ANKEM Derg 15 (No. 3): 462-475 (2001)

İDRAR YOLU İNFEKSİYONLARI

Sevgi MİR

İdrar yolu infeksiyonları (İYİ) çocukluk yaşlarında en sık görülen bakteriyel infeksiyonlar arasında sayılmaktadır. Hastalığın genellikle gizli kalması, semptom ve klinik bulguların belirgin olmaması (asemptomatik infeksiyon) ve yinelemeler (rekürrens) göstermesi en belirgin özellikleridir. Hastalık erken tanınmadığı ve doğru tedavi edilmediğinde ağır morbidite ile sonuçlanabilir; böbrekte skar oluşumu ve kronik böbrek yetmezliğine (KBY) yol açabilir. Nitekim, Türkiye'deki KBY'lerinin en başta gelen nedeni İYİ ve piyelonefritlerdir. Bu da ülkemizde İYİ hastalığının ne denli önemli olduğunu göstermektedir.

Çocukluk yaşlarında İYİ semptomatik veya asemptomatik olabilir. Semptomatik olanlar sadece mesaneye (sistit), üst toplayıcı sisteme (üreterit veya piyelit) veya böbrek parankimine sınırlı olabilir (piyelonefrit).

Semptomatik ve asemptomatik bakteriüri (ABÜ) görülme sıklığı yaş ve cinse göre değişim gösterir. Prematür ve matür yenidoğanların % 1-1.4'ünde görülen idrar yolu infeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir. Çoğunda nonspesifik semptomlar bulunduğundan tanı koymak güçtür. Yenidoğan matür bebeklerin sadece 1.4/1000'inde semptomatik İYİ görülebilir. Bu yaş grubunda hastalık erkek çocuklarda daha sıktır. 1 yaşına kadar İYİ ortaya çıkan erkek çocuklarda üriner sistem malformasyonu sıktır. Bu nedenle, süt çocuğu dönemindeki İYİ'larında hekim üriner sistem malformasyonlarını araştırmalıdır.

Bir yaşındaki çocuklarda semptomatik bakteriüri sıklığı kızlarda % 2, erkeklerde % 3.7'dir.

1-2 yaş arası erkek ve kızlarda İYİ görülme sıklığı kızlarda erkeklere oranla 10-30 kat daha fazladır.

Okul öncesi dönemde semptomatik ya da asemptomatik İYİ görülme sıklığı % 1.6-3.6'dır. Okul öncesi dönemdeki kızlarda bu oran % 1.2-1.9'dur. Hastalık 7-11 yaşında pik yapar ve görülme sıklığı % 2.5 olur. Hemen tamamı kız çocuklarına aittir. Erkeklerde oldukça nadirdir.

Adolesan döneminde hastalık asemptomatik bakteriüri şeklinde ortaya çıkar. Görülme sıklığı % 5-6 olup tamamı kız çocuklarda ortaya çıkmaktadır.

Klinik semptom ve bulgular da yaşa göre değişim gösterir. Yenidoğan döneminde ateş, hipotermi, beslenme güçlüğü, sarılık, kilo alamama veya sepsis ile konvülsiyon görülebilir.

Süt çocuklarında keskin kokulu idrar yapma ve irritabilite; okul öncesi çocuklarda karın ağrısı, kusma, keskin kokulu idrar yapma, enürezis, idrar yapma sıklığının artması (pollaküri), dizüri, sıkışma hissi; okul çağı döneminde enürezis, pollaküri, dizüri, sıkışma hissi gibi alt üriner traktusa ait lokalizasyon belirtilerine rastlanabilir.

İdrar yolu infeksiyonlarında ateş yüksekliği, kosto vertebral ağrı (yan ağrısı) görülebilir. Bu durumda infeksiyonun böbreğe ulaştığı (piyelonefrit) akla gelmelidir. Nadiren İYİ'ları hemorajik sistit ile de ortaya çıkabilir.

Üretral sendrom; puberteye yakın kız çocuklarında karşımıza çıkan dizüri ve pollaküri ile karakterli bir tablodur. Yapılan incelemelerde anlamlı bakteriüri saptanamadığı koşullarda klamidia infeksiyonu düşünülmelidir.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir.

Anatomik bozukluklara bağlı işeme bozuklukları, dış genital sistemdeki irritasyon veya hemorajik sistit gibi tablolarda da İYİ akla gelmelidir. Ayrıca, bir kısım İYİ'larının asemptomatik olduğu da akılda tutulmalıdır. Bu gibi durumlarda idrar kültürünün tanıda önemi çok büyüktür.

İdrar yolu infeksiyonlarının patogenezinde rol oynayan mekanizmalar iki ana grupta toplanabilir:

A. İYİ patogenezinde bakteriyel etkenlerin özellikleri.

B. İYİ patogenezinde konak direncinin özellikleri.

A. PATOGENEZDE BAKTERİYEL ETKENLERİN ÖZELLİKLERİ

İYİ'larında Sorumlu Etkenler:

Normalde üretranın distal parçası dışında kalan tüm üriner sistem sterildir. İYİ'larının öncelikle barsak florasına ait aerobik bakteriler; bunun yanısıra B grubu streptokok, *Staphylococcus epidermidis, Candida albicans* gibi perianal bölge ve vagina florasına ait organizmalar yer almaktadır.

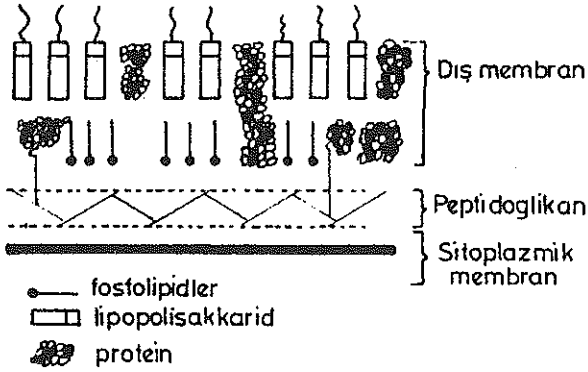
Çocuklardaki birincil İYİ'larının % 80-90'nında *E.coli* başta olmak üzere sırasıyla *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Proteus* ve *Staphylococcus saprophyticus*'un etken olduğu bilinmektedir.

Bu yaş ve daha büyük erkek çocuklardaki İYİ'larının % 30'undan *Proteus* sorumludur. Adolesan dönemindeki kız ve erkek çocukların akut İYİ'larında *Staphylococcus saprophyticus* etken olduğu belirtilirken, viral etkenler ve *Candida albicans*'ın da sorumlu olduğu bilinmektedir.

Pseudomonas spp. Gram negatif aerobik bir bakteri olmasına karşın enterik bakteriler ile ilgili olmayan ayrı bir bakteridir. İdrarda izole edilen *Pseudomonas* tipleri çoğunlukla düşük bir virulansa sahiptir ve konakçı direncinde bir sorun olmadıkça dokuya yayılma göstermez. Üriner malformasyon veya disfonksiyon saptanan hastalarda ise daha az virulan bakteriyel etkenlerin (Örneğin: Enterokok, *Pseudomonas, Staphylococcus aureus* veya *S.epidermidis, Hemophilus influenzae* ve B grubu streptokoklar) İYİ'nuna neden olabileceği bildirilmektedir.

İYİ'nuna Neden Olan E.coli'nin Virülans Faktörleri:

Mikroorganizmaların hastalık yapabilme yeteneği "virülans" olarak adlandırılır. Virülansın değerlendirilmesinde komplikasyonlar dikkate alınır. İYİ'nunda rol oynayan bakterilerin virülansı veya üriner traktus patojenitesi birbirinin aynı değildir. Virülans, belirli bakteri tür ve tiplerinin barsak florası, vajen girişi veya periüretral bölgeden üretra ve mesane içine ya da böbreklere ulaşarak semptomatik inflamasyon yapabilmesidir. Korunma mekanizmalarında hiçbir bozukluğu olmayan hastalarda assenden yol ile üriner traktusa ulaşıp hastalık yapabilen bu mikroorganizmalara "üropatojen" adı verilir. Üropatojen bakterilerin başında *E.coli* gelmektedir. *E.coli* idrar yolu infeksiyonlarında sık karşılaşılan bir bakteri olmasının yanında sistit, asemptomatik bakteriüriden ağır piyelonefrite kadar değişen klinik tablolara da neden olmaktadır. *E.coli*'deki bazı faktörlerin kolonizasyonu ve üriner traktusa yerleşmeyi arttırdığı, enflamasyona neden olduğu belirtilmektedir. Bu faktörler "virülans faktörleri" olarak isimlendirilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Gram negatif hücre zarının şematik yapısı.

E.coli üç farklı serotip antijeni içermektedir. Serotip antijenleri, bakteri yüzeyinde bulunan ve spesifik antikor oluşturan antijenlerdir. Bunlar O (lipopolisakkarid-hücre duvarı), K (kapsüler polisakkarid) ve H (flajeller antijen)'dir. *E.coli,* K ve O antijenlerine göre gruplandırılır. *E.coli*'nin 5 farklı K antijeni İYİ'ndan sorumlu tutulmaktadır. İYİ'larının %39'unda K1 antijeni saptanmıştır. *E.coli*'nin 150 adet O antijeni bilinmesine karşın bunlardan O4, O6, O75 ve daha ender olarak O1, O2 ve O7 tipleri İYİ'larından sorumlu tutulmakadır. Ayrıca, İYİ'lu kişilerin periüretral bölgesinde normal sağlıklı kişilere oranla O2, O4, O6, O8, O18, O72 serotiplerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. E.coli'nin yüzey antijenleri.

- Lipopolisakkaridler (LPS, endotoksin, O antijeni içerir)
- Kapsüler yapı (K antijeni)
- Flamentöz organeller (H antijeni)
- Dış membran proteinleri (DMP)
- Peptidoglikan (Hücre zarı)

Üropatojenik *E.coli*'lerde tanımlanan virülans faktörleri şu şekilde sıralanabilir:

Üroepitelyal hücrelere yapışımdaki artış (mannoza dirençli hemaglütinasyon yapabilme yeteneği); serum bakterisidal aktivitesine direnç; K1, K5, K12, K13, K51 gibi belirli K antijenleri içermesi; K antijeninin miktarı ve tipi; hemoliz yapabilme yeteneği; artmış serum opsonizasyon gereksinimi ve belirli O serotipleridir. Bu virülans faktörleri barsak florasında bulunan O serotiplerinde daha düşük yoğunlukta olduğu için infeksiyon yapma şansları daha düşüktür (Tablo 2).

Tablo 2. Üropatojenik E.coli'nin virülans faktörleri.

1. Belirli O: K: H serotipleri
2. Belirli K antijenleri (K1, K5, K12, K13, K51)
3. Kapsüler K polisakkaridleri (ekstrasellüler kapsüler polisakkaridleri)
4. İnsan üroepitel hücrelerine yapışma yeteneği (P-mannoza dirençli hemaglütinasyon yapma kapasitesi)
5. Serum bakterisidal aktivitesine direnç
6. Aerobaktin yapım yeteneği
7. Opsonizasyon için komponentlere gereksinim duyulması
8. Bazı faktörler
   - İdrarda bakteri oluşma zamanı
   - Bakteriyel üroplejik faktör (B UF)
   - Kolisin V yapımı
   - Salisin fermantasyonu

İdrar Yolu İnfeksiyonlarının Patogenezinde Bakteriyel Yapışmanın Rolü:

İYİ patogenezinde birinci basamak, bakterinin üriner traktus epitel hücresine yapışmasıdır. Üropatojenik mikroorganizmanın üriner traktustaki güçlü ve sürekli idrar akımına karşı durarak üretradan mesane ve böbreğe ulaşıp infeksiyon yapabilmesi için önemli bakterilerin epitel hücresine yapışması gerekir. Bakteriyel yapışma, bakteri yüzeyinde bulunan ve adhesin olarak isimlendirilen uzantılar ile epitel hücre yüzeyindeki bakteriye özgü reseptörler veya epitelyal mukus arasında gerçekleşen spesifik kompleks bir olaydır. Bakteriyel yapışmanın gerçekleşmesi oldukça güç bir işlemdir. Üriner traktustaki epitel hücreleri, öncelikle hızla değişen ve yenilenen yapılardır. Ayrıca, üriner traktustaki epitel hücre yüzünde mukus tabakası bulunmaktadır. Bu doğal koruyucu mekanizmalarla bakterilerin üriner traktus epitel hücresine yapışması engellenerek güçlü idrar akımı ile mekanik olarak atılması sağlanmakta, idrarın steril olması gerçekleşmektedir. Üriner traktustaki koruyucu mekanizmaların yetmezliklerinde virülans yeteneği az olan mikroorganizmalarla bile İYİ gelişmektedir. Günümüzde İYİ'larından sorumlu mikroorganizmalar bakteriyel yapışma yeteneklerine göre ayrılıp gruplandırılmaktadır. Bakteriyel yapışmanın sürmesi ve inflamasyon oluşması bakteri adhesini ile epitel hücre reseptörleri arasındaki spesifik ilişkiye bağlıdır. Böylece, bakteriyel yapışma yanısıra bakterinin çoğalması ve toksik ürünlerin dağılımı gerçekleşmektedir. Bakteriyel yapışma, üriner traktusta zararlanma ve inflamasyon oluşabilmesi için gerekli virülans faktörlerinden birisidir. Ancak, infeksiyon oluşumunda tek başına yeterli değildir. İn-vitro çalışmalarda kolonizasyon ve infeksiyon için öncelikle bakteriyel yapışmanın gerekli olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar in-vivo olarak doğrulanamamıştır. Kobay ve maymunlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda assenden piyelonefrit oluşumunda bakteriyel yapışma ve adhesinlerin önemli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, in-vitro koşullarda yapışma yeteneği bilinen *E.coli*'nin in-vivo İYİ lokalizasyonu belirlenerek bakteriyel yapışmanın önemi indirekt olarak gösterilmiştir. Svanborg ve Eden, akut piyelonefritli çocukların idarından elde edilen *E.coli*'nin sırası ile akut sistitli, asemptomatik bakteriürili hastaların idrarından, sağlıklı çocukların barsak florasından elde edilen *E.coli*'ye göre güçlü bakteriyel yapışma yeteneği olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgular, infeksiyonun anatomik lokalizasyonu ile infeksiyonun şiddeti arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak, infeksiyonun lokalizasyonunda bakteri sayısı ve virülans faktörleri kadar konakçıya ait korunma mekanizmalarının da etkili olduğu bilinir.

Bakteriyel Yapışma Organelleri:

Bakteriyel "fimbria" veya "pili" olarak isimlendirilen proteine benzer yapıdaki filamentöz organeller, bakterilerin yapışmasından sorumlu bakteri yüzeyindeki uzantıların en önemlileridir. Elektronmikroskopi ve eritrosit aglütinasyon metodları ile bakteriyel fimbriaların gerekli tipleri belirlenmiştir. Her bakterinin epitel hücresindeki reseptörlere yapışabilen 10-200 adet fimbria taşıdığı gösterilmiştir. Fimbrialara karşı tipe özgün antikor gelişmektedir. İlk kez 1976'da Svanborg-Eden ve arkadaşları, koliform mikroorganizmaların İYİ patogenezindeki rolünün fimbria olarak isimlendirilen ve üriner sistem epitel hücrelerindeki özel reseptörleri tanıyan protein yapısındaki flamentöz organellere bağlı olduğunu göstermiş; bu bakterileri "piyelonefritik *E.coli*" olarak değerlendirmiştir.

Piyelonefritik *E.coli*'lerin virülansdan, diğer bir deyişle üriner sistem epitel hücresine *E.coli*'lerin yapışmasından bu fimbriaların sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bakteriyel fimbria üzerinde yapılan çalışmalar *E.coli* üzerinde yoğunlaşmaktadır. Fimbrialar, kendilerine uygun epitel hücresi reseptörüne göre gruplandırılmaktadır. Piyelonefritik *E.coli*, mannozun bakteriyel yapışmayı engelleyebilmesine göre 2 farklı tip fimbria içermektedir. Tip 1 fimbria, kobay eritrositlerinin aglütinasyonuna neden olur. Epitel ve polimorf nüveli löko-

sit hücreleri de mannoza bağlanırlar. Bu aglütinasyon mannoz ile inhibe edilir. Bu nedenle "mannoza duyarlı" olarak isimlendirilirler. Tip 1 fimbrialar Gram negatif bakterilerin çoğunda bulunur. Bu fimbrialar Tamm-Horsfall mannoz artıklarına, sekretuar IgA ve fagositik hücrelerin karbonhidrat parçasına bağlanabilirler. Tip 1 fimbrialar, D-mannoz içeren üromukoid artıklarına bağlanma özelliği gösterirler. Bu nedenle, dökülen bukkal ve vajinal epitel hücrelerine ve üromukoide bağlanırlar. İnsanda üretra mukozasının epitel hücrelerine de bağlanabilirler. Daha çok alt İYİ gösteren hastaların idrarında tip 1 *E.coli* izole edilmektedir. Tip 2 fimbrialar, mannoz dirençli bir ortamda insan eritrositlerinin aglütinasyonuna neden olur. Tip 2 fimbrialar "P fimbria" olarak da isimledirilirler. İnsan eritrositleri ve üriner traktus epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan, bakteriye bağlanan reseptörlerin glikolipidleri ile P kan grubu sisteminin glikosfingolipidleri birbirine benzer yapıdadır. Bu yapılara yapışma özelliği gösteren bakterier "P fimbrialı *E.coli*" olarak tanımlanmaktadır. Bu fimbrialar Gal X 1 - 4 gal-B disakkarid içerirler. Bu reseptörler üriner traktusun epitel hücrelerinde, böbrek ve kalın barsak dokusunda bulunur. Bu reseptörlere bağlanan tip 2 fimbrialara "P pili, P fimbria , Pap (piyelonefritle birlikte) pili veya Gal - gal pili" adı verilir. P fimbria, üromukoide bağlanmazken üriner traktus epitel hücresine kolaylıkla yapışır. 3. tip fimbria Schoolnick ve arkadaşları tarafından tanımlanan X fimbriadır. Piyelonefritik *E.coli*'lerin bir grubunda P yapısında ve mannoz grubu içermeyen fimbrialara rastlanmıştır. Bu grup oldukça heterojendir. Bunlar S tipi, İC ve G fimbria ile M adhesinleri ve henüz tanımlanmayan X adhesinleri içermektedir.

İnsan ve deney hayvanları üzerinde sürdürülen çalışmalarda tip MS fimbria vajen girişi, mesane ve alt üriner traktusa girmeyi kolaylaştırır; buna karşın P ve X fimbria üst üriner traktus infeksiyonu ve kolonizasyonunda büyük rol oynamaktadır.

Epitel Hücre Reseptörleri:

Tip 1 fimbria içeren *E.coli*'nin yaptığı eritrosit aglütinasyonu ve bukkal epitel hücresine yapışması D-mannoz ile inhibe edilmektedir. Bu nedenle, mannoz içeren oligosakkaridler *E.coli*'nin bu fimbriaları için reseptör görevi yapmaktadır. Tip 1 fimbrialı *E.coli,* zengin mannoz yapısı bulunan Tamm-Horsfall proteini ve üromukoidlere yapışma özelliği gösterir. P fimbria içeren üropatojenik *E.coli* için glikosfingolipidlerin özel bir dalı olan glikolipidler reseptör görevi yapar. Gal X 1-4 Gal bir glikolipid fraksiyonudur ve P fimbrialı *E.coli*'nin üriner traktus epiteline yapışmasını ve hemaglütinasyonu engeller. Fenotip P^- kişilerin (P antijeni olmayan kişi) eritrosit ve üriner traktus epitel hücrelerine P fimbrialı *E.coli* yapışamaz. Dünyada yaklaşık % 70 kişide P antijeni bulunmaktadır. PI fenotipinde kan grubu olan kişilerde eritrosit membranında glikolipid reseptör yoğunluğu daha fazladır. Bu nedenle, PI grubu fenotipinde olan kişilerin üst idrar yolu infeksiyonlarına eğilimi artmıştır. P fimbria için Gal X 1-4 Gal, toplayıcı kanal boyunca uzanan epitel hücrelerinde pelvis renalis, üreter, mesane ve vajinada bulunurken polimorf nüveli lökositlerde gösterilmemiştir.

X fimbrialı *E.coli* reseptörlerinin Gal X 1-4 Gal'den farklı oduğu bilinmektedir. Bu konudaki çalışmalar sürmektedir.

Üriner Traktusta Yapışmayı Önleyen Mekanizmalar:

Üriner traktusta bakteriyel yapışmayı önleyen mekanizmalar konusundaki bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Bunlar mikroorganizmalara karşı gelişen immunglobulinler şeklinde spesifik veya tüm mikroorganizmaların kolonizasyonunu önleyen nonspesifik mekanizmalar şeklinde olabilir. Mikroorganizmanın yapılanma ve kolonizasyonunu engelleyen bu faktörler şu şeklinde sıralanabilir (Tablo 3).

Tablo 3. Üriner traktusa yapışmayı önleyen mekanizmalar.

1. Fiziksel mekanizmalar
2. Miksiyon sırasında idrarın boşalması
3. İdrar oligosakkaridleri
4. İdrar immunglobulinleri (sIgA)
5. İdrardaki Tamm-Horsfall proteini
6. Mesane mukopolisakkaridleri (glikoaminoglikan)

1. Stearik engel ve bakteriyel etkileşim:

Vajinal giriş, periüretral bölge ve üretranın normal bakteriyel florası stearik engel görevi yaparak reseptörlerin etkisini azaltır. Örneğin: Laktobasiller, *C.albicans*'ın vajinal epitel hücresine, ayrıca *E.coli* ile etkileşime girerek üriner traktus epitel hücresine yapışmasını engellemektedir.

2. İdrardaki Tamm-Horsfall proteini:

Üromukoid veya mannoz atıklarından zengin üriner sekresyon (Tamm-Horsfall proteini) *E.coli*'yi hızla bağlayarak üriner epitel hücresine yapışmasını engelleyebilir.

3. İdrar immunglobulinleri:

Piyelonefritli hastaların idrarındaki IgG, IgA ve sIgA'lar etiyolojide sorumlu *E.coli*'nin üriner traktus epitel hücrelerine yapışmasını engellemektedir. Özellikle O antijenine karşı gelişen antikorlar yapışmayı önlerken antikapsüler antikorlar daha az etkili olmaktadır. Hayvanlar üzerinde pürifiye P fimbrialara karşı geliştirilen antikorlar etken olan mikroorganizmanın fimbrialarına karşı çapraz reaksiyon vermektedir.

4. Mukozal mukopolisakkaridler (Glikozaminoglikan):

Son yıllarda çeşitli hayvanların (köpek, tavşan, sıçan ve farelerde) mesanesinde doğal bir antiadhesyon mekanizması tanımlanmıştır. Deneysel çalışmalarda büyük miktarlarda patojenik bakteri inokülasyonuna karşı mesanede bakteri kolonizasyonuna direnç geliştiği görülmüştür. Parson ve arkadaşları, yüzeyel aside duyarlı doğal bir antiadhesyon mekanizmasının bulunduğunu vurgulamıştır. Histolojik incelemelerde, mesane mukozası transizyonel epitel hücrelerinin üzerini ince bir tabaka halinde mukopolisakkarid tabakasının örtüğü gösterilmiştir. Mukopolisakkaridlerin kimyasal incelenmeleri sonunda ortaya çıkan glikozaminoglikan epitel yüzeyini örten hidrofilik bir tabakadır.

5. İdrar oligosakkaridleri:

İdrarda doğal olarak bulunan oligosakkaridler, üriner traktus epitel hücrelerine bakteri hücrelerinin bağlanmasını engeller. Bu engellemeyi mikroorganizmanın şekerini bağlayarak gerçekleştirir. Normal idrarda bulunan çeşitli oligosakkaridlerden özellikle manno-oligosakkaridler tip 1 fimbriaların yapışmasını engellemektedir.

6. Miksiyon sırasında idrarın birdenbire boşalmasına bağlı mekanik etki ile bakterilerin yapışması engellenmektedir:

İYİ'larının uzun süreli profilaksisi sırasında düşük doz antibiyotik uygulanması ile fimbria oluşumu engellenmekte, ancak bakteri büyümesi etkilenmemektedir.

Serumun Bakterisidal Etkisine Karşı Direnç Gelişmesi:

Klasik ve alternatif yoldan kompleman aktivasyonu ile serum, *E.coli*'nin ortadan kaldırılmasında rol oynamaktadır. O grubu polisakkarid içeren *E.coli* türleri serum bakterisidal aktivitesinden etkilenmez. Serumdaki bakteri direnci, daha çok bakteri hücre duvarındaki lipopolisakkaridlere karşı gelişmiştir. Kapsüler polisakkaridler ise bu dirençten etkilenmemektedir.

Bakteriyel Hemolizinler:

Hemolizinler, sitotoksik polipeptid grubu olup ekstrasellüler olarak salgılanır ve eritrositlerin hemolizine neden olurlar. Hemolizinler eritrositler dışında polimorf nüveli lökositler, monositler ve fibroblastlar üzerine etkilidir. *E.coli* tarafından salgılanan alfa hemolizin böbrek tubulus hücrelerinde zararlanma yapar. Hemolizinler, renal parankim içinde *E.coli*'nin yayılmasına yardımcı olurlar.

Aerobaktin:

E.coli'nin aerobik metabolizması ve çoğalması için demire ihtiyacı vardır. *E.coli* tarafından demirin yakalanması iki mekanizma aracılığıyla gerçekleşir. Bunlar sideroforun hidroksimat tipi (Aerobaktin) ve sideroforun keton tipi (Enterokelin)'dir. Assenden İYİ'nun çeşitli tiplerinde demir bağlamanın gerçek önemi tam olarak bilinmemektedir. Aerobaktin aracılığıyla demir yakalayan sistem ile P fimbrialı türleri arasında belirli bir ilişki vardır. Aerobaktin antimikrobial ajanlara karşı direnç gelişiminden sorumludur.

Virülans Faktörlerinin Patogenezdeki Önemi:

Piyelonefritik türler genellikle belli O: K: H tiplerine sınırlı olup virülan türleri antibakterisidal aktivite gösterirler, hemolizin yaparlar ve üriner sistem epitel hücrelerine yapışırlar. Piyelonefrit, sistit ve asemptomatik bakteriüriden sorumlu bulunan bakterinin O ve K antijenleri farklıdır. Genellikle, piyelonefritik *E.coli*'lerin yaklaşık % 80'inden 01, 02, 04, 06, 07, 016, 018 ve 075 gibi 8 adet O antijeni sorumludur. En sık rastlanan K antijenleri K1, K2, K5, K12 ve K3'dür. Bakteriyel yapışma en sık piyelonefritik türlerde sırasıyla sistit ve asemptomatik bakteriüride gözlenir. Piyelonefritik türlerde daha çok P ve S fimbrialara rastlanır. Bakteriyemiye neden olan piyelonefrit ve sistit yapan türlerinde hemolizin yapımına rastlanır. Hemolizinler, üst üriner traktus infeksiyonu oluşumunda rol oynarlar. Akut piyelonefritli kadınlardaki mikroorganizma türlerinde de kromozomal aerobaktin belirgin olarak artmış bulunmuştur. Üropatojenik *E.coli*'deki çeşitli virülans faktörleri üriner traktusun infekte olmasını sağlamaktadır. Piyelonefrit ve ürosepsisi yapan *E.coli* türleri çeşitli kromozomal kökenli virülans faktörleri içerirken sistitlerde daha az sayıda virülans faktörleri saptanmıştır. Konakçıya ait infeksiyonu hazırlayan faktörlerin bulunmadığı koşullarda üst üriner traktus infeksiyonlarının gelişiminde virülans faktörleri önemli rol üstlenmektedir.

Virülans Faktörlerinin İn-vivo Koşullardaki Yeri:

Böbrek parankimine ulaşan *E.coli* böbreğin medulla bölgesini etkileyebilir. Bakterinin böbreğe invazyonundan sonra bakteriyel virülans faktörlerinin bazıları biyolojik etkinlik sağlayamaz ve böbrek içindeki bakterinin yaşamı tehlikeye girer. Özellikle tip 1 fimbria, polimorf nüveli lökositlerin hücre membranlarındaki mannoz yapısına duyarlılık göstererek yapışır. Polimorf nüveli lökositlerin hücre membranlarındaki mannoz yapısı tip 1 fimbria için reseptör görevi yaparak bakteriyel tanınma ve fagositozu kolaylaştırır. Mannoz duyarlı olan *E.coli* tip 1 fimbria, B lenfositlerde poliklonal mitojenik yanıtı sağlar. Fimbriaların diğer oluşumları da T hücre yanıtını arttırır. Diğer bakteriyel adhesinlere polimorf nüveli lökosit reseptörlerinin uyumlu olmadığı görülmüştür. Böbreğe ulaşan *E.coli* ve diğer patojenlerde tip 1 fimbria varlığını sürdürmez. Bu biyolojik adaptasyon "değişim fazı" olarak tanımlanır. Silverblatt ve Ofek ve arkadaşları, fimbrialı bakterilerin kolonizasyon veya yapışma fazında çok virülan olduğunu, buna karşın fimbriasız bakterilerin invazyon veya hematojen fazda çok virülan olduğunu göstermiştir. Bu mikroorganizmalarda O ve K yüzey antijenlerinin kaybına ve hemolizin yapım oranında azalmaya rastlanır. Yüzey oluşumlarının kaybı ise konakçının normal inflamasyon yanıtından daha az etkilenmesine yol açar.

B. İDRAR YOLU İNFEKSİYONLARININ PATOGENEZİNDE KONAKÇI DİRENCİNE AİT MEKANİZMALARIN ÖNEMİ

İYİ'nın patogenezinde konakçıya ait faktörler incelenirken üropatojenlerin üriner traktusta yayılma yolları, üriner traktusun her düzeyinde mikroorganizmanın büyüme oranını etkileyen faktörler incelenecektir.

İnfeksiyonun Bulaşma Yolları:

Mikroorganizmanın özellikle bakterinin üriner traktusa ulaşıp böbreğe yayılması üretra yoluyla (assenden), hematojen ve lenfatik yolla olmak üzere başlıca 3 şeklinde gerçekleşir.

1. Hematojen infeksiyon:

İnsanda İYİ ve piyelonefritlerde kan yoluyla üriner traktusun ve böbreğin infeksiyona katılım oranının % 3'den az olduğu bildirilmektedir. Bilindiği gibi İYİ'larının % 95'inden *E.coli,* diğer enterobakteriler ve diğer bakteriler *(S.saprophyticus, E.facealis)* sorumludur. Hematojen yolla infeksiyon yapan etkenler ise *S.aureus, Salmonella*'lar, *P.aeruginosa* ve *Candida* türleridir. Normalde böbrek kalp debisinin % 20-25'ini aldığı için böbreğe ulaşan herhangi bir mikroorganizma kan akımı nedeni ile yerleşme olanağı bulamaz. Hayvan deneylerinde *E.coli, P.aeruginosa* gibi bakterilerin İV olarak verilmesini izleyen saatlerde mikroorganizmaların kanda retiküloendotelyal sistem aracılığıyla temizlendiği görülmektedir. İV uygulama sonrasında çok az mikroorganizmanın böbreğe ulaştığı ve lokal koruyucu mekanizmalarla temizlendiği görülmektedir. Böbreğin, sadece idrar akımını bozan intra veya ekstra obstrüksiyonlarında ya da diabetes mellitus gibi hastalıklarda infekte olduğu bildirilmektedir. Mikroorganizmaların büyük miktarlarda İV yolla verilmesi ise endotoksemiye bağlı ölümle sonuçlanmaktadır. Mikroorganizmaların renal arter yoluyla verilmesinde böbreğin koruyucu mekanizması etkisini göstermemektedir

Candida albicans hematojen yolla İYİ oluşmasına neden olmaktadır. *C.albicans* üriner traktusta zayıf yapışma gelişmesi ve kronik mesane kateterizasyonu gibi özel koşullarda ortaya çıkmaktadır. Deneysel çalışmalar sonucunda, insandaki İYİ patogenezi ile ilgili önemli veriler elde edilmiştir.

a) Üriner traktusta herhangi bir anomali gözlenmeyen, buna karşın hem kan hem de idrarda *E.coli* saptanan hastalarda böbreğin primer odak olduğu düşünülmelidir. Buna karşın hem idrar hem de kanda eş zamanlı *S.aureus* ve *Salmonella* infeksiyonu saptanması mikroorganizmanın üriner traktus dışı bir girişi olduğunu ve primer infeksiyon kaynağının dikkatlice araştırılması gerektiğini düşündürmelidir. *P.aeruginosa* ve *Proteus* infeksiyonlarında mikroorganizma bu iki giriş noktasından biriyle böbreğe ulaşmaktadır.
b) Normalde *E.coli* infeksiyonlarına bağlı bakteriyemilerde böbreğin olaya katılımı oldukça nadirdir. Ancak, üriner traktustaki obstrüksiyonlara sekonder olarak intrarenal basınç artışına bağlı *E.coli* gibi mikroorganizmalar ile metastatik infeksiyonlar ortaya çıkabilir.
c) Deneysel çalışmalarda böbrek masajının ardından veya böbrek travmasına bağlı, piyelonefrit gelişme riskinin arttığı gözlenmektedir. Bu tabloya, özellikle transplantasyon ve fizik travma geçiren hastalarda rastlanmaktadır.

2. Assenden infeksiyon:

Deneysel ve klinik çalışmalar, İYİ'larının çoğunda barsak florasına ait mikroorganizmaların mesane ve periüretral bölgeden mesaneye, oradan da üreter, renal pelvis ve renal medulla içine ulaştığını göstermiştir. İlk kez Vivaldi ve arkadaşları tarafından tavşanların

mesane içine *P.mirabilis* inokülasyonu yapılarak assenden infeksiyonun deneysel modeli oluşturulmuştur.

Assenden infeksiyonun patogenezinin değerlendirilmesinde mikroorganizmanın periüretral bölgeden böbreğe ulaşmasındaki aşamaları evre evre değerlendirmek gerekir.

a) **Üretral ve vajen girişindeki bakteri kolonizasyonu:** İYİ'larının patogenezinde birinci basamak, üriner traktus patojenlerinin distal üretra, periüretral bölge ve kızlarda vajen ağzına ulaşması ve daha sonra kolonizasyon yapmasıdır. Normal koşullarda üretra, periüretral bölge ve vajen girişindeki flora, üropatojen olarak tanımlanan mikroorganizmalar içermektedir. Bu bölgede özellikle üretranın distal parçasında laktobasiller, koagülaz negatif stafilokoklar, streptokoklar, *Corynebacterium*'lar ve % 25 oranında aerobik bakteriler bulunmaktadır. Laktobasiller üropatojen *E.coli*'lerin adhezyonunu engellemektedir. İYİ'larının oluşumunda birinci aşama, üropatojenlerin periüretral bölgeye ulaşmasıdır. Özellikle *E.coli* barsaktan periüretral bölgeye bulaşmaktadır. Üretral bölgedeki bakteri kolonizasyonu ve kolonizasyonu arttırıcı faktörler konusunda bilgiler oldukça sınırlıdır. Çeşitli çalışmalarda yineleyen İYİ'lu çocuk ve kadınların İYİ'na yatkınlık gösterdiği ve koliform bakterilerin bu hastalarda daha sık ve uzun süreli kolonizasyonuna rastlandığı belirtilmelidir. Biyolojik yatkınlık, periüretral ve vajinal mukoza hücrelerinde üropatojenik *E.coli* türlerine karşı artmış adhezyon yeteneği şeklinde tanımlanmaktadır. Bu yatkınlığı açıklamaya yönelik çalışmalarda şu sonuçlar elde edilmiştir: Hormonal, metabolik ve kişisel hijyen alışkanlıkları adhezyon yeteneğinin artmasından sorumlu olabilir. Ayrıca, özellikle düşük vajinal pH değerlerinde koliform bakterilerin kolonizasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Vajinal sekresyonlardaki IgA titrasyonunun düşüklüğü de adhezyonu arttıran faktörler arasında sayılmaktadır. Günümüzde İYİ'larının gelişmesinde erkeklerde kolonizasyonun önemli olmadığı, buna karşın yineleyen İYİ'lu kız çocukların epitel hücrelerinin virülan olan veya olmayan bakteri türlerine karşı yapışkan, nemli ve sıcak olduğu vurgulanmaktadır.

b) **Mesane içine patojen bakterilerin girişi:** Üretradan mesane içine ulaşması tam olarak anlaşılmamıştır. Bu olayı etkileyen faktörlerin başında anatomik özellikler yer almaktadır. Üretranın kısa ve düz olması, ayrıca anüse olan yakınlığı kızlarda İYİ'larına 8 kez daha fazla rastlanmasını açıklayan en önemli nedenlerdir. Erkeklerde prostatik sekresyonlar güçlü bir antibakteriyel etkiye sahiptir. Prostatik sekresyonlardaki ısıya dayanıklı, çinko içeren katyonik proteinler İYİ'larının engellenmesinde etkindir. Ayrıca, miksiyon sırasında bakterinin üretradan mesaneye ulaşması umulanın aksine oldukça sıktır. Miksiyon sırasında mesane içine reflü olması yanısıra üretra veya mesaneye uygulanan enstrümantasyonlar (sistoskopi, Foley kateteri, diğer ürolojik girişimler) bu girişi kolaylaştırmaktadır. Mesaneye kısa süreli sonda uygulamalarında % 1-2 İYİ oluştuğu, uzun süreli mesane sondası uygulamalarında 3-4. günde olguların % 100'ünde İYİ geliştiği bilinmektedir. Yapılan incelemelerde üretranın minor travmaları, hatta ufak manüplasyonlarının bile bakterilerin mesane içine taşınmasına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, miksiyon zamanı ve sıklığı, mesanedeki rezidüel idrar volümü gibi ürodinamik faktörler, hormonal değişiklikler, idrarın antibakteriyel etkinliğindeki değişiklikler, kişisel hijyen alışkanlıkları normal bakteriyel floranın virülans özellikleri, menstrüasyon sırasında normal floradaki değişikliklerin mesane içine bakterilerin girmesine etkili olduğu savunulmaktadır.

c) **Mesanedeki bakteriyel çoğalma ve mesanenin koruyucu mekanizmaları:** Mesane içine herhangi bir yolla ulaşan bakterilerin normal mesane tarafından 2-3 gün

içinde tamamen temizlendiği gösterilmiştir. Normalde mesane mikroorganizmalara karşı dirençlidir. Bu direnci oluşturan mesanenin koruyucu mekanizmalarının başlıca 3 tanesi çok önemlidir. Bunlar:

- Mesanenin tam periyodik olarak boşalmasıyla bakterilerin atılması.
- İdrardaki bakteriyostatik ürünler.
- Mesane mukoza hücrelerindeki intrensek koruyucu mekanizmalardır.

İnsan ve hayvan üzerindeki çalışmalar, bu koruyucu mekanizmalar sayesinde mesane içine giren büyük miktarlardaki bakterilerin bile derhal elimine edilerek temizlendiğini göstermektedir. Mesanede infeksiyonun oluşabilmesi için mutlaka mesanedeki koruyucu mekanizmaların bozulması gerekmektedir. Mesaneye ulaşan bakterilerin miktar ve virülansına bağlı olarak semptomatik ya da asemptomatik İYİ ortaya çıkabilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Mesane içine bakterinin girişi.

Bakteriyel flora	Konakçı faktörleri
İnokülasyon	Miksiyon ve idrar boşalması
Yapışma özellikleri	• Mekanik etki
Diğer virülans faktörleri	• Rezidünün olmaması, idrarın antibakteriyel içeriği
	Antibakteriyel mekanizmalar
	• İdrar IgA IgG-üromukoid
	• Mesane mukoza-yüzeysel mukopolisakkarid katı, mukozanın antibakteriyel aktivitesi, mukozal fagositoz.

Mesanedeki mikroorganizmalar ayrıca üreterlere de ulaşabilir. Miksiyon sırasında aşağıya doğru olan idrar akımına karşın özellikle vesikoüreteral reflü (VUR) varlığında mikroorganizmalar böbrek pelvisine ulaşabilir. Geri kaçış sırasında renal kollektör sistem veya lenfatikler aracılığıyla böbrek infekte olabilir.

3. Lenfatik yol:

İnfeksiyonun lenfatikler aracılığıyla üriner traktusta yayılması bir varsayımdır. Hayvan deneylerinde üreter ve böbrek arasında anatomik düzeyde lenfatik bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Özellikle mesane basıncının arttığı koşullarda infeksiyon direkt olarak böbreğe ulaşıp yayılabilmektedir. Ancak, piyelonefritlerin oluşumunda böbrek lenfatiklerinin rolü kesin bilinmemektedir.

C. ÜRİNER TRAKTUSUN DOĞAL KORUNMA MEKANİZMALARI

İdrar:

Normalde idrar hem in-vivo hem de in-vitro koşullarda antibakteriyel korunma mekanizmalarını içermektedir. İdrardaki en önemli inhibitör faktörler idrar osmolaritesinin yüksekliği, üre konsantrasyonu, organik asit yoğunluğu ve idrar pH'ının düşüklüğü şeklinde sıralanabilir. Normalde üretrada bulunan anaerobik bakteriler idrarda çoğalamaz. Anaerobik bakteriler sadece oksijen basıncının normal dışı düşüklük gösterdiği skarlı böbrek dokusunda, mesane tümörlerinde ve nekrotik böbrek papillomlarında üreme alanı bulmaktadırlar.

Bugün normal idrarda Tamm-Horsfall proteini olarak tanımlanan oligosakkaridler ve üromukoidler, *E.coli*'nin üriner traktus epitel hücrelerine bağlanmasında kompetetif antagonizma göstererek, bağlanmayı inhibe ederler. Yaşlılarda İYİ riskinin artışı, idrardaki Tamm-Horsfall proteini atılımının azalmasına bağlanmaktadır.

İdrarın kimyasal yapısındaki değişiklikler mikroorganizmaların idrarda çoğalmasına neden olmaktadır. Nitekim, diabetes mellituslu hastalarda idrardaki glikoz bakteri çoğal-

masını arttırmaktadır. İdrardaki bazı değişiklikler (Örneğin: asidifikasyondaki artış) böbrekte amonyum yapımını arttırarak C4'ü inaktive etmektedir. Bilindiği gibi C4 böbrek dokusunda fagositoz fonksiyonunu üstlenmektedir. Bu nedenle, asidifikasyon idrarda mikroorganizmalara karşı direnci arttırırken böbreğin koruyucu fonksiyonlarında azalma yapmaktadır. Su diürezinde ise tam tersi bir olay gerçekleşmektedir. Su diürezi idrardaki antibakteriyel ürünleri ve böbreğin medüller osmolaritesini azaltırken kompleman ve fagositozu arttırmaktadır. Ayrıca, medulla kan akımını arttırarak fagositik hücrelerin artmasına neden olmaktadır.

Vajen girişi:

Normalde vajen mukozasında laktobasiller yer almaktadır. Ancak, anatomik yakınlık nedeniyle vajen büyük sayıda enterik bakteri ile kolaylıkla kontamine olabilir. İYİ riski taşıyan hastalarda vajen girişindeki mukoza hücrelerinde enterik bakteri kolonizasyonu olduğu bildirilmektedir. Bu hastalardaki kolonizasyona yatkınlığın genetik faktörlerin kontrolü altında olduğu savunulmaktadır. Bunun nedeni, hastalarda belli HLA tiplerine ve kan gruplarına rastlanılmasıdır. Üriner sistem epitel hücrelerinin yüzeyinde yer alan kan grubu ürünleri, bakteri yüzeylerine reseptör fonksiyonu göstererek yapışmayı arttırırlar ya da bakteri reseptörlerini bloke ederler.

Mesane:

İdrarın antibakteriyel aktivitesine ek olarak mesane, içine ulaşan bakterileri temizlemek için pek çok koruyucu mekanizmaya sahiptir. Bunlar:

1. Mesanenin tam ve periyodik olarak boşalması ile bakterilerin temizlenmesi.
2. İdrardaki bakteriyostatik ürünler.
3. Mesane mukoza hücrelerindeki intrensek koruyucu mekanizmalardır.

Miksiyon sırasında böbrekten dışarı doğru olan idrar akımı dilüsyona neden olarak mesanenin bakteriden temizlenmesine neden olur. İnsan idrarı kullanılarak yapılan in-vitro çalışmalarda mesanenin boşalması ve periyodik dilüsyonu ile inoküle edilen sayıda bakterinin varlığını sürdürdüğü görülmüştür. Buna karşın, periyodik boşalmanın olmadığı koşullarda 12. saatte bakteri sayısının 10^9'a ulaştığı görülmüştür. Normalde mesanenin steril olmasını sağlayan başlıca 2 mekanizma mevcuttur:

1. Periyodik boşalma (Hidrokinetik korunma mekanizması).
2. Mesane mukozasının intrensek özellikleri: Normal miksiyondan sonra mesane mukozasının üstünü örten ufak miktardaki rezidüel idrar bakterilerin ortadan kaldırılmasından sorumludur. Bu rezidüel idrar volümü 0.09-2.13 ml'dir.

İdrardaki bakteriyostatik faktörler arasında en önemlisi organik asidlerdir. Bunlar özellikle düşük pH, artmış amonyum ve üre konsantrasyonlarında aktif şekilde bulunurlar. Ayrıca, lizozim ve IgA ile IgG varlığında aktif şekillerdedirler. Bu faktörler bakterilerin çoğalmasını engellemektedir. Ancak, ne düzenli aralıklarla idrarın boşalmasına bağlı bakteri dilüsyonu ne de idrardaki bakteriyel büyümeyi etkileyen faktörler bakterinin mesaneden temizlenmesine yeterli değildir. Vivaldi ve arkadaşları, deneysel çalışmalarda, ''mukozal faktörün '' varlığını ortaya koymuşlardır. Mukozal faktörün gerçek yapısı tam olarak bilinmemekle birlikte nötrofil veya epitel hücrelerinin fagositoz oluşturması, bakteriyostatik organik asitlerin lokal sekresyonu, yine IgA, IgG peroksidaz ve lizozimler sorumlu tutulmaktadır. Normal koşullarda sağlam mesane mukozası kendisine ulaşan bakterinin çoğalmasını sınırlamaktadır. İnfeksiyon, mesane ve mukozanın korunma mekanizmalarının etkinliği ve bakterinin virülansına bağlı olarak ortaya çıkar. Mesane boşalmasının yeterli olmadığı koşullarda, mesane yabancı cisimleri ve taşları, mesane içi basınç artışında, mesane

mukozasının daha önceki infeksiyonlarında mesanenin bakterilerden tam olarak temizlenmesi gerçekleşemez.

Üreterler:

Üreterlerdeki peristaltik hareketler, idrar akımının böbrekten mesaneye doğru olmasına yardımcı olur. Nitekim, hamilelerde üreterdeki peristaltik hareketlerin azalmasına bağlı İYİ'larına eğilim artmıştır. Bazı üropatojenlerin ısıya duyarlı kalsiyum tuzlarını oluşturarak üreteral peristaltik hareketleri inhibe ettiği bildirilmektedir. Mesanenin tam olarak boşalması sırasında mesane kasındaki kontraksiyonlar vesikoüreteral valv fonksiyonu üstlenerek mesanedeki idrarın üreterlere geri kaçmasını engeller. Normal koşullarda bile bazı mikroorganizmaların üreterlere doğru çıktığı bilinmektedir. VUR'lerde mesanenin boşalması sırasında büyük miktarlarda idrar üreterlere kaçmaktadır. Bu sayede, rezidüel üreteral idrar oluşarak mesanenin tam olarak boşalması gerçekleşmemektedir. Ağır VUR'lerde idrar steril olsa bile pelvis renaliste hidrostatik basıncın artışına neden olarak böbreğin büyümesini engellemektedir. İnfekte VUR'lerde ise böbrekte daha hızlı bir zararlanma ortaya çıkmaktadır. Antimikrobiyal tedavi ile infeksiyondan korunan VUR'lü hastalarda reflüde de yaşla birlikte azalma bildirilmektedir. Reflü çocukluk yaşlarında doğmalık bir anomali olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca, alt üriner traktus obstrüksiyonlarında da reflü oluşabilir. Ekstrarenal obstrüksiyonlarda üreterin ekstrensek baskılarında da reflülere benzer şekilde böbrekte hidrostatik basınç artarak idrarın boşalması bozulmaktadır. Obstrüksiyonlar böbrekte infeksiyon riskini arttırmaktadır. İntrarenal obstrüksiyonlarda (renal skarlanma, nefrokalsinosis, interstisyel nefrit) böbrekte intarenal meduller kan akımı infeksiyon eğilimini arttırmaktadır.

Böbrek:

Böbreğin korteks bölgesi meduler bölgeye göre infeksiyona daha dirençlidir. Gerek Gram negatif, gerek Gram pozitif, gerekse hematojen ve assenden yol ile gelen mikroorganizmaların böbreğin kortikal bölgesinde infeksiyon oluşturması güçtür. Bu yüzden, böbrek içine yapılan direkt enjeksiyonlarda korteks meduller bölgeye oranla 10,000 kat daha yüksek konsantrasyondaki bakteri ile infekte edilebilir. Meduller bölgede infeksiyonun daha kolay ortaya çıkmasının nedenleri şöyle sıralanabilir:

1. Düşük kan akımı.
2. Düşük pH.
3. Yüksek osmolarite.
4. Yüksek amonyum konsantrasyonu. Amonyum konsantrasyonundaki artışın komplemanı (C4) inaktive ettiği sanılmaktadır.

Tüm bu faktörler lokösit kemotaksisini ters yönde etkilemektedir. Hücresel ve humoral immun dirençde bozukluğa neden olmaktadır. Bu nedenle, böbrek infeksiyonlarının başlangıç yeri genellikle meduller ve papiller bölgedir.

D. ÜRİNER TRAKTUSTA ROL ALAN İMMUNOLOJİK MEKANİZMALAR

Son yıllardaki araştırmalar, genital ve üriner traktusun, sekretuar immun sistemin bir parçası olduğunu göstermiştir. Üriner traktusun çeşitli düzeylerinde, immun yanıtın düzenlenmesinde çok önemli rol oynayan la antijenlerinin bulunduğu saptanmıştır. Bilindiği gibi la antijenleri, makrofajların yüzeylerinde yer alan ve antijenin tanıma görevini üstlenen antijenlerdir (Class II MHC molekülleridir).

İnfeksiyon tablolarında, böbrek tubuler epitel hücrelerinde la antijenlerinin bulunduğu tanımlanmıştır. Çeşitli araştırmalar böbrek infeksiyonlarında hem serum (sistemik) hem de lokal immunglobulin sentezi ve yanısıra idrarda tip spesifik antikorlara rastlanabildiği-

ni göstermiştir. Üriner traktus ile ilgili bu antikorların fonksiyonları başlıca 3 ana noktada toplanabilir:

1. Tanı koymada: Öncellikle infeksiyonun anatomik lokalizasyonunu saptamada.
2. Korunmada: İnfeksiyonun sınırlanmasında ve yayılmasının önlenmesinde.
3. Böbrek zararlanmasının oluşmasında rol oynamaktadır.

Mesane ve böbrek infeksiyonlarında oluşan sistemik ve lokal antikor yapımı ile idrarda görülen tipe özgü antikorlar, infeksiyonu sınırlayıcı ve yayılmasını önleyici fonksiyon görürler. Özellikle antikorlar, öncelikle serumda ortaya çıkmasına karşın idrarda saptanan antikorların üriner sistem epitel hücrelerine bakterilerin bağlanmasını engellediği bildirilmektedir. Antiadhezyon özelliği gösteren bu antikorların *E.coli*'nin O, K ve tip 1 ve P fimbria antijenlerine karşı geliştiği sanılmaktadır. Öncelikle IgM ve daha sonra IgG ile IgA tipi antikor yanıtı ortaya çıkmaktadır. Lokal olarak böbrekte sentez edilen bu antikorlar ile bakteriyel opsonizasyon arttırılmakta, lokal fagositik fonksiyon ile ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır. Lokal immun yanıt sonucu oluşan antikor (IgM ve IgG) antijen kompleksi ile kompleman sistemi hızlı bir şekilde aktive edilmekte ve sellüler immun mekanizma aktive edilerek bakterilerin proliferasyonu engellenmektedir. Böbrekte oluşan bu lokal immun yanıt ile lokal doku hasarı azalmakta, bakteriyel yayılma önlenmekte, ayrıca organizmanın aynı tür mikroorganizma ile yeniden infekte olması (reinfeksiyon) engellenmektedir. Yapılan klinik araştırmalarda yineleyen İYİ'nın % 80'ninde *E.coli*'nin yeni ya da farklı serotiplerinin sorumlu olduğu bulunmuştur. Assenden veya hematojen yol ile ortaya çıkan deneysel piyelonefritlerde iyileşmenin ardından aynı tür mikroorganizma ile infeksiyon gelişmediği gösterilmiştir. Bu, sadece böbrek infeksiyonu için değil, alt idrar yolu infeksiyonları için de geçerlidir. Oysa, böbrek infeksiyonlarında serum ve idrarda antikor görülmesine karşın alt üriner sistem hastalıklarında serum ve idrar antikorlarına rastlanmaz. Bu nedenle, gerçek koruyucu mekanizmanın ne olduğu bilinmemektedir. İdrardaki immunglobulinlerin hem mesane hem böbrek infeksiyonlarından korunmada etkili olduğu, ayrıca idrar sIgA düzeyindeki düşüklüğün İYİ riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Üriner traktusta gelişen immun yanıt, infeksiyondan korunma yanısıra infeksiyon ağırlığı ve kronikleşmede de rol oynamaktadır. Örneğin: Gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridlerinin (endotoksin) lipid A fraksiyonuna karşı gelişen IgG tipindeki antikorların yüksekliği ile böbrek infeksiyonunun ağırlığı ve böbrek parankim hasarı arasında yakın bir ilişki olduğu bulunmuştur. Deneysel çalışmalarda da böbrekte T hücre infiltrasyonu ile böbrekteki infeksiyonun kronikleşmesi arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Renal zararlanma, humoral immun yanıttan çok sellüler immun yanıta bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. İnatçı ve ilerleyici tipteki böbrek infeksiyonlarında süpresör (baskılayıcı) T hücre aktivitesinde artış bulunmuştur. Nitekim, süpresör T lenfositlerini etkileyerek hücresel immuniteyi arttıran siklofosfamid-antibiyotik sağaltımı ile elde edilen başarı tek başına antibiyotik sağaltımına göre daha başarılı olmuştur.

E. ÜRİNER İNFEKSİYONLARI KOLAYLAŞTIRICI FAKTÖRLER

Yineleyen İYİ saptanan bazı hastalarda daha önce sözü edilen üropatojen ve üriner traktus epitel hücresine ait özellikler dışında hazırlayıcı faktörlerin de bulunduğu bildirilmektedir. Bunlar:

1. Üriner traktus obstrüksiyonları.
2. Diabetes mellitus.
3. Üriner traktusa uygulanan enstrümantasyonlar.
4. VUR'ler.
5. Üriner traktus taşları şeklinde özetlenebilir.

F. YANGISAL YANIT

Bakteri üriner traktusta yangısal yanıta neden olabilir. Bu yangısal reaksiyonun lokalize ya da yaygın oluşu İYİ'nun klinik tablosu ile belirlenebilir. Akut piyelonefritli hastalarda böbreklerin yangısal yanıta katılması koşullarında, yaygın yangısal yanıt bulgularına (ateş yüksekliği, CRP yüksekliği ve lökositoz) rastlanır. Akut sistitte yangısal yanıt sadece alt üriner traktusta sınırlıdır. Asemptomatik bakteriürili hastalarda üriner traktusta lokal yangısal yanıt bulgularına rastlanır, semptomlara rastlanmaz.

İYİ, infekte konakçıda sitokin yanıtın oluşmasına yol açar. İntrasellüler interlökinlerin artışı IL6 ve IL8 sekresyonuna neden olur. Üropatojenik bakteriler sayesinde aktive olan epitel hücresinde sitokin yanıtı oluşmasına neden olur. Tip 1 ve P fimbrianın yapışması yanıtın oluşmasına yol açar. Bakteri ile mukoza hücresinin primer etkileşimi ile PNL, T lenfosit ve diğer yangısal hücreler ortama gelir. Bu nedenle, idrarda nötrofil artar ve buna paralel IL8 konsantrasyonu da artış gösterir. Yangısal yanıtın oluşma nedeni, bakterinin üriner traktustan temizlenmesidir. Ancak, hangi mekanizmanın bakteriyi temizlediği, hangisinin bakteriyi öldürdüğü tam olarak bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1- Blumenstock E, Jann K: Adhesion of piliated Escherichia coli strains to phagocytes: Differences between bacteria with mannose-sensitive pili and those with mannose resistant pili, *Infect Immun 35:*264 (1982).

2- Johnson CC: Definitions, classification and clinical presentation of urinary tract infections, *Med Clin North Am 75:*253 (1991).

3- Miller ET, Smith WS, Ormrod SD, Cornish J: Cellular defence mechanism in pyelonephritis, "Brumfitt HW, Hamilton-Miller JMT, Bailey RR (eds): *Urinary Tract Infections"* kitabında s. 99, Chapman-Hell Publ., London (1998).

4- Mir S: İdrar yolu infeksiyonunda patogenez, *İzmir Çocuk Hast Tıp Bült 3:*89 (1991).

5- Rushton H: Urnary tract infections in children, *Pediatr Clin North Am 44:*1133 (1997).

6- Svanborg C, Sodel U, Host-parasite interaction in urinary tract infection, "Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT, Bailey RR (eds): *Urinary Tract Infections"* kitabında s. 87, Chapman-Hell Publ., London (1998).

7- Sobel JD: Bacterial etiologic agents in pathogenesis of urinary tract infections, *Med Clin North Am 75:*253 (1991).

8- Wiselka SM: Bacterial and host factors in the pathogenesis of urinary tract infections, "Cattell WR (ed): *Infections of the Kidney and Urinary Tract"* kitabında s. 8, Oxford Medical Publ., New York (1996).