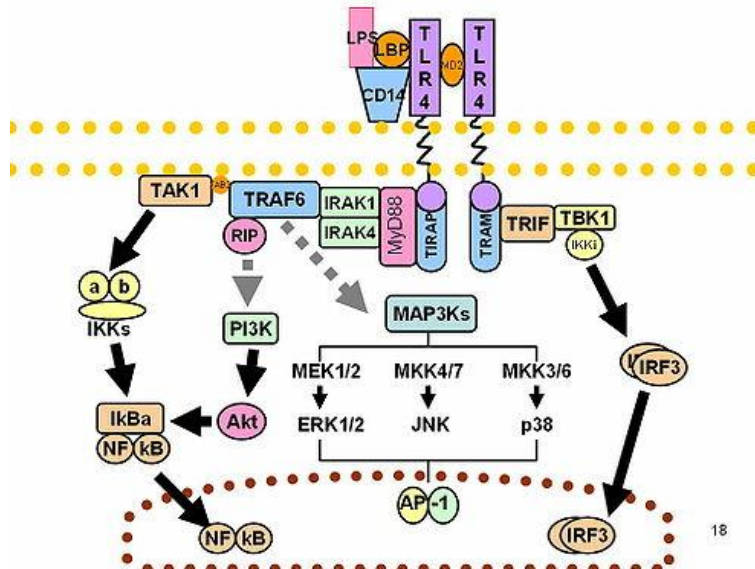
Tablo 3: TLR tipleri ve tanıdıkları ligandlar

TLR	LİGAND
TLR1	Triaçil lipopeptidler
TLR2	Lipoprotein/lipopeptidler, proteoglikan, lipoteikoik asit, glikolipidler, porinler, zimosan, LPS (<i>Leptospirra interrogans</i>), Heat shock protein
TLR3	ds-RNA (virüs)
TLR4	LPS (Gram negatif bakteri), taxol, füzyon proteini, zarf proteinleri, fibronektin, hiyaluronik asit, heparan sülfat, fibrinojen, β -defensin 2
TLR5	Flagellin
TLR6	Diaçil lipopeptidler, lipoteikoik asit, zimosan
TLR7	İmidazokinolon, loxorubin, ss-RNA
TLR8	İmidazokinolon, loxorubin, ss-RNA (virüs, bakteri)
TLR9	CPG-DNA (bakteri), ss-RNA (virüs, bakteri)
TLR10	Fonksiyonu belirsiz
TLR11	Profilin benzer protein (<i>Toxoplasma gondii</i>) (sadece farelerde bulunur)

Toll like reseptörler ekstrasellüler kısmında lösinden zengin tekrarlayan parçalar ve intrasellüler kısmında Toll/IL-1 reseptör (TIR) parçası içeren tip 1 integral membran proteinleridir. Ekstrasellüler kısım mikrobiyal ligandlarla direkt veya indirekt olarak etkileşirken, sitozolik TIR parçası adaptör sinyal molekülleri içerir (12,13).

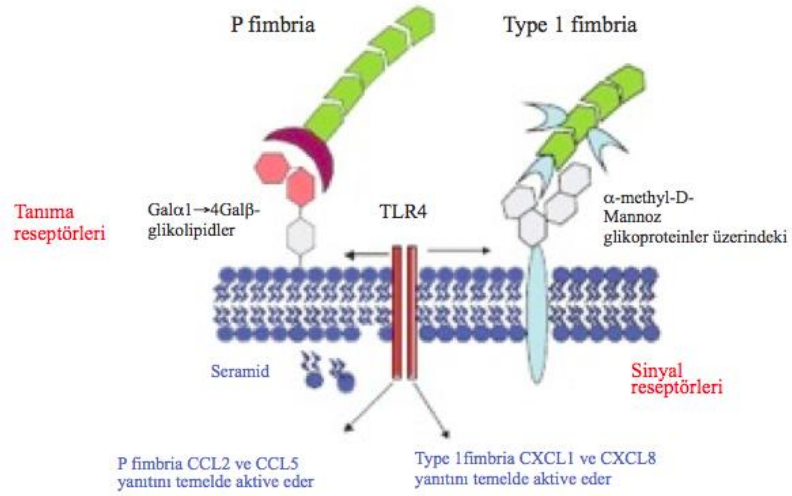
TLR4 gram negatif bakteri lipopolisakkaridi (LPS) için başlıca reseptördür. Lipopolisakkaridin TLR4 tarafından algılanması için CD14 ve MD2 gereklidir. CD14; TLR4 ve LPS arasındaki sinyal iletiminde görev alır. MD2 ise TLR4'ün ekstrasellüler kısmı ile ilişkilidir ve lipopolisakkarid ile indüklenmiş

hücre aktivasyonunu artırır (12,13). TLR4'ün patojeni tanınması sonrası TIR parçası aracılığıyla MyD88 ekspresyonu uyarılır, MyD88 artışı “mitojen activated protein kinaz” (MAPK)’ların ve bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-kappa B (NF- κ B)’nin aktivasyonuna yol açar. MAPK’lar ve transkripsiyon faktör IRF3 aktivasyonu ile hücre düzeyinde transkripsiyon faktörlerinin sentezini başlatır (16) (Şekil 3).



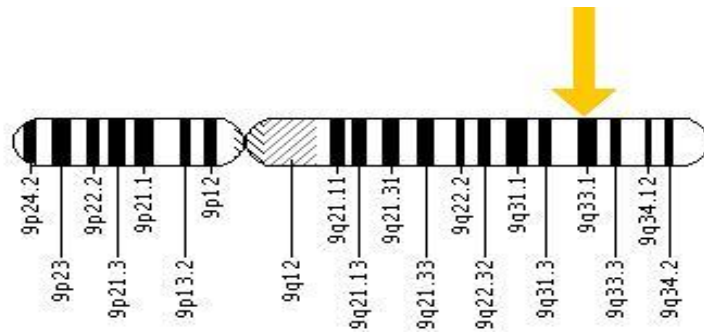
Şekil 3: TLR4 tarafından LPS tanınması sonrasındaki sinyalizasyon yolları

Akut piyelonefritte virulan üropatojenik E.coli suşları Tip 1 fimbriaları ile LPS aracılığıyla TLR4 aktivasyonunu sağlayarak MyD88 yoluyla IL-1 ve IL-8 salınımına neden olurken, P fimbriaları ile TLR4'ü aktive ederek adaptör proteinler TRIF ve TRAM aracılığıyla CCL2 ve CCL5 salınımını uyarır (13,58) (Şekil 4).



Şekil 4: TLR4 tarafından E.coli'nin tanınması

TLR4 geni 9. kromozom üzerinde (9q33.1) yer alır (Şekil 5). Gen büyüklüğü 13,305 baz çifti (bç)'dir, dört ekzon ve üç introndan oluşur (61). Bu gen 841 aminoasit içeren TLR4 proteinini kodlar. Bu gendeki mutasyonlar ve varyasyonlar LPS'e farklı yanıt verme ile ilişkilendirilmiştir (12,13).



Şekil 5: TLR4 geninin 9.kromozomda yerleşimi

Günümüze kadar insan TLR4 geninde 290 kadar tek nükleotid polimorfizmi (SNP) saptanmıştır. TLR4 ekzon 4'teki A896G polimorfizmi TLR4'ün ektoplazmik reseptörünün lösinden zengin tekrarlar içeren kısmını

etkiler ve aminoasit sekansında 299. pozisyonadaki aspartik asitin glisine değişimine neden olur. Bu bölge LPS ve antimikrobiyal etkenlere yanıtta görev almaktadır (62).

TLR4 A896G polimorfizmi ateroskleroz, sepsis, astım, çeşitli gram negatif organizmalarla olan enfeksiyonlar, meme kanseri ve gastrik kanser ile ilişkilendirilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonlarında, akut piyelonefrit ve asemptomatik bakteriüri olan hastalarda da araştırılmış ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur.

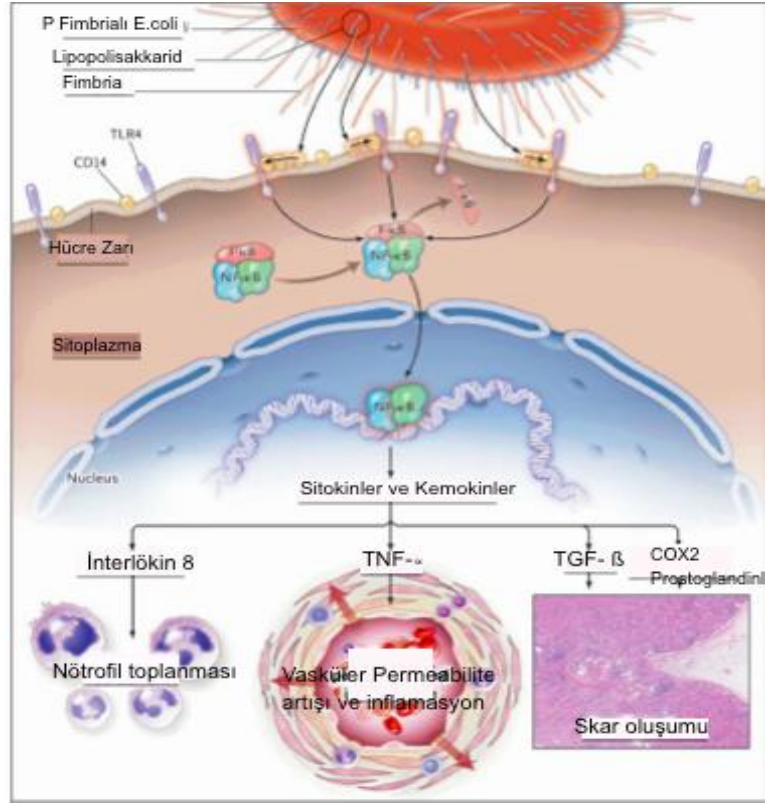
Karoly ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada TLR4 geni 896G alleli ve 896AG genotipi İYE hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda gözlenmiştir. Bunun yanısıra 896G alleli ve 896AG genotipinin VUR saptanmamış tekrarlayan İYE geçiren hastalarda, VUR’u olan tekrarlayan İYE hastalarına oranla daha sık olduğu bulunmuş ve bu genotip ve allel tekrarlayan İYE ile ilişkilendirilmiştir (63). Buna karşın Hawn ve ark. nın çalışmasında tekrarlayan İYE geçiren 431 erişkin hastada TLR4-896AG ve GG genotipi ve 896G allelinin tekrarlayan İYE’den korunma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (64).

2.1.5.3. İdrar Yolu Enfeksiyonu Patogenezinde IL-8’in Rolü

Konak savunması epitelyal kemokinler aracılığıyla doğumsal immun yanıtın şiddetini ve devamlılığını düzenler. IL-8; aktive lökositlerde salgılanan, nötrofil ve T lenfositlerin göçünü sağlayan CXC kemokin ailesi üyesi bir

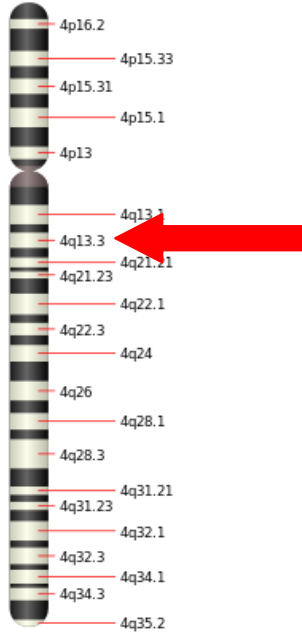
kemotaktik faktördür. Renal pelvisten mesaneye kadar tüm üriner sistemi döşeyen üroepitelyal hücreler IL-8 eksprese etmektedir. Üriner enfeksiyonlar sırasında IL-8'in arttığı gösterilmiştir. TLR4'ün üropatojenik E.coli P fimbriasını tanınması ile başlayan sinyal iletimini, nötrofiller için temel kemoatraktan olan IL-8 ekspresyonu izler. IL-8 nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçünü, üriner sisteme transepitelyal infiltrasyonunu ve aktivasyonunu uyarır (**Şekil 6**). Bu etkiler IL-8 reseptörleri olan CXCR1 ve CXCR2 aracılığıyla epitelyal hücreler ve nötrofiller üzerinde olur. Sonuç olarak aktive nötrofiller, fagositoz ile bakterileri yok eder. (16-18).

IL-8 geni 4. kromozom üzerinde (4q13.3) yer alır (**Şekil 7**). Gen büyüklüğü 3211 bç'dir. Dört ekzon, üç intron ve bir proksimal promoter bölgesinden oluşur (65,66). 5'ucunda çeşitli nükleer faktörler için çok sayıda potansiyel bağlanma alanları bulunmaktadır (66,67). IL-8 promoter bölgesi TNF α veya IL-1 ile uyarıldığında hücre spesifik olarak düzenlenir (68,69). Translasyona katılmayan 3' UTR bölgesinde bulunan adenin/urasil sekansları bu genin posttranslasyonel regülasyonu ve supresyonu için gereklidir. IL-8 geni A2767G polimorfizmi de 3' UTR bölgesindedir.



Şekil 6: P fimbriyalı E.coli'nin TLR4 tarafından tanınması sonrasında NF-kappaB aracılı sinyalizasyon ile hücre çekirdeğinde inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin sentezinin uyarılması

IL-8 ekspresyonunun IgA nefropatisi, SLE, çeşitli vaskülitler ve İYE'de arttığı gösterilmiştir (16-18). Artifoni ve ark. tarafından yapılan ilk atak İYE olan 265 çocukta IL-8 geni A-251T ve A2767G polimorfizmleri ve IL-8'in reseptörü olan CXCR1 G2607C polimorfizmleri bakılmış ve DMSA sintigrafisinde defekt tespit edilen hastalarda IL-8 2767 AG genotipinin daha sık olduğu gözlenmiştir (19).



Şekil 7: IL-8 geninin 4. kromozomda yerleşimi

2.1.6. İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Eğilimi Artıran Risk Faktörleri

Çeşitli anatomik ve fonksiyonel bozukluklar idrar yolu enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturabilmektedir (Tablo 4). İlk yaşta erkeklerde, sonrasında kızlarda İYE riski yüksektir (36). Birçok veri sünnetsiz erkek çocuklarda İYE riskinin arttığını göstermiştir. Özellikle yenidoğan ve süt çocuğu döneminde sünnetsiz erkek çocukların kızlara oranla daha fazla ateşli İYE geçirdiği bildirilmiştir (37,38,70,71).

İdrar akımında obstrüksiyona neden olan herhangi bir anomali üriner staza neden olarak İYE riski artışına neden olur. Bu obstrüksiyon anatomik

(üretral striktür, posterior üretral valv) veya nörojenik (spinal kord konjenital veya kazanılmış anomalileri) kaynaklı olabilir (72).

Tablo 4: İYE yatkınlık oluşturan konak risk faktörleri

İYE Konak Risk Faktörleri
Kız cinsiyet
Sünnetsiz erkek
Vezikoüretral reflü
Tuvalet eğitimi
Mesane disfonksiyonu
Obstrüktif üropati
Üretral kateter, alet
Kızlarda arkadan öne yapılan temizlik
Sıkı kıyafet (iç çamaşırı)
Kıl kurdu enfeksiyonu
Kabızlık
Anatomik anomaliler (labial adezyon)
Konjenital anomaliler (kistik- displastik, hipoplazik böbrek)
Nöropatik mesane
Seksüel aktivite
Hamilelik
İntrarenal skar
Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlar
Genetik (üroepitelyal reseptörler)

Vezikoüretral reflü (VUR) mesane proksimalinden üreterlere idrarın geri kaçışıdır. Primer VUR prevalansı %1-6 olarak tahmin edilmektedir. Kardeşlerde

%30, etkilenmiş ebeveynlerin çocuklarında %50-60 görülmesi nedeniyle ailesel geçişli olabileceği düşünülmektedir. Bu bulgular dominant kalıtımla uyumlu bulunmuş fakat etken olan genler henüz tanımlanamamıştır (73). Birçok çalışmada tekrarlayan İYE ve akut piyelonefrit ile ilişkili bulunmuştur. Reflü derecesi artışı ile ateşli İYE geçirme ve renal skar gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Ancak son çalışmalarda VUR olan hastalarda renal parankimal gelişimsel displastik bölgeler bulunabilmesi nedeniyle İYE riskinin arttığı öne sürülmektedir (74,75).

Mesane disfonksiyonu da İYE'ye eğilimi artıran nedenler arasında yer alır. Mesane doğumdan sonra yapısal ve fonksiyonel olarak gelişmeye devam eder, kapasitesi ve komplians artışı ile sürekli değişim halindedir. Detrussor kasının kasılarak oluşturduğu basınçla idrar akımını kolaylaştırması ve sfinkterin gevşemesi ile mesane boşalır. Mesanenin bu fizyolojik özelliklerinden birinin veya birkaçının bozulması anormal veya disfonksiyonel mesaneye neden olur. Mesane disfonksiyonu tanımlaması ve sınıflandırılması "International Children's Continence Society" tarafından düzenlenmiş ve fonksiyonel olarak alt üriner sistem disfonksiyonu üç ana sınıfa ayrılmıştır: Anormal anatomi olan, anormal innervasyon olan, ve bilinen anomalilerle ilişkili olmayan durumlar (76,77).

- a. Anatomik nedenler; mesane ekstrofisi/epispadias, ürogenital sinüs malformasyonları, ektopik üreter, üreterosel gibi durumları içerir.

- b. Anormal innervasyon veya nörojenik nedenler; spinal kord hasarı, miyelodisplazi, sakral disgenezi/agnezi, “tethered” kord, spinal kord tümörleri, transvers miyelit gibi tanıları içerir.
- c. Bilinen anomalilerle ilişkili olmayan durumlar; anatomik ve nörolojik olarak normal olup mesane disfonksiyonu olan gruptur. Çocuklarda tekrarlayan İYE ve üriner inkontinansa neden olur (77).

Aşırı aktif mesanesi olan çocuklarda mesane fonksiyoneldir fakat anatomik olarak normalden küçüktür ve önlenemeyen güçlü kasılmaları vardır. Sık idrara çıkma, acil idrar hissi ve bu esnada idrar kaçırmaya (urgency, urge inkontinans), idrar kaçırmayı önlemek için çömelleme (Vincent reveransı), enürezis (%25) gibi bulgularla karşımıza çıkar. Tekrarlayan İYE ve kabızlığı olan kızlarda sık görülür (78). *Nörojenik olmayan nörojenik mesane (Hinman Sendromu)*; çocuklarda nörolojik anomali olmadan işeme sırasında dış sfinkter gevşemesinin yetersiz olmasıdır. Detrusor-sfinkter dissinerjisi olarak da tanımlanır. Damla damla idrar yapma, gece-gündüz idrar kaçırmaya, tekrarlayan İYE, kabızlık ve dışkı kaçırmaya görülebilen bulgulardır. Tuvalet eğitimi sırasında kazanılmış anormal ve yetersiz işeme alışkanlığının altta yatan neden olabileceği düşünülmektedir (79,80). *Düşük aktiviteli (hipoaktif veya tembel) mesane* durumunda detrusor kasılması neredeyse yoktur, işeme sonrası mesane tam boşalmaz. İşeme sıklığı azalmış olan bu çocukların işemeyi başlatmak, sürdürmek ve tamamlamak için abdominal basıncı artırımları gerekmektedir. Rezidüel idrar kalması nedeni ile İYE sık görülür (76,78).

İdrar tutma genellikle kızlarda sık görülen gün içinde idrar yapma sıklığının azaldığı durumdur. Mesane aşırı distansiyonu ve uzamış idrar retansiyonu tekrarlayan İYE'ye neden olabilmektedir (76,78).

Köpük banyosu, defekasyon sonrası arkadan öne temizlik ve ciddi kabızlık İYE gelişimi için bağımsız risk faktörleridir. Kabızlık tedavisi ile tekrarlayan İYE riskinin azaldığı gösterilmiştir (81,82).

İdrar yolu enfeksiyonu olan hastaların ailelerinde, özellikle kız kardeşler, anneler ve büyükannelerde İYE öyküsü olması ailesel geçişi akla getirir. Akut sistit olan erişkin kadın hastaların aile üyelerinde akut sistitin (83,84) ve APN eğilimi olan çocukların aile üyelerinde APN sıklığının fazla olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (85).

Doğumsal immunitenin İYE patogeneziindeki öneminin anlaşılmasından sonra hastalık şiddetini belirleyen konak faktörlerinde genetik temel üzerinde de durulmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda doğumsal immün sistemdeki defektlerin tek gen delesyonu taşıyan farelerde (86) ve APN veya ABU eğilimi olan hastalarda İYE riski artışına neden olduğu belirlenmiştir (85,87).

2.1.7. Tanı ve Klinik

Akut piyelonefrit, sistit ve asemptomatik bakteriüri İYE'nin üç klinik formunu oluşturur (11).

Akut piyelonefrit; renal parankime bakteriyel invazyon nedeniyle *piyelonefritik skar* olarak adlandırılan renal hasarla sonuçlanabilir. Yaşa göre değişen klinik bulgular görülür. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde ateş, huzursuzluk, beslenmenin azalması, irritabilite, sarılık, kilo kaybı, uykuya meyil, kusma, gelişme geriliği, ishal, kötü kokulu idrar, idrar çıkışı azalması gibi nonspesifik belirtiler gösterebilir. Yenidoğan döneminde ateş İYE şüphesi için mutlak gerekli değildir. Gizli İYE uzamış sarılık için etken olabilir. Yenidoğan dönemi dışında ateş, İYE tanısı için primer semptomdur ve genellikle renal parankim tutulumunu gösterir. Büyük çocuklarda dizüri, sık idrar yapma, karın ağrısı veya yan ağrısı, yeni başlangıçlı idrar kaçırma ve ateş gibi klasik İYE semptomları görülür (5,72).

İki yaşından küçük çocuklarda gastroenterit, bronşiolit, üst solunum yolu enfeksiyonu veya otitis media gibi ateş odağı olabilecek diğer enfeksiyonların varlığı İYE'nin tamamen dışlanması sağlamaz (72). Ateş tek başına da belirti olabilmektedir. Nedeni bilinmeyen ateş durumunda her yaş grubunda mutlaka İYE'den şüphe edilmelidir (72,88).

Akut sistitte mesanenin yüzeyel enfeksiyöz invazyonu söz konusudur. Dizüri, acil idrar yapma, sık idrar yapma, batın alt kadranda ağrısı, suprapubik hassasiyet, idrar kaçırma ve kötü kokulu idrar gibi belirtiler görülür. Ateş görülmez ve renal hasara neden olmaz. Üst ve alt üriner sistem enfeksiyonu ayrımı yapılması tedavi yaklaşımı açısından önemlidir (26).

Akut hemorajik sistit; sıklıkla E.coli ve ayrıca Adenovirus tip 11 ve 21'in de neden olabildiği, kendini sınırlayan, 3-4 gün süren hematüri ile karakterize bir enfeksiyondur (11).

Aseptomatik bakteriüri idrar yolu enfeksiyonunun herhangi belirtisi olmadan pozitif idrar kültürünün olduğu durumdur. Kızlarda sıktır, genellikle rutin taramalarda ortaya çıkar. Tedavi önerilmez (11).

2.1.8. Laboratuvar İncelemeleri

İdrar örneği alındıktan sonra idrar tetkiki yapılması İYE tanısı için gereklidir. İdrar çubuğu testinde İYE belirteçleri olan lökosit esteraz ve nitrit reaksiyonlarına bakılır. Lökosit esteraz idrar içindeki lökositler için bir enzimatik belirteçtir, idrar nitriti ise üreyi parçalayan bakteri varlığını gösterir. Nitrit testi İYE tanısında daha yararlıdır ve pozitif olması anlamlıdır; ancak negatif olması İYE tanısını ekarte ettirmez (26). İdrar çubuğu testi İYE tanısı için tek başına yeterli değildir. İdrar mikroskopisi ile santrifüje edilmiş idrar örneği sedimenti incelenir. Mikroskopik incelemede bakteri görülmesi enfeksiyonu akla getirir ancak idrar örneğinin kontaminasyonunu da yansıtabilir. Yanlış pozitiflik oranı yüksektir (11,88). Piyüri semptomatik idrar yolu enfeksiyonlarında sık görülen bir bulgudur. Mikroskopide 40'lık büyütmede beşin üzerinde lökosit görülmesi piyüri olarak değerlendirilir. İYE destekleyici kanıtı olmasına rağmen İYE olmayan ateşli çocuklarda da bulunabilir. Uygun alınmış bir idrar örneğinin deneyimli bir

kişi tarafından değerlendirilen idrar mikroskopisinde piyüri ve bakteriüri varlığı İYE tanısını kuvvetle destekler (89).

İdrar yolu enfeksiyonu kesin tanısı için idrar kültüründe patojenin izole edilmesi gerekir. Antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce idrar örneği çeşitli yöntemlerle elde edilebilir. Tuvalet eğitimi olan çocuklarda orta akım idrar örneği genellikle yeterlidir. Örnek elde edilmeden önce genital bölge temizlenmelidir, aksi takdirde deri florası ile kontamine olabilir. Tuvalet eğitimi olmayan küçük çocuklarda idrar torbası, üretral kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon ile idrar örneği elde edilebilir. En basit ve en az travmatik yöntem idrar torbası örneğidir. Genital bölgenin dezenfeksiyonu sonrasında steril yapışkan torba perineuma bağlanarak idrar örneği toplanır. Ancak yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Acil tedavi planlanan klinik durumlarda kontaminasyon yüksekliği nedeni ile seçilmemelidir. Küçük çocuklarda en sık kullanılan teknik üretral kateterizasyondur. Kateterizasyon yoluyla alınan örneğin periüretral organizmalar ile kontaminasyon ihtimali olmadan güvenilir olarak sağlandığı düşünülür. İnvaziv olması ve üriner sisteme periüretral organizmaların girişi açısından risk oluşturması dezavantajlarıdır. Suprapubik aspirasyon (SPA) dezenfeksiyon sonrası pubis 1-2 cm üzerinden 22 numara iğne ile mesane içine girilerek idrar örneği alınmasıdır. Genellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde enfeksiyonun kanıtlanması için tercih edilir (5,11,88). Orta akım idrarında 100000 CFU/mL ve üzeri, üriner kateterizasyon ile alınan idrarda 50000 CFU/mL ve üzeri sayıda tek bakteri türü üremesi, suprapubik aspirasyonda herhangi bir üreme anlamlı olarak kabul edilmektedir (26,88).

Eritrosit sedimentasyon hızının artışı, C-reaktif protein pozitifliği, periferik kan beyaz küre sayısının artışı (nötrofil yüzdesi artışı ile) üst üriner sistem enfeksiyonu nonspesifik bulgularındandır. Klinik olarak şüphelenilen hastalarda yapılması uygundur (11).

2.1.9. Görüntüleme Yöntemleri

İdrar yolu enfeksiyonlarının akut döneminde genellikle tanıda şüphe olmadıkça görüntüleme gerekmez. Semptom ve bulgular uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen 2 günden sonra devam ederse ultrason (USG) bazen de renal tomografi renal abse, piyonefroz, üriner taş veya cerrahi olarak düzeltilebilecek anatomik anomaliler gibi cerrahi tedavi gerektiren durumların dışlanması için kullanılabilir (11).

Süt çocukları ve küçük çocuklar üriner sistem anomalilerinin dışlanması için uygun en erken zamanda üriner USG ile değerlendirilmelidir. Altta yatan yüksek dereceli reflüye bağlı olduğu düşünülen dilatasyon veya obstrüksiyon bulgusu olabilecek hidronefroz varlığında ileri tetkikler (voiding sistoureterografi (VCUG) ve dinamik sintigrafi (MAG3)) planlanır. 99m Tc dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi akut enfeksiyon sırasında kalıcı skarlar sonuçlanmayabilecek defektleri de gösterir. Bundan dolayı enfeksiyonun iyileşmesi sonrasında 4-6. aylarda yapılması ve renal skar değerlendirmesinde kullanılması uygundur (5,89).

İkinci kez ateşli İYE geçiren hastalarda üst üriner sistem değerlendirmesi normal bulunmuşsa, düşük derece VUR da klinik piyelonefrite yatkınlık oluşturabileceğinden VCUG endikasyonu vardır. Birden fazla alt üriner sistem enfeksiyonu geçiren hastalarda üriner USG dışında görüntüleme genellikle gerekli değildir. Bu hastalarda mesane ve barsak disfonksiyonu değerlendirilmesi ve tedavisi önemlidir (11,90).

“American Academy of Pediatrics” kılavuzu (2011) 2-24 ay arası çocuklarda ilk atak İYE sonrası renal USG çekilmesini önermektedir (91). İngiliz “National Institute for Health and Clinical Excellence” kılavuzu ise öyküde üriner sistem anomalisi düşündüren bulguları olan yüksek riskli hastalarda VCUG önermektedir. Bu kılavuza göre prokalsitonin değeri yüksek olan, 6 aylıktan küçük yüksek ateşi olan, tekrarlayan İYE geçiren, klinik bulguları (zayıf idrar akımı veya palpabl böbrek) olan, atipik organizma ile enfeksiyon, bakteriyemi veya sepsis olan, 48-72 saatlik antibiyotik tedavisine cevap vermeyen uzamış klinik seyir gösteren, beklenmedik klinik prezentasyonu olan veya üriner sistem antenatal görüntülemesinde anormallik olan hastalar yüksek riskli hastalar olarak kabul edilmektedir. (26,92).

2.1.10. Tedavi

Tedavi İYE lokalizasyonuna göre değişmektedir. Akut sistitte semptomlar ciddiye kültür sonucu çıkana kadar ampirik tedavi başlanır. Semptomları hafifse

veya tanı şüpheliyse kültür sonuçlarını öğrenene kadar tedavi ertelenebilir veya sonuçlar anlamsız olursa kültür tekrarlanabilir. Trimetoprim-sulfometaksazol (TMP-SMX) ile 3-5 gün tedavi birçok E.coli suşuna etkilidir. Nitrofurantoin (5-7 mg/kg/g) E.coli, Klebsiella, Enterobakterlere etkilidir. Amoksisilin (50 mg/kg/g) yine etkili olabilen bir ilaçtır, direnç yüksekliği önemli sorundur ve sülfonamid veya nitrofurantoine avantajı yoktur (11).

Piyelonefrit düşündüren akut ateşli enfeksiyonlarda anlamlı doku düzeylerine ulaşabilen geniş spektrumlu antibiyotikler 10-14 gün süre ile tercih edilir. Dehidrate olan, kusan, sıvı alımı azalmış, 1 aylık ve daha küçük olan veya ürosepsis olasılığı olan 2-24 ay arası çocuklar İV. rehidrasyon ve İV. antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılmalıdır. Yenidoğanda seftriakson (50-75 mg/kg/g) veya sefotaksim (100 mg/kg/g) veya ampisilin (100 mg/kg/g) ile beraber gentamisin (3-5 mg/kg/g) gibi bir aminoglikozid kombinasyonu parenteral tedavide tercih edilir. Aminoglikozidler ile tedavi özellikle Pseudomonas'a karşı etkilidir ancak potansiyel ototoksisite ve nefrotoksisiteleri nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır (11). Ayrıca Pseudomonas enfeksiyonunda ikili antibiyotik ile tedavi tercih edilmelidir. İntravenöz tedavi çocuk 24 saat boyunca ateşsiz oluncaya kadar devam edilmeli ve toplam tedavi süresi uygun oral antibiyotiğe geçilerek 10-14 güne tamamlanmalıdır (5).

Sefiksim gibi 3. kuşak sefalosporinler Pseudomonas dışı gram negatif organizmalara karşı seftriakson kadar etkilidir ve bu nedenle oral ayaktan tedavide denenebilir. Nitrofurantoin anlamlı renal doku düzeyine ulaşamadığı için ateşli

İYE olan çocuklarda rutin olarak kullanılmamalıdır. Ateşli İYE olan bazı çocuklarda İM. seftriakson yükleme dozu sonrası 3. kuşak oral sefalosporin ile tedaviye devam edilebilir (11).

Komplike olmamış İYE şüphesi olan, genel durumu iyi, sıvı alımı iyi, günlük izleme gelebilecek küçük çocuklar idrar kültürü alınmasından sonra oral antibiyotik başlanarak ayaktan izlenebilir. Bu hastalara ampirik tedavide TMP-SMX, nitrofurantoin, sefalosporinler (sefiksim) gibi geniş spektrumlu antibiyotikler önerilir. İki yaşından büyük çocuklarda 3-5 gün tedavi önerilir (5).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tekrarlayan İYE geçiren toplam 76 hastadan (risk faktörü olarak mesane disfonksiyonu saptanmış 33, herhangi bir risk faktörü saptanmamış 43) ve daha önceden geçirilmiş İYE veya mevcut böbrek hastalığı öyküsü olmayan 110 sağlıklı gönüllüden (kontrol grubu) EDTA'lı tüpe kan örneği alınıp DNA izolasyonları yapılmıştır. DNA eldesi sonrası gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Enzimi Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) yöntemi kullanılarak TLR4 geni A896G ve IL-8 geni A2767G polimorfizmleri araştırılmıştır. Hasta öyküsü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulguları değerlendirilmiştir. Anatomik anomali, taş, VUR veya skar varlığı dışlama kriteri olarak alınmıştır. Ateşli enfeksiyon geçirmiş olma öyküsü ve yüksek akut faz reaktanları piyelonefrit lehine değerlendirilmiştir. Mesane disfonksiyonu olan hastalar alt grup olarak incelenmiştir. Mesane disfonksiyonu tanısı disfonksiyonel işeme ile ilgili semptomlar ve “uroflowmetry” ve ürodinami incelemeleri eşliğinde konmuştur. Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (G.Ü.T.F.) Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra başlatılmıştır (Sayı:31.05.2011/4983). Hastalardan ve kontrol grubundaki çocuklardan ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.1. Hasta ve Kontrol Grupları

Ocak 2002- Kasım 2011 tarihleri arasında G.Ü.T.F. Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda izlenen ve tekrarlayan İYE tanısı almış 258 hasta dosyası incelendi. Çalışmaya 76 tekrarlayan İYE olgusu alındı ve çalışma grubu; İYE'ye eğilimi arttıran herhangi bir risk faktörü taşımayan hastalar (anatomik anomali, renal skar, böbrek taşı, kabızlık, labial adezyon, VUR saptanmamış olanlar (n=43)) ve sadece mesane disfonksiyonu saptanmış hastalar (n=33) olarak iki alt gruba ayrıldı. G.Ü.T.F. Genel Çocuk Polikliniği'ne İYE ve böbrek hastalığı dışı nedenlerle başvurmuş ve muayene ve tetkikleri sonrası sağlıklı oldukları belirlenmiş 110 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Tüm olgulardan pediatrik nefroloji poliklinik kontrolleri sırasında yapılan rutin laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine ek olarak, alınan kanlardan ayrılan 5cc kan numunesinden DNA eldesi sonrası TLR4 geni A896G ve IL-8 geni A2767G polimorfizmleri çalışıldı. Genetik çalışmalar Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarında çalışıldı.

3.2. Kullanılan Yöntemler

3.2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Periferik kandan izole edilmiş DNA'larda TLR4 ve IL-8 geninin analizleri genel primerler kullanılarak (Tablo 5 ve 6) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

yöntemi ile belirlenmiştir. PZR işlemi TLR4 geni için; 5 µl Taq tamponu (10x), 2 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTP, 0,5 µM primer, 1 µl total DNA ve 1,5 U Taq polimeraz enzimi ilave edilmiş ve reaksiyon hacmi sterli su ile 50 µl'ye tamamlanmıştır. PZR işlemi IL-8 geni için; 5 µl Taq tamponu (10x), 2,5 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTP, 5 pmol primer, 1 µl total DNA ve 1 U Taq polimeraz enzimi ilave edilmiş ve reaksiyon hacmi steril distile su ile 25 µl'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan bu karışımlar PZR cihazına (Biometra) yerleştirilmiş ve aşağıda verilen programlar kullanılmıştır (Tablo 7 ve 8).

Tablo 5: TLR4 geni PZR işlemi sırasında kullanılan primerler (93)

TLR4 geni primerleri
F: 5'-GATTAGCATACTTAGACTACTACCTCCATG-3'
R: 5'-GATCAACTTCTGAAAAAGCATTCAC-3'

Tablo 6: IL-8 geni PZR işlemi için kullanılan primerler (94)

IL-8 geni primerleri
F: 5'-CTTTAGTGTTTTTATGTGCTCTCCA-3'
R: 5'-CAAATATGCTTAGGCTTAACC-3'

Tablo 7: TLR4 geni 4. ekzonundaki A896G polimorfizmi belirlenmesi için kullanılan PZR programı (93)

İlk denatürasyon	94 °C	5 dakika	1 döngü
Denatürasyon	94 °C	30 saniye	
Primerlerin bağlanması	56 °C	60 saniye	40 döngü
Uzama	72 °C	60 saniye	
Son uzama	72 °C	5 dakika	1 döngü

Tablo 8: IL-8 geni 3'-UTR bölgesi A2767G polimorfizmi belirlenmesi için kullanılan PZR programı (94)

İlk denatürasyon	95°C	5 dakika	1 döngü
Denatürasyon	95 °C	45 saniye	
Primerlein bağlanması	55 °C	45 saniye	35 döngü
Uzama	72 °C	45 saniye	
Son uzama	72 °C	2 dakika	1 döngü

3.2.2. Restriksiyon Enzimi Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)

Nükleik asit seviyesinde yapılacak incelemeler için RFLP tekniği, DNA dizisinde olan değişiklikleri dolaylı olarak belirleyen bir metottur (95).

Polimeraz zincir reaksiyonu sonrası amplifikasyon bandı görülen DNA örnekleri restriksiyon enzimi ile kesildi. TLR4 geni A896G polimorfizmi için *NcoI* (93), IL-8 geni A2767G polimorfizmi için *ApaLI* restriksiyon endonükleaz enzimi kullanıldı (94).

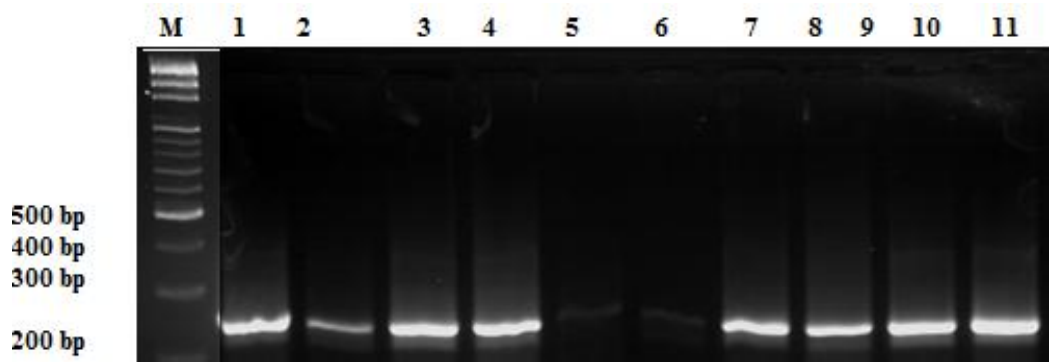
Her iki gen için de 8µl PZR ürünü, 1µl enzim tamponu ve 1µl restriksiyon enzimi 4U *ApaLI* veya 10U *NcoI* karıştırılarak 37 °C'de etüvde 1 gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası DNA fragmentlerinin ayrılması sağlandı. Kesim işleminden sonra DNA fragmentleri %2'lik agaroz jel elektroforezinde yürütülerek, jel görüntüleme sistemi ile örneklerin bant büyüklüğü belirlendi.

RFLP analizi sonucunda TLR4 geni A896G polimorfizmi için belirlenen genotipler (Şekil 8 ve 9):

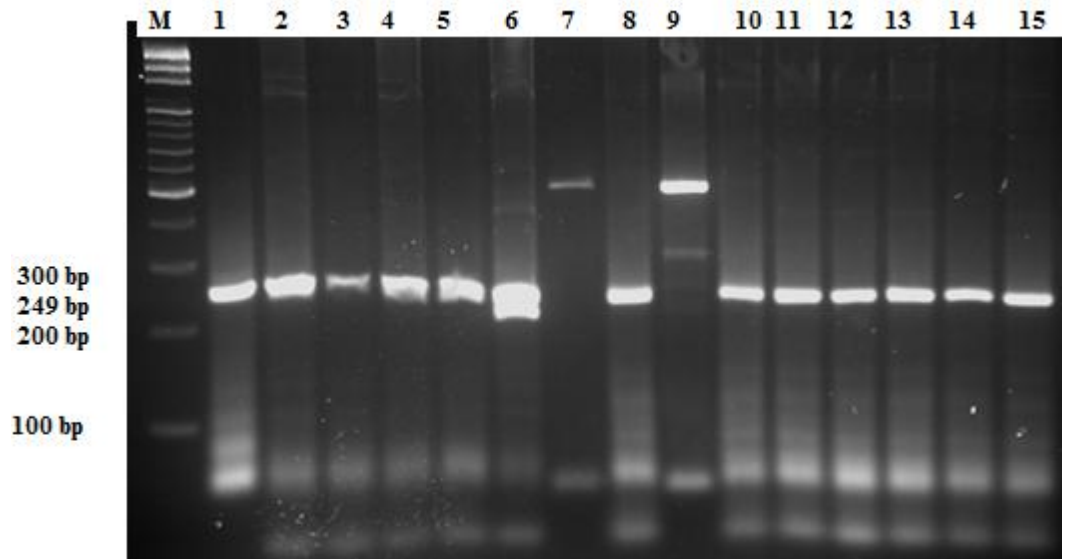
Yabanıl tip (AA): 249 bç

Homozigot mutant tip (GG): 226 + 23 bç

Heterozigot tip (AG): 249 + 226 + 23 bç şeklindedir.



Şekil 8: TLR4 A896G polimorfizmi PZR ürünü agaroz jel elektroforezi görünümü (1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11 numaralı hatlar yabanıl tip: 249bç)



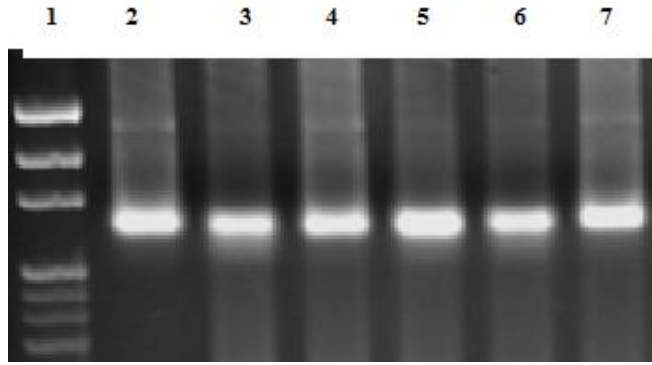
Şekil 9: TLR4 geni A896G polimorfizmi PZR ürünü agaroz jel elektroforezi görünümü (5. ve 6. hat heterozigot tip: 249+226+23 bç; 2, 3, 4, 8, 10-15. hatlar homozigot mutant tip: 226+23 bç)

RFLP analizi sonucunda IL-8 geni A2767G polimorfizmi için 3 farklı genotip belirlendi. Bu genotipler (Şekil 10 ve 11);

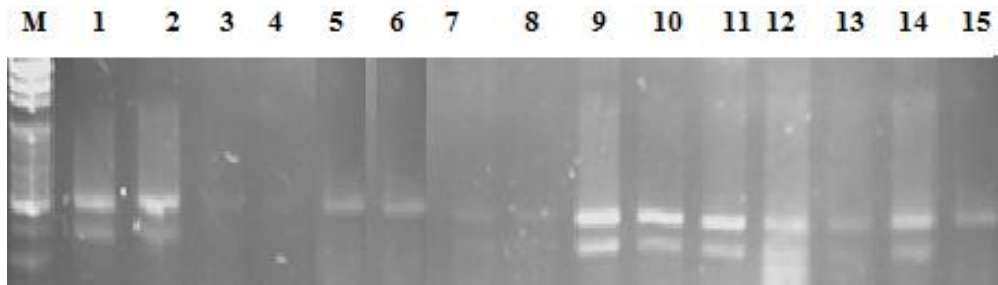
Yabanıl tip (GG): 521 bç uzunluğunda,

Homozigot mutant tip (AA): 139 + 390 bç uzunluğunda,

Heterozigot tip (AG): 521 + 139 + 390 bç uzunluğundadır.



Şekil 10: IL-8 A2767G polimorfizmi PZR ürünü agaroz jel elektroforezi görünümü (2-7. hatlar yabanıl tip: 521 bç)



Şekil 11: IL-8 A2767G polimorfizmi PZR ürünü agaroz jel elektroforezi görünümü (1, 2, 15-25. hatlar heterozigot tip :521+139+390 bç; 11-14, 26. hatlar homozigot mutant tip: 139+390 bç)

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 15.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük biçiminde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler Tek Değişkenli Lojistik Regresyon analizi, Pearson'un Ki-Kare testi veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testleri ile değerlendirildi. Her bir gen bölgesi içerisinde genotip ve allel frekansı dağılımı ile hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığı Odds Oranı ve %95 güven aralığı hesaplanarak incelendi. Genotip etkileşimlerinin hastalık üzerindeki etkisi Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analiziyle araştırıldı. $p < 0,05$ için tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Kontrol ve Hasta Grupları'nın Demografik Özellikleri

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan 76 olgunun tamamı kız (%100) olup yaş ortalaması $9,2 \pm 3,5$ (2-17) yıl olarak saptandı. 63 kız (%57) ve 47 (%43) erkekten oluşan kontrol grubunun yaş ortalamasının $9,3 \pm 4,3$ (1-17) yıl olduğu gözlemlendi. Hasta ve kontrol grupların yaş ortalamaları benzer bulundu ($p > 0,05$). Mesane disfonksiyonu olan hasta grubu yaş ortalaması $9,7 \pm 2,7$ (4-16) yıl, risk faktörü olmayan hasta grubu yaş ortalaması $9,7 \pm 4,1$ (2-17) yıl olarak bulundu ve iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarına göre olguların demografik özellikleri

	Mesane Disfonksiyonu olan hastalar (n=33)	Risk Faktörü olmayan hastalar (n=43)	P	Toplam Hasta (n=76)	Kontrol (n=110)	P
Yaş	$9,7 \pm 2,7$ (4-16)	$9,7 \pm 4,1$ (2-17)	0,813	$9,2 \pm 3,5$ (2-17)	$9,3 \pm 4,3$ (1-17)	0,669
İlk enfeksiyon yaşı	$4,2 \pm 2,5$ (0,16-9)	$5,2 \pm 3,9$ (0,16-15)	0,128			

Tekrarlayan İYE atakları olan 76 kız hastanın 33'ünde (%43) ateşli atak geçirme öyküsü vardı. Bu hastaların 15'inde (% 45) mesane disfonksiyonu saptandı. 18 hastada (%24) enürezis saptandı. Enürezisi olan hastalarda mesane disfonksiyonu sıklığı %72 idi.

İlk enfeksiyon yaşı tüm hastalarda $4,8 \pm 3,3$ (0,16-15) yıl, mesane disfonksiyonu olan hastalarda $4,3 \pm 2,5$ (0,16-9) yıl, risk faktörü saptanmamış hastalarda $5,2 \pm 3,9$ (0,16-15) yıl olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

4.2. Genetik Polimorfizm Sıklıkları

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan 76 hastada TLR4 geni A896G polimorfizmi sonuçlarına bakıldığında 30 hastada (%39) yabanıl (AA), 9 hastada (%12) heterozigot (AG), 37 hastada (%49) homozigot mutant tip (GG) genotip saptandı. Kontrol grubunda ise 89 kişide (%81) yabanıl, 8 kişide (%7) heterozigot, 13 kişide (%12) homozigot mutant tip genotip saptandı (Tablo 10). TLR4-896AG ve TLR4-896GG genotipinin hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha sık olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,023$, OR: 3,337; %95 Güven Aralığı 1,182-9,427 ve $p<0,001$, OR: 8,444; %95 Güven Aralığı 3,967-17,971).

Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarına göre TLR4 A896G polimorfizmi genotipleri yönünden olguların dağılımı

TLR4 A896G Genotip	Hasta (n=76)	Kontrol (n=110)	p	OR ve %95 Güven Aralığı
Yabanıl (AA)	30 (%39)	89 (%81)	-	1,000
Heterozigot (AG)	9 (%12)	8 (%7)	0,023	3,337 (1,182-9,427)
Mutant (GG)	37 (%49)	13 (%12)	<0,001	8,444 (3,967-17,971)
H/M	46 (%61)	21 (%19)	<0,001	6,498 (3,354-12,593)

*H/M: Heterozigot veya mutant

IL-8 geni A2767G polimorfizmi sonuçları; hasta grubunda 34 hastada (%45) yabanıl, 33 hastada (%43) heterozigot, 9 hastada (%12) homozigot mutant olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 67 (%61) yabanıl, 30 (%27) heterozigot, 13 (%12) homozigot mutant genotip olduğu gözlemlendi (Tablo 11). IL-8-2767AG genotipinin hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha sık olduğu saptandı ($p=0,019$, OR: 2,168; %95 Güven Aralığı 1,138-4,128).

Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarına göre IL-8 A2767G polimorfizmi genotipleri yönünden olguların dağılımı

IL-8 geni A2767G Genotip	Hasta (n=76)	Kontrol (n=110)	p	OR ve %95 Güven Aralığı
Yabanıl (GG)	34 (%45)	67 (%61)	-	1,000
Heterozigot (AG)	33 (%43)	30 (%27)	0,019	2,168 (1,138-4,128)
Mutant (AA)	9 (%12)	13 (%12)	0,519	1,364 (0,530-3,509)
H/M	42 (%55)	43 (%39)	0,030	1,925 (1,064-3,481)

*H/M: Heterozigot veya mutant

Mesane disfonksiyonu olan 33 hastada TLR4 polimorfizmi 19 hastada (%58) yabanıl, 4 hastada (%12) heterozigot, 10 hastada (%30) homozigot mutant tip genotip saptandı. TLR4-896GG genotipinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sık olduğu bulundu ($p=0,009$, OR: 3,603; %95 Güven Aralığı 1,377-9,427). Mesane disfonksiyonu olan hastalarda IL-8 geni polimorfizmi 10 hastada (%30) yabanıl, 19 hastada (%58) heterozigot, 4 hastada (%12) homozigot mutant genotipte bulundu. IL-8-2767AG genotipinin mesane disfonksiyonu olan grupta kontrol grubuna oranla daha sık olduğu saptandı ($p<0,001$, OR: 4,243; %95 Güven Aralığı 1,763-10,215) (Tablo 12).

Tablo 12: Mesane disfonksiyonu olan hastalar ve kontrol gruplarına göre TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmleri genotipleri yönünden olguların dağılımı

Gen	Mesane Disfonksiyonu olan hastalar (n=33)	Kontrol (n=110)	P	OR ve %95 Güven Aralığı
TLR4 A896G				
Yabanıl	19 (%58)	89 (%81)	-	1,000
Heterozigot	4 (%12)	8 (%7)	0,199	2,342 (0,639-8,580)
Mutant	10 (%30)	13 (%12)	0,009	3,603 (1,377-9,427)
H/M	14 (%42)	21 (%19)	0,006	3,123 (1,351-7,221)
IL-8 A2767G				
Yabanıl	10 (%30)	67 (%61)	-	1,000
Heterozigot	19 (%58)	30 (%27)	<0,001	4,243 (1,763-10,215)
Mutant	4 (%12)	13 (%12)	0,276	2,062 (0,560-7,586)
H/M	23 (%70)	43 (%39)	0,002	3,584 (1,554-8,263)

*H/M: Heterozigot veya mutant

Risk faktörü saptanmamış olan tekrarlayan İYE geçiren 43 hastada TLR4 A896G polimorfizmi 11 hastada yabanıl (%26), 5 hastada heterozigot (%11), 27 hastada homozigot mutant (%63) genotipte saptandı. TLR4-896AG genotipi ($p=0,013$, OR: 5,057; %95 Güven Aralığı 1,405-18,205) ve TLR4-896GG genotipinin ($p<0,001$, OR: 16,804; %95 Güven Aralığı 6,756-41,794) bu grupta yer alan hastalarda kontrol grubuna oranla daha sık olduğu gözlemlendi. IL-8 geni A2767G polimorfizmi sonuçları bu hasta grubunda yabanıl genotip 24 hastada (%56), heterozigot genotip 14 hastada (%33), homozigot mutant genotip 5 hastada (%11) bulundu. Hastalarla kontrol grubu arasında genotip dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Risk faktörü saptanmamış olan hastalar ve kontrol gruplarında TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmleri genotiplerinin dağılımı

Gen	Risk Faktörü Saptanmamış olan hastalar (n=43)	Kontrol (n=110)	p	OR ve %95 Güven Aralığı
TLR4 A896G				
Yabanıl	11 (%26)	89 (%81)	-	1,000
Heterozigot	5 (%11)	8 (%7)	0,013	5,057 (1,405-18,205)
Mutant	27 (%63)	13 (%12)	<0,001	16,804 (6,756-41,794)
H/M	32 (%74)	21 (%19)	<0,001	12,329 (5,355-28,384)
IL-8 A2767G				
Yabanıl	24 (%56)	67 (%61)	-	1,000
Heterozigot	14 (%33)	30 (%27)	0,510	1,303 (0,593-2,863)
Mutant	5 (%11)	13 (%12)	0,902	1,074 (0,346-3,330)
H/M	19 (%44)	43 (%39)	0,564	1,234 (0,604-2,517)

*H/M: Heterozigot veya mutant

Mesane disfonksiyonu olan hasta grubu ve risk faktörü saptanmayan hasta grubu karşılaştırıldığında TLR4-896GG genotipinin mesane disfonksiyonu olan grupta diğer gruba göre daha sık olduğu gözlemlendi ($p=0,004$, OR: 0,214; %95 Güven Aralığı 0,076-0,606). IL-8-2767AG genotipinin de mesane disfonksiyonu olan grupta risk faktörü saptanmayan gruba göre daha sık olduğu bulundu ($p=0,022$, OR: 3,257; %95 Güven Aralığı 1,186-8,946) (Tablo 14).

Tablo 14: Mesane disfonksiyonu olan ve risk faktörü saptanmayan hasta gruplarında TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmleri genotipleri yönünden olguların dağılımı

Gen	Mesane Disfonksiyonu olan hastalar (n=33)	Risk faktörü saptanmayan hastalar (n=43)	p	OR ve %95 Güven Aralığı
TLR4 A896G				
Yabanıl	19 (%58)	11 (%26)	-	1,000
Heterozigot	4 (%12)	5 (%11)	0,318	0,463 (0,102-2,097)
Mutant	10 (%30)	27 (%63)	0,004	0,214 (0,076-0,606)
H/M	14 (%42)	32 (%74)	0,005	0,253 (0,096-0,670)
IL-8 A2767G				
Yabanıl	10 (%30)	24 (%56)	-	1,000
Heterozigot	19 (%58)	14 (%33)	0,022	3,257 (1,186-8,946)
Mutant	4 (%12)	5 (%11)	0,396	1,920 (0,425-8,671)
H/M	23 (%70)	19 (%44)	0,027	2,905 (1,117-7,555)

*H/M: Heterozigot veya mutant

Ateşli atak öyküsü olan 33 hastada TLR4 polimorfizmi 15 hastada (%46) yabancı, 7 hastada (%21) heterozigot, 11 hastada (%33) homozigot mutant tip genotip saptandı. TLR4-896AG ve GG genotiplerinin ateşli atak geçiren hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sık olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,004$, OR: 5,562; %95 Güven Aralığı 1,743-17,751 ve $p<0,001$, OR: 5,379; %95 Güven Aralığı 2,017-14,346). IL-8 gen polimorfizmi sonuçları 14 hastada (%43) yabancı, 15 hastada (%45) heterozigot, 4 hastada (%12) homozigot mutant tip genotip olarak bulundu. IL-8-2767AG polimorfizminin bu grupta kontrol grubuna göre daha sık olduğu saptandı ($p=0,031$, OR: 2,577; %95 Güven Aralığı 1,092-6,080) (Tablo 15).

Tablo 15: Ateş öyküsü olan tekrarlayan İYE olguları ve kontrol gruplarında TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmleri genotiplerinin dağılımı

Gen	Ateş öyküsü olan hastalar (n=43)	Kontrol (n=110)	P	OR ve %95 Güven Aralığı
TLR4 A896G				
Yabancı	15 (%46)	89 (%81)	-	1,000
Heterozigot	7 (%21)	8 (%7)	0,004	5,562 (1,743-17,751)
Mutant	11 (%33)	13 (%12)	<0,001	5,379 (2,017-14,346)
H/M	18 (%54)	21 (%19)	<0,001	5,449 (2,341-12,684)
IL-8 A2767G				
Yabancı	14 (%43)	67 (%61)	-	1,000
Heterozigot	15 (%45)	30 (%27)	0,031	2,577 (1,092-6,080)
Mutant	4 (%12)	13 (%12)	0,476	1,586 (0,446-5,637)
H/M	19 (%59)	43 (%39)	0,042	2,277 (1,020-5,082)

*H/M: Heterozigot veya mutant

Ateş atağı öyküsü olmayan 43 hastada TLR4 A896G polimorfizmi 15 hastada (%35) yabanıl, 2 hastada (%5) heterozigot, 26 hastada (%60) homozigot mutant tip genotip olarak saptandı. TLR4-896GG genotipinin bu grupta kontrol grubuna oranla daha sık olduğu gözlemlendi ($p<0,001$, OR: 11,125; %95 Güven Aralığı 4,744-26,090). IL-8 A2767G polimorfizmi 20 hastada (%47) yabanıl, 18 hastada (%41) heterozigot, 5 hastada (%12) homozigot mutant tip genotip olarak bulundu. IL-8 A2767G polimorfizmi genotip dağılımında ateş atağı öyküsü olmayan hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Ateş öyküsü olmayan tekrarlayan İYE olguları ve kontrol gruplarında TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmleri genotiplerinin dağılımı

Gen	Ateş öyküsü olmayan hastalar (n=43)	Kontrol (n=110)	p	OR ve %95 Güven Aralığı
TLR4 A896G				
Yabanıl	15 (%46)	89 (%81)	-	1,000
Heterozigot	7 (%21)	8 (%7)	0,693	1,391 (0,270-7,157)
Mutant	11 (%33)	13 (%12)	$<0,001$	11,125 (4,744-26,090)
H/M	18 (%54)	21 (%19)	$<0,001$	7,417 (3,411-16,127)
IL-8 A2767G				
Yabanıl	14 (%43)	67 (%61)	-	1,000
Heterozigot	15 (%45)	30 (%27)	0,095	1,914 (0,893-4,104)
Mutant	4 (%12)	13 (%12)	0,725	1,227 (0,392-3,844)
H/M	19 (%59)	43 (%39)	0,135	1,707 (0,843-3,453)

*H/M: Heterozigot veya mutant

Ateşli atak öyküsü olan ve olmayan hastalar TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Ateş öyküsü olan ve olmayan hasta gruplarında TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmleri genotipleri yönünden olguların dağılımı

Gen	Ateş öyküsü olan hastalar (n=33)	Ateş öyküsü olmayan hastalar (n=43)	p	OR ve %95 Güven Aralığı
TLR4 A896G				
Yabanıl	14 (%43,8)	15 (%35)	-	1,000
Heterozigot	7 (%21,9)	2 (%5)	0,116	4,000 (0,711-22,505)
Mutant	11 (%34,4)	26 (%60)	0,157	0,484 (0,177-1,322)
H/M	18 (%56,3)	28 (%65)	0,515	0,735 (0,290-1,862)
IL-8 A2767G				
Yabanıl	13 (%40,6)	20 (%47)	-	1,000
Heterozigot	15 (%46,9)	18 (%41)	0,550	1,346 (0,508-3,564)
Mutant	4 (%12,5)	5 (%12)	0,735	1,292 (0,293-5,709)
H/M	19 (%59,4)	23 (%53)	0,539	1,335 (0,531-3,356)

*H/M: Heterozigot veya mutant

4.3. Allel Sıklıkları Dağılımı

TLR4 geni 896. pozisyonu için referans allel A, mutasyonu taşıyan allel G olarak bildirilmiştir. Tekrarlayan İYE olan hastalarda A alleli sıklığı %45, G alleli sıklığı %55; kontrol grubunda ise A alleli sıklığı %85, G alleli sıklığı %15 saptandı. Mutant allel G'nin hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha sık olduğu gözlemlendi ($p<0,001$, OR: 6,581; %95 Güven Aralığı 4,050-10,692) (Tablo 18).

IL-8 geni 2767 bölgesi için hasta grubunda G alleli sıklığı %66, A alleli sıklığı %34 olarak bulundu. Kontrol grubunda G alleli sıklığı %75, A alleli sıklığı %25 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Hasta ve kontrol gruplarında her bir gen bölgesi için allel sıklığı dağılımı

Gen	Vaka Grubu (n=76)	Kontrol Grubu (n=110)	p değeri	Odss Oranı (%95 Güven Aralığı)
TLR4				
Y	69 (%45)	186 (%85)	-	1,000
M	83 (%55)	34 (%15)	<0,001	6,581 (4,050-10,692)
IL-8				
Y	101 (%66)	164 (%75)	-	1,000
M	51 (%34)	56 (%25)	0,090	1,479 (0,940-2,327)

Y: Yabancıl, M: Mutant

Mesane disfonksiyonu olan hasta grubunda TLR4 A896G polimorfizmi A alleli %64, G alleli %36; IL-8 A2767G polimorfizmi G alleli %59, A alleli %41 oranında bulundu. Bu grupta TLR4 geni G allelinin ve IL-8 geni A allelinin kontrol grubuna göre daha sık olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p<0,001$, OR: 3,126; %95 Güven Aralığı 1,681-5,815 ve $p=0,015$, OR:2,027; %95 Güven Aralığı 1,139-3,610). Risk faktörü olmayan hastalarda TLR4 geni A alleli %31, G alleli %69; IL-8 geni G alleli %72, A alleli %28 olarak bulundu ve TLR4 geni G alleli kontrol grubuna göre daha sık olarak gözlenirken ($p<0,001$, OR:11,954; %95

Güven Aralığı 6,667-21,436) mesane disfonksiyonu olan hasta grubundan farklı olarak IL-8 geni G ve A alleli sıklığında kontrol grubuna göre farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19: Mesane disfonksiyonu olan ve risk faktörü saptanmayan hastalar ve kontrol gruplarında her bir gen bölgesi için allel sıklığı dağılımı

	Gen		Kontrol Grubu (n=110)	p değeri	Odss Oranı (%95 Güven Aralığı)
	TLR4				
Mesane disfonksiyonu olan hastalar (n=33)	Y	42 (%64)	186 (%85)	-	1,000
	M	24 (%36)	34 (%15)	<0,001	3,126 (1,681-5,815)
Risk Faktörü saptanmayan hastalar (n=43)	Y	27 (%31)	186 (%85)	-	1,000
	M	59 (%69)	34 (%15)	<0,001	11,954 (6,667-21,436)
	IL-8				
Mesane disfonksiyonu olan hastalar (n=33)	Y	39 (%59)	164 (%75)	-	1,000
	M	27 (%41)	56 (%25)	0,015	2,027 (1,139-3,610)
Risk faktörü saptanmayan hastalar (n=43)	Y	62 (%72)	164 (%75)	-	1,000
	M	24 (%28)	56 (%25)	0,661	1,134 (0,647-1,985)

Y: Yabancıl, M. Mutant

Mesane disfonksiyonu olan hastalar ve risk faktörü saptanmamış hastalar karşılaştırıldığında TLR4-896 G allelinin mesane disfonksiyonu olan hasta grubunda diğer gruba göre daha sık olduğu gözlemlendi ($p<0,001$, OR: 0,262; %95 Güven Aralığı 0,133-0,515). IL-8 A2767G polimorfizmi allel dağılımında mesane disfonksiyonu olan hasta grubu ve risk faktörü saptanmayan hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20: Mesane disfonksiyonu olan ve risk faktörü saptanmayan hastalarda her bir gen bölgesi için allel sıklığı dağılımı

Gen	Mesane disfonksiyonu olan hastalar (n=33)	Risk faktörü saptanmayan hastalar (n=43)	p değeri	Odss Oranı (%95 Güven Aralığı)
TLR4				
Y	42 (%64)	27 (%31)	-	1,000
M	24 (%36)	59 (%69)	<0,001	0,262 (0,133-0,515)
IL-8				
Y	39 (%59)	62 (%72)	-	1,000
M	27 (%41)	24 (%28)	0,092	1,788 (0,906-3,531)

Y: Yabancıl, M: Mutant

Ateş atağı öyküsü olan hastalarda TLR4 geni 896. pozisyonunda A alleli %56, G alleli %44; IL-8 geni 2767. pozisyonunda G alleli %65, A alleli %35 bulundu. Bu grupta TLR4 geni G allelinin kontrol grubuna göre daha sık olduğu gözlenirken ($p<0,001$, OR: 4,533; %95 Güven Aralığı 2,455-8,368) IL-8 geni allel sıklığı açısından kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p>0,05$). Ateş atağı öyküsü olmayan hastalarda TLR4 geni A

alleli %37, G alleli %63; IL-8 geni G alleli %67, A alleli %33 bulundu. Bu grupta TLR4 geni G allelinin kontrol grubuna oranla daha sık olduğu ($p<0,001$, OR: 8,689; %95 Güven Aralığı 4,945-15,267) ve IL-8 geni allel sıklıklarında kontrol grubu ile anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21: Ateş atağı öyküsü olan ve olmayan hastalar ve kontrol gruplarında her bir gen bölgesi için allel sıklığı dağılımı

	Gen		Kontrol Grubu (n=110)	p değeri	Odss Oranı (%95 Güven Aralığı)
	TLR4				
Ateş atağı öyküsü olan hastalar (n=33)	Y	37 (%56)	186 (%85)	-	1,000
	M	29 (%44)	34 (%15)	<0,001	4,533 (2,455-8,368)
Ateş atağı öyküsü olmayan Hastalar (n=43)	Y	32 (%37)	186 (%85)	-	1,000
	M	54 (%63)	34 (%15)	<0,001	8,689 (4,945-15,267)
	IL-8				
Ateş atağı öyküsü olan hastalar (n=33)	Y	43 (%65)	164 (%75)	-	1,000
	M	23 (%35)	56 (%25)	0,100	1,643 (0,907-2,975)
Ateş atağı öyküsü olmayan Hastalar (n=43)	Y	58 (%67)	164 (%75)	-	1,000
	M	28 (%33)	56 (%25)	0,257	1,367 (0,795-2,349)

Y: Yabanıl, M: Mutant

Ateş atağı öyküsü olan ve olmayan hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında TLR4 geni A896G ve IL-8 geni A2767G polimorfizmi allel dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22: Ateş atağı öyküsü olan ve olmayan hastalarda her bir gen bölgesi için allel sıklığı dağılımı

Gen	Ateş atağı öyküsü olan hastalar (n=33)	Ateş atağı öyküsü olmayan Hastalar (n=43)	p değeri	Odss Oranı (%95 Güven Aralığı)
TLR4				
Y	37 (%56)	32 (%37)	-	1,000
M	29 (%44)	54 (%63)	0,051	0,522 (0,272-1,002)
IL-8				
Y	43 (%65)	58 (%67)	-	1,000
M	23 (%35)	28 (%33)	0,595	1,202 (0,609-2,372)

Y: Yabanıl, M: Mutant

5. TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonları çocuklarda en sık bakteriyel enfeksiyonlardandır (1-3). Normalde steril olan posterior üretra, mesane, üreterler, renal pelvis veya renal parankimin enfeksiyonunu ifade eder (20). Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu iki veya daha fazla enfeksiyon geçirilmesi olarak tanımlanır ve sağlıklı, anatomik olarak normal üriner sistemleri olan kızlarda ve genç kadınlarda sıktır (27,28,34). Çocuklarda İYE rekürrensi %30-40 oranında görülmekte ve rekürrenslerin başlıca ilk enfeksiyonu takiben ilk 12 ay içinde olduğu belirtilmektedir (41,42). Tekrarlayan piyelonefrit atakları sonrası renal skar gelişme riskinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir ve renal skar kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon ile sonuçlanabilmektedir (22-24).

Üriner sistem patojenlere karşı ilk savunmada doğumsal immun sistemi kullanır. Doğumsal immun sistemin çeşitli reseptörleri aracılığıyla mikroorganizmalar tanınır ve sinyal molekülleri aracılığıyla çeşitli antibakteriyel peptidler ve sitokinler salınır. Salınan sitokinlerin etkisiyle ortama nötrofil göçü ve aktivasyonu gerçekleşir. Sonuç olarak bakterilerin temizlenmesi sağlanır (56,60). Doğumsal immun sistem bakteriyel savunmada patojenin tanınmasını TLR, bakterilerin ortamdan temizlenmesini ise kemokinler (IL-6, IL-8) ve kemokin reseptörleri (CXCR1, CXCR2 gibi) aracılığıyla gerçekleştirir.

Mukozal yüzeylerde patojenlerin normal floradan ayrılması gereklidir. Lipopolisakkaridler, peptidoglikanlar, flagella gibi korunmuş moleküller birçok mikroorganizmada ortak olabilir. Bu yüzden patojenin mukozal yüzeye tutunması, moleküler düzeyde fimbria ve hücre yüzey reseptörleri arasında etkileşime neden olarak hücre tarafından patojen varlığının algılanmasını sağlar. Ligandın TLR'ye bağlanması inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve interferonların üretimini sağlayan çok sayıda sinyalizasyon yolunu aktive eder. Bu şekilde doğumsal immun sistem aktivasyonu gerçekleşir. Epitelyal yüzeylerde de bulunabilen patojen tanınmasını sağlayan TLR'lerden TLR4, gram negatif bakteri lipopolisakkaridini tanıyan bir transmembran proteinidir (13,16). İmmun sistemde TLR4 bağımlı savunma cevabı ilk olarak TLR4 gen mutasyonu oluşturulmuş farelerde keşfedilmiştir. TLR4 -/- olan bu farelerde üriner sistem immun yanıtının başlamadığı ve asemptomatik bakteriüri gibi bir taşıyıcılık hali geliştiği belirlenmiştir (86). İnsanlarda üriner sistem enfeksiyonlarına karşı savunmada TLR4'ün önemi asemptomatik bakteriüri olan hastalarda TLR4 ekspresyonunun azalmasının gösterilmesiyle doğrulanmıştır (87).

TLR4 ekzon 4'teki A896G polimorfizmi TLR4'ün ektoplazmik reseptörünün lösinden zengin tekrarlar içeren kısmını etkiler ve aminoasit sekansında 299. pozisyonadaki aspartik asitin glisine değişimine neden olur (62).

Karoly ve ark. tarafından yapılan çalışmada HSPA1B A1267G ve TLR4 A896G polimorfizmlerinin etkisi tekrarlayan İYE nedeniyle tedavi gören 103 hastada ve 235 sağlıklı gönüllüde değerlendirilmiştir (63). 50 hastada VUR tespit

edilen bu çalışmada TLR4-896AG genotipi ($p=0,034$, OR: 2,19, %95 Güven Aralığı 1,05-4,77) ve TLR4-896G alleli ($p=0,041$, OR: 2,71, %95 Güven Aralığı 1,33-4,12) tekrarlayan İYE olan hastalarda kontrol grubuna oranla daha sık olarak bulunmuştur. Yine istatistiksel olarak sınırda anlam taşısa da TLR4-896AG genotipinin ($p=0,067$, OR: 0,33, %95 Güven Aralığı 0,10-1,1) ve TLR4-896G allelinin ($p=0,051$, OR:0,35, %95 Güven Aralığı 0,10-1,1) VUR saptanmamış tekrarlayan İYE olan hastalarda VUR olan hastalara oranla daha sık olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde TLR4-896AG genotipi ve G alleli ve farklı olarak TLR4-896GG genotiplerinin tekrarlayan İYE geçiren hasta grubunda ve sadece VUR değil diğer risk faktörlerinin de olmadığı hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha sık olduğu gözlemlendi. Karoly ve ark. çalışmasına benzer olan bu sonuçlar; mutant G allelinin üriner anomalilerden bağımsız olarak tekrarlayan İYE geçirmeye yatkınlık oluşturduğunu düşündürmektedir.

Erişkin kadın hastalarda Hawn ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 18-49 yaş arasındaki 431 tekrarlayan sistiti, 400 tekrarlayan piyelonefriti olan hastada ve 430 İYE öyküsü olmayan kontrol olgusunda TLR gen polimorfizmleri araştırılmıştır (64). Bu çalışmada TLR4-896G alleli tekrarlayan sistit ataklarından korunma ile ilişkili bulunmuştur (OR:0,54, %95 Güven Aralığı 0,31-0,96). Bu veri, TLR4-896G allelinin tekrarlayan İYE'ye yatkınlık oluşturduğunu gösteren kendi sonuçlarımızla çelişmektedir. Hawn ve ark. nın çalışma grubunun erişkin kadın hastalar olmasının bu farklılığı ortaya çıkarmış olabileceği; kız çocuklar ve

erişkin kadınlarda farklı patojenlerin İYE etkeni olabileceği ve farklı genetik duyarlılığı açıklayabileceği düşünülmektedir.

Yin ve ark. tarafından 129 erişkin İYE olgusunda yapılan çalışmada ise TLR4-896AG genotipi ve TLR4-896G alleli İYE hastalarında ($p=0,03$ ve $p=0,034$) ve özellikle akut sistit ve üretrit olan vakalarda ($p=0,024$ ve $p=0,028$) kontrol grubuna oranla daha sık bulunmuştur (96). Bu veriler ise çalışmamızda bulunan verilerle uyumludur. Çalışmamızda ateşli atak öyküsü varlığı piyelonefrit lehine, ateş olmaması sistit lehine değerlendirilmiştir. Ateşli atak öyküsü olan hastalarda TLR4-896AG ve GG genotipleri sık bulunmuş, ateş öyküsü olmayan hastalarda sadece TLR4-896GG genotipi sık bulunmuştur. TLR4-896AG genotipi, Yin ve ark. nın erişkin hastalarda bulduğu verilerin aksine, ateşli atak öyküsü olan piyelonefrit düşündüren hastalarda daha sık gözlenmiştir. TLR4-896GG genotipi ve G alleli çalışmamızda ateş öyküsü olsun olmasın tüm tekrarlayan İYE olgularında sık olarak bulunmuş ve G allelinin hastalığa yatkınlık oluşturduğu yönündeki veriyi desteklemiştir.

Akil ve ark. tarafından yapılan, ilk atak İYE tanısı almış nörojenik mesane, böbrek taşı, ürolojik anomaliler (VUR, obstrüktif üropatiler, vb.) gibi risk faktörlerinin dışlandığı 112 hasta ve 93 sağlıklı kontrol grubunda TLR4-A896G polimorfizminin değerlendirildiği çalışmada; TLR4-A896G polimorfizmi genotip dağılımında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (97). Ancak üst üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda ($n=77$) TLR4-896AG genotipi ve TLR4-896G alleli alt üriner sistem enfeksiyonu olan

hastalara oranla daha sık olarak bulunmuştur ($p=0,041$ ve $p=0,038$). Bizim çalışmamızla benzer olan bu sonuçlar TLR4-896AG genotipinin ateşin eşlik ettiği üst üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkisini ortaya koymaktadır. Ertan ve ark. nın yaptığı çalışmada (98) ise risk faktörü saptanmayan tekrarlayan İYE olan 30 çocuk ve 30 sağlıklı kontrolde değerlendirilen TLR4 Asp299Gly polimorfizmi, genotip ve allel dağılımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Bu çalışmada hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle çelişkili sonuç çıktığı düşünülmektedir.

IL-8, CXC kemokin ailesi üyesi olan nötrofiller ve lenfositler için kuvvetli kemoatraktan bir sitokindir. Nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçünü ve aktivasyonunu uyarır. Nötrofil aracılı mekanizma ile bakterilerin fagositozu gerçekleşir (19,60). Renal pelvisten mesaneye, üriner sistemi çevreleyen üroepitelyal hücreler de IL-8 eksprese edebilmektedir. Kemokin yanıtı üriner yolda antibakteriyel savunma için gereklidir. Bakteriyel temizlenmede çok önemli rol oynayan IL-8, transepitelyal nötrofil migrasyonunu destekleyen ana sitokindir. IL-8'in sadece nötrofiller için kuvvetli bir kemoatraktan olmadığı aynı zamanda onların sitotoksik ürünleri olan elastaz, lizozim ve miyeloperoksidaz salınımını da tetiklediği kanıtlanmıştır. Bu etkiler IL-8 reseptörleri CXCR1 ve CXCR2 aracılığıyla epitelyal hücreler ve nötrofiller üzerinde olur. Sonuç olarak aktive nötrofiller fagositoz ile bakterileri yok eder. Üriner enfeksiyonlar sırasında IL-8'in arttığı gösterilmiştir. Lokal kemokin birikimi inflamatuvar infiltratın kalitesini ve konak savunmasının diğer önemli fonksiyonlarını belirler. Bu nedenle epitelyal kemokinler aracılığıyla doğumsal immun yanıtın şiddeti ve devamlılığının

düzenlendiği düşünülür (16-18). Proinflamatuvar sitokin genlerinin kodlama ve düzenlenme bölgelerinde meydana gelen genetik varyasyonların sitokin transkripsiyonunu etkilediği ve bazı polimorfizmlerin inflamasyon düzeyini kontrol ettiği kabul edilmiştir. Önemli sitokin ve kemokin genlerinde tanımlanmış transkripsiyonel aktiviteyi artıran polimorfizmler, sitokin üretimini artırır ve hastalık fenotipi ile ilişkilendirilir (19,66).

Translasyona katılmayan 3'UTR bölgesinde bulunan adenin/urasil sekansları genin posttranslasyonel regülasyonu ve supresyonu için gereklidir. IL-8 geni A2967G polimorfizmi bu 3'UTR bölgesindedir.

Artifoni ve ark. yaptıkları çalışmada reflüsü olan veya olmayan ilk atak üriner sistem enfeksiyonu geçiren 265 çocuktan alınan kan örneklerinde, ve kontrol grubunu oluşturan 106 umbilikal kord kanı DNA örneklerinde IL-8 A - 251T, IL-8 A2767G, CXCR1 G2607C polimorfizmlerini araştırmışlardır (19). Hasta grubu akut piyelonefrit tanısı ile uyumlu DMSA pozitif olan 173 hasta ve DMSA negatif olan 92 hasta olarak ikiye ayrılmıştır. IL-8 ve CXCR1 polimorfizmleri genotip ve allel sıklıkları açısından İYE grubu ve kontrol grupları arasında fark saptanmamış; ayrıca DMSA pozitif veya negatif saptanan hastalar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak VUR tanısı almamış hastalar içinde DMSA pozitif grupta, negatif gruba göre IL-8 3' UTR A2767G polimorfizmi AG genotipi daha sık (%56'ye karşın %36, $p=0,02$) saptanırken GG genotipi daha az sıklıkta (%27'e karşın %46, $p>0,05$) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tekrarlayan İYE geçiren hastalarda kontrol

grubuna göre IL-8-2767AG genotipi daha sık bulunmuştur. Yine ateş atağı öyküsü olan hasta grubunda IL-8-2767AG genotipinin kontrol grubuna göre daha sık olduğu gözlenmiş ve önceki çalışmalara paralellik göstermiştir.

Çalışmamızda allel sıklığı açısından tekrarlayan İYE olan hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında IL-8 için anlamlı farklılık saptanmamış olmasına rağmen, mesane disfonksiyonu olan hasta alt grubunda A alleli sıklığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Mesane disfonksiyonu mesanenin fizyolojik özelliklerinin bozulması sonucu oluşur ve İYE riskini artıran nedenler arasında yer alır. Mesane disfonksiyonunun genetik temeli üzerine yapılmış kısıtlı sayıda çalışma vardır. Kostic ve ark. yaptığı çalışmada mesane disfonksiyonu olan 42 hastada ve 198 sağlıklı erişkin kontrol grubunda anjiotensin converting enzim (ACE) geni insersiyon/delesyon (I/D) ve anjiotensin II tip 1 reseptörü (ATR1) geni polimorfizmleri araştırılmıştır (99). Mesane disfonksiyonu olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında ACE geni genotip ve allel dağılımında anlamlı farklılık saptanmış, D allelinin daha sık olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Biz çalışmamızda tekrarlayan İYE geçiren mesane disfonksiyonu olan hastaları ayrı bir grup olarak değerlendirdik. Bu hastalarda TRL4-896GG genotipi ve G alleli, IL-8-2767AG genotipi ve A alleli kontrol grubuna oranla daha sık olarak bulundu. Bu grupta IL-8 geni genotip ve allel dağılımının risk faktörü olmayan hastalardan farklı olması IL-8 geni A allelinin mesane disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca mesane disfonksiyonu olan grup ve risk faktörü

saptanmayan grubun istatistiksel karşılaştırılmasında mesane disfonksiyonu olan hastalarda diğer gruba göre TLR4-896GG genotipi ve G allelinin ve IL-8-2767AG genotipinin sık olduğu görülmüştür. Bu bulgular TLR4 geni 896. pozisyonundaki G allelinin ve IL-8-2767AG genotipinin mesane disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Hasta dosya taraması sonucu çalışmaya dahil edilen 76 tekrarlayan İYE olan hasta kız cinsiyette olup bu durum kız cinsiyetin üriner anomali olmayan, tekrarlayan İYE için temel risk faktörü olarak değerlendirilmesini düşündürmektedir.

Çalışmamızda 18 hastada enürezis (%24), enürezis olan hastaların %72'sinde mesane disfonksiyonu saptandı. Tekrarlayan İYE olan enürezisi bulunan (gece ve gündüz) hastalarda mesane disfonksiyonu oranı fazlalığı idrar kaçırma yakınması ile başvuran hastalarda İYE ve yanı sıra mesane fonksiyonel bozukluklarının da önemli etken olduğunu ve gözden kaçırılmaması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Literatürde TLR4 geni A896G polimorfizmi değerlendirmesinin birçok toplumda ve yaş grubunda yapıldığı gözlenmektedir. Diğer çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde TLR4-896AG genotipi ve G allelinin tekrarlayan İYE olan Türk çocuklarında sık olduğu gözlenmiştir. Çalışmamız IL-8 geni A2767G polimorfizmini Türk Toplumu'nda tekrarlayan İYE olan hastalarda araştıran ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamızın mesane disfonksiyonu olan hastalarda genetik polimorfizmlerin değerlendirildiği dünyada ve Türk Toplumu'nda yapılan ilk

Çalışma olduğu düşünülmektedir. Bu gen polimorfizmlerinin mesane disfonksiyonuyla ilişkisi açısından toplum temelli daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak TLR4-896GG genotipi ve G allelinin tekrarlayan İYE ile ilişkili olabileceği, TLR4-896AG ve IL-8-2767AG genotipinin ateşli atakla giden st üriner sistem enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturabileceği söylenebilir. TLR4 geni A896G ve IL-8 geni A2767G polimorfizmleri değerlendirilebilen hastalarda bu genotip ve alleller varlığına göre tedavi düzenlenmesi yapılarak izlenebileceği düşünülmektedir. TLR reseptörünü aktive edici veya baskılayıcı ilaçlarla bu hasta grubunda enfeksiyonun kontrol altına alınarak renal skar ve böbrek yetmezliği gelişiminin önlenebileceği yönünde öngörüler oluşmaya başlamıştır. Çalışmamızda mesane disfonksiyonunun TLR4-896GG genotipi ve G alleli, IL-8-2767AG genotipi ve A alleli ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Bu sonuç, tekrarlayan İYE geçiren hastalarda bu genotip ve allellerin araştırılarak erken dönemde mesane disfonksiyonu açısından değerlendirme testleri yapılabilceğini akla getirmektedir. İleri çalışmalarla bu konunun irdelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Tekrarlayan İYE olan mesane disfonksiyonu saptanmış ve risk faktörü saptanmamış hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunda TLR4 geni A896G ve IL-8 geni A2767G polimorfizmlerinin araştırıldığı, genotip dağılımı ve allel sıklığı göz önünde bulundurularak hasta gruplarına ve ateşli atak öyküsüne göre olan ilişkilerinin incelendiği bu çalışmada elde edilen sonuçlar;

1. Tekrarlayan İYE olan 76 hastanın %100'ü kız idi.
2. Tekrarlayan İYE olan hasta grubunda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TLR4-896 AG ve GG genotipinin ve G allelinin daha sık olduğu bulundu.
3. Risk faktörü saptanmamış tekrarlayan İYE olan hastalarda, mesane disfonksiyonu olan hasta grubundan farklı olarak TLR4-896 AG genotipinin kontrol grubuna göre daha sık olduğu gözlemlendi.
4. Ateş atağı öyküsü olan hastalarda TLR4-896 AG ve GG genotipinin, ateş öyküsü olmayan hastalarda TLR4-896 GG genotipinin kontrol grubuna göre daha sık olduğu bulundu.
5. IL-8 geni 2767 AG genotipinin tekrarlayan İYE olan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sık olduğu bulundu.

6. IL-8-2767 AG genotipinin ateş öyküsü olan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sık gözlenmesine karşın, ateş atağı olmayan grupla kontrol grubu arasında bu genotip dağılımında anlamlı fark saptanmadığı gözlemlendi.
7. Mesane disfonksiyonu olan hasta grubunda TLR4-896 GG ve IL-8-2767 AG genotiplerinin, TLR4 geni G alleli ve IL-8 geni A allelinin kontrol grubuna göre daha sık olduğu bulundu.
8. Mesane disfonksiyonu olan hasta grubunda risk faktörü saptanmayan grupla karşılaştırıldığında TLR4-896 GG genotipi ve G allelinin, IL-8-2767AG genotipinin daha sık olduğu gözlemlendi.
9. TLR4 A896G polimorfizmi G allelinin tekrarlayan İYE ile ilişkili olduğu düşünüldü.
10. TLR4-896 AG ve IL-8-2767 AG genotiplerinin üst üriner sistem enfeksiyonları riskini artırdığı gözlemlendi.

7. KAYNAKLAR

- 1) Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001;108:311–6.
- 2) Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, Castillo H, Glasgow TS, Daly J, Pavia AT. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin- resistant pathogens. *Pediatrics* 2003;111:964–8
- 3) Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:322–4.
- 4) Bakkaloğlu SA, Ekim M, Sever L, Noyan A, Aksu N, Akman S, et al. Chronic peritoneal dialysis therapy in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:644-51.
- 5) Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric Urinary Tract Infections. *Pediatr Clin N Am* 2006;53:379–400.
- 6) Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:11–7.

- 7) Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993;123:17–23.
- 8) Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, Yakscoe NM, Schwartz JS. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998;102:e16.
- 9) Lin DS, Huang SH, Lin CC, Tung YC, Huang TT, Chiu NC, et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatrics* 2000;105:e20.
- 10) Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1974;(Supl.):1–20.
- 11) Elder JS. Urinary Tract Infections. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th edn. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2011;2224-30.
- 12) Vundewalle A. Toll-like receptors and renal bacterial infections. *Chang Gung Med* 2008;31:525-37.
- 13) Gluba A, Banaeh M, Hannam S, Mikhailidis DP, Sakowicz A, Rysz J. The role of Toll-like receptors in renal diseases. *Nat. Rev. Nephrol* 2010;6:224–35.

- 14) Mikhailidis DP, Jeremy JY, Dandona P. Urinary bladder prostanoids-their synthesis, function and possible role in the pathogenesis and treatment of disease. *J. Urol* 1987;137:577–82.
- 15) Chang,YJ, Wu MS, Lin JT, Sheu BS, Muta T, Inoue H, et al. Induction of cyclooxygenase-2 overexpression in human gastric epithelial cells by *Helicobacter pylori* involves TLR2/TLR9 and c-Src-dependent nuclear factor- κ B activation. *Mol. Pharmacol* 2004;66:1465–77.
- 16) Ragnarsdottir B, Fischer H, Godaly G, Grönberg-Hernandez J, Gustafsson M, Karpman D, et al. TLR- and CXCR1-dependent innate immunity: insights into the genetics of urinary tract infections. *Eur J Clin Invest* 2008;38:12–20.
- 17) Godaly G, Otto G, Burdick MD, Burdick MD, Strieter RM, Svanborg C. Fimbrial lectins influence the chemokine repertoire in the urinary tract mucosa. *Kidney Int* 2007;71:778-86.
- 18) Tseng-Rogenski S, Liebert M. Interleukin 8 is essential for normal urothelial cell survival. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:816-21.
- 19) Artifoni L, Negrisol S, Montini G, Zucchetta P, Molinari PP, Cassar W, et al. Interleukin-8 and CXCR1 receptor functional polymorphisms and susceptibility to acute pyelonephritis. *J Urol* 2007;177:1102-6.
- 20) Evans JHC. Investigation of urinary tract infection in children. *Curr Paediatr* 2006;16,248–53.

- 21) Svanborg C. In: Encyclopedia of Immunology Roitt I, Dewes P (eds). 2nd edn. Elsevier, 1998;2452-4.
- 22) Vachvanichsanong P. Urinary tract infection: one lingering effect of childhood kidney diseases: review of the literature. J Nephrol 2007;20:21-8.
- 23) Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. Clin Microbiol Rev 2005;18:417-22.
- 24) Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. Infect Dis Clin North Am 1987;1:713-29.
- 25) Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, and the registry group. Nephrology, Dialysis and Transplantation In Turkey. Nephrol. Dial. Transplant 2002;17(12):2087-93.
- 26) Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infections In: Avner DE, Harman WE, Niaudet P, Yoshikawa N. (ed) Pediatric Nephrology. Springer 2009;1299-310.
- 27) Stapleton A, Stamm WE. Prevention of urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11:719-33.
- 28) Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection: role of host defenses. Infect Dis Clin North Am 1997;11:531-49.
- 29) Kunin C. Urinary tract infections: detection, prevention, and management. 5th ed. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 1997.

- 30) Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991;13:77-84.
- 31) Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10–41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998;12:727–36.
- 32) Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997;349:17–9.
- 33) Aliotta PJ, Alvero R. Urinary tract infections In: Ferri's Clinical Advisor Ferri FF. 1st edn Elsevier, 2012;1060-1.
- 34) Riccabona M. Management of recurrent urinary tract infection and vesikouretral reflu in children. *Curr Opin Uro* 2000;10:25-8.
- 35) Schlager TA, Hendler JO, Bell AL, Whittam TS. Clonal diversity of *Escherichia coli* colonizing stools and urinary tracts of young girls. *Infect Immun* 2002;70:1225-9.
- 36) Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:925–33.
- 37) Schoen EJ, Colby CJ, Ray GT. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics* 2000;10:789–93.

- 38) Wiswell TE. The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. *Pediatrics* 2000;105:860–2.
- 39) Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998;87:549-52.
- 40) Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 1999;103:e54.
- 41) Nuutinen M and Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol* 2001;16:69-72.
- 42) Saux NL, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. *CMAJ* 2000;163:523-9.
- 43) Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:924–8.
- 44) Abrahamsson K, Hansson S, Jodal U, Lincoln K. *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr* 1993;152:69–71.
- 45) Begue P, Desnottes JF, Bensman A, Lasfargues G. Interest of humoral antibodies assay for diagnosis and survey of urinary tract infections by gram

negative bacilli and streptococcus D in children (author's transl). *Ann Med Interne (Paris)* 1981;132:306–8.

- 46) Li PS, Ma LC, Wong SN. Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infants? *J Paediatr Child Health* 2002;38:377-81.
- 47) Wu CS, Wang SM, Ko WC, Wu JJ, Yang YJ, Liu CC. Group B streptococcal infections in children in a tertiary care hospital in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:169–75.
- 48) Langley JM, Hanakowski M, Leblanc JC. Unique epidemiology of nosocomial urinary tract infection in children. *Am J Infect Control* 2001;29:94–8.
- 49) Arthur RR, Shah KV, Charache P, Saral R. BK and JC virus infections in recipients of bone marrow transplants. *J Infect Dis* 1988;158:563–9.
- 50) Runde V, Ross S, Trenchel R, Lageman E, Basu O, Renzing-Köhler K, et al. Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:51–7.
- 51) Durwood EN. Host defense mechanisms in urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1999;26:677-86.
- 52) Ma JF, Shortliffe LMD. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urol Clin N Am* 2004;31:517–26.

- 53) Fussell EN, Kaack MB, Cherry R, Roberts JA. Adherence of bacteria to human foreskins. *J Urol* 1988;140:997-1001.
- 54) Cunningham RJ 3rd. Urinary tract infection in infants and children Preventing recurrence and renal damage. *Postgrad Med* 1984;75:59-64.
- 55) Kuo H, Mak RH. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:148–252.
- 56) Gribar SC, Richardson WM, Sodhi CP, Hackam DJ. No longer an innocent bystander: Epithelial toll-like receptor signalling in the development of mucosal inflammation. *MolMED* 2008;14:645-59.
- 57) Smith KD. Toll-like receptors in kidney disease. *Curr Opin Hypertens* 2009;18:189-96.
- 58) Godaly G, Svanborg C. Urinary tract infections revisited. *Kidney Int* 2007;71:721–3.
- 59) Godaly G, Proudfoot AEI, Offord RE, Svanborg C, Agace WW. Role of epithelial interleukin-8 and neutrophil IL-8 receptor A in *Escherichia coli*-induced transuroepithelial neutrophil migration. *Infect Immun* 1997;65:3451–6.
- 60) Godaly G, Bergsten G, Hang L, Fischer H, Friendéus B, Lundstedt AC, et al. Neutrophil recruitment, chemokine receptors, and resistance to mucosal infection. *J Leukoc Biol* 2001;69:899–906.

- 61) Smirnova I, Poltorak A, Chan EK, McBride C, Beutler B. Phylogenetic variation and polymorphism at the toll-like receptor 4 locus (TLR4). *Genome Biol* 2000;1:Research002,1-10.
- 62) Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat. Genetics* 2000;25:187–91.
- 63) Karoly E, Fekete A, Banki NF, Szebeni B, Vannay A, Szabo AJ, et al. Heat shock protein 72 (HSPA1B) gene polymorphism and toll-like receptor (TLR) 4 mutation are associated with increased risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Res* 2007;61:371–4.
- 64) Hawn TR, Scholes D, Li SS, Wang H, Yang Y, Roberts PL, et al. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PLoS ONE* 2009;4:e5990.
- 65) Mukaida N, Shiroo M, Matsushima K. Genomic structure of the human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor IL-8. *J Immunol* 1989;143:1366-71.
- 66) Luster AD. Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998;338:436-45.
- 67) Wu GD, Lai EJ, Huang N, Wen X. Oct-1 and CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) bind to overlapping elements within the interleukin-8

- promoter. The role of Oct-1 as a transcriptional repressor. *J Biol Chem* 1997;272:2396–403.
- 68) Kunsch C, Lang RK, Rosen CA, Shannon MF. Synergistic transcriptional activation of the IL-8 gene by NF-kappa B p65 (RelA) and NF-IL-6. *J Immunol* 1994;153:153–64.
- 69) Kunsch C, Rosen CA. NF-kappa B subunit-specific regulation of the interleukin-8 promoter. *Mol Cell Biol* 1993;13:6137-46.
- 70) Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Krief W, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics* 2005;116:644–8.
- 71) Newman TB, Bernzweig JA, Takayama JI, Finch SA, Wasserman RC, Pantel RH. Urine testing and urinary tract infections in febrile infants seen in office settings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:44–54.
- 72) Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric urinary tract infections. *Emerg Med Clin N Am* 2011;29:637–53.
- 73) Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol* 2010;30:374-86.
- 74) Lim R. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: evolving practices and current controversies in pediatric imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2009;109:1197–208.

- 75) Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:312-25.
- 76) Elder JS. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th edn. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2011:1785-1812.
- 77) Mitchell ME, Balcom AH. Bladder dysfunction in children In: Avner DE, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds) *Pediatric Nephrology*. Springer 2009;1379-403.
- 78) Herndon CDA, Joseph DB. Urinary incontinence. *Pediatr Clin N Am* 2006;53:363-77.
- 79) Wise BV, Gerson AC, Kinsman K, Docimo SG. Voiding dysfunction In: Gerhart JP (ed) *Pediatric Urology*. Philadelphia, J.B. Lippincott Co, 1994;1:798-823.
- 80) Mundry AR, Borzyskowski M, Saxton HM. Videourodynamic evaluation of neuropathic vesicourethral dysfunction in children. *Br J Urol* 1982;54:645-9.
- 81) Sedberry-Ross S, Pohl HG. Urinary tract infections in children. *Curr Urol Rep* 2008;9:165–71.
- 82) Persad S, Watermeyer S, Griffiths A, Cherian B, Evans J. Association between urinary tract infection and postmicturition wiping habit. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1395–6.

- 83) Hopkins WJ, Uehling DT, Wargowski DS. Evaluation of a familial predisposition to recurrent urinary tract infections in women. *Am J Med Genet* 1999;83:422-44.
- 84) Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000;182:1177-82.
- 85) Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis* 2007;195:1227-34.
- 86) Fischer H, Yamamoto M, Akira S, Beutler B, Svanborg C. Mechanism of pathogen-specific TLR4 activation in the mucosa: fimbriae, recognition receptors and adaptor protein selection. *Eur J Immunol* 2006;36:267-77.
- 87) Ragnarsdottir B, Samuelsson M, Gustafsson MCU, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced Toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 2007;196:475-84.
- 88) Lindert KA, Shotliffe LM. Evaluation and management of pediatric urinary tract infections. *Urol Clin N Am* 1999;26:719-28.
- 89) Watson AR. Pediatric urinary tract infection. *EAU Update Series* 2004;2:94-100.

- 90) American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103:843-52.
- 91) American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management Diagnosis and management of initial UTIs in febrile infants and children aged 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595–610.
- 92) National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, August 2007. Available at <http://guidance.nice.org.uk/CG54>.
- 93) Szebeni B, Szekeres R, Rusai K, Vannay A, Veres G, Treszl A, et al. Genetic polymorphisms of CD14, toll-like receptor 4, and caspase-recruitment domain 15 are not associated with necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:27–31.
- 94) Tabel Y, Mir S, Berdeli A. Interleukin 8 gene 2767 A/G polymorphism is associated with increased risk of nephritis in children with Henoch–Schoenlein purpura. *Rheumatol Int* 2012;32:941-7.
- 95) Sambrook I, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2nd edn. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York 1989.

- 96) Yin X, Hou T, Liu Y, Chen J, Yao Z, Ma C, et al. Association of toll-like receptor 4 gene polymorphism and expression with urinary tract infection types in adults. PLoS ONE 2010;5:e14223.
- 97) Akil I, Ozkinay F, Onay H, Canda E, Gumuser G, Kavukcu S. Assessment of Toll-like receptor-4 gene polymorphism on pyelonephritis and renal scar. Int J Immunogenet 2012 Aug;39:303-7.
- 98) Ertan P, Berdeli A, Yilmaz O, Gonulal DA, Yuksel H. LY96, UPKIB mutations and TLR4, CD14, MBL polymorphisms in children with urinary tract infection. Indian J Pediatr 2011 Oct;78:1229-33. Aug;19:853-7.
- 99) Kostić M, Stanković A, Zivković M, Peco-Antić A, Jovanović O, Alavantić D, et al. ACE and AT1 receptor gene polymorphisms and renal scarring in urinary bladder dysfunction. Pediatr Nephrol 2004;8:853-7.

8. ÖZET

Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Genetik Yatkınlığın Rolünün Araştırılması

İdrar yolu enfeksiyonları çocukluk çağındaki en sık enfeksiyon hastalıklarındandır. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren bireylerin ailelerinde İYE öyküsünün sık olduğunun tespit edilmesi kalıtsal faktörlere dikkat çekmiştir. Doğumsal immunitenin patogenezdaki öneminin anlaşılması ile genetik faktörler üzerinde daha çok durulmaya başlanmıştır.

Toll like reseptörler epitelyal yüzeylerde bulunur, patojenlerin ve hücre hasarı sonucu oluşan moleküllerin tanınmasını sağlar. Üriner sistemde de yaygın olarak bulunduğu çalışmalarda gösterilmiş olan TLR4, gram negatif bakteri ana bileşeni olan lipopolisakkaridi tanır. Patojenin saptanması sonrası hücre içi aracı moleküllerin aktivasyonu ile hücreden sitokin, özellikle de IL-6 ve IL-8 salınımı tetiklenir. Bu sitokinler aracılığıyla nötrofil aktivasyonu ve enfeksiyon bölgesine göçü ve bakterinin ortadan kaldırılması gerçekleşir. Doğumsal immun yanıt mekanizmalarında önemli rol oynayan TLR4 geni A896G polimorfizminin, gram negatif enfeksiyonlar ve sepsis ile, IL-8 geni A2767G polimorfizminin üst üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda tekrarlayan İYE geçiren, risk faktörü olarak mesane disfonksiyonu saptanmış 33, herhangi bir risk faktörü saptanmamış 43 hastadan ve daha önceden geçirilmiş İYE veya mevcut böbrek hastalığı öyküsü olmayan

110 sağlıklı gönüllüden (kontrol grubu) alınan kan örneklerinde DNA izolasyonları yapılmıştır. DNA eldesi sonrası gerçek zamanlı PZR ve Restriksiyon Enzimi Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) yöntemi kullanılarak TLR4 geni A896G ve IL-8 geni A2767G polimorfizmleri araştırılmıştır. Ateşli enfeksiyon geçirmiş olma öyküsü piyelonefrit lehine değerlendirilmiştir.

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan 76 olgunun tamamı kız (%100) olup yaş ortalaması $9,2\pm 3,5$ (2-17) yıl olarak saptandı. Tekrarlayan İYE olan hasta grubunda TLR4-896AG ve GG genotipi ($p=0,023$ ve $p<0,001$), TLR4 geni G allelinin ($p<0,001$) ve IL-8-2767AG genotipinin ($p=0,019$) kontrol grubuna göre daha sık olduğu saptandı. TLR4 geni G allelinin tekrarlayan İYE ve mesane disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünüldü. Risk faktörü saptanmayan hasta grubunda mesane disfonksiyonu olan gruptan farklı olarak TLR4-896AG genotipinin kontrol grubuna göre daha sık olduğu gözlemlendi ($p=0,013$). Mesane disfonksiyonu olan grupta ise IL-8-2767AG genotipinin ve A alelinin kontrol grubuna göre daha sık olduğu gözlemlendi ($p<0,001$ ve $p=0,015$), hastalıkla ilişkili olabileceği düşünüldü. Mesane disfonksiyonu olan grup ve risk faktörü saptanmayan grup karşılaştırıldığında ise TLR4-896GG genotipi ve G allelinin ($p=0,04$ ve $p<0,001$), ve IL-8-2767AG genotipinin daha sık olduğu gözlemlendi ($p=0,022$). Ateş atağı öyküsü olan hastalarda TLR4-896AG ve IL-8-2767AG genotiplerinin kontrol grubuna kıyasla daha sık olduğu saptandı ($p=0,004$ ve $p=0,031$) ve üst üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkilendirildi.

TLR4 A896G ve IL-8 A2767G polimorfizmlerinin tekrarlayan İYE, üst üriner sistem enfeksiyonları ve mesane disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Söz konusu bulgular çerçevesinde, bu hastalıklar ile ilgili yeni tedavi yaklaşımları getirilebilir. Bu konunun ileri çalışmalarla irdelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, TLR4, IL-8, mesane disfonksiyonu

9. SUMMARY

The Investigation of Genetic Susceptibility To Recurrent Urinary Tract Infections

Urinary tract infections (UTI) are among the most common infections in childhood. As urinary tract infections show familial predisposition, hereditary factors those may play a role have attracted attention. This fact especially gained importance after the role of innate immunity on the pathogenesis was evident.

Toll like receptors reside on the epithelial surfaces and help in recognition of the pathogens and the molecules those are formed as a result of cell damage. TLR4, which was shown to be present in the urinary system broadly, recognizes lipopolisaccharide which is the main structure of gram negative bacteria. After determination of the pathogen, the secretion of cytokines, especially IL-6, IL-8 triggered by the activation of the mediators in the cell. By the help of these cytokines neutrophil activation, migration to the area of infection and bacterial death occurs. It was shown that A896G polymorphism in TLR4 gene which plays an important role in innate immun response has been associated with gram negative infections and A2767G polymorphism in IL-8 gene has been associated with upper urinary tract infections.

In this study DNA extractions were made from 33 patients with recurrent urinary tract infections in whom bladder dysfunction was determined as a risk factor, from 43 patients without any risk factors and from 110 healthy

controls (control group) without a history of urinary tract infection or kidney disease. The A896G polymorphism in TLR4 gene and the A2767G polymorphism in the IL-8 gene were investigated by using realtime PCR and restriction fragment length polymorphism (RFLP). The history of infection with fever was accepted as pyelonephritis.

All the 76 patients with recurrent urinary tract infections was females (%100) and the mean age was $9,2 \pm 3,5$ (2-17) years. TLR4-896AG and GG genotypes ($p=0,023$ and $p<0,001$), TLR4 gene G allele ($p<0,001$) and IL-8-2767AG genotype ($p=0,019$) were more frequent in the patients with recurrent infections compared to the control group. It is considered that TLR4 gene G allele is associated with recurrent urinary tract infection and bladder dysfunction. In the patients without any risk factor, TLR4-896AG genotype was more frequent compared to the control group which was different than the patients with bladder dysfunction ($p=0,013$). IL-8-2767AG genotype in the patients with bladder dysfunction was more frequent compared to the control group ($p<0,001$ and $p=0,015$), which is thought to be associated with the disease. TLR4-896GG genotype and G allele ($p=0,04$ and $p<0,001$), IL-8-2767AG genotype ($p=0,022$) also occurred more frequently in patients with bladder dysfunction than in patients with any risk factors. In the patients with a history of recurrent fever TLR4-896AG and IL-8-2767AG genotypes were more frequent compared to the control group ($p=0,004$ and $p=0,031$) and this was thought to be related to the upper urinary tract infections.

As a result, these data suggest that TLR4 A896G and IL-8 A2767G polymorphisms are involved in susceptibility to recurrent urinary tract infections, upper urinary tract infections and bladder dysfunction. Clinical studies are needed to demonstrate if those who carry these genetic variants should need a different approach of treatment.

Key words: Recurrent urinary tract infection, TLR4, IL-8, bladder dysfunction

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Meltem

Soyadı: Aksu

Doğum Yeri ve Tarihi: Giresun, 26/06/1981

Eğitimi: Gazi Univ. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. ABD. Arş. Gör. Dr. (2006-2012)

İstanbul Üniv. Tıp Fak (1999-2005)

Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi (1993-1999)

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri: