

ÜRİNER İNFEKSİYONA ZEMİN HAZIRLAYAN FAKTÖRLER

Ahmet NAYIR

Üriner sistem infeksiyonlarının (ÜSİ) büyük bir bölümünü kolon florasından gelen bakteriler oluşturmaktadır, diğerleri ise perineal bölge florasından kaynaklanmaktadır. *Escherichia coli* %85 oranında görülen en sık üriner patojendir. Bundan sonra *Proteus*, *Klebsiella* gibi diğer enterik Gram negatif çomaklar ve *Staphylococcus saprophyticus* yer almaktadır(1).

Üriner sistemde mikroorganizma ile karşılaşmada, infeksiyon gelişip gelişmeyeceğini bakteri virulansı ve konağın savunma mekanizması belirler. Üriner sistemde yapısal ya da işlevsel bir bozukluğun bulunduğu durumlarda virulansı düşük bir bakteri önemli bir infeksiyona yol açar. Yapısal ve işlevsel bir bozukluk olmayan ve immün sistemde bir sorun bulunmayan konakta, bakteri miktarı ve virulans faktörleri infeksiyon gelişebilmesi için önem kazanır(2).

Bakteriyel Virulans Faktörleri

Virulans, mikroorganizmanın hastalık oluşturma yeteneğidir. Bazı bakteriler taşıdıkları bazı virulans faktörleri sayesinde konakçı savunmasına karşın infeksiyon oluşturabilirler. Bakteriyel virulansı etkileyen faktörler şunlardır:

1- O antijeni: Gram negatif hücre duvarının dış membranı bazı polisakkarid polimerleri içerir. Terminal karbonhidratlar değişik yapılar gösterirler ve O antijen elemanlarını oluştururlar. O antijeninin fagositoza direnç sağladığı bildirilmektedir. ÜSİ'da en sık görülen *E.coli* O tipleri 1, 2, 4, 6, 7, 25, 50 ve 75'dir(3).

2- K antijeni: K antijeni bakteri yüzeyinde yer alan asidik polisakkaridlerdir. K1,2,3,12 ve 13 kapsüler antijenleri taşıyan *E.coli*'lerin %70 oranında piyelonefritojenik oldukları bildirilmektedir. Bakteri, defans mekanizmasına daha dirençli olmakta ve renal parenkimi invaze edebilmektedir. Bu olayda komplemana bağlı antikor yanıtında bir direnç olduğu öne sürülmüştür. En sık oranda belirlenen K1 antijeni olmuştur. K1 suşlarının %80 oranında opsonofagositoza dirençli olduğu bildirilmiştir. K1 antijeninin opsonizasyon ve fagositoza engel olma mekanizması, bakteri hücre yüzeyine hidrofilik ve negatif yüklü özellik kazandırması ile olur(4).

3- Bakteriyel lipopolisakkarid: Gram negatif bakterilerde lipopolisakkarid tabaka gerek sistit,gerekse piyelonefrit seyri sırasında lokal inflamatuvar yanıtı indükleyerek semptom ve bulguların ortaya çıkmasına yol açar. Burada hücre duvarından salınan ve aktif bir lipopolisakkarid olan endotoksin etkili olmaktadır. Endotoksin lipid, polisakkarid ve proteinden oluşur. Hücre duvarının en iç kısmında bulunan lipid A, endotoksinin yapısında yer alır. Lipid A immunolojik etkilidir ve IgM ile IgG yanıtına neden olur. Lipopolisakkarid üreter persistansını azaltarak, bakterilerin üreterden böbreğe doğru çıkışını kolaylaştırır ve patogeneizde önemli rol oynar(12).

4- Bakteriyel adezinler: Bakterilerin, infeksiyona yol açabilmesi için öncelikle üroepitelyal hücelere özgül olarak bağlanması gereklidir. Bakteri yüzeyindeki adezinler ya da ligandlara fimbria adı verilmektedir. Elektron mikroskopisi ve eritrosit aglutinasyonu yöntemleri kullanılarak farklı morfolojik ve fonksiyonel özelliklere sahip birçok fimbria tanımlanmıştır. Bakteri üzerinde yüzlerce fimbria olabilmektedir. Fimbrial adezin proteinlerinin reseptör özgüllüklerine göre sınıflandırılmaktadır(5,11).

Tip 1 fimbria: Mannoza bağlanma özelliği vardır. Ortamda mannoz varsa, bakteri

üzerindeki fimbrialar bloke olur ve bakteri etkisini gösteremez. Bu nedenle bu tip fimbriaya "mannoza duyarlı" fimbria adı da verilmektedir. Tip 1 fimbria, bakterinin üroepitelyal hücrelere adezyonunda rol alır. Tip 1 fimbria ayrıca idrarda normal olarak bulunan Tamm-Horsfall proteinine de, bu maddenin mannozdan zengin olması nedeni ile tutunma özelliği gösterir.

P fimbria: İnsan eritrositlerini aglütine etme özelliğine sahip, mannoza dirençli bir fimbriadır. P fimbria olarak adlandırılmasının nedeni, özgül olarak eritrosit ve üroepitelyal hücrelerdeki P kan grubu antijenlerine bağlanmasıdır. P fimbria, üroepitelyal hücrelere yapışmayı kolaylaştırır. P fimbria taşıyan *E.coli*'lerin insanda piyelonefrite yol açtığı bildirilmiştir. P fimbrianın bağlandığı reseptör glikosfingolipid yapısındadır ve Gal-alfa-1.4-Gal-beta şeklinde bir yapı göstermektedir. Gal-alfa-1.4-Gal-beta pili reseptörleri toplama kanalları, renal pelvis, ureter, mesane ve vagina epitelinde mevcut olup, polimorf nüveli lökositlerde bulunmaz. P fimbria büyük bir subünit olup Pap A ve üç minör protein Pap E, Pap F ve Pap G'den oluşur. Pap G bağlanma için sorumludur.

X adezinler: Piyelonefritojenik *E.coli*'lerin önemli bir bölümü, insan eritrositlerindeki non-P ve non-mannoz yapıları tanıır. Bu tür tanıma ve yapışmadan sorumlu bağlanmaya başlangıçta X adezinler adı verilmiş, daha sonra bunların fimbrial ve non-fimbrial adezin ve ligandları içeren heterojen bir grup olduğu anlaşılmıştır. Tanımlanan bazı adezinler (S fimbria, M fimbria, G fimbria) yanında, henüz tanımlanmayan yapılar da söz konusudur.

5- Bakteriyel hemoliziner: Bakteriyel hemoliziner bir grup ekstrasellüler sitotoksik polipeptid olup, eritrositleri sitolize uğrattır. Eritrosit üzerinde oluşturdukları bu etkinin yanı sıra polimorf nüveli lökosit, monosit ve fibroblast gibi bir grup hücreye daha in-vitro toksik etki gösterirler. *E.coli*'nin alfa hemolizini renal tübül hücrelerde de hasar oluşturucu etkiye sahiptir. Alfa hemolizinin bu şekilde *E.coli*'nin renal parenkimde yayılımını sağladığı düşünülmektedir(3).

6- Aerobaktin yapımı: *E.coli*'nin ÜSİ'nda serbest demir için kompetisyona girebilme yeteneğinin önemli bir virülans faktörü olduğu gösterilmiştir. *E.coli* aerobik metabolizması ve üreme için serbest demire gereksinim duyar. *E.coli*'nin hücre içine demir alınımı ile ilgili iki mekanizma tanımlanmıştır. Bunlardan biri aerobaktin, diğeri enterochelin. Aerobaktin yapan suşların piyelonefrit ve sistit etkeni olarak daha fazla görüldüğü bildirilmektedir(11).

Konağa Ait Faktörler

Üriner sistemin yapısal özellikleri ÜSİ prognozunda büyük önem taşımaktadır. Obstrüksiyon ve nörojen mesane hızla böbrek hasarına yol açarken, üriner sistemlerinin anatomik yapısı normal olan hastalarda hasar daha güç ortaya çıkmaktadır. Her ÜSİ'nda basit ve komplike ayrımı yapılmalıdır. Komplike ÜSİ olgularında predispozan faktörler ortadan kaldırılmadan tedavide başarı sağlanamaz(2,5,9).

Komplike ÜSİ için predispozan faktörler şunlardır:

- 1- Obstrüksiyon (malformasyon, taş, aberan damar, periüretal fibroz, meatus stenozu, veziköüretal reflü, nörojen mesane).
- 2- Fonksiyonel bozukluk (nörojen mesane).
- 3- Metabolik hastalıklar(hiperkalsiüri, hipopotasemi, immün yetmezlik,diabetes mellitus, hiperürisemi).
- 4- Travma.
- 5- Papiller nekroz, polikistik böbrek, orak hücreli anemi gibi böbrek yapısını bozan hastalıklar.
- 6- Gebelik.

Predispozan faktörlerin olmadığı konak için ÜSİ'na yakalanma ile ilgili faktörler(5):

1- İdrar: İdrar, az sayıda patojen bakteriler için inhibitör ya da bakterisidal etki gösterir. İdrardaki inhibitör faktörler yüksek osmolarite, üre konsantrasyonu, organik asit konsantrasyonu ile düşük pH'dır. Su diürezi önemli başka faktördür. Su diürezi bir taraftan antibakteriyel maddeleri dilüe ederek defans mekanizmasını zayıflatır, diğer taraftan medüller kan akımını artırır, böylece fagositlerin ve antibakteriyel maddelerin böbrek dokusuna ulaşmasını sağlar, medüller osmolariteyi azaltarak kompleman aktivasyonuna engel olur ve belki de en önemlisi mekanik boşaltım ile faydalı olur.

2- Mesane mukozasının antibakteriyel savunma mekanizması: Mesane mukozası salgıladığı yüzey müsin maddesi ile bakteri yapışmasını engeller.

3- Tamm-Horsfall proteini: Tamm-Horsfall proteini bir glikoproteindir. Henle kulbunun çıkan kulbunda ve distal tubulüde yapılır ve tubulüse sekrete edilir. Bakterinin kendisine yapışmasını sağlar, daha sonra idrarla birlikte atılırken bakteriyi de beraberinde sürükler(8).

4- Üreter peristaltizmi ve vezikoureteral reflü: Üreteral peristaltizmin azalması ÜSİ oluşmasını kolaylaştırır. Isıya hassas kalsiyum ionofor yapan bazı üropatojenler bu yolla üreteral peristaltizmi inhibe ederler. Konakta, çocukluk çağında vezikoureteral reflü olması renal pelviste hidrostatik basıncı artırır ve böbrek gelişmesini steril ortamda dahi engeller. Eğer infeksiyon varsa, böbrek süratle hasara uğrar.

5- Üroepitelde reseptör yoğunluğu ve P kan grubu ile ilgisi: Semptomatik üriner sistem infeksiyonlarına yol açan *E.coli* suşları, üroepitele, asemptomatik bakteriürisi olanlara göre daha fazla yapışmaktadır. *E.coli*'nin üroepitel hücrelerine yapışma yeteneğinin derecesi Svanborg(10) tarafından in-vitro test olarak gerçekleştirilmiştir. Bakteri yapışma özelliğinin, tüm epitel hücrelerinde olduğu gibi üroepitel hücrelerinde de, üzerlerindeki karbonhidrat reseptörleri ile ilgili olduğu yapılan birçok araştırma ile gösterilmiştir. Yalnız ABO kan sisteminin değil, aynı zamanda Lewis, P kan gruplarının ve sekretuar fenotipin, epitel hücreleri üzerindeki antijenler ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Özellikle P kan grubu antijenleri ile ÜSİ ilişkisi önemlidir. *E.coli*'nin mannoz dirençli hemagglütinasyonu, insan eritrositleri üzerindeki P kan grubu antijenleri ile ilişkilidir.

6- İdrarda sekretuar IgA: Rekürren infeksiyonlarda, lokal olarak sentez edilen sIgA immunglobulinleri, bakteriürinin varlığında ya da yokluğunda değişiklik göstermeksizin düşüktür. Düşük idrar sIgA düzeyi, tekrarlayan ÜSİ için predispozan bir faktör olarak gösterilmektedir(6,7).

KAYNAKLAR

- 1- Bryan CS, Reynolds KL: Community-acquired bacteriemic urinary tract infection: epidemiology and outcome, *J Urol* 132:490 (1984).
- 2- Feld LG, Malek RS, Ornt DB, Greenfield S: Consequences of urinary tract infections in childhood, "Gonick H (ed): *Current Nephrology*" s.2, Year Book Medical Publ, Chicago-London (1989).
- 3- Hagberg L, Jodal U, Korhonen TK, Janson G: Adhesion, hemagglutination and virulence of *E.coli* causing urinary tract infections, *Infect Immun* 31:564 (1981).
- 4- Kaijser B, Hanson LA, Jodal U, Janson GL: Frequency of *E.coli* K antigens in urinary tract infections in children, *Lancet* 1: 663 (1977).
- 5- Kunin CM: *Detection, Prevention and Management of Urinary Tract Infections*, Lea-Febiger, Philadelphia (1987).
- 6- Nayır A, Emre S, Şirin A, Tanman F: IgA secretory component in urine of children with recurrent urinary tract infections, *Med Bull Istanbul* 28:43 (1995).

- 7- Riedach G, Heck P, Rauterberg E, Ritz E: Does low urinary sIgA predispose to urinary tract infection, *Kidney Int* 23:759 (1983).
- 8- Schachner MS, Minitzer PM, Mayrer AR: Interaction of Tamm-Horsfall protein with bacterial extracts, *Kidney Int* 31:77 (1987).
- 9- Schardjin GHC, Pauw W: Comparison of reliability of tests to distinguish upper from lower urinary tract infection, *Med J* 289:284 (1984).
- 10- Svanborg C: Attachment of E.coli to urinary sediment epithelial cells from urinary tract infection-prone and healthy children, *Infect Immun* 26:837 (1979).
- 11- Svanborg C, de Man P: Bacterial virulence in urinary tract infection, *Infect Dis Clin North Am* 1:731 (1987).
- 12- Thulesius O, Araj G: The effect of uropathogenic bacteria on ureteral motility, *Urol Res* 15:273 (1987).