

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU OLAN TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nuri ÇAKIR¹, Işıl ÇAKIR²

N. Çakır: 0000-0002-9935-7397, I. Çakır: 0000-0001-5728-4671

¹Bünyan Devlet Hastanesi, KAYSERİ

²Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, KAYSERİ

ÖZ

Üriner sistem enfeksiyonları diyabetik hastalarda sıklıkla görülmekte ve anormal böbrek fonksiyonlarına neden olabilmektedir. İnflamasyon ve immün yanıt bu hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Diyabette enfeksiyonu ve inflamasyonu tetikleyen birçok mekanizma aydınlatılmıştır. Ancak yeni bir inflamasyon belirteci olan sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ile idrar kültürü pozitif olan diyabetik hastalar arasındaki ilişki henüz değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda SII ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ile kültür pozitif üriner enfeksiyonlar (ÜSE) arasındaki tahmini ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmaya ÜSE olan 48 diyabetik hasta ve ÜSE olmayan 42 diyabetik hasta dahil edildi. Tam kan sayımı parametreleri ve hsCRP düzeyleri kaydedildi ve SII hesaplandı. Yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) ve SII, ÜSE olan DM'de ÜSE olmayan DM'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (her ikisi için $p<0.01$). İlaveten SII, hasta grubunda hsCRP ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon gösterdi ($p=0.001$). Ardından, "receiver operating characteristic" (ROC) eğrisi analizi yapıldı ve SII'nin %63 duyarlılık ve %78 özgüllük ile 746.25'lik bir kesim seviyesi kullanarak T2DM grubunda ÜSE varlığını tahmin ettiği gösterildi. Bu çalışmada, ÜSE'li T2DM hastalarında ÜSE varlığının tahmin edilmesi için SII'nin kullanımı değerlendirilmiş ve değerli bir enfeksiyon ve inflamasyon biyobelirteci olan hsCRP ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre T2DM hastalarında yüksek SII kabulünün ÜSE saptamada faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Üriner Sistem Enfeksiyonları, Diabetes Mellitus, İnflamasyon, Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein, Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

ABSTRACT

Evaluation of Systemic Immune-Inflammation Index in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Urinary Tract Infections

Urinary system infections are frequently seen and may cause abnormal renal functions in diabetic patients. Inflammation and the immune response may have the role in the pathophysiology of this disease. Many mechanisms that trigger infections and inflammation in diabetes have been elucidated. But the relation between a novel inflammation marker, systemic immune-inflammation index (SII), and diabetic patients with positive urinary culture hasn't been evaluated yet. Our study aimed to investigate the estimated relation with SII and type 2 diabetes mellitus (T2DM) with culture positive urinary infections (UTI). Forty-eight diabetic patients with UTI and forty-two diabetic patients without UTI were included. Complete blood count analysis was done and hsCRP levels were recorded. SII was calculated. High sensitive C-reactive protein (hsCRP) and SII were statistically significantly higher in DM with UTI group than DM without UTI ($p<0.01$, for both). Additionally, SII statistically significantly and positively correlated with hsCRP in patients group ($p=0.001$). Then, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed and presented that SII predicted UTI in T2DM group using a cut-off level of 746.25 with 63% sensitivity and 78% specificity. In this study, we evaluated the use of SII to predict the presence of UTI in T2DM patients with UTI and compared it with hsCRP, a valuable biomarker of infection and inflammation. Our results suggest that high SII acceptance may be useful in detecting UTI in T2DM patients.

Keywords: Urinary Tract Infections, Diabetes Mellitus, Inflammation, High Sensitive C-Reactive Protein, Systemic Immune-Inflammation Index

İletişim adresi: Işıl Çakır, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, KAYSERİ
e-posta: isilscakir@gmail.com

Received/Geliş: 19.12.2024 Accepted/Kabul: 24.12.2024 Published Online/Online Yayın: 31.12.2024

Atf/Cite as: Çakır N, Çakır I. Üriner sistem enfeksiyonu olan Tip 2 Diabetes mellitus hastalarında sistemik immün-inflamasyon indeksinin değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2024;38(3):132-137.

GİRİŞ

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) insülin direnci, insülin sekresyonunun yetersizliği ve kan glukoz düzeylerinin yüksekliğinin de dahil olduğu bir grup hastalığı tanımlar⁽⁴⁾. T2DM hastalarında otonomik nöropati ve zayıf metabolik kontrol mesanenin tam olarak boşaltılamamasına ve bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olarak üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) riskinde artışa sebep olmaktadır. Bu hastaların idrarlarında patojenik bakterilerin üremesini kolaylaştıran yüksek glukoz konsantrasyonları mevcuttur⁽¹⁾. Diyabet aynı zamanda uzun süreli hastanede kalış ve ÜSE'ye bağlı mortalitenin artmasıyla da ilişkilidir⁽¹⁰⁾. Çalışmalar diyabetik kadın ve erkek hastalarda ÜSE tanısının diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir⁽¹⁴⁾. Ayrıca enfeksiyon prevalansının artması hastalığın süresiyle de ilişkili bulunmuştur⁽²⁾.

Diyabetik hastalarda ÜSE riski diğer popülasyonlara göre daha yüksektir ancak enfeksiyon etkenleri farklılık göstermemektedir⁽¹³⁾. Ayrıca klinik veriler diyabetli hastalarda ÜSE tedavisinin daha zor olduğunu ortaya koymaktadır. ÜSE'nin tedavi stratejileri diyabetik olmayan hastalarla aynıdır. Ancak; ÜSE, diyabetes mellitus (DM) olan hastalarda diyabetik ketoasidoz, sepsis, perinefrik apse, piyelonefrit ve papiller nekroza yol açabildiğinden bu hastaların yakından takip edilmesi önem arz etmektedir⁽⁸⁾.

Çoğu ÜSE'ye bağırsak mikrobiyotasında bulunan mikroorganizmalar neden olur. *Escherichia coli*, idrar yolu enfeksiyonları etkenleri arasında ilk sırada yer almakta olup, *E. coli*'yi *Pseudomonas* türleri, *Grup B streptokoklar*, *Candida* türleri ve diğer enterik bakteriler takip etmektedir⁽⁸⁾.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sistemik immün-inflamasyon indeksinin (SII) çeşitli hastalıklarda ve kanserlerde tanısız ve prognostik değerleri rapor edilmiştir. Ancak ÜSE'li T2DM hastalarında SII'nin rolü açık değildir. Yüksek SII düzeylerinin T2DM hastalarında artan ÜSE olasılığı ile ilişkili olabileceği hipotezi ile bu çalışma planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya poliklinik tanı kodu ÜSE olan diyabet hastaları dahil edildi. Ayrıca, ÜSE olmayan T2DM hastaları kontrol grubunu oluşturdu. Hasta ve kontrol gruplarının hematolojik test sonuçları Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) tam otomatik kan sayımı cihazından, tam idrar analizi sonuçları ise Dirui FUS-200 (Dirui Industrial Co., Çin) otomatik idrar analizöründen elde edildi. SII değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$SII = \text{Platelet (PLT)} \times \text{nötrofil} / \text{lenfosit} (10^9/L).$$

Lökosit varlığı, idrar analiz cihazının mikroskopik görüntülerine ek olarak şüpheli görüntülerin mikroskopla doğrudan incelenmesiyle doğrulandı. Hastaların eş zamanlı tam idrar tetkiki ve tam kan sayımı parametreleri geriye dönük olarak laboratuvar veri otomasyon sisteminden elde edilerek kayıt altına alındı.

İstatistiksel analizler

Veriler istatistiksel olarak SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Parametrik değerler için Student's- t testi ve parametrik olmayan değerler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değerler medyan (%25-%75 yüzdeler dilim) veya ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Araştırılan parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Eğri altındaki alanlar, hsCRP ve SII için receiver operating characteristics eğrisi (ROC) analizi ile hesaplandı. P değerleri $\leq 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta grubuna, idrar kültürü pozitif olan ve tam idrar tetkikinde (TİT) lökositüri görülen 48 T2DM hastası (36 kadın, 12 erkek) dahil edildi. Kontrol grubu ise idrar kültürü negatif olan ve TİT değerlendirilmesinde lökositüri bulunmayan T2DM'li 42 hastadan (23 kadın, 19 erkek) oluştu. T2DM'li 90 hastadan oluşan her iki çalışma grubunun demografik, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri Tablo 1'de listelenmiştir.

Tablo 1. Üriner sistem enfeksiyonu olan ve olmayan tip 2 diyabetes mellitus hastalarının demografik verileri ve laboratuvar bulguları.

| | Üriner Sistem Enfeksiyonu | | P |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | Var | Yok | |
| Yaş (yıl) | 53 ± 15 | 48 ± 10 | 0.068 |
| Cinsiyet (kadın/erkek) | 36/12 | 23/19 | - |
| Lökosit sayısı (10 ³ /µL) | 8.46 ± 3.19 | 7.16 ± 1.53 | ^b 0.031 |
| Nötrofil sayısı (10 ³ /µL) | 5.43 ± 2.86 | 4.14 ± 1.20 | ^b 0.024 |
| Lenfosit sayısı (10 ³ /µL) | 2.32 ± 0.87 | 2.47 ± 0.71 | 0.47 |
| Platelet (10 ³ /µL) | 312.12 ± 55.7 | 278.12 ± 61.9 | 0.02 |
| hsCRP (mg/L) | ^a 9.57 (3.45-17.4) | ^a 3.76 (3.43-5.26) | ^b 0.004 |
| SII | ^a 1.1 (0.40-3.2) | ^a 0.35 (0.10-0.60) | ^b 0.001 |

hsCRP: Yüksek duyarlı C-reaktif protein; SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi.

Student's t-testi kullanıldı ve veriler ortalama ± SD olarak verildi.

^aMann-Whitney U testi kullanıldı, veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık (%25-75) olarak verildi.

^bp<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Hasta grubundaki 48 hastanın yaş ortalamasının 53±15, kontrol grubundaki 42 hastanın yaş ortalamasının 48±10 olduğu görüldü. Her iki grubun yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.068). Hasta grubunun lökosit (WBC) değeri, nötrofil ve lenfosit sayıları, platelet (PLT) değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek ortalamalara sahip olduğu, ortalamalar arasındaki farkların lenfositler hariç istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (sırasıyla p=0.031, p=0.024, p=0.47, p=0.02). Hastaların ortalama lenfosit değeri kontrol grubunun ortalama değerinden sayısal olarak düşük iken aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.47). Her iki gruptaki katılımcıların SII değerleri hesaplanarak ve hsCRP değerleri kaydedilerek medyan değerleri hesaplandı. Hasta grubunun medyan SII ve hsCRP değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.05). Bu değerlendirmeler sonucunda enfeksiyon ve inflamasyon belirteçleri olan hsCRP ve SII açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (sırasıyla p=0.004, p=0.001).

ÜSE'li T2DM hasta grubunda hsCRP düzeylerinin bir diğer inflamasyon belirteci olan SII ile korele olup olmadığını değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Hastaların SII ile hsCRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemlendi (p=0.01) (Tablo 2).

Tablo 2. Üriner sistem enfeksiyonu olan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) değerleri arasındaki korelasyonun Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmesi.

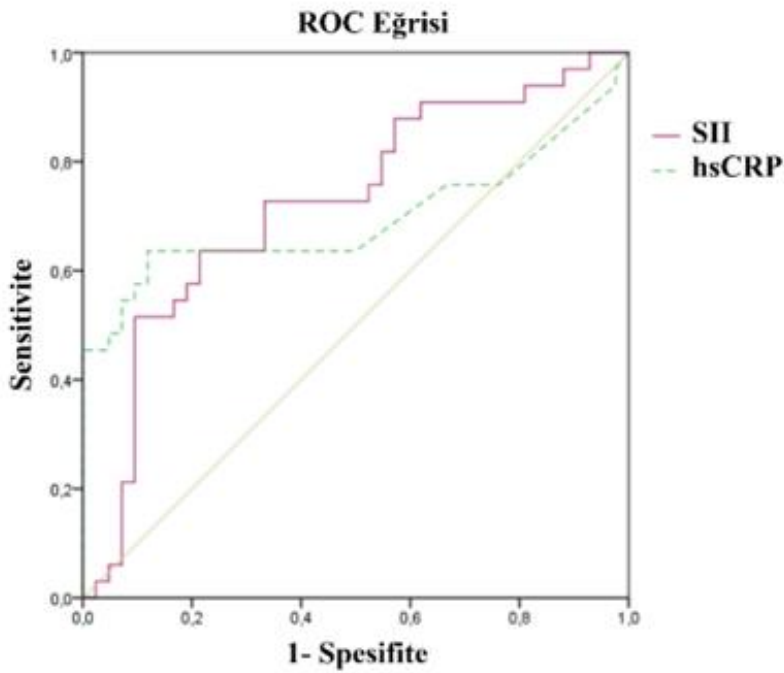
| | SII | hsCRP |
|----------------------|-----|-------|
| Korelasyon katsayısı | | 1.000 |
| p | | <0.01 |

ÜSE'li T2DM hastalarında SII'nin tanısal değerini belirlemek için ROC eğrisi çizildi. SII için optimum kesim değeri 746.25 bulundu (AUC ("Area under the curve"): 0.95, sensitivite %63, spesifite %78) (Tablo 3) (Şekil 1).

Tablo 3. Üriner sistem enfeksiyonu olan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) düzeylerinin ROC analizi.

Eğri Altındaki Alan

| Değişkenler | Alan | Std. Hata | Sig. | % 95 Güven Aralığı | |
|-------------|------|-----------|------|--------------------|-----------|
| | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| SII | 0.95 | 0.03 | 0.00 | 0.89 | 1.00 |
| hsCRP | 0.89 | 0.04 | 0.00 | 0.81 | 0.97 |



Şekil 1. Üriner sistem enfeksiyonu olan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) ROC eğrileri.

TARTIŞMA

Diyabet insidansı dünya çapında belirgin bir şekilde artmaktadır⁽¹¹⁾ ve diyabetin idrar yolu enfeksiyonlarının sıklığına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Çalışmamız, ÜSE olan T2DM hastalarında hsCRP ve SII düzeylerinin ÜSE olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca >746,25 SII düzeyi, ÜSE'li T2DM hastalarını %63 sensitivite ve %78 spesifite ile öngörmüştür. Bu sonuçlar, bir immün-inflamatuvar biyobelirteci olarak yüksek değerlerdeki SII'nin, diyabetin kronik inflamasyonuna ve ÜSE'nin ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Önceki çalışmalarda sistemik inflamatuvar belirteç olan hs-CRP'nin T2DM hastalarında diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾. Ancak, literatürde yalnızca Guo ve ark.⁽⁵⁾ tarafından bildirilen bir çalışma diyabetik böbrek hastalığı olan T2DM hastaları ve SII arasındaki ilişkiyi değerlendirmektedir. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), periferik platelet, lenfosit ve nötrofil sayımlarına dayalı olarak hesaplanmaktadır. Hem sistemik inflamasyonu hem de lokal immün yanıtı

yansıtan yararlı bir indeks olarak onaylanmıştır. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle kanserlerde SII'nin prognostik bir faktör olduğu bildirilmektedir^(7,3,6). CRP, akut sistemik inflamasyonun bir polipeptit molekülüdür, dolayısıyla inflamasyonun değerli bir belirteci olarak kabul edilmektedir⁽⁹⁾. Ancak SII'nin ÜSE'li T2DM'de değerlendirilmesi literatürde henüz bildirilmemiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, ÜSE'li T2DM hastalarında hem hsCRP'yi hem de SII'yi değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızın sınırlamaları bulunmaktadır. Öncelikle tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması nedeni ile verilerimiz yaygın bir genelleme yapmak için yeterli değildir. İkincisi, çalışmadaki hastaların henüz tedavi almamış ÜSE tanısı olan hastalar olmaları nedeniyle hastaların tedavi öncesi ve sonrası SII seviyelerini değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada ÜSE'li T2DM hastalarında SII ve hsCRP düzeylerinin ÜSE ile arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamız yüksek SII düzeylerinin ÜSE'li T2DM hastaları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Basit, yaygın olarak bulunabilen ve diğer inflamasyon belirteçleriyle karşılaştırıldığında ucuz bir test olan SII seviyelerinin belirlenmesinin, ÜSE açısından daha yüksek risk altındaki T2DM hastalarını tanımlayabileceği düşünülmüştür. Bu hastalarda SII'nin prediktif değerini değerlendirebilmek için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (11.12.2019-2019/839). Çalışmamız Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak tasarlandı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics approval: Ethical approval for the study was obtained from the Ethics Committee of Erciyes University (11.12.2019-2019/839). Our study was designed to be compatible with the Declaration of Helsinki.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(3):513-21.
2. Carrillo-Larco RM, Anza-Ramírez C, Saal-Zapata G, et al. Type 2 diabetes mellitus and antibiotic-resistant infections: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2022;76(1):75-84.
3. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(34):6261-72.
4. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):373-81.
5. Guo W, Song Y, Sun Y, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011- 2018. *Front Endocrinol*. 2022;13:1071465.
6. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212-22.
7. Huang H, Liu Q, Zhu L, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune- Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):3284.
8. Mnif MF, Kamoun M, Kacem FH, et al. Complicated urinary tract infections associated with diabetes mellitus: Pathogenesis, diagnosis and management. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(3):442-5.
9. Moutachakir M, Lamrani Hanchi A, Baraou A, Boukhira A, Chellak S. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. *Ann Biol Clin*. 2017;75(2):225-29.
10. Orna N, Mazen E, Bibiana C, Walid S. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:129-36.

11. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. Idf diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.
12. Tang M, Cao H, Wei XH, et al. Association between high-sensitivity c-reactive protein and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol.* 2022;13:885516.
13. Vinken JEM, Mol HE, Verheij TJM, et al. Antimicrobial resistance in women with urinary tract infection in primary care: no relation with type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes.* 2018;12(1):80-6.
14. Wilke T, Boettger B, Berg B, et al. Diabetes Complications. Epidemiology of urinary tract infections in type 2 diabetes mellitus patients: An analysis based on a large sample of 456,586 German T2DM patients. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1015-23.