

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL)

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) AS A NEW BIOMARKER OF URINARY TRACT INFECTIONS

Ayşegül KESER¹ Yasin KENESARI² Banu DEVECİ³ Emel ALTEKİN⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya

²Mardin Kızıltepe Devlet Hastanesi

³İzmir Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Anahtar Sözcükler: İdrar yolları enfeksiyonu, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, biyobelirteç, nitrit, lökosit esteraz

Keywords: Urinary tract infection, neutrophil gelatinase associated lipocalin, biomarker, nitrite, leucocyte esterase

Yazının alınma tarihi: 22.07.2018

Kabul tarihi: 01.09.2018

Online basım: 04.10.2018

ÖZ

Amaç: İdrar yolları enfeksiyonu (İYE) tanısında altın standart olan idrar kültüründe bakterinin tanımlanması için 2-3 gün gerekmektedir. İYE'nu hızlı ve doğru saptayan bir belirteç, şüpheli İYE olan hastalarda tedaviye erken başlamak için değerli olacaktır. Bu çalışmanın amacı idrar NGAL düzeylerinin İYE'nda artış gösterip göstermediğini araştırmak ve İYE'na duyarlı yeni bir biyobelirteç olup olmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Merkez Laboratuvarına tetkik edilmek üzere gönderilmiş idrar örneklerinden lökosit sayısı 10/HPF (High Power Field) üzeri olan, pozitif lökosit esteraz, nitrit testi olan ve kültürde üreme saptanan 30 idrar örneği rastgele seçildi. İdrar mikroskobu ve kimyasal analiz sonuçları normal değer aralığında olan ve kültürde üreme saptanmayan 30 idrar örneği de kontrol grubu olarak seçildi. Sağlıklı ve patolojik 60 idrar örneğinde kemiluminesans mikropartikül immunoassay yöntemiyle NGAL analizi gerçekleştirildi.

Bulgular: İYE olan ve olmayan gruplar arasında NGAL düzeyleri karşılaştırıldığında İYE olan grubun NGAL düzeyleri, İYE olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İYE olan grupta lökosit sayısı arttıkça NGAL düzeyleri artmaktadır. İYE olan grupta lökosit esteraz düzeyleri arttıkça NGAL düzeyleri artmaktadır.

Sonuç: Bu çalışma İYE'larının tanısında NGAL'ın yol gösterici bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Özellikle idrar kültürü örneği alınırken zorluk yaşanan bebek ve çocuk hastalarda kontaminasyon kaynaklı tanı ve tedavi gecikmesinin yol açabileceği komplikasyonların önlenmesinde faydalı olabilecektir.

SUMMARY

Introduction: Urine culture is the gold standard for diagnosing urinary tractus infections(UTI) and positive culture results require 2–3 days to complete identification of the bacteria found. A biomarker that identifies UTI quickly and accurately will be valuable to start treatment early in patients with suspected UTI. The aim of our study was to assess whether urine NGAL could represent a novel, sensitive marker of UTI.

Material and Method: The urine samples of patients who applied to the Central Laboratory of Dokuz Eylül University Hospital for urine analysis which leukocyte counts of 10 / HPF, leucocyte esterase positive, nitrite-positive, culture positive 30 urine samples were taken. 30 urine specimens with urine microscopic and chemical analysis results in normal range and no positive culture result were selected as control group. NGAL analysis was performed by chemiluminescence microparticle immunoassay in 60 healthy and pathological urine specimens.

Results: When NGAL levels were compared between groups with and without urinary tract infections (UTI), the group of UTI results were found significantly higher than the group without UTI ($p < 0,001$). As the leukocyte count increased, the NGAL levels were increased and as leucocyte esterase levels were increased NGAL levels were increased in the group with UTI.

Conclusion: This study has shown that NGAL can be used as a guiding biomarker in the definition of UTI. Infants and children with difficulties in taking urine culture specimens may be useful in preventing complications that may be caused by contamination-induced diagnosis and delay in treatment.

GİRİŞ

İdrar yolları enfeksiyonu en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. İYE'nun erken tanı ve tedavisi önemlidir. Çünkü İYE tanısının gecikmesi veya atlanması tedavide başarısızlığa neden olabilir ve uzun dönemde renal skar, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği gibi sonuçlara yol açabilir(1).

İYE tanısında altın standart idrar kültürü olmakla birlikte, pozitif kültür sonuçlarında bakterinin tanımlanması için 2-3 gün gereklidir. Ayrıca idrar kültürü alırken sıklıkla kontaminasyon sorunu yaşanması yanlış pozitif kültür sonuçlarına ve gereksiz antibiyotik tedavisine neden olmaktadır. Bu nedenle pratikte İYE tanısında ve tedaviye başlayıp başlamama kararını vermek için tam idrar analizi sıkça kullanılmaktadır(1,2).

İYE'nun göstergesi olan ve idrar analizinde saptanan piyüri ve pozitif nitrit testinin bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Sınırlılıklardan biri ürolitiazis gibi non enfeksiyöz durumlarda oluşabilen steril piyüridir. Öte yandan iyi bilinmektedir ki proteus türlerinin neden olduğu enfeksiyonlarda piyüri olmayabilmektedir. Benzer şekilde nitrit testleri gram (+) patojenlerin varlığını tespit edemez ve yine yüksek idrar dansitesi nitrit testinin duyarlılığını azaltır (1,2). İYE'nu hızlı ve doğru saptayan bir belirteç idrar kültür sonuçlarının beklendiği şüpheli İYE olan hastalarda tedaviye erken başlamak için değerli olacaktır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, İYE'ları yılda 8 milyondan fazla doktor ziyareti ve 1,7 milyon acil servis ziyaretinden sorumludur. Elde edilen verilere göre, İYE'ları bir yılda sadece ABD'de 3,4

milyar dolara mal olmaktadır (3). İYE, yüksek prevalansı, sık tekrarlama ve antibiyotik direncinin artması nedeniyle klinik pratikte özellikle bebek ve yaşlı hastalarda en zorlu durumlardan biri olabilir. Bu nedenle, altta yatan hücre ve moleküler mekanizmanın belirlenmesi, azaltma potansiyeli ile alternatif stratejiler geliştirmek için önemli bir adımdır.

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), lipokalin 2, siderokalin, uterokalin olarak da bilinen insan nötrofil granüllerinde tanımlanan 25 kDa'luk yeni bir proteindir, lipokalin süperailisinin bir üyesidir ve doğal immun sistemin bir komponenti olarak nitelendirilmektedir(4,5). NGAL, aktive nötrofil granülleri, hepatositler, renal tübüler hücreler ile trakea, akciğerler, kolon, böbrek, özellikle böbrek proksimal tübüllerinden, çeşitli epitel dokularında eksprese edilir (5). Bakteri demiri ekstrasellüler boşluktan toplamak için siderefor üretir ve sidereforları yenilemek için özel taşıyıcılar kullanılarak demir ihtiyaçlarını karşılarlar. NGAL'in major ligandı ise küçük demir bağlayıcı moleküller olan sideroforlardır(6). NGAL bakterilerin demir elde etmek için sentezledikleri sideroforları bağlayarak bakteriostatik etki gösterir. Buna göre NGAL, demir ihtiyacını karşılamak için enterochelin üretimine ihtiyaç duyan bakteri türlerinin çoğalmasını engellemektedir(6). Bu bulgular genetik olarak modifiye farelerde de gösterilmiştir. Bu farelerde NGAL geninin her iki kopyası da eksiktir. Bu hayvanlar belli gram (-) bakterilere daha duyarlı ve normal farelere göre sepsiste ölmeye daha meyillidirler. Bu yüzden NGAL bakteriyel enfeksiyonlara karşı doğal bağışıklığın önemli bir bileşenidir. Hayvan çalışmalarında NGAL eksik farelerin Escherichia

coli enfeksiyonu ve sepsis nedeniyle ölüme artmış yatıklılıklarının olduğu gösterilmiştir (7,8).

Serum NGAL düzeyleri insan çalışmalarında da ölçülmüştür ve serum NGAL düzeyinin yenidoğanlar, çocuklar ve yetişkinlerde akut bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımında yararlı bir marker olduğu bildirilmiştir(9,10).

Ichino ve ark. ratlarda deneysel piyelonefrit oluşturmuş ve ratlarda İYE'nun erken evresinde idrar NGAL düzeyinin arttığını saptamıştır, bu da insanlarda da İYE'nu tahmin etmede idrar NGAL'in kullanılabileceğini düşündürmektedir(8).

Bu çalışmanın amacı idrar NGAL'in İYE'nda artış gösterip göstermediğini araştırmak ve İYE'na duyarlı yeni bir biyobelirteç olup olmadığını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına rutin olarak tetkik edilmek üzere gönderilen idrar örnekleri çalışılıp, sonucu çıktıktan sonra arta kalan örnekler toplanarak çalışma yapılmıştır.

İdrar mikroskopik ve kimyasal analizi İris- IQ-200 idrar otoanalizöründe gerçekleştirilmiştir.

Lökosit sayısı 10/HPF üzeri olan ve lökosit esterase pozitifliği (cut off:25 μ L/Lökosit) ve nitrit pozitifliği olan 30 idrar örneği seçilerek İYE grubunu oluşturmuştur. Örneklerin tümünde kültür sonucunda üreme saptanmıştır ($\geq 10^5$ koloni/mL).

Patolojik örnekler kendi içinde 10<lökosit/HPF<25 arasında olanlar, 25<lökosit/HPF<50 >50/HPF; lökosit esterase: <50 μ L/lökosit, 50<lökosit/ μ L<250 ve >250 μ L/lökosit olacak şekilde alt gruplara ayrılmıştır.

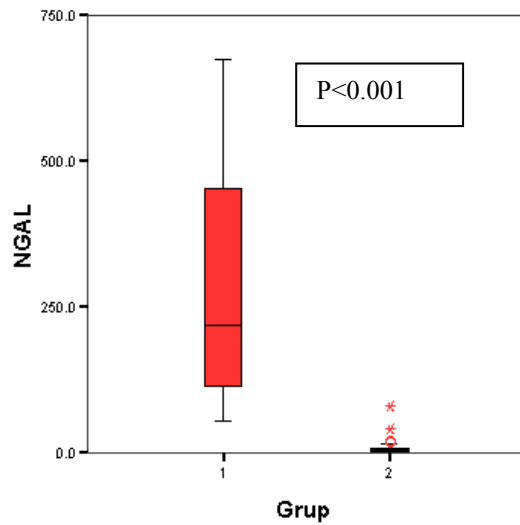
İdrar mikroskopi ve kimya analiz sonuçları normal değer aralığında olan ve kültürde üreme saptanmayan 30 idrar örneği de İYE olmayan kontrol grubu olarak seçilmiştir. İdrar örnekleri çalışma gününe kadar -80 °C'de saklanmıştır.

İdrar NGAL analizi Abbott Architect i2000 otoanalizöründe kemilüminesans mikropartikül immunoassay ölçüm yöntemi ile ölçülmüştür. Çalışma orijinal idrar NGAL kiti kullanılarak yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesi için Excell ve SPSS 20 Programları kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirme için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Lökosit sayısı 10/HPF üzeri olan, lökosit esterase pozitifliği (cut off: 25 μ L/Lökosit), nitrit pozitifliği olan ve kültür sonucunda üreme saptanmış ($\geq 10^5$ koloni/mL) 30 örnek İYE grubunu oluşturmaktadır. İdrar mikroskopi ve kimya analiz sonuçları normal değer aralığında olan ve kültürde üreme saptanmayan 30 örnek de İYE olmayan grubu oluşturmaktadır. İYE olan ve olmayan 2 grup NGAL düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. İYE olan grupta ortalama NGAL düzeyi 502 ng/mL bulunurken; İYE olmayan grupta ortalama NGAL düzeyi 8.5 ng/mL bulunmuştur (Tablo 1). İYE olan ve olmayan gruplar arasında NGAL düzeyleri karşılaştırıldığında İYE olan grubun NGAL düzeyleri İYE olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (Şekil 1).



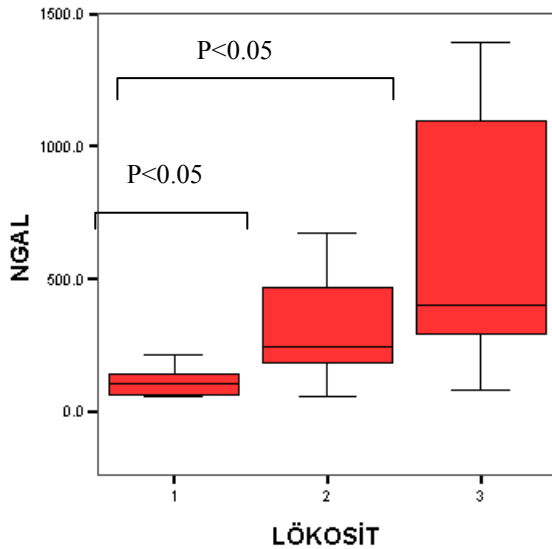
Şekil 1. İYE olan ve olmayan gruplar arasında NGAL düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 1. İYE olan ve olmayan gruplarda NGAL düzeyleri gösterilmiştir.

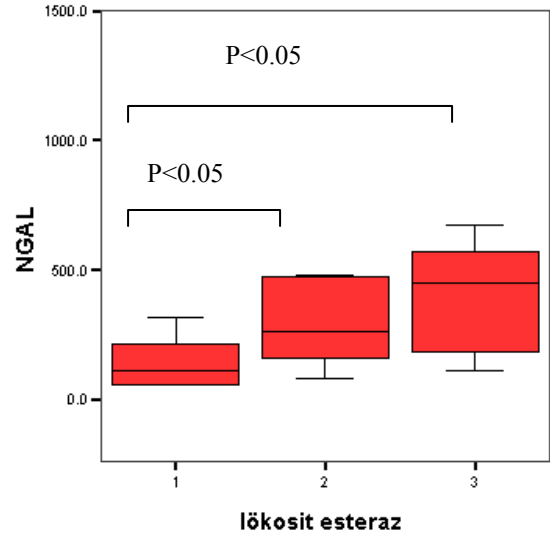
NGAL düzeyleri		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
	İYE olan grupta	55 ng/mL	6000 ng/mL	502 ng/mL	1080 ng/mL
	İYE olmayan grupta	<10 ng/mL	78.7 ng/mL	8.5 ng/mL	15.5 ng/mL

İYE olan grup lökosit değerlerine göre $10 < \text{lökosit/HPF} < 25$ arasında olanlar, $25 < \text{lökosit/HPF} < 50$ arasında olanlar, > 50 lökosit/HPF olanlar şeklinde alt gruplara ayrılarak incelenmiştir. Lökosit sayısı en az olan grup ortanca gruba NGAL düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, lökosit sayısı yüksek olan grubun düşük olan gruba göre NGAL düzeylerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 2). Lökosit sayısı en düşük olan grup en yüksek olan gruba NGAL düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, lökosit sayısı yüksek olan grubun lökosit sayısı düşük olan gruba göre NGAL düzeylerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 2).

İYE olan grup lökosit esteraz düzeylerine göre < 50 $\mu\text{L/lökosit}$, $50 < \text{lökosit}/\mu\text{L} < 250$ ve > 250 $\mu\text{L/lökosit}$ alt gruplara ayrılmıştır. Lökosit esteraz düzeyi düşük olan grup ortanca gruba NGAL düzeyleri açısından karşılaştırıldığında lökosit esteraz düzeyi yüksek olan grubun NGAL düzeylerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 3). Lökosit esteraz < 50 $\mu\text{L/lökosit}$ olan grup lökosit esteraz > 250 $\mu\text{L/lökosit}$ olan gruba NGAL düzeyleri açısından karşılaştırıldığında lökosit esteraz düzeyi yüksek olan grubun NGAL düzeylerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 3).



Şekil 2. Lökosit sayısı ile idrar NGAL düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.



Şekil 3. Lökosit esteraz ile idrar NGAL düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir

TARTIŞMA

NGAL insan nötrofillerinden türetilmiş demir taşıyıcı bir proteindir, bakteriyel enfeksiyonlara karşı doğal bağışıklıkta önemli rolü vardır. Enfeksiyon sırasında bakteri, metabolizması ve konakta büyüebilmesi için demire gereksinim duyar. NGAL enfekte konağın aktive nötrofilleriyle ilişkilidir ve ortamdaki demiri tüketerek bakteriyel demir alımını ve bakteriyel büyümeyi önler, enfeksiyonun erken evrelerinde idrar NGAL artışı bakteriyi ortadan kaldırmak için olan immun cevabın bir parçasıdır(6).

Dış çevreye ulaşan organlarda özel hücreler vardır. Gastrointestinal sistemdeki Paneth hücreleri, kurbağa derisindeki interkalatlı hücreler ve epididimdeki açık hücreler dahil olmak üzere bu özelleşmiş hücreler, bakteriyel invazyona karşı direnç gösterir. Sadece ortamı asitleştirmek veya alkalize etmekle kalmaz, aynı zamanda bakteriyostatik aktivitelerinin bir parçası olarak antimikrobiyal peptitleri de serbest bırakırlar. Bu uzman hücrelerin böbrek içindeki karşılığı, H^+ 'i salgılayarak pH'ı 4.5 ile 6.3 aralığında düzenlemek üzere idrarı asitleştiren a-interkale hücrelerdir(11, 12).

Bir fare İYE modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada a-interkale hücrelerin üropatojenik E. coli'yi algılayabildiğini ve bağlayabildiğini ve esas olarak iki farklı mekanizma yoluyla bakteriyel

büyümeyi inhibe ettiğini bulmuşlardır(13). Daha spesifik olarak, çalışma 1) NGAL'in insan ve fare İYE modellerinde önemli ölçüde up regüle edildiğini gösteren ikna edici veriler sunmuştur; 2) NGAL, üropatojenik E. coli'yi baskılamak için gereklidir ve yeterlidir; böbrek medulladaki a-interkale hücreler NGAL eksprese eder ve bakteriyostatik etki için gereklidir.

Böbrek a-interkale hücrelerinin idrarı asitleştirdiği ve asitlenmiş idrarın bakteriyel büyümeyi ve diğer idrar organizmalarını inhibe edebileceği iyi bilinmektedir. Barasch ve arkadaşları tarafından bir makalenin yayınlanmasıyla sonuçlanan bir dizi çalışma a-interkale hücrelerin İYE savunmasında doğuştan gelen bağışıklıkta işlev gördüğü yeni bir mekanizmayı ortaya çıkarmıştır(12). Bu mekanizma, bakteriyostatik etki elde etmek için konak demirini içeren sideroforu şelatlamak için interkale hücreler tarafından nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalinin üretimini ve salımını içerir.

İYE sık görülen enfeksiyonlardan bir tanesidir. İYE tanısında en doğru metod idrar kültürü olmasına rağmen kültür sonuçları 2-3 günden önce çıkmamaktadır. En büyük endişe antibiyotik başlayıp başlamayacağına karar vermektir, gecikmeli tedavi böbrek hasarına neden olabilir. İdrar analizi İYE tanısı ve erken tedaviye başlayıp başlamama konusunda yardımcı, yaygın kullanılan testtir. İYE enfeksiyonunun göstergeleri olan pyüri ve pozitif nitrit testinin sensitiviteeleri düşüktür. Arinzon ve arkadaşları pozitif lökosit esteraz ve nitrit testinin yanlış negatiflikten dolayı İYE enfeksiyonu için güvenilir indikatörler olmadığını rapor etmiştir(14). Başka bir çalışma lökosit esteraz testinin sensitivite ve spesifitesinin %65.4 ve %94 olduğunu, nitrit testinin %38.9 ve %99.5 olduğunu göstermiştir(15).

Çalışmamızın sonucunda idrar yolları enfeksiyonu olan hastalarda idrar NGAL düzeyinin arttığını, aynı zamanda artmış idrar NGAL düzeyleri ile tam idrar analizinde saptanan lökosit, lökosit esteraz düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulduk. Bu çalışmada idrar NGAL' inin İYE'nu öngörmeye bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösterdik. Bununla birlikte NGAL'in İYE'da kullanımı için analitik performansı yüksek (yöntem validasyonu yapılmış) ölçüm yöntemleriyle, örnek sayısı artırılarak, eşik değeri belirleme (ROC eğrisi) ve maliyet-fayda oranlarını içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışma-

mızın sonuçlarına benzer literatürde başka çalışmalar da bulunmaktadır. Valdimarsson ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir araştırmada infantlarda İYE ayrımında idrar örneklerinde NGAL, kidney injury molecule (KIM1), retinol binding protein (RBP), Clara cell protein (CC16), interleukin 1 beta (IL1β), interleukin 6 (IL6), interleukin 8 (IL8), high sensitif C reaktif protein (hsCRP) olmak üzere 8 biyobelirteç test edilmiştir (16). Çalışma sonucunda idrar NGAL ve IL8 testlerinin İYE ayrımında yüksek sensitivite ve spesifite ile kullanılabileceğini göstermişlerdir. Ateşli ve NGAL düzeyi yüksek olan infantlarda İYE'un en olası tanısı olduğu ve tedaviye başlanması gerektiği, ateşli ve NGAL düzeyi düşük olan infantlarda ise başka enfeksiyonlar düşünülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut böbrek hasarı veya kronik böbrek hastalığı olmayan çocuklarda idrar NGAL ve idrar NGAL/Kreatinin'in İYE öngörmeye yüksek duyarlılık ve özgüllükte biyobelirteçler olabileceği gösterilmiştir(1).

Urbschat ve arkadaşlarının yetişkin hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada idrar NGAL düzeylerinin İYE olan hastalarda sağlıklı yetişkinlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur(2).

Son zamanlarda, NGAL akut böbrek hasarı (ABH) tahmini için bir biyomarker olarak kanıtlanmıştır. NGAL, hem plazma hem idrarda bir çok yöntemle ABH'nın erken teşhisi için ve yoğun bakım ünitesi, kalp cerrahisi ve toksik ajanlara maruziyet sonucu gelişmiş böbrek hasarı ve renal transplantasyon dahil olmak üzere birçok yaygın klinik senaryoda, diyaliz gereksinimi ve mortalite gibi klinik sonuçların öngörülmesi için çeşitli yöntemlerle ölçülebilir (17). Bu arada, birçok çalışma NGAL'in vasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, kanser, preeklampsi, alerji gibi akut böbrek hasarı dışındaki durumların tanısı, öngörü ve prognozu için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini de göstermiştir.

SONUÇ

Bu çalışma NGAL düzeyinde artışa sebep olabilecek diğer durumların yokluğunda, İYE'larının tanısında idrar NGAL'in yol gösterici bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Özel-

likle idrar kültürü örneği alınırken zorluk yaşanan bebek ve çocuk hastalarda kontaminasyon kaynaklı tanı ve tedavi gecikmesinin yol açabileceği

komplikasyonların önlenmesinde faydalı olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Yilmaz A, Sevetoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(12): 2387-92.
2. Urbaschat A, Obermuller N, Paulus P, Reissig M, Hadji P, Hofmann R, et al. Upper and lower urinary tract infections can be detected early but not be discriminated by urinary NGAL in adults. *Int Urol Nephrol* 2014; 46(12): 2243-9.
3. Litwin MS, Saigal CS, Yano EM, Avila C, Geschwind SA, Hanley JM, et al. Urologic diseases in America Project: analytical methods and principal findings. *J Urol* 2005; 173(3): 933-7.
4. Barasch J, Mori K. Cell biology: iron thievery. *Nature*. 2004; 432(7019): 811-3.
5. Giasson J, Li GH, Chen Y. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a new biomarker for non-acute kidney injury (AKI) diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011; 10(4): 272-82.
6. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002; 10(5): 1033-43.
7. Berger T, Togawa A, Duncan GS, Elia AJ, You-Ten A, Wakeham A, et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad* 2006; 103(6): 1834-9.
8. Ichino M, Kuroyanagi Y, Kusaka M, Mori T, Ishikawa K, Shiroki R, et al. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin levels in a rat model of upper urinary tract infection. *J Urol*, 2009; 181(5): 2326-31.
9. Xu SY, Pauksen K, Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55(2): 125-31.
10. Björkqvist M, Kallman J, Fjaertoft G, Xu S, Venge P, Schollin J. Human neutrophil lipocalin: normal levels and use as a marker for invasive infection in the newborn. *Acta Paediatr* 2004; 93(4): 534-9.
11. Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg JO. Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide* 2001; 5(6): 580-6.
12. Chen L, Zhang W. Kidney alpha-intercalated cells, NGAL and urinary tract infection. *Austin J Nephrol Hypertens* 2014; 1(4): 1017-22.
13. Paragas N, Kulkarni R, Werth M, Schmidt-Ott KM, Forster C, Deng R, et al. Alpha-intercalated cells defend the urinary system from bacterial infection. *J Clin Invest* 2014; 124(7): 2963-76.
14. Arinzon Z, Peisakh A, Shuval I, Shabat S, Berner YN. Detection of urinary tract infection (UTI) in long-term care setting: Is the multireagent strip an adequate diagnostic tool? *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48(2): 227-31.
15. dos Santos JC, Weber LP, Perez LR. Evaluation of urinalysis parameters to predict urinary-tract infection. *Braz J Infect Dis* 2007; 11(5): 479-81.
16. Valdimarsson S, Jodal U, Barregard L, Hansson S. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and other biomarkers in infants with urinary tract infection and in febrile controls. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(11): 2079-87.
17. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(9): 1505-17.

Sorumlu yazar

Dr. Ayşegül KESER (Uz Dr)
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya, Bozyaka-İzmir
Telefon: 05553464451
E-posta: draysegulsamur@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-2526-5158