

Panel 1 sunularından

İNFEKSİYON ETKENLERİNİN İNFEKSİYON DIŞI HASTALIKLARDA ROLLERİ

Yöneten: **Tevfik ECDER**

- Üriner sistem taşlarında nanobakterilerin rolü

Tevfik ECDER

- Aterosklerozda infeksiyonun rolü

Fehmi MERCANOĞLU

ÜRİNER SİSTEM TAŞLARINDA NANOBAKTERİLERİN ROLÜ

Tevfik ECDER

İstanbul Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

ÖZET

Üriner sistemde taş oluşumu sık karşılaşılan bir problemdir. Taşların çoğu kalsiyum oksalat ve/veya kalsiyum fosfat içerirler. Kalsiyum taşlarının patogeneğinde çeşitli faktörler rol oynar. Bunlar arasında hiperkalsiüri, hiperoksalüri ve hipositratüri sayılabilir. Son yıllarda, kalsiyum apatit oluşturan bakteriler olan nanobakterilerin üriner sistemde taş oluşumunda rolünün olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: kalsiyum taşları, nanobakteriler, üriner sistem taşları

SUMMARY

The Role of Nanobacteria in the Development of Kidney Stones

Urinary tract stone formation is a common problem. The majority of stones are composed mainly of calcium oxalate and/or calcium phosphate. Several factors are responsible in the pathogenesis of calcium stones, such as hypercalciuria, hyperoxaluria or hypocitraturia. Recently, calcium apatite producing bacteria named nanobacteria has been proposed to play a role in the formation of urinary tract stones.

Key words: calcium stones, nanobacteria, urinary tract stones

Üriner sistemde taş oluşumu sık karşılaşılan bir sorundur. Batı ülkelerindeki erkeklerde % 12 oranında, kadınlarda ise % 5 oranında taş saptanır. Üriner sistem taşları, üriner sistemi ilgilendiren önemli bir morbidite nedenidir. Şiddetli ağrıya yol açması dışında, obstrüksiyon ve enfeksiyon gibi önemli komplikasyonlara da neden olabilir⁽²⁾.

Üriner sistem taşları içeriklerine göre 5 sınıfa ayrılabilir: 1) kalsiyum oksalat, 2) kalsiyum fosfat, 3) ürik asit, 4) magnezyum amonyum fosfat (strüvit) ve 5) sistin. Taşların çoğu bu sayılanların iki veya daha fazlasının kombinasyonu şeklindedir⁽²⁾.

Üriner sistem taşlarının % 75-85'i kalsiyum oksalat ve/veya kalsiyum fosfat içerir. Kalsiyum fosfat, taşların içinde hidroksiapatit $[Ca_5(PO_4)_3OH]$ şeklinde bulunur. Kalsiyum taşları erkeklerde daha sıktır; ortalama ortaya çıkış yaşı üçüncü dekattadır. Kalsiyum taşı oluşturan hastaların yaklaşık % 60'ı daha sonraki 10 yıl içinde tekrar kalsiyum taşı oluşturur^(4,13).

Ürik asit taşları, kalsiyum taşlarından farklı olarak radyopak değildir. Erkeklerde daha sıktır. Ürik asit taşı olan hastaların yarısında gut vardır. Ürik asit taşları ailevi özellik gösterir⁽²⁾.

Magnezyum amonyum fosfat (strüvit) taşları genellikle *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Corynebacterium* türleri gibi üreaz oluşturan bakteriler nedeniyle meydana gelir. Tüm taşların yaklaşık % 10-15'ini oluştururlar. Kadınlarda daha sıktır. Bu taşlar çok büyük hacimlere erişerek böbrek pelvisini ve kalisleri doldurarak “geyik boynuzu” görünümü alabilir^(2,4,13).

Sistin taşları, dibazik amino asitlerin transportundaki tubuler

bir bozukluk sonucunda gelişen kalıtsal bir hastalık sonucu oluşur. Bu hastalıkta sistin, ornitin, lizin ve argininin idrarla aşırı atılımı söz konusudur. Sonuç olarak idrarda çözünürlülüğü iyi olmayan sistin çökerek taş oluşumuna yol açar. Sistin taşları nadirdir fakat böbrek yetersizliğine yol açma riski nedeniyle çok önemlidir.

Taş Oluşumuna Yol Açan Faktörler

Böbrekler normalde hem suyu korumak, hem de çözünürlülüğü düşük bazı maddeleri vücuttan uzaklaştırmak zorundadır. Ön planda kalsiyum tuzları olan çözünürlülüğü düşük bu maddelerin yüksek konsantrasyonlarına rağmen, idrarda bulunan bazı inhibitör maddeler kalsiyum tuzlarının kristalizasyonunu önler; bazı maddeler de kalsiyum ile birleşip kolay çözünür maddeler oluşturur^(2,4).

İdrarda bulunan sitrat, üropontin, nefrokalsin ve pirofosfat gibi maddelerin kalsiyum içeren kristalleri inhibe edici etkileri vardır. Fakat taş oluşumunu önleyen endojen inhibitörler azaldığında, taş a yol açan maddelerin aşırı atılımında, idrar pH'sındaki değişikliklerde veya üriner sistemde obstrüksiyon olduğu zaman taş oluşum riski artar. Ürik asit ve sistin taşları asit idrarda, kalsiyum fosfat ve strüvit taşları ise alkali idrarda daha kolay oluşurlar. Yetersiz sıvı alımı nedeniyle idrar konsantrasyonunun artması da taş oluşumunu kolaylaştırır. Herediter faktörlerin de taş oluşumunda rolü vardır^(2,4).

Üriner sistem taşları içinde en sık görülen kalsiyum taşlarının patogenezi günümüzde tam olarak anlaşılamamıştır. Kajander

ve Çiftçioğlu⁽⁹⁾, sadece strüvit taşlarının değil, kalsiyum taşlarının da etyolojisinde infeksiyonların rolünün olabileceğini ortaya atmıştır. Nanobakteri isimli mikroorganizmalar kalsiyum fosfat sentez ederek kalsiyum taşları için bir nidus oluşturabilirler⁽¹²⁾.

Nanobakteriler

Nanobakteriler, karbonat apatit oluşturan sitotoksik bakterilerdir. İlk kez insan ve sığır kanında ve kan ürünlerinde saptanmıştır⁽⁶⁾. Bu bakterilerin çok farklı özellikleri vardır. Nanobakteriler 0.05-0.2 mikron büyüklüğündedir. Yani, diğer bakterilerden çok daha küçüktür. Nanobakteriler, proteobakteri grubunun $\alpha 2$ subgrubu içine dahil edilirler^(6,11).

Kalsifiye nanobakteriler kimyasal dezenfeksiyona, ısıya ve ultraviyoleye çok dirençlidirler. Bu nedenle liyofilize bir halde uzun süre canlı kalabilirler⁽¹⁰⁾.

Biyolojik maddelerde, hücrelerde, dokularda, kanda ve idrarda nanobakterileri tanıma yöntemleri arasında nanospesifik monoklonal antikorlar ile serolojik tanımlama, elektron mikroskopisi ve kültür yer alır⁽⁶⁾.

Nanobakteriler kültür ortamında karbonat apatit ile kaplı ufak nanokolloidal partiküller oluştururlar. Oluşan mineral kümeleri doku kalsifikasyonlarındaki ya da böbrek taşlarındaki görünümüne benzer. Nanobakteriler üreaz oluşturmazlar; buna karşılık pH'nın 7.4 olduğu koşullarda yüzeylerinde karbonat apatit oluştururlar. Bu özellikleri ile yeni bir kalsifikasyon modeli olarak kabul edilebilirler ve böbrek taşı oluşumu için bir nidus görevi görebilirler⁽¹²⁾.

Nanobakterilerin Taş Oluşumundaki Rolü

Nanobakterilerin renotropik özellikleri vardır. İşaretlenmiş nanobakteriler yaklaşık 15 dakikalık bir süre içinde kandan böbrek dokusuna ve buradan da idrara geçer⁽¹⁾. Nanobakteriler hücrelere, özellikle de toplayıcı tubulus hücrelerine yapışarak hücrenin apoptozuna yol açarlar.

Nanobakteriler böbrek taşı oluşumu için bir nidus oluşturabilirler. Böbrek taşlarında nanobakterilerin varlığı bu görüşü destekler. Çiftçioğlu ve ark.⁽⁵⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, analiz edilen 72 böbrek taşının 70'inde (% 97.2) nanobakteri saptanmıştır. Böbrek taşlarının içeriğinde apatit vardır ve insan vücudunda apatit oluşturduğu bilinen yegane mikroorganizmalar nanobakterilerdir. İnsan böbrek taşlarından izole edilen nanobakterilerin kültür ortamında da taş oluşturdıkları gösterilmiştir. Daha sonra başka araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda üriner sistem taşlarında elektron mikroskopisi ile morfolojik olarak nanobakterilere benzer şekilde nanopartiküller görülebildiği halde kültürde nanobakte-

riler izole edilememiştir^(3,7).

Üriner sistem taşlarının oluşmasında nanobakterilerin rolünün olabileceğini gösteren bulgulara ek olarak, polikistik böbrek hastalığı olan hastaların böbrek kistlerinin sıvısında nanobakteriler saptanmıştır⁽⁸⁾. Bu nedenle nanobakterilerin tubulus hasarına yol açarak kist gelişiminde rol oynayabileceği hipotezi ortaya atılmıştır.

Sonuç olarak, kendi yüzeylerinde kalsifikasyon oluşturan mikroorganizmalar olan nanobakteriler üriner sistem taşlarında ve böbrek kistlerinin sıvılarında gösterilmiştir. Taş oluşumunda rol oynayabileceği düşünülen bu mikroorganizmaların daha iyi tanınabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Akerman K, Kuikka JT, Çiftçioğlu N et al: Radiolabeling and in vivo distribution of nanobacteria in rabbit, Proc SPIE 1997;3111:436-42.
2. Bushinsky DA: Nephrolithiasis, J Am Soc Nephrol 1998;9:917-24.
3. Cisar JO, Xu D, Thompson J, Swaim W, Hu L, Kopecko DJ: An alternative interpretation of nanobacteria-induced biomineralization, PNAS 2000; 97:11511-5.
4. Coe FL, Parks JH, Asplin JR: The pathogenesis and treatment of kidney stones, N Engl J Med 1992;327:1141-52.
5. Çiftçioğlu N, Björklund M, Kuorikoski K, Bergström K, Kajander EO: Nanobacteria: An infectious cause for kidney stone formation, Kidney Int 1999;56:1893-8.
6. Çiftçioğlu N, Kajander EO: Interaction of nanobacteria with cultured mammalian cells, Pathophysiology 1998;4:259-70.
7. Drancourt M, Jacomo V, Lepidi H et al: Attempted isolation of Nanobacterium spp. microorganisms from upper urinary tract stones, J Clin Microbiol 2003;41:368-72.
8. Hjelle JT, Miller-Hjelle MA, Poxton IR et al: Endotoxin and nanobacteria in polycystic kidney disease, Kidney Int 2000;57:2360-74.
9. Kajander EO, Çiftçioğlu N: Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation, Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:8274-9.
10. Kajander EO, Çiftçioğlu N, Miller-Hjelle MA, Hjelle JT: Nanobacteria: controversial pathogens in nephrolithiasis and polycystic kidney disease, Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10:445-52.
11. Kajander EO, Kuronen I, Akerman K, Peltari A, Çiftçioğlu N: Nanobacteria from blood, the smallest culturable autonomously replicating agent on earth, Proc SPIE 1997;3111:420-8.
12. Kramer G, Klingler HC, Steiner GE: Role of bacteria in the development of kidney stones, Curr Opin Urol 2000;10:35-8.
13. Mandel N: Mechanism of stone formation, Semin Nephrol 1996;16: 364-74.