

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

SOLUBLE VIRULANS FAKTÖRLERİN MESANE
MUKOZASI VE DENEYSEL SİSTİT OLUŞUMU
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

DR. GÜVEN ASLAN

88772

UZMANLIK TEZİ

İZMİR- 2000

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMAN İZLASYON BİRİMİNE

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini bana aktaran hocalarım sayın Prof. Dr. Murat SADE' ye, sayın Prof. Dr. Ziya KIRKALI' ya, sayın Doç. Dr. Adil ESEN' e, sayın Doç. Dr. İlhan ÇELEBİ' ye, sayın Yrd. Doç. Dr. Uğur MÜNGAN' a sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca tezimin hazırlanmasındaki değerli yardımlarından dolayı sayın Uzm. Dr. Nuran ESEN' e, sayın Doç. Dr. Meral KOYUNCUOĞLU' na ve sayın Prof. Dr. Ataman GÜRE' ye teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Dr. Güven ASLAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	34
BULGULAR	45
TARTIŞMA	54
SONUÇLAR	62
ÖZET	64
KAYNAKLAR	66

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonu, mikroorganizmaların invazyonuna karşı ürotelyumun oluşturduğu, genelde pyüri ve bakteriürinin eşlik ettiği bir inflamatuvar yanıttır.

Üriner sistem infeksiyonları önemli bir morbidite sebebi olmakta ve belirgin mortaliteye yol açabilmektedir. Teşhis ve tedavideki önemli gelişmelere rağmen olguların bir kısmında infeksiyonun kontrolü başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.

Üriner sistem infeksiyonlarının patogenezi, konak ve infeksiyon ajanına bağlı faktörlerin infeksiyondaki rolleri gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Bu gelişmeler ışığında risk altındaki hasta grubunun tanımlanması ve böylece sekellerin önlenmesi veya minimale indirilmesi imkanı artmıştır. Olguların büyük çoğunluğu tedaviye hızlı cevap vermekte ve tedavi başarılı olmakta ise de, belirgin risk altındaki toplumda, komplike infeksiyonların tedavisi halen önemli bir problemdir. Ayrıca zaman içerisinde önemli bir oranda artan antibiyotik direnci üriner sistem infeksiyonları patogeneziye yönelik araştırmaları yeniden gündemde tutmaktadır.

Üriner sistem infeksiyonlarında konak savunma mekanizmalarından birisi mukus tabakasıdır. Bu tabakanın bozulması ile infeksiyonlara duyarlılık artmaktadır. *Escherichia coli*'nin ürettiği soluble virulans faktörlerle mukus tabakasının harap olabileceği ve infeksiyon hızının

etkilenebileceği gösterilmiştir. Soluble virulans faktörlerin mesane mukus tabakasında oluşturdukları etkiyi göstermek ve mesanede gelişen iyileşme sürecini değerlendirmek amacıyla deneysel sistit modeli oluşturarak bu çalışma gerçekleştirildi.



GENEL BİLGİLER

Üriner sistem infeksiyonları özellikle kadınlarda yaygın olarak görülen önemli bir sağlık problemidir. Önemli bir morbidite sebebidir ve mortaliteye de yol açabilmektedir. Tanı ve tedavide zaman içerisinde pek çok gelişmeler kaydedilmiştir.

Tedavide ilerlemeler ve geniş antibiyotik seçeneklerine rağmen tedaviye dirençli organizmaların varlığı ve tekrarlayan infeksiyonlar halen sorun teşkil etmektedir. Üriner sistem infeksiyonlarında rol alan konak ve bakteriye ait faktörlerin rollerinin daha iyi anlaşılmasıyla infeksiyon kontrolü ve morbiditede azalma söz konusu olabilir. Bu nedenle üriner sistem infeksiyonları patogenezine ait çalışmalar halen gündemdedir.

Sınıflandırma

Üriner sistem infeksiyonları asemptomatik bakteriüriden akut pyelonefrit ve gram (-) sepsise kadar uzanan geniş bir klinik tabloya sahiptir. Üriner sistem infeksiyonları semptomatik- asemptomatik, komplike- komplike olmayan, üst üriner- alt üriner sistem infeksiyonları, spesifik- spesifik olmayan şeklinde alt gruplara ayrılarak incelenebilir. Ancak karşılaşılan klinik tabloların birbirleriyle çakışmaması, epidemiyolojik gruplandırmaya daha elverişli olması, her hastadaki infeksiyonun doğal seyrini yansıtması ve klinik değerlendirmeyi kolaylaştırması bakımından üriner sistem

infeksiyonları genel olarak; izole infeksiyonlar, tedavi edilememiş infeksiyonlar (unresolved), reinfeksiyonlara bağlı tekrarlayan infeksiyonlar ve bakteriyel persistansa bağlı tekrarlayan infeksiyonlar olmak üzere 4 kategoriye ayrılabilir(1).

1- *İZOLE İNFEKSİYONLAR*: İlk infeksiyondur veya daha önceki infeksiyondan en az 6 ay sonra oluşan infeksiyondur. 30 - 40 yaş arası kadınlarda % 25-30 oranında görülür (1). Erkeklerde de sık olmayarak görülebilir. Bu infeksiyona yakalanan kadınların 1/4' ü birkaç yıl içinde rekürrens ile karşılaşır (1). İzole üriner sistem infeksiyonu antimikrobiyal tedaviye genelde duyarlıdır.

2- *TEDAVİ EDİLEMEMİŞ BAKTERİÜRİ*: Uygun olmayan veya yetersiz tedavilerin sonucudur. Başarılı tedavi sonrası idrarda bakteri üremesi olmamalıdır. İnfeksiyona sebep olan bakterinin miktarı ne olursa olsun tedavi sırasında idrarda gözlenmesi, infeksiyon ajanının tedavi ile eradike edilemediğini gösterir. Buna en sık yol açan durum, mikroorganizmanın seçilen antimikrobiyal ajana dirençli olmasıdır. Diğer bir sebep, tedavi sırasında hızla direnç gelişmesidir. Tedavi sırasında dirençli türlerle olan reinfeksiyon, papiller nekroz ve azotemi gibi nedenlerle antibiyotiğin bakterisidal konsantrasyona ulaşamaması; staghorn taşı vb. obstrüksiyon nedeniyle antibakteriyel ajanın etkileyebileceğinden daha fazla yoğunlukta bakteri

varlığı ve hastanın tedaviyi aksatması diğer sebepler arasında sayılabilir.

3- *REİNFEKSİYON*: Üriner sistem dışından farklı bir bakteri ile yeniden infeksiyon olmasıdır. Kadınlardaki tekrarlayan infeksiyonların % 95 'i reinfeksiyondur (1).

4- *BAKTERİYEL PERSİSTANS*: Üriner sistemdeki herhangi bir odakta aynı bakteri ile yeniden infeksiyon olmasıdır. Genelde infeksiyon taşları, kronik bakteriyel prostatit, üreter duplikasyonları, yabancı cisim ve paravezikal abse gibi sebepler bakteriyel persistansa yol açarlar.

İnsidans ve epidemiyoloji

Üriner sistem infeksiyonları, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 7 milyondan fazla insanın polikliniklere başvurmasına ve 1 milyondan fazlasının da tedavi amacıyla hastaneye yatırılmasına neden olmaktadır (2, 3). Yenidoğan dönemi dışında kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Yapılan araştırmalarda 5-14 yaş grubundaki okul çağı kızlarda % 1, genç erişkinde % 4 oranında bakteriüri saptanmış ve bu oranın her 10 yaşta % 1-2 arttığı tespit edilmiştir (4).

Tüm yaş grupları gözönüne alındığında prevalans, kadınlarda erkeklerden 30 kat daha fazladır. Ancak artan yaşla birlikte bu oran farkı azalır. Geç ergenlik döneminde kadınlarda en az 50 kat daha fazla görülür. Bu yaş grubunda özellikle sistit ön planda olup cinsel ilişki, diafram ve vajinal spermisidli krem

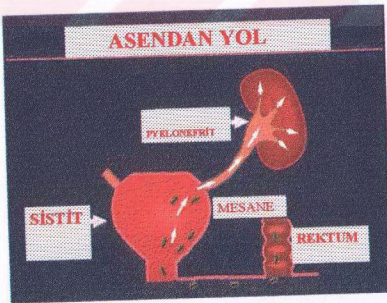
kullanımı infeksiyon için risk faktörü oluşturur. 65 yaş üzerindeki kadınların en az % 20' sinde ve erkeklerin en az % 10' unda bakteriüri saptanır (5). Hastanede yatış ve eşlik eden diğer hastalıkların varlığı bakteriüri prevalansını arttırır. Ayrıca infravezikal obstrüksiyon, ürolojik girişimler, kateterizasyon bu yaş grubunda prevalansı artıran diğer faktörlerdir.

Bakteriürinin semptomatik ya da asemptomatik olması prognozu belirleyici faktör olmayabilir. Yapılan araştırmalar asemptomatik bakteriüri saptanan kişilerin zamanla semptomatik infeksiyon geliştirebildiklerini veya semptomatik infeksiyon geçirenlerin zamanla asemptomatik bakteriüri formuna dönebileceğini göstermiştir (6). Bir kişi bir kez infeksiyon geçirdiğinde bu kişinin başka bir infeksiyon geçirme olasılığı artmaktadır. Tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu olasılığı daha önce geçirilmiş infeksiyon sayısına bağlı olarak artarken, ilk ve ikinci infeksiyon arasındaki sürenin uzunluğuna bağlı olarak bu risk değişmekte, süre uzadıkça risk azalmaktadır (6). Tekrarlayan infeksiyonların % 71-73' ü farklı organizmalarla olan reinfeksiyondur (6). Sık reinfeksiyon geçiren kadınlar, antimikrobiyal tedaviye rağmen yıllık ortalama 1.6-2.6 infeksiyon geçirmektedirler. Reinfeksiyonların çoğu 2 hafta ile 5 ay içinde olmaktadır (6). Bir hasta hiç tedavi almasa ya da kısa veya uzun süreli tedavi alsa da bakteriürinin tekrarlama riski değişmemektedir (1).

Tedavi, sadece infeksiyonun tekrarlama süresinde değişiklik yapmaktadır. Komplike olmayan tekrarlayan üriner sistem infeksiyonlarının uzun dönem etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte şu ana kadar edinilen bilgiler ışığında renal skarlaşma, hipertansiyon ve progresif azotemi ile ilişkisi gösterilememiştir (7).

İnfeksiyonun bulaşma yolları

ASENDAN YOL: Üriner sistem infeksiyonu oluşumunda asendan yol en önemli mekanizmadır (Şekil- 1) ve özellikle kadınlarda önemi daha da belirgindir. Bakterilerin çoğunluğu fekal rezervuardan üretra boyunca tırmanarak mesaneye ulaşmaktadır. Bu yol özellikle daimi veya aralıklı üretral kateterizasyon kullananlarda, spermidik krem kullananlarda ve perinesi feçesle kirlenmiş hastalarda kolaylaşmaktadır. İnfeksiyon genellikle mesanede sistit şeklinde sınırlansa bile, olguların bir kısmında üst üriner sisteme de yayılım gözlenebilir.



Şekil-1: Asendan yolun şematize edilmesi

Yapılan çalışmalar pek çok pyelonefrit atağının bakterilerin retrograd olarak üreter, renal pelvis ve parankime ulaşması sonucu olduğunu göstermiştir (1). Asendan infeksiyonlar için reflü gerekli değildir. Ancak sistitle birlikte olan ödem, üretero-vezikal bileşkede değişiklikler yaparak reflüye yol açabilmektedir. Ayrıca, bakteriye ait adhezyon özellikleri (P-pili gibi) ve endotoksinlerin yol açacağı anti-peristaltik etki bu olayı kolaylaştırır. Renal pelvise ulaştınca, oradan toplayıcı kanallar boyunca parankime ilerleyebilmektedir. Bu süreç, veziko-üreteral reflü veya üreteral obstrüksiyon varlığında hızlanır.

HEMATOJEN YOL: Böbreğin hematojen yolla infeksiyonu normal bireylerde oldukça nadirdir. Ancak *Staphylococcus aureus* bakteriyemisinde ve *Candida* fungemisinde sekonder infeksiyon nadir de olsa görülebilmektedir. Deneysel çalışmalar, renal obstrüksiyonlarda hematojen yolla infeksiyonun kolaylaştığını göstermiştir (1).

LENFATİK YOL: Ciddi barsak infeksiyonları ve retroperitoneal abse gibi nadir durumlarda komşu organlardan lenfatikler aracılığıyla yayılım söz konusu olabilir. Lenfatik yolun, üriner sistem infeksiyonlarının büyük çoğunluğunda etkili olmadığı gösterilmiştir (1).

DİREKT YAYILIM: İntraperitoneal abseler, inflamatuvar barsak hastalıkları, fulminan pelvik inflamatuvar hastalık, paravezikal abse, veziko-vajinal fistül, veziko-intestinal

fistül varlığı durumlarında infeksiyonun direkt yayılımı söz konusu olabilmektedir.

Üriner patojenler

Üriner sistem infeksiyonlarının büyük çoğunluğu, fakültatif anaerob bakteriler tarafından meydana gelir. Genellikle barsak florasyndan köken alırlar. *Staphylococcus epidermidis* ve *Candida albicans* gibi patojenler ise vajinal veya perineal cilt florasyndan kaynaklanırlar.

Üriner sistem infeksiyonlarında *Escherichia coli* (*E.coli*), en sık rastlanan patojendir ve toplum kökenli infeksiyonların % 85' inden, hastane kökenli infeksiyonların % 50' sinden sorumludur (1). Toplum kökenli infeksiyonların geri kalan kısmını gram-negatif bakterilerden *Proteus* ve *Klebsiella* türleri ile gram-pozitif *E.faecalis* ve *Staphylococcus saprophyticus* oluşturur (1).

Nosokomiyal infeksiyonların sık etkeni *E.faecalis*' tir. Diğer ajanlar *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia* ve *S.epidermidis*' tir (8).

Daimi veya aralıklı üretral kateterizasyon kullananlarda *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma* türleri ve *Ureaplasma urealyticum* infeksiyonları gözlenebilir (1).

İnfeksiyona yol açan organizmanın prevalansı, hastanın yaşından etkilenmektedir. Örneğin, *S.saprophyticus* seksüel aktif genç kadınlardaki alt üriner sistem infeksiyonlarının % 10' unu oluşturur. Ancak bu organizma erkeklerde ve yaşlı

kadınlarda nadiren infeksiyona yol açmaktadır (9).

Anaeroblar genellikle nadir görülür. Distal üretra, perine ve vajen normal florasında anaeroblar bulunmaktadır. İdrar örneklerinin % 1- 10' unda anaerob organizmalar görülebilmekle birlikte, oldukça nadirdir (1). Semptomatik üriner sistem infeksiyonlarında kültürlerde anaerobik organizmalar tek başına nadir olarak üretilmektedir. Mesanede irritatif semptomları olan olgularda idrar mikroskopik incelemesinde koklar ve gram- negatif basiller görülmesi ve rutin aerobik kültürlerde üreme saptanmaması anaerobik infeksiyonu düşündürmelidir. Anaerobik üriner sistem infeksiyonları, genito-üriner sistemin süperatif infeksiyonlarında sıklıkla görülmektedir. Yapılan bir çalışmada skrotal, perinefrik ve prostatik abse olgularının % 88' inde anaerobik organizmalara rastlanılmıştır (10). Anaerobik ajanlardan *Bacteroides* türlerine sıklıkla rastlanılmaktadır (1). *Fusobacterium* türleri, anaerobik koklar ve *Clostridium perfringens* gözlenen diğer ajanlardır.

Mycobacterium tuberculosis ve atipik mikobakteri türleri steril pyüri değerlendirmesi sırasında aside dirençli boyanma özelliği ile ayırdedilirler. Rutin idrar kültürlerinde üretilemezler. Ancak mikobakterilerin varlığı her zaman doku infeksiyonunu göstermemektedir. Bu nedenle semptomlar, endoskopik veya radyolojik bulgular, mikroorganizmanın tekrarlayan kültürlerde gösterilmesi ve granülom varlığı

tedaviye başlamadan önce değerlendirilmesi gereken faktörlerdir (11).

Chlamydia rutin kültürlerde genelde üremez ancak genito-üriner infeksiyonlardaki rolü iyi bilinmektedir.

Genito-üriner sistem infeksiyonları organlara özgü olarak akut pyelonefrit, kronik pyelonefrit, amfizematöz pyelonefrit, renal abseler, pyonefroz, xantogranülamatöz pyelonefrit, bakteriyemi, septik şok, sistitler, komplike olmayan sistitler, tekrarlayan infeksiyonlar, üretral sendrom, akut bakteriyel prostatit, kronik bakteriyel prostatit, akut-kronik epididimit, akut orşit gibi pek çok klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Bu önemli klinik tablolardan birini sistitler oluşturmaktadır.

Sistitler

Üriner sistem infeksiyonları kadınlarda hayatları boyunca erkeklerden çok daha sık görülmekte ve kadınların yaklaşık yarısının yaşamlarının herhangi bir zamanında üriner sistem infeksiyonu geçirmiş olduğu bildirilmektedir (12). Alt üriner sistem infeksiyonunda, infeksiyon sadece üretra ve mesaneye lokalize olup lokal semptomlar ile inflamatuvar belirtiler hakimdir, sistemik belirtiler yoktur. Sistit, mesanenin infeksiyonudur ve üriner sistem infeksiyonlarının en sık görülen şeklidir. Kadınlarda en sık görülen alt üriner sistem infeksiyonu tablosu da akut komplike olmayan sistit (basit sistit)'tir (12).

Komplike olmayan sistitler üriner sistemde herhangi bir fizyolojik ya da anatomik bozukluğu olmayan, yakın geçmişte ürolojik girişim geçirmemiş kişilerde görülen bir enfeksiyondur. Komplike olmayan sistitler puberte öncesinde pek görülmezken, adölesans döneminde ve 20-40 yaşlarında insidansta belirgin artış gözlenir. ABD' de 20-40 yaşlarındaki kadınların % 25-30' unda akut bakteriyel sistit gözlenmektedir (13). Oldukça nadir olmakla birlikte, genç erkeklerde altta yatan bir fonksiyonel ya da anatomik bozukluk olmaksızın akut sistit görülebilmektedir.

Akut komplike olmayan sistitlerde etyolojik ajanlar oldukça dar bir spektruma sahiptir. % 80 olguda *E.coli* ve % 5-15 vakada *S. saprophyticus* etken olarak bildirilmektedir (14, 15). Nadir olarak *Klebsiella* türleri, *Proteus mirabilis* ve diğer enterokoklara rastlanmaktadır (14). Erkeklerde de en sık gözlenen ajan *E.coli*' dir. Dizüri, pollaküri, urgency, az ve sık idrar yapma, suprapubik veya alt abdominal bölgede ağrı tipik klinik bulgulardır. Hematüri gözlenebilir.

İdrar incelemesinde pyüri, bakteriüri ve hematüri gözlenir. Nitrit testi genelde pozitif olup tanıda yardımcıdır. Orta akım idrar kültürlerinde mililitrede 10^5 koloni üremesi kesin tanıyı koydurur. Ancak semptomatik hastalarda idrar kültürlerinde mililitrede 100 veya daha fazla koloni üremesi de anlamlıdır (1). Kadın hastalarda idrar incelemesi ve klinik bulgular tanı ve tedavi yönlendirilmesinde yeterli iken erkek

hastalarda idrar kültürü yapılması önerilmektedir (1).

Ayırıcı tanıda, vajinitler, seksüel yolla geçen hastalıklar ve üretritler akla gelmelidir.

Yapılan araştırmalarda akut basit sistitte 3 günlük tedavi rejiminin test edilen tüm antibiyotikler için tek doz tedavi rejimlerinden daha üstün oldukları gösterilmiştir (16). Ayrıca antibiyotiklerin çoğu ile yapılan 3 günlük tedavi rejiminin 7 günlük tedavilerle karşılaştırıldığında aynı etkinlikte olduğu ve maliyeti düşürdüğü gözlenmektedir (16). Trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX) içeren üç günlük tedavi genelde yeterli olur. Florokinolonlar daha etkili ve iyi tolere edilmeleriyle komplike olmayan sistit olgularında diğer bir tedavi seçeneğidir. Semptomlarda ilerleme veya tekrarlama olmadıkça takip veya kontrol idrar incelemelerine gerek kalmamaktadır.

Akut sistit geçiren kadınların % 20' sinde infeksiyon tekrarlamaktadır. Tekrarlayan üriner infeksiyonların büyük çoğunluğu üriner sistem dışından gelen bakterilerle olan yeni infeksiyonlardır (reinfeksiyon) (1). Reinfeksiyonlar yetersiz tedaviye bağlı değildir ve perine/dışkı florasından yeni bir mikroorganizmanın üriner sisteme girmesinin neden olduğu şeklinde izah edilmektedir. Genellikle ilk infeksiyondan uzun bir süre sonra ve farklı bir mikroorganizma ile oluşan infeksiyonlardır. Reinfeksiyonun bakteriyel persistanstan ayrılması tedavinin yönlendirilmesi bakımından önemlidir.

Reinfeksiyonlarda genellikle düzeltilmesi gereken bir ürolojik anormallik yokken bakteriyel persistansta tedavi genellikle infeksiyon odağının belirlenerek buna yönelik girişimlerin yapılmasını gerektirir.

Kadınlardaki reinfeksiyonlar vajen mukozasının üropatojenlere olan duyarlılığı ve fekal floradan olan asendan kolonizasyon ile ilişkilidir. Erkeklerdeki reinfeksiyonlarda üriner sistem yapısal anormalliği olasılığı yüksektir. Düzeltilebilecek anormalliklere cerrahi tedavi ile ve diğerlerine ilaç tedavileri ile müdahale edilmelidir.

Kontrasepsiyon amacıyla kullanılan spermidlerde yer alan 9-nonoxynol, vajinal kolonizasyonu artırmaktadır. Bu gibi durumlarda diğer kontrasepsiyon yöntemlerine geçilmelidir. Postmenopozal kadınlarda infeksiyonların daha sık tekrarladığı gözleminden yola çıkarak östrojen replasman tedavileriyle vajen florasının *Lactobacillus* ile rekolonizasyonu ve üropatojenlerin eliminasyonu koruyucu tedavi olarak başarılı görünmektedir (17).

Genç kadınlardaki reinfeksiyonlarda üriner sistem anormalliği nadir görüldüğünden intravenöz ürografi rutin olarak önerilmemektedir (1). Açıklanamayan hematüri, obstrüktif semptomlar, nörojenik mesane, taş hastalığı, fistül, diabet gibi eşlik eden hastalıkları düşündüren olgularda yapılmalıdır. Sistoskopi, fistül veya obstrüktif bir sebep düşünülen olgularda yapılabilir.

Reinfeksiyonları önlemek için profilaktik tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Profilaktik tedaviyle tekrarlayan idrar yolu infeksiyonu geçiren kadınların tedavisinde plaseboya ve kontrollere nazaran tekrarlama oranında %95 azalma bildirilmektedir (18). Profilaktik tedavide düşük dozlarda TMP-SMX, nitrofurantoin, cephalexin, florokinolonlar içeren 6- 12 ay süre ile gece yatarken uygulanmaktadır. Profilaktik tedavi döneminde semptomatik reinfeksiyon gelişirse tam doz tedaviye geçilmekte ve yeniden profilaksiye devam edilmektedir.

Cinsel ilişki ve diafram spermidlerinin akut sistitte bir risk faktörü olmasından yola çıkarak postkoital tek doz ilaç tedavilerinin de koruyucu tedavi olarak uygulanıp reinfeksiyon riskini belirgin azaltılabileceği bildirilmektedir (19, 20).

Kişinin kendi kendine uygulayacağı aralıklı tedavide; hasta semptomları farketmediği anda daha önce kendisine verilen bir kaba kültür için idrar örneğini verip, üç günlük tedaviye daha önce önerilen şekilde kendisi başlamaktadır. Burada genelde TMP-SMX veya florokinolonlar tercih edilmektedir (1). Hastanın aldığı kültür incelemesi ve semptomların değerlendirilmesi neticesinde gerekli olduğunda daha ileri incelemeye geçilmektedir.

Bakteriyel persistans nadir görülmesine rağmen genellikle tekrarlayan idrar yolu infeksiyonunun cerrahi ile düzeltilebilir bir sebebinin olması bakımından önemlidir.

Bakteriyel persistans (relaps) aynı tür bakteri ile oluşur ve ilk infeksiyondan kısa bir süre sonra (genellikle iki hafta içinde) gözlenir. Tedavi sırasında idrar kültürü steril bulunur ancak persistansa yol açan bir infeksiyon odağı nedeniyle üriner sistem ve idrar steril kalmaz. Bakteriyel persistansa yol açan en sık sebep infeksiyon taşlarıdır (1). Diğer sebepler arasında kronik bakteriyel prostatit, yabancı cisimler, paravezikal abse, fistül, tek taraflı infekte atrofik böbrek, üreter duplikasyonları, ektopik üreterler, üretra divertikülü, para üretral bezlerin infeksiyonu, nefrektomi sonrası infekte üreter güdüğü ve infekte böbrek kistleri sayılabilir.

Bakteriyel persistansa yol açan faktörlerin çoğu infeksiyonun eradikasyonu için cerrahi gerektirmektedir. Infeksiyon odağı eradike edilemeyen olgularda uzun süreli, düşük doz supresyon tedavileri infeksiyon ve semptomların kontrolünde yarar sağlayabilir.

Kadınlarda yineleyen üriner sistem infeksiyonları; tanı ve tedavi maliyeti, zaman ve işgücü kaybı ve morbidite açısından topluma önemli bir yük getirmektedir. Yineleyen üriner sistem infeksiyonlarına yatkınlık yaratan faktörleri açıklamaya yönelik ve bu infeksiyonların önlenmesi için yapılan çalışmalar bu hasta grubu için önem taşımaktadır.

Sağlıklı kadınlarda semptomatik alt ve üst üriner sistem infeksiyonlarının çoğu üriner sistemde fonksiyonel veya

anatomik anormallikler olmadığı halde oluşmaktadır. Normal bir üriner sistemde infeksiyona artan bu duyarlılığın tatmin edici bir açıklaması henüz gerçekleşmemiştir. Ancak bu cevap üriner sistem infeksiyonlarının patogeneğinde gizli olup mevcut çalışmalar ve gelecekteki uygulamalarla zenginleşecektir.

Üriner sistem infeksiyonları patogenezi

Son 10 yıldır konak epitel hücresi ve bakteri arasındaki dinamik etkileşime yönelik çalışmalar geleceğe yönelik iki önemli kavramı ortaya koymuştur. Bu kavramlar büyük olasılıkla üriner sistemdeki mikroorganizmaların patojenitesini azaltmaya yönelik yeni metodların geliştirilmesine yol açacaktır. Bu metodlar, bakteri virulans faktörlerini bozarak konağın doğal savunma mekanizmalarını harekete geçirecektir.

Çalışmalarda 2 ana konu incelenmektedir:

- 1- Bakteriyel hücre yüzey adherens mekanizmaları
- 2- Mesane antibakteriyel savunma mekanizmaları

Bakteriye ait faktörler

BAKTERİYEL VİRULANS FAKTÖRLERİ

E.coli' nin esas rezervuarı barsaklar olduğundan, mikrobiyologlar, bazı *E.coli* suşlarının hastalık oluşturmada üropatojenite veya nefropatojenite gibi özelliklerinin var olup olmadığını sorgulamışlardır. Acaba üriner sistem infeksiyonlarına yol açan *E.coli*, vajen ve üretrayı rastgele

bir şekilde mi kolonize etmektedir, yoksa birkaç belirli suşun biyolojik avantaj sağlayan virulans faktörleri mi vardır? Örneğin; kırmızı kürelerdeki hemoliz bir sitotoksik faktör olarak kabul edilmektedir ve üriner sistem infeksiyonuna yol açan bazı *E.coli* türlerinde bu özelliğe rastlanmaktadır. Mc Geachie, idrardan elde edilen 534 suştan % 29' unda hemoliz bularak, *E.coli*' nin hemolitik suşlarından % 72' sinde bazı O gruplarının (O1, O4, O6, O18, O75) yaygın olarak görüldüğünü bildirmiştir (21). Cooke ve Ewins periüretal floradaki *E.coli* hemolitik suşlarının, aynı floradaki non-hemolitik suşlara oranla üriner sistem infeksiyonunda daha sık görüldüğünü bildirmiştir (22).

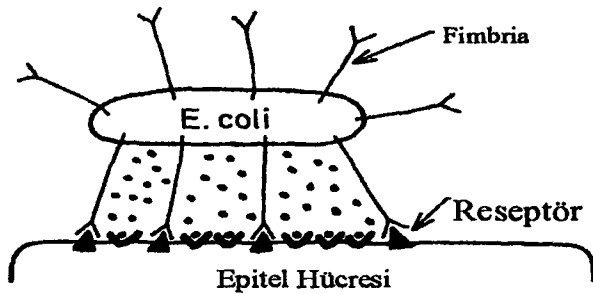
Hemolize yol açan HEMOLİZİN faktörünün yanısıra, Minshew ve ark., COLİCİN V üretimi, allantois inokulasyonu ile embriyoyu öldürebilme yeteneği, D-mannoz varlığında insan eritrositlerinin hemagglütinasyonu gibi özelliklerin, ekstra-intestinal *E.coli* infeksiyonlarında intestinal normal flora nazaran daha sık görüldüğünü bildirmektedirler (23). *E.coli*' nin D-mannoz varlığında insan eritrositlerini agglütine edebilme yeteneği, barsak dışı infeksiyonların % 59' unda gösterilirken, bu durum normal enterik floranın % 15' inde mevcuttur (23).

E.coli' nin zarf veya kapsüller asidik polisakkarit antijenleri, K- Antijeni olarak isimlendirilmektedir. K- Antijenine sahip suşlar, üriner sistem infeksiyonlarının

çoğunda, özellikle pyelonefritlerde gösterilmiştir (1). Farelerde oluşturulan deneysel üriner sistem infeksiyonu çalışmalarında, K- Antijeni içeren *E.coli* suşlarının, pyelonefrit oluşturmaya bariz eğilimleri olduğu gösterilmiştir (1). Bu gözlemler *E.coli*' nin bazı suşlarındaki patojenik potansiyeli K- Antijeni' nin arttırdığını göstermektedir. Ancak sadece K- Antijeni' nin varlığı değil, belirli bir suştaki üretilen antijen miktarının o suşun virulans derecesini belirlediği vurgulanmaktadır (24).

BAKTERİYEL ADHERENS VE KOLONİZASYON

Birçok çalışma, bakterinin mukozal yüzeylere selektif olarak tutunduğu ve tutunmanın yaygınlığının kolonizasyon ve infeksiyonda kritik rol oynadığını göstermektedir (Şekil-2). Bakterinin epitelyal hücreler boyunca tutunmasını sağlayan yapılar pili veya fimbria olarak isimlendirilen filamentöz protein yapılardır. *E.coli* aynı hücrede farklı antijenik ve fonksiyonel özellik taşıyan pililer üretebileceği gibi, bazı suşlar sadece tek tip pili üretebilirler; hatta bazısında pili olmayabilir.



Şekil- 2: Bakteriyel Adherens

MANNOZ-SENSİTİF PİLİ (TİP-1): Tip-1 pili, Guinea Pig eritrositlerini hemagglütine edebilmektedir. Bu reaksiyon mannoz varlığında gerçekleştiğinden, mannoz-sensitif hemagglütinasyon olarak isimlendirilir. Tip-1 pili pek çok üropatojen *E.coli* suşunda bulunmakla birlikte, patojen olmayan suşlarda da gösterilmiştir (1).

MANNOZ-REZİSTAN PİLİ (P): P- kan grubu antijenleri ve ürotelyumdaki glikolipid tabakasındaki X-D-Galaktoz ünitelerine bağlanır. Pek çok pyelonefritojenik *E.coli* suşlarında bulunan P-pili, insan eritrositlerini hemagglütine edebilmektedir (1). Bu etki mannoz varlığı ile değişmediğinden, mannoz-rezistan hemagglütinasyon olarak isimlendirilir. Yapılan antiserum çalışmalarında, P-pili ile Tip-1 pili arasında morfolojik ve antijenik ilişki olduğunu gösteren çapraz reaksiyonlar tespit edilmiştir (25). Svanborg-Eden ve ark. adhezyon ve üriner sistem infeksiyonu şiddeti arasındaki ilişkiyi ilk kez gösteren çalışmasında, akut pyelonefritli genç kadınlardaki *E.coli* suşlarının, asemptomatik bakteriüri olan kişilerdeki suşlara nazaran çok yüksek adheziv özellik gösterdiğini bildirmiştir (26). Pyelonefrite yol açan *E.coli* suşlarında % 91 oranında P- pili bulunurken, sistit olgularında % 19, asemptomatik bakteriüri olgularında % 14 ve normal kişilerin gaytalarından alınan suşların % 7' sinde P- pili saptanmıştır (27). *E.coli*' nin mannoz-rezistan hemagglütinasyon ve digalaktozid P özelliği,

çocuklarda pyelonefrite yol açma bakımından diğer bakteriyel özelliklerinden daha etkin görünmekle beraber, yapılan çalışmalarda reflülü olgulardaki tekrarlayan pyelonefritlerde bile skarlaşma ile olan ilgisi minimal bulunmuştur (28).

Tip-1 pilinin üriner sistem infeksiyonlarındaki rolü yapılan çalışmaların kısıtlılığı, nefropatojen kabul edilmemesi ve P-piliden daha önemsiz bulunması nedeniyle tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bazı çalışmalar, Tip-1 pilinin rolünün üriner sistem infeksiyonlarında önemli olduğunu bildirmektedir (29). Buna göre üriner sistem infeksiyonu olan kişilerden elde edilen bakterilerin çoğunda mannoz-sensitif adhezinlerin olması, hayvan modellerinde mesaneye Tip-1 pili(+) organizmaların inokülasyonu ile pili(-) organizmalara nazaran daha yüksek oranda kolonizasyon oluşması, anti-Tip-1 antikörlerle ve metil-alfa-D-mannopyranoside ile farelerde infeksiyonun önlenmesi gibi örnekler gösterilmiştir (1).

İN VİVO BAKTERİYEL PİLİ: Tip-1 pili ve P-pilinin üriner sistem infeksiyonlarındaki adhezyon özelliğinin, in vivo olarak direk insanlarda kanıtlanması kısıtlıdır ve kısmen de karşıt görüşler taşımaktadır. Ljungh ve Wandstrom, elektron mikroskopik olarak 37 hastanın 31' inde pili varlığı göstermiştir (29). Aksine Ofek ve ark. 20 örneğin 19' unda mannoz-sensitif pili gösterememiştir (30). Çalışmalardaki çelişkiler sonucu, klinik olarak, elde edilen *E.coli'* lerin zamanla çevresel büyüme faktörleri nedeniyle pili

ekspresyonunda değişiklik yaptığı belirtilmiş ancak bu hücrelerin pili(+) ve pili(-) fazları arasında bulunduğu gösterilmiştir (1).

EPİTELYAL HÜCRE RESEPTÖRLERİ

Reinfeksiyon geçiren kadınlardan elde edilen vajinal epitelyal hücre incelemelerinde, *E.coli'* nin reinfeksiyon geçiren hücrelere daha kolay tutunduğu, üriner sistem infeksiyonuna dirençli kişilerden alınan epitelyal hücrelere ise *E.coli'* nin daha az tutunabildiği gösterilmiştir (31). Bu alışma, patolojik bakterinin vajinal epitelyal hücrelere adhezyonundaki artış ve kadınlarda üriner sistem infeksiyonuna yatkınlığın bir biyolojik farklılık olarak saptandığı ilk çalışmadır. Bu bulgu benzer çalışmalarla da desteklenmiş olup, kadın vajinal epitelindeki farklılık, bukkal epitel hücrelerinde de gösterilmiştir (1). Vajinal epitel ve bukkal epitel hücre reseptivitesinde belirgin bir ilişki olduğu birçok çalışmacı tarafından benimsenmektedir. Tekrarlayan üriner sistem infeksiyonunda vajinal hücrelerdeki *E.coli'* ye ait reseptör bölgelerdeki artışın vajene sınırlı olmadığı, epitelyal hücre reseptivitesi için genetik bir özelliğin üriner sistem infeksiyonuna yatkınlığı sağladığı bildirilmiştir (1). Bu görüşten yola çıkarak yapılan HLA çalışmalarında, üriner sistem infeksiyonu olan 35 kadından % 34' ünde A3 antijeni bulunmuştur (32). Kontrollerde bu oran % 8' dir. HLA- A3' ün tekrarlayan üriner sistem infeksiyonunda

artmış risk faktörü olarak ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Kan grup antijenleri, membran lipidlerine veya proteinlere bağlı karbonhidrat grupları üroepitelyal hücre membranının önemli yapılarıdır. Üroepitelyal hücre yüzeyindeki kan grup antijenlerinin varlığı veya yokluğu, kişinin üriner sistem infeksiyonlarına yatkınlığını etkileyebilir. Lewis kan grubu Le (a-b-) ve Le (a+b-) fenotiplerindeki kadınlarda Le (a-b+) olanlara nazaran daha yüksek insidanda tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu gözlenmiştir (1). ABO veya P kan grup fenotiplerinde ise belirgin farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışmalar; tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu geçiren kızlarda introital, üretral ve bukkal mukozada *E.coli* için artmış bir epitelyal reseptivite varlığını ve bunun genotipik bir taşıyıcılık olabileceğini göstermektedir (1).

HÜCRE RESEPTİVİTESİNDE DEĞİŞİKLİKLER

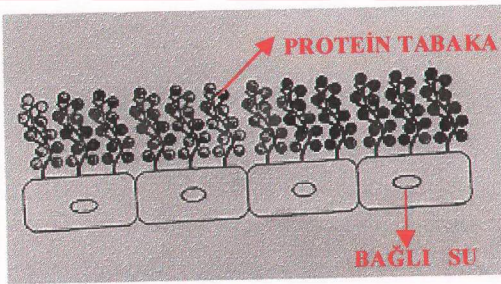
Kadınlar arasında ve menstrüel dönemlere denk gelen vajen epitelyal ve bukkal mukozal reseptivitede değişiklikler gözlenebilir. Menstrüel siklusun başlangıcında adherens artmakta, ovulasyondan hemen sonra normale inmektedir. Premenopozal ve erken gebelik dönemlerinde kadınlar üropatojenik *E.coli'* ye daha çok maruz kalmaktadırlar (33). Sonuç olarak, hormonal değişiklikler ve özellikle östrojenlerin üriner sistem infeksiyonu patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür. Düşük östrojen düzeyleri olan özellikle yaşlı kadınlarda üriner sistem infeksiyonları,

premenopozal 18- 40 yaş kadınlara nazaran daha yüksek oranda gözlenmektedir.

Mesaneye ait faktörler

ÜRİNER SİSTEMDE GLİKOZAMİNOGLİKAN (GAG)' LARIN FONKSİYONLARINA DAİR BİR MODEL

Transizyonel epitel, çevresini oluşturan idrar ile denge içindedir. Sabit ozmolarite akımı, solüt konsantrasyonu ve bakteri gibi yabancı maddelere rağmen çok iyi fonksiyon görerek altındaki kas dokusunu zararlı çevresel etkilere karşı korur (34). İdrarın yıkama etkisinin bilinmesi ve kan- idrar bariyerinin olduğu bilgileri dışında transizyonel epitelin, subepitelyal dokular ve idrarda solütler arasında hangi mekanizmalarla bir bariyer oluşturduğu hakkında az bilgi vardır. Son 15- 20 yıldır yapılan çalışmalar sonucunda mesane yüzeyinin çevresine adaptasyonunu açıklamaya yardım edecek bir model geliştirilmiştir (Şekil-3).



Şekil- 3: GAG fonksiyonlarına dair model

Bu model, idrarda bulunan bakteri, karsinojen ve hipotonik solütleri içeren zararlı maddelere karşı transizyonel epitelin geliştirdiği savunma mekanizmalarının anlaşılmasına yardımcı olmakla kalmayıp aynı zamanda yeni tedavi metodlarına da ışık tutmaktadır.

Bu modelin ana elemanı mesane yüzey GAG' lar veya mukus (proteoglikan ve/veya glikoproteinler) olup, transizyonel hücre ve idrar arasındaki mikroçevrenin düzenlenmesinde esas görevi görürler.

Transizyonel hücre yüzey GAG' larının ilk tanımlanmış görevleri, mesane yüzeyine bakteriyel adherensi önleyebilme yetenekleridir. Bu mesanenin en önemli antibakteriyel savunma mekanizmasıdır (35). Mesanenin konak savunma mekanizmaları, bakteriyel virulans faktörleriyle bozulduğunda, mesanede infeksiyon ve infekte idrar görülür. İdrarın yıkama etkisi bu organizmaları lümenin dışarı atabilir. Bakterilerin ökaryotik hücre adhezyonunu etkileyen yüzey ekleri vardır. Bu eklerin intakt GAG tabakası varlığında epitele olan afiniteleri azdır. GAG tabakasının harap olması durumunda bakteriyel adherenste belirgin artış olur ve bu etki, heparin veya pentosan polisülfat gibi sülfatlı polisakkaritlerle tedavi edildiğinde geri döndürülebilmektedir (35, 36, 37, 38, 39). Bu bileşikler doğal GAG' ların analoglarıdır. Mukusun bakteriyel adherensi engelleyici rolü görüldükten sonra, mukusun protein, katyon gibi diğer maddelerin de epitele olan adhezyonunu

engelleyeabileceği görüşü ortaya atılmıştır (40). Yapılan çalışmalarla, yüzey hücrelerinden mukus tabakası sıyrıldığında bu maddelerin daha sık adhezyon gösterdiği ve bozulmuş yüzeyler eksojen polisakkaritlerle muamele edildiğinde adhezyonun gerilediği gösterilmiştir (40).

GAG' ların transizyonel hücre yüzey savunmasındaki rolü

GAG' lar, anti-adherens faktör olarak kabul edilmektedir. Polisakkaritlerin bu görevi nasıl yaptıkları sorusu gündeme gelmektedir. Deneysel gözlemleri açıklamak ve gelecekteki araştırmalara ışık tutmak için bir model geliştirilmiştir (Şekil- 3). Bu model, sülfatlı polisakkaritlerin hidrofilik özelliğine dayanır. Sülfatlı polisakkaritler aşırı negatif yüklüdürler ve iyonik olarak suya bağlanma eğilimleri vardır (41, 42, 43). Polisakkarit- su ilişkisi, Donnan etkisiyle üriner iyonik solütlerin dışarda tutulmasına yol açar. GAG' lar mesane yüzeyinde bulduklarında sülfatlı grupların oksijeniyle kalsiyum, baryum ve hidrojen gibi katyonik türlerin yerine su moleküllerine bağlanırlar. Su molekülleri, mesane hücre yüzeyi ve çevre (idrar) arasında hapsedilmiş ve tutulmuş olur. Suyla bağlı moleküler tabaka, idrar solütlerine, kristallere ve bakteriye karşı fiziksel bariyer oluşturur ve altındaki hücrelere adhezyonu engeller. Bu model, sülfatlı polisakkaritlerdeki anyonlara, sudan daha fazla afinitesi olan bir maddenin GAG' larla kimyasal reaksiyona girebileceği ve bu maddenin suyun yerine geçerek hidrofilik

anti-adherens mekanizmayı bozabileceğini öngörmesi bakımından da önemlidir. Kuarterner aminlerin, sülfatlı polisakkaritlere yüksek afinitesi olduğu bilinmektedir ve biyokimyasal olarak birleşerek çözünür olmayan tuzlar oluşturabilirler. Gözlemlerde, kuarterner aminlerin GAG' larla kimyasal reaksiyona girerek sülfatlı grupların çevresindeki suyun kaybına yol açtığı tespit edilmiştir (42, 43). Bu reaksiyon bir kuarterner amin olan protamin sülfatın, heparinin anti-koagulan etkisini inaktive etmede ve presipitasyonunda kullanılmasının esasıdır. Protaminin belirtilen mekanizmayla hücre mukusunun yapısını ve anti-adherens aktivitesini bozabileceği öngörülmektedir (44, 45, 46, 47). Kuarterner aminler, bakteri ve kalsiyum adherensini belirgin şekilde arttırmaktadırlar (46). Bu etki heparin veya pentosan polisülfat ile geri döndürülebilmektedir.

Bu modele göre GAG' lar hücre yüzeyi ile idrar arasında bariyer oluşturarak katyonların adherensini ve hücre membranına ulaşmasını engellemektedirler. Sonuçta solütlerin membrana girişini engelleyerek bir çeşit kan-idrar bariyeri görevi gördükleri öne sürülmektedir. Yani; hücre yüzey GAG' ları, her bir hücrenin ve tüm epitelin permeabilitesinin büyük bir kısmını kontrol eden primer mekanizmalardır.

Kobaylarda ve insanlarda yapılan birçok deney bu kavramı desteklemektedir (44, 45). İn vitro ve in vivo çalışmalarda Protamin sülfat ile yüzey polisakkaritleri inaktive

edildiğinde, üre ve kalsiyum solütlerinin epitele difüzyonunun arttığı gözlenmiştir. Protaminin permeabilite değiştirici etkisi, heparin ve pentosan polisülfat ile geri döndürülebilmektedir. Ayrıca, protamin ile hücre yüzeyi temas ettiğinde epiteldeki bağlı-su miktarında belirgin azalma olduğu, heparin veya pentosan polisülfat ile muamele edince ise bağlı-su miktarında artış olduğu tespit edilmiştir (45). Bu veriler; suyun hücre yüzeyindeki mukus tabakasına bağlandığı ve anti-adherens ve permeabilite kontrolünü sağladığını öne süren modeli desteklemektedir.

Kobaylarda yapılan çalışmaların benzeri insanlarda da yapılmıştır. Gönüllülerin mesanelerine yüksek konsantrasyonda üre, 45 dakika boyunca verilmiş ve absorbe edilen miktar ölçülmüştür (44). Normal mesanede absorpsiyon miktarı % 4-5 olarak bulunmuştur. Aynı kişiler protamin sülfatlı solüsyonlarla muamele edildikten sonra üre verildiğinde absorpsiyon miktarı % 25' e çıkmıştır. Tüm olgularda ağrı, urgency ve pollaküri görülmüş ve % 20' sinde üre instillasyonu sonrası urgency inkontinans gözlenmiştir. Daha sonra bu kişilere heparin tedavisi uygulanmış ve üre absorpsiyonunun % 9' a düştüğü tespit edilmiştir. Bu deney, hücre permeabilite kontrolünün büyük oranda yüzey mukusu tarafından gerçekleştirildiğini göstermesi bakımından önemlidir.

Hücre içi sıkı bağlantılar ve sodyum pompaları büyük olasılıkla mukusla birlikte çalışmaktadır. Mukus, permeabilite

kontrolünde kaba ayarı yaparak solütlerin hücre membranına ulaşmasını engeller. Daha sonra sodyum pompaları hücre içi iyonik çevrenin ince ayarını yapar. Her bir hücre membranı kendi yüzey mukusu tarafından permeabilitesini azaltmaktadır. Mukus tüm mesane epitelinin geçirgenliğini kontrol etmez. Her bir hücre kendisini impermeable yaparak bir bütün olarak epitelyumu geçirmez yapmaktadır.

GAG' ların etkilerinin özeti:

Transizyonel epitel GAG' lardan oluşan bir mukus tabakası tarafından kaplanmıştır. Bu yüksek elektronegatif özellikli bileşikler, hücre yüzeyine suyu bağlarlar. Bu aktivite, protein, katyon ve bakterilerin epitelyuma adhezyonunu engelleyen önemli bir yüzey savunma mekanizmasıdır. Anti-adherent aktivite aynı zamanda solütlerin de hücre membranına ulaşmasını engelleyerek permeabilite kontrolünün sağlanmasına kadar geniş kapsamlıdır. Bu şekilde mukus transizyonel hücrelerin içinde bulunduğu zararlı çevreye (idrar) adaptasyonuna yardımcı olur. Mukus kuarterner aminler ile harap edilebilir. Ancak heparin gibi sülfatlı polisakkartiler, bu etkiyi geri döndürür.

Üriner sistem glikoproteinleri, dağılım ve antijenik sensitivite

Yapılan çalışmalarda, Gp- 1 adı verilen bir glikoprotein tanımlanmıştır. Gp- 1, mesanedeki müsin tabakasının önemli bir elemanıdır ve üriner sistem koruyucu mekanizmalarında önemli

rolü olduğu bildirilmektedir (48). Bu glikoprotein ilk kez Yeni Zelanda tipi beyaz tavşan mesanesinden izole edilmiştir. Gp- 1 ve antijenik olarak benzer başka moleküller, ratlar, tavşanlar, hamsterler ve insanlarda da bulunmuş ve filogenetik olarak korunduğu öne sürülmüştür (49, 50). Gp-1' in alt birimleri 51 kDa büyüklüğünde olduğu ve daha önce çalışılan Tamm-Harsfall Protein (THP) moleküllerinden farklılık gösterdiği ortaya konmuştur (51). THP çok iyi bilinen bir glikoprotein olup, böbreğin distal tübül ve henle çıkan kulpundaki epitelyal hücrelerden salgılanmaktadır (51). İnsan ve tavşan idrarından elde edilen THP' in % 25 karbonhidrat, % 70 protein içeren bir kimyasal kompozisyona sahip olduğu gösterilmiştir (51). THP alt birimlerinin moleküler ağırlığı 80- 100 kDa, katyonik solventlerden (Na^+ , K^+ , H^+) agregasyonunun 10^6 kDa' dan daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (51). THP ve Gp-1' in kimyasal ve antijenik olarak farklı oldukları gösterilmiştir.

Araştırmacılar THP ve Gp- 1' in her birinin ayrı ayrı mesanenin savunma mekanizması ile olan ilişkilerini incelemişlerdir (52, 53, 54, 55, 56). Gp-1' in koruyucu mukozal bariyer olarak görev yaptığı ve bakterinin alttaki epitelyal hücrelere girişini engelleyerek idrarla temizlenmesine yardımcı olduğu öne sürülmüştür. Bunu destekleyen bulgu olarak çalışmalarda Gp-1' in mannoz-sensitif ve mannoz- rezistan bakterilere bağlandığı, hasta

insânlardan izole edilen idrarlarda gösterilmiştir (54, 55). THP' in ise patojenleri idrarın boşaltma mekanizması ile elimine ettiği, spesifik olarak mannoz- sensitif bakterilere bağlandığı ve diğer bakterilere ise nonspesifik olarak, fibriler yumak formasyonu ile bağlandığı tespit edilmiştir (52, 54). Gp-1, moleküler ağırlık olarak URO-5 antijenine benzemekle birlikte, ELISA ve immun- histokimyasal çalışmalarla Gp-1 antijeninin immun-histokimyasal olarak URO-5' ten farklı olduğu ve formalin fiksasyon ve parafinasyondan etkilenmediği saptanmıştır (57). Gp-1' e karşı monoklonal antikor üretimi, anti-THP ve anti-URO-5 monoklonal antikorlar gibi solid faz immun- assay ve immun- histokimyasal yöntemlerle ölçülen antikorlardan farklı bir spesifite gösterilmiştir (57). Gp-1 monoklonal antikorları, Gp-1' in üriner sistemdeki lokalizasyonunun saptanmasında kullanılmıştır. İmmun-histokimyasal boyama paternleri, kullanılan monoklonal antikorlara göre değişiklik göstermektedir. C₂ ve G₂ monoklonal antikorları, mesane mukozal yüzeylerinde olduğu kadar, transizyonel hücre mukozasında yoğun boyanma gösterirken, B₂, E₃, C₅ monoklonal antikorları müsin tabakası oluşturan mesane epitel hücrelerinin luminal yüzeylerinde yoğun boyanma göstermişlerdir (57). İnsan mesane kesitlerinde ise THP' e karşı antikor gösterilememiştir. Gp-1' in tüm üriner sistemde ancak belli bölgelerde sınırlı olarak bulunduğunu öne süren çalışmalara destek niteliğinde Gp-1

monoklonal antikorlarının, mesane, üreterler ve distal tübül epitelyal hücrelerinde müsin tabakasına bağlı olarak buldukları gösterilmiştir. Böbrekte monoklonal antikorlar Gp-1 ile sadece distal tübülde reaksiyona girmişlerdir. Aynı dokular, THP' e karşı monoklonal antikör ile boyandığında oldukça farklı bir boyanma özelliği görülmüştür. THP' in üretildiği yer olan henle çıkan kulpunda yoğun olarak bulunduğu ve distal toplayıcı sistemde ise bulunmadığı gösterilmiştir (57). THP ve Gp-1' in farklı histolojik özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir (58).

THP gibi glikoproteinlerin üriner sistemi patojenlere karşı korudukları Orscov ve ark. tarafından bildirilmiştir (52). THP' in mannoz yan zincirleriyle Tip-1 fimbriyalı *E.coli*' ye bağlandığı yani THP ile üropatojen arasındaki etkileşim gösterilmiştir. *E.coli*' nin insan böbrek hücrelerine adherensinin THP tarafından doza bağlı olarak azaltıldığı bulunmuş, böylece anti-adherens özelliği ortaya konmuştur (59). THP' in, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *P.mirabilis*, *S.epidermidis*' e direk olarak bağlandığı ancak P- fimbriyalı *E.coli*' ye bağlanmadığı tespit edilmiştir (59). İnsan böbrek tübül hücreleri kültüre edildiğinde THP salgıladıkları ve bu glikoprotein ile kaplı oldukları gözlenmiştir (52). Bakteriler, THP bağlı glikoproteinlere çok fazla bağlanmaktadır. Gp-1' in de benzer bir bakteriyel anti-adherens özelliği olduğu gösterilmiştir (54, 55).

Bu moleküllerin görevleri tam olarak kesinleşmemekle birlikte; THP kaplı böbrek tübül hücreleri ve Gp-1 kaplı distal toplayıcı kanallar ve mesane mukozasında gelişen bakteriyel adherens mekanizmaları bizi iki farklı sonuca götürmektedir. Bu glikoproteinler bakteriyel adherenste rol almaktadırlar ve Gp-1 ve THP ilişkili üroepitelyal hücrelere bakteriyel adherensi, eksfoliasyon ve işeme ile üriner sistem primer savunma mekanizmasında rol oynar.

Bakteri-THP veya bakteri-Gp-1 epitel hücre komplekslerinin eksfoliasyonu bunu desteklemektedir. Ayrıca hücre yüzeyi dışındaki moleküllerle ilişkili THP ve Gp-1 molekülleri, patojenlere bağlanmakta ve eliminasyonlarını sağlamaktadır.

Epitelyal permeabilitede değişiklik ve hastalık:

Eğer sağlıklı epitelde mesane permeabilite kontrolü önemli ise, hangi sebeple olursa olsun bunun bozulmasıyla hastalık çıkabilir. Akut bakteriyel sistitteki urgency, frequency ve ağrı gibi semptomları idrarda bulunan yüksek potasyum düzeyleri açıklamaktadır. Epitelyal permeabilite değişikliği potasyum difüzyonunu arttırır ve bu da duysal sinirleri tetikler ve düz kas kontraksiyonlarını uyarır (45, 60).

GAG tabakasının infeksiyonlara karşı koruyucu etkilerinden yola çıkarak bu tabakanın *E.coli'* nin üretmiş olduğu soluble virulans faktörlerle deneysel olarak harap edilmesi sonrası infeksiyonlara karşı duyarlılığın tespit edilmesi ve oluşan etkinin süresini değerlendirmek amacıyla bu çalışma planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu' nun 99/ 08- 1 karar no' lu onayıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar ve Hayvan Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma hayvan deneyi olarak planlandı ve çalışma grubu için tavşanlar kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm tavşanlar çalışmadan en az 3 gün önce laboratuvar ortamına alındılar ve deney süresi boyunca sağlıklı olarak yaşatıldılar. Hepsi eşit çevre koşullarını paylaştılar ve tümü aynı tip yiyeceklerle beslendi. Tavşan mesane infeksiyon modeli literatüre uygun olarak gerçekleştirildi (61). Çalışma grubu ve metod Şekil- 4' te şematize edilmiştir.

Çalışma grubunun oluşturulması: Yeni Zelanda tipi, beyaz, erkek, vücut ağırlıkları 2-3 kg arasında olan toplam 46 tavşan çalışmaya dahil edildi (Resim- 1). Gruplandırma çalışmanın amacına yönelik olarak 4 grup olarak oluşturuldu. Grup- 1' deki tavşanlar 1. Saat grubu, Grup- 2: 24. saat, Grup- 3: 72. saat olarak gruplandırıldı (Şekil- 4). Çalışma sırasında uygulanan kateterizasyon, anestezi vb. gibi işlemlerin çalışma sonuçlarını etkileyip etkilemediğini değerlendirmek amacıyla 4. Grup Sham grubu olarak tasarlandı (Şekil- 4). Grup- 1, 2, 3' te eşit sayıda tavşan kullanıldı ve her grupta 14 adet tavşan bulunduruldu. Sham grubunda 4 adet tavşan bulunduruldu. Grup- 1, 2, 3 kendi içinde; steril idrarın mesaneye verildiği

kontrol alt grubu ve steril filtre edilmiş bakteriyel supernatantın (SFBS) mesaneye verildiği denek alt grubu olmak üzere kontrol ve denek alt gruplarına ayrıldı. Tüm kontrol ve denek alt gruplarından 2' şer tavşan bakteri verilmeksizin SFBS ve steril idrarın mukozal GAG tabakasında oluşturduğu hasarın değerlendirilmesi amacıyla sistektomi yapılarak histopatolojik incelemeye alındı. Her gruptaki kontrol ve denek alt grubunu oluşturan 5' er tavşan enfeksiyona duyarlılığın değerlendirilmesi amacıyla bakteriyle inoküle edildi.

YÖNTEM

Tüm tavşanlara ketamin intramusküler enjeksiyonu ile sağlanan anestezi sonrası perine temizliği yapıldı ve penis ortaya kondu (Resim- 2). Steril şartlarda 5F steril feeding tüp mesaneye ilerletilerek üretral kateterizasyon gerçekleştirildi (Resim- 3). Tüm tavşanlardan 1- 2 ml idrar örneği alındı. Bu işlem sonrası idrar kültürleri yapılarak çalışma öncesi herhangi bir üriner enfeksiyon olup olmadığı öğrenildi. Üriner enfeksiyonu düşündüren mililitrede 300' den fazla koloni sayımı olanların çalışma dışı bırakılması planlandı.

Başlangıçta mesane 2 dakika süreyle 7.5 ml fosfat tamponlu solüsyon (Phosphate Buffered Solution (PBS)) ile yıkandı. Grup- 1' deki tavşanların kontrol alt grubuna 10 ml steril normal idrar intravezikal olarak verildi. Grup- 1 denek alt

grubuna ise 10 ml steril filtre edilmiş supernatant verildi. Her iki solüsyonun mesane içerisinde 1 saat kalması sağlandı. Grup- 1' deki tavşanların tamamının 1 saat sonra mesane içeriği boşaltılarak yeniden 7.5 ml PBS ile mesaneleri yıkandı. Bu gruptan kontrol ve denek alt gruplarından 2' şer tavşan histopatolojik değerlendirme amacıyla laparotomiye alındılar. Cerrahi uygulanan tavşanlar intrakardiak bolus tiopental enjeksiyonu ile imha edildiler. Bu gruptaki kalan tavşanların tamamına 10^5 CFU/ ml içeren bakteri süspansiyonundan 1 ml, intravezikal olarak verildi. 48 saat sonra yeniden idrar örnekleri alınarak mikrobiyolojik değerlendirmeye alındı. Kültürlerle bakteri üreme sayıları kontrol edildi.

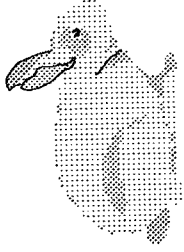
Grup- 2' deki tavşanlara aynı yöntemle kontrol alt grubuna 10 ml steril idrar ve denek alt grubuna 10 ml bakteriyel supernatant verildi. Bu solüsyonlar 1 saat boyunca mesane içerisinde tutulduktan sonra mesane 7.5 ml PBS solüsyonu ile yıkandı. Grup- 2 kontrol ve denek alt gruplarından 2'şer tavşan, ilk işlemde 24 saat sonra histopatolojik inceleme için cerrahi işleme tabi tutuldular. Grup- 2' den kalan kontrol ve denek alt gruplarının tamamına ilk işlemde 24 saat sonra yeniden kateterizasyon yapılarak 1 ml bakteri süspansiyonu verildi. 48 saat sonra idrar örnekleri alınarak kültürlerle değerlendirildi.

Grup- 3 tavşanların kontrol ve denek alt gruplarına aynı

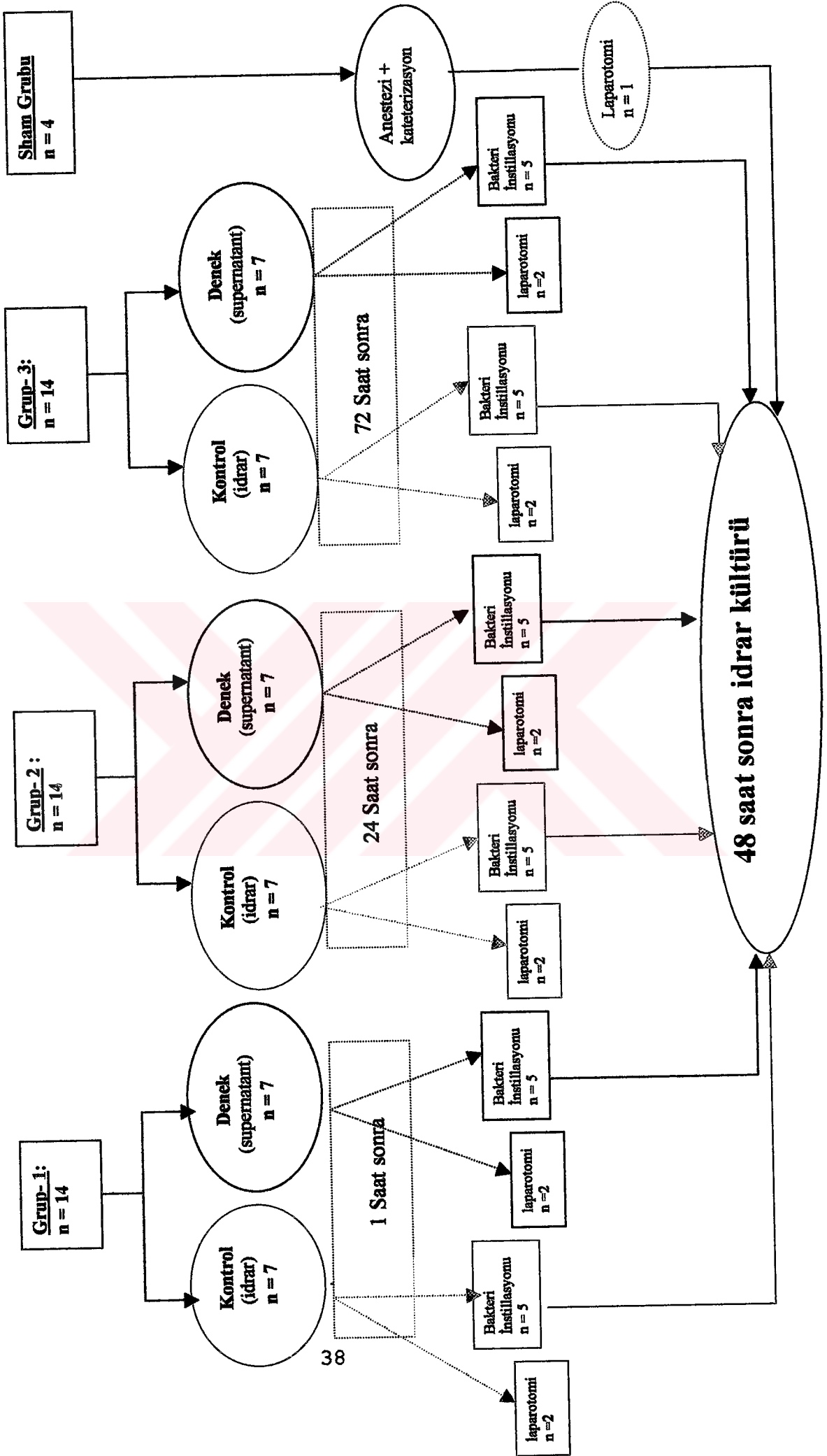
yöntemle 10 ml steril idrar ve 10 ml bakteriyel supernatant verildi. 1 saat sonra mesaneleri PBS ile yıkandı. İlk işlemde 72 saat sonra kontrol ve denek alt gruplarından 2' şer tavşan cerrahi için ayrıldıktan sonra kalan tavşanların tamamına 1 ml bakteriyel süspansiyon verildi. 48 saat sonra idrar örnekleri alınarak kültürlerle kontrol edildi.

Sham grubu; Bu grupta sadece anestezi işlemleri ve üretral kateterizasyon yapılarak idrar örnekleri alındı. Bu grupta 1 tavşan histopatolojik incelemeye alındı.





(n=46)



Çalışmamızda uyguladığımız yöntemlerin ve kullanılan maddelerin analizi:

Bakteri: Tüm çalışmada *E.coli* Tip- 06 kullanıldı (Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Kültür koleksiyon,Ankara). *E.coli* Tip- 06' ın agarda saf kültür olduğu tespit edildikten sonra 10 ml Trypticase soy broth' a ekilerek 37 °C' de bir gece inkübe edildi. Kültürlerden aynı sıvı besiyeri ile sulandırım yapılarak mililitrede 10⁵ CFU bakteri süspansiyonu elde edildi. Tavşan mesanelerine bu bakterilerden 1 ml verildi ve bakteriyel supernatant için bu bakteri kullanıldı. İnfeksiyon değerlendirilmesinde kültürlerde bu suşa ait üreme değerlendirildi.

İdrar Örnekleri: Kontrol grubunda kullanılan steril idrar, herhangi bir antibiyotik almayan ve idrar yolu infeksiyonunu düşündürecek herhangi bir semptomu olmayan, öyküsünde bu tip infeksiyon olmayan ve idrar tetkiki ile infeksiyon olmadığı kanıtlanan normal sağlıklı insan idrarından elde edildi. Bu kişiden toplanan idrarlar havuzlaştırıldı, 0.2 µm' lik filtrelerden geçirilerek 4 °C' de bekletildi. Filtrasyon öncesi ve sonrası yapılan kültürlerle kontrol edildi. Denek grubunda aynı şekilde elde edilen aynı idrar örneği (500 ml), 2.5 ml Tip- 06 *E.coli* ile infekte edildi. 24 saat 37 °C' de inkübasyon sonrası bu karışımdan sedimentasyon, sentrifüj (15 dakika- 3500 g) ve 0.2 µm' lik steril filtrasyon ile bakteriler uzaklaştırıldı. Bu şekilde elde edilen bakteriyel supernatant

soluble virulans faktör içermekte ancak bakteri içermemektedir (61). Bu solüsyon kullanım öncesi kültürlerle test edildi. Kültürlerin hiçbirinde üreme olmadı. Solüsyonun pH' sı 7.2 idi. Kontrol grubunda sadece, pH' sı 7.2 olan steril insan idrarı kullanıldı.

Anestezi: Üretral kateterizasyon için tüm tavşanlara ketamin 5 mg/kg intramusküler enjeksiyon anestezi uygulandı. Cerrahi uygulanan tavşanlara 10 mg/kg Ketamin anestezi uygulandı. Laparotomi sırasında intrakardiyak Tiopental 100 mg bolus enjeksiyonu ile tavşanlar imha edildi.

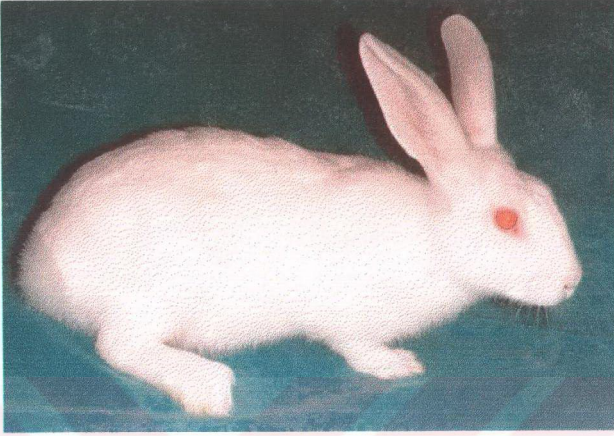
Cerrahi yöntem: Steril şartlarda uygun saha temizliği ve örtümünü takiben 10 mg/kg Ketamin enjeksiyonu ile anestezi sağlanarak vertikal, orta-hat, infra-umbilikal insizyon yapıldı. Cerrahi olarak mesane total olarak çıkarıldı (Resim-4 ve Resim-5). Cerrahi uygulanan tavşanlar intrakardiyak tiopental bolus enjeksiyonu ile imha edildiler.

Patolojik Değerlendirme: Histopatolojik değerlendirme aynı patolojilerle birlikte yapıldı. Tüm gruplardaki kontrol ve denek alt gruplarından 2' şer tavşan histopatolojik değerlendirmeye alındı. Laparotomi ile elde edilen mesane dokuları % 10' luk formalin içinde fikse edildi. Parafine gömülü bloklarda 5µm kalınlıkta kesitler alınarak Nikon marka ışık mikroskopunda Hemotoksilen Eozin (H&E) ile boyalı kesitler incelendi. Aynı olgulara H&E dışında masicarmine, alcian blue ve periodic acid Schiff (PAS) boyaları yapıldı (62). Bu kesitler de ışık

mikroskobunda incelenerek epitel değişiklikleri ve bazal membran yapısı incelendi.

İstatistiki Yöntem: Çalışmamızda elde edilen veriler ortalama (ort) \pm standard sapma (SD) olarak verildi. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırma yöntemi olarak non- parametrik verilerle *Mann Whitney U* testi uygulandı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ değerleri anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

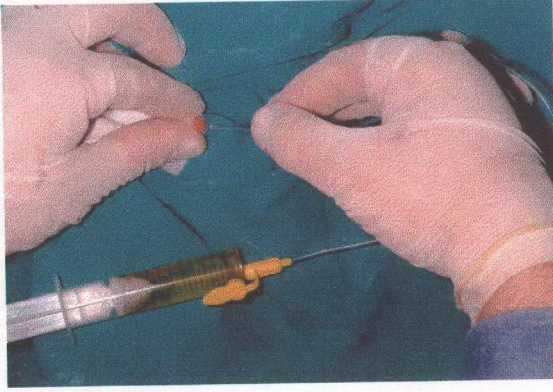




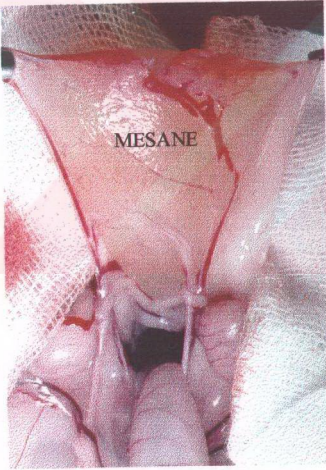
Resim- 1: Çalışmada kullanılan Yeni Zelanda tipi beyaz erkek tavşan



Resim- 2: Penisin ortaya konması



Resim- 3: Üretral kateterizasyon



a



b

Resim- 4: a) Laparotomide mesanenin ortaya konması

b) Laparotomide mesanenin çıkarılması

Tablo-1:Çalışmamıza dahil edilen tavşanların işlemler sırasındaki özellikleri

	DENEY İZLEM FORMU
Grup-1 Kontrol	
1	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
2	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
3	Ek doz anestezisyona gerek duyuldu. Ek problem yok
4	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
5	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
6	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
7	Zor kateterizasyon. 2. Denemede kateter takılabildi
Grup-1 Denek	
1	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
2	En son idrar örneğinde idrar rengi bulanık
3	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
4	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
5	İdrar rengi bulanık. İşlemler sırasında sorun yok
6	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
7	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
Grup-2 Kontrol	
1	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
2	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
3	İdrar rengi berrak. Ek doz anestezisyona gerek duyuldu
4	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
5	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
6	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
7	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
Grup-2 Denek	
1	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
2	İdrar rengi berrak. Ek doz anestezisyona gerek duyuldu
3	İdrar rengi bulanık. İşlemler sırasında sorun yok
4	İdrar rengi berrak. Ek doz anestezisyona gerek duyuldu
5	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
6	Zor kateterizasyon. 2. Denemede kateter takılabildi
7	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
Grup-3 Kontrol	
1	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
2	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
3	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
4	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
5	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
6	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
7	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
Grup-3 Denek	
1	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
2	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
3	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
4	Zor kateterizasyon. 2. Denemede kateter takılabildi
5	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
6	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
7	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
Sham-1	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
Sham-2	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
Sham-3	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok
Sham-4	İdrar rengi berrak. İşlemler sırasında sorun yok

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm tavşanların işlemler sırasında karşılaşılan bazı özellikleri Tablo-1' de verilmektedir.

Tüm tavşanların çalışma öncesi idrar yolu infeksiyonu varlığını kontrol amacıyla alınan idrar örneklerinde üreme saptanmadı; koloni sayıları 300 CFU/ ml' den az idi.

Tüm tavşanlara üretral kateterizasyonda Ketamin 5 mg/ kg, laparotomi sırasında 10 mg/ kg intramuskuler uygulandı, ancak yeterli anestezi sağlanamayanlarda aynı doz, ek doz olarak tekrarlandı.

Sham grubunu oluşturan tavşanların işlem öncesi ve işlem sonrasında alınan idrar örneklerinde anlamlı bir üreme tespit edilmedi (Tablo- 2).

	İŞLEM ÖNCESİ CFU / ml	İŞLEM SONRASI CFU / ml
1	1.3×10^2	1.1×10^2
2	1.0×10^2	1.2×10^2
3	0.8×10^2	0.9×10^2
4	1.2×10^2	1.0×10^2
ORTALAMA \pm SD	$1.05 \times 10^2 \pm 0.19 \times 10^2$	$1.1 \times 10^2 \pm 0.14 \times 10^2$

Tablo- 2: Sham grubu idrar örneği bakteri üreme sayıları

Grup- 1' deki tavşanların kontrol alt grubunun ortalama kiloları 2.4 ± 0.2 kg, denek alt grubunda 2.3 ± 0.3 kg idi. Grup- 2 kontrol alt grubunun kiloları 2.3 ± 0.3 kg, denek alt grubunda ise 2.3 ± 0.3 kg idi. Grup- 3' teki tavşanların vücut ağırlıkları kontrol alt grubunda 2.4 ± 0.2 kg, denek alt grubunda 2.4 ± 0.2 kg olarak ölçüldü. Gruplar arasında ağırlık bakımından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Çalışma grubunda 1.saatli oluşturan Grup-1' in kontrol ve denek alt gruplarının 10^5 CFU/ml içeren bakteriyel süspansiyondan 1 ml intravezikal verilmesi sonrası 48.saatte alınan idrar örneklerinde bakteri sayıları Tablo-3' te gösterilmiştir. Kontrol alt grubunda ortalama $6.3 \times 10^3 \pm 8.3 \times 10^3$ bakteri üredi. Denek alt grubunda $11.4 \times 10^5 \pm 5 \times 10^5$ bakteri üredi. Kontrol alt grubu ile denek alt grubu arasında istatistik olarak belirgin fark olduğu belirlendi ($p= 0.0090$).

TAVŞAN NO	KONTROL ALT GRUBU (CFU/ ml)	DENEK ALT GRUBU (CFU/ ml)
1	1×10^2	8×10^5
2	8×10^3	14×10^5
3	3×10^3	5×10^5
4	2×10^4	12×10^5
5	3×10^2	18×10^5
P = 0.0090		

Tablo- 3: Grup-1 kontrol ve denek alt gruplarının idrar örneği bakteri sayıları

Çalışma grubunun 24. saatini oluşturan Grup- 2' nin kontrol ve denek alt gruplarının 24. saatte verilen *E.coli* sonrası 48. saatte alınan bakteri üreme sayıları Tablo-4' te gösterilmektedir. Kontrol alt grubunda ortalama $1.5 \times 10^3 \pm 1 \times 10^3$, denek alt grubunda ise $4 \times 10^5 \pm 7 \times 10^5$ bakteri üredi. Bu grupta da kontrol ve denek alt grupları arasında bakteri sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p= 0.0163$).

TAVŞAN NO	KONTROL ALT GRUBU (CFU/ ml)	DENEK ALT GRUBU (CFU/ ml)
1	$1,2 \times 10^2$	$4,6 \times 10^4$
2	$2,8 \times 10^3$	$1,6 \times 10^5$
3	$2,0 \times 10^3$	$18, \times 10^5$
4	$1,6 \times 10^3$	$2,2 \times 10^3$
5	$1,0 \times 10^3$	$1,6 \times 10^2$
P = 0.0163		

Tablo- 4: Grup- 2 kontrol ve denek alt gruplarının idrar örneği bakteri sayıları

Çalışmanın 72. saatini oluşturan Grup- 3' ün kontrol ve denek alt gruplarının bakteriyel üreme hızları Tablo- 5' te sunulmuştur. Bu grupta kontrol alt grubunda ortalama $7.1 \times 10^3 \pm 12 \times 10^3$ bakteri üredi. Denek alt grubunda $8.5 \times 10^4 \pm 17.6 \times 10^4$ bakteri üredi. Kontrol ve denek alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p= 0.7533$).

TAVŞAN NO	KONTROL ALT GRUBU (CFU/ ml)	DENEK ALT GRUBU (CFU/ ml)
1	2 x 10 ³	7 x 10 ²
2	1,2 x 10 ³	5 x 10 ³
3	3 x 10 ⁴	2 x 10 ⁴
4	2 x 10 ³	4 x 10 ⁵
5	5 x 10 ²	1,2 x 10 ²
P = 0.7533		

Tablo- 5: Grup- 3 kontrol ve denek alt gruplarının idrar örneği bakteri sayıları

Grup- 1, 2, 3' te kontrol alt grupları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi. Grup- 1 denek alt grubu ile Grup- 2 denek alt grubu arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi. Grup- 2 ile Grup- 3 denek alt grupları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi. Grup- 1 denek alt grubunda Grup- 3' e oranla anlamlı düzeyde daha fazla bakteri ürediği belirlendi (p= 0,0163).

Her grubun histopatolojik değerlendirme sonuçları şu şekildeydi: 1.saat grubunu oluşturan çalışma grubunda kontrol alt grubu tavşan mesanelerinde Hemotoksilen Eozin, PAS, musicarmine, alcian blue ile boyanma sonrası mesanede normal mukozal bütünlük ve sağlam epitel ve bazal membran tabakasının varlığı gösterildi (Resim- 5, Resim- 6).

Supernatant verilmesini takiben 1. saatte laparotomi ile elde edilen mesane kesitlerinde aynı boyalar sonrasında mesane mukozal bütünlüğün kaybolduğu, bazal membranda belirgin kalınlaşma, lamina propria kas tabakasında kalınlaşma, subepitelyal inflamasyon, epitelde reaktif değişiklikler tespit edildi (Resim- 7, Resim- 8).

24. saat grubunu oluşturan çalışma grubunda kontrol alt grubu tavşan mesanelerinde H&E, PAS, musicarmine, alcian blue ile boyanma sonrası mesanede normal mukozal bütünlük ve sağlam epitel ve bazal membran tabakasının varlığı gözlemlendi. Supernatant verilmesini takiben 24. saatte laparotomi ile elde edilen mesane kesitlerinde aynı boyalar sonrasında mesane mukoza normal epitel dokusunun yanısıra epitelde yer yer reaktif değişiklikler, minimal kas tabakası kalınlaşması ve inflamasyon bulguları tespit edildi (Resim- 9, Resim- 10).

72. saat grubunu oluşturan çalışma grubunda kontrol alt grubu tavşan mesanelerinde H&E, PAS, musicarmine, alcian blue ile boyanma sonrası mesanede normal mukozal bütünlük ve sağlam epitel ve bazal membran tabakasının varlığı gözlemlendi. Supernatant verilmesini takiben 72. saatte laparotomi ile elde edilen mesane kesitlerinde aynı boyalar sonrasında mesane mukoza epiteli normal görünümde olup kontrol grubuyla benzer özellikler taşıdığı tespit edildi (Resim- 11, Resim- 12). Sham grubunda histopatolojik incelemede kontrol gruplarında elde edilen normal mukozal görünüm tespit edildi.



Resim- 5: 1. saat kontrol alt grubunda H&E ile normal mesane mukozası görünümü (x 100)



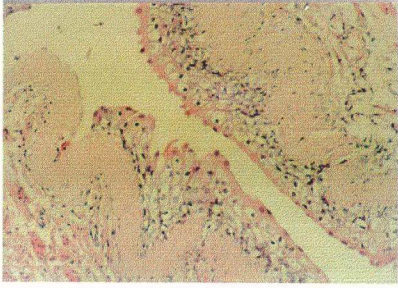
a



b

Resim- 6: Aynı olgunun;

- a) Musicarmine boyasında epitel ucunda kırmızı çizgi biçiminde müsin görünümü (x 400),
- b) PAS ile normal kalınlıkta bazal membran (x 100)



a



b

Resim- 7:

- a) Supernatant verildikten 1 saat sonra elde edilen dokularda H&E ile boyamada kesitlerde bazal membranda belirgin kalınlaşma ve epitelde reaktif değişiklikler (x 100)
- b) Aynı olgunun alcian blue ile görünümü (x 200)



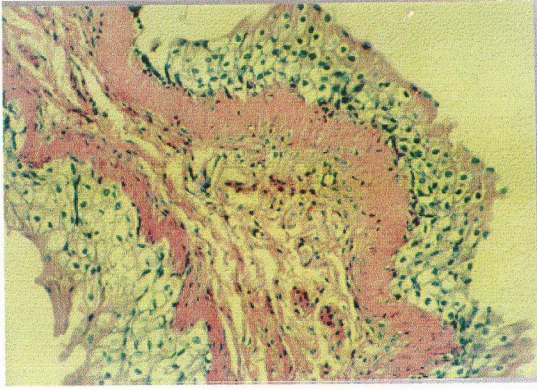
a



b

Resim-8: Aynı olgunun;

- a) Musicarmine boyama ile görünümü (x100)
- b) PAS boyama ile görünümü (x100)



Resim- 9: Supernatant verilmesini takiben 24. saatte alınan mesane dokusunun H&E boyama ile görünümü. Normal mesane mukoza dokusunun yanısıra epitelde yer yer reaktif değişiklikler de izleniyor (x 100)



a



b

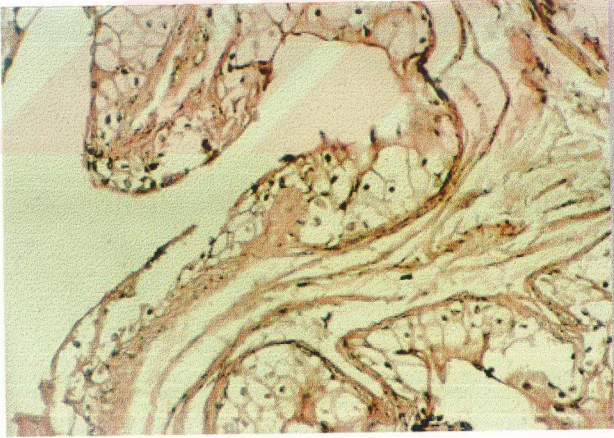
Resim- 10: Aynı olgunun;

a) Musicarmine boyama ile görünümü (x 100)

b) PAS boyama ile görünümü (x 100)



Resim- 11: Supernatant verilmesini takiben 72. saatte elde edilen mesane dokusunun H&E boyama ile görünümü. Mesane mukozası normal görünümde (x 100)



Resim- 12: Aynı olgunun Musicarmine boyama ile görünümü (x 100)

TARTIŞMA

Üriner sistem infeksiyonları toplumda çok sık gözlenir. Erkeklerin en az % 12' si, kadınların % 10-20' si hayatlarının bir döneminde akut semptomatik üriner sistem infeksiyonu geçirmektedir (63, 64). Asemptomatik bakteriüri olgu sayısı bu rakamlardan çok daha yüksektir. Üriner infeksiyonlar özellikle alt üriner sisteme lokalizedir.

Günümüzdeki başarılı antibiyotik tedavi rejimleri üriner sistem infeksiyonlarının patogenezinine yönelik araştırmaların belirli bir dönem azalmasına yol açmıştır. Ancak zaman içerisinde giderek artan antibiyotik direnci, olası mekanizmaların araştırılmasını yeniden gündeme getirmiştir. Araştırmalar bakteri yüzeyinde bulunan ve adherensi kolaylaştırarak infeksiyona yol açan faktörler üzerinde yoğunlaşmakta, özellikle epitelyal adherensle ilgili olarak pili veya fimbria gibi hücrel virulans faktörlerine geniş yer verilmektedir (65, 66). Ancak mukozal direnç ve konağa ait faktörler son yıllarda gittikçe artan oranda önem kazanmaktadır. Konak savunmasıyla ilgili olarak mesane yüzeyindeki transizyonel hücrelerin mukus salgıladıkları; esas olarak proteoglikan yapısındaki bu mukusun varlığının mukozaya bakteriyel adherensi önlediği bildirilmektedir (35, 67). Mukus tabakası anti-adherent aktivitesinin yanısıra epitelyal permeabilitede önemli bir düzenleyici olan kan-idrar bariyerini de oluşturmaktadır (44, 45). Ürotelyal yüzeylerin

asitle harap edilmesi sonucu bakteriyel adherenste ve infeksiyon hızında artış olduğu gösterilmiştir (37, 38, 68). Yüklü bir katyon olan protamin sülfatın' da mukus tabakasını bozarak bakteriyel adherensi artırdığı bildirilmektedir (47).

Yapılan çalışmalarda üreaz aktivitesi ile amonyak üretilmesinin mukozaya bakteriyel adherensi ve üreaz (+) bakterilerin virulansını artırdığı gösterilmiştir (69). Üreaz (+) bakterilerde amonyum üretimiyle birlikte artan virulans; *E.coli*' de soluble virulans faktörü kavramının ortaya atılmasına esin kaynağı olmuştur. Soluble virulans faktörlerin varlığı çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir (61, 70). Ayrıca soluble virulans faktörlerin protamine benzer şekilde etki ederek mesane epitelini döşeyen GAG tabakasını bozduğu bildirilmektedir (61). Soluble virulans faktörler genelde 3.5 kDa' dan daha küçük ve katyonik yapıdadırlar (61). Tavşanlarda yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda, bu faktörlerin mesanede protamin sülfata benzer şekilde iletkenlik ve rezistans değişiklikleri yaptıkları belirtilmektedir (70). Sonuç olarak soluble virulans faktörlerin mesane mukus tabakasında hasar oluşturdıkları genel kabul görmektedir. Oluşan hasarla birlikte tavşanlarda üriner infeksiyona duyarlılık artar ve infeksiyon hızında artış gözlenir (61). Mukozal yüzeyler heparinle temas ettirildiğinde soluble virulans faktörlerin mesane mukozasındaki hasar yapıcı etkisi belirgin azalmaktadır.

Soluble virulans faktörler GAG tabakasını bozmaları ve bakteriyel adherensi artırmaları yanısıra epitelyal permeabilite kontrolünü de etkilemektedirler. Epitelyal permeabilite değişikliği sonucu potasyum difüzyonunun artışı ve bunun sonucunda duysal sınırlarda tetiklenme ve düz kas kontraksiyonları tanımlanmıştır (45, 60). Soluble virulans faktörlerle oluşan permeabilite değişikliği ve epitelyal kaçak, akut sistitteki ağrı, pollaküri, urgency gibi semptomların oluş mekanizmalarına açıklık getirebilecek bulgular olarak öne sürülmektedir (61). Soluble virulans faktörler ve bakteriyel infeksiyon sonucu hasarlanan mukoza ve GAG tabakasının iyileşme sürecini tamamlamasıyla birlikte üriner infeksiyon semptomlarının azaldığı ve kaybolduğu düşünülmektedir. Bozulmuş permeabilite kontrolü sonucunda lökositler gibi ikincil konak savunma mekanizmaları bakteriyi temizlemek için mobilize olabilirler. Bu şekilde soluble virulans faktörler, bakteriyel virulans faktörü olarak çok önemli olmakla birlikte aynı zamanda konağa bakterinin varlığını tanıtıcı bir sistem olarak da görev görüyor olabilirler.

Çalışmalarda soluble virulans faktörlerin GAG tabakasını oluşturduğu hasar gösterilmiştir (61, 70). Bu faktörlerin özellikleri tanımlanmakta ve infeksiyona duyarlılığı artırıcı etkisi gösterilmektedir (61, 70). Soluble virulans faktörlerin GAG tabakasındaki harabiyet yapıcı etkisi gösterilmekle

birlikte bu etkinin süresi ve iyileşme sürecine ait çalışmalar literatür taramalarında rastlanmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle orjinal nitelik taşımaktadır. Çalışmamızda soluble virulans faktörlerin infeksiyona duyarlılığı artırıcı etkisi bakteri üreme sayıları ve histopatolojik inceleme ile değerlendirilerek, soluble virulans faktörlerin mesane mukozası ve GAG tabakasında oluşturduğu etkinin süresi de çalışmamızda incelendi.

Yapılan çalışmalar, *E.coli* supernatantının mesane içerisine verilmesinden bir saat sonra *E.coli* verilmesiyle bakteri üreme sayısında belirgin artışa yol açtığı bildirilmektedir (61). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak soluble virulans faktör verilmesini takiben 1. saatte uygulanan *E.coli* sonrasında üremenin diğer gruplardan fazla olduğu tespit edildi. Elde ettiğimiz bu sonuç mukus tabakasındaki harabiyetin soluble virulans faktörle temastan sonra erken dönemde maksimum düzeyde olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda mukus tabakasının toksik maddelerle etkileşimi sonrası harabiyete uğradığı ve bu etkinin hemen ilk saatlerde başladığı ve mukus tabakasının 24 saat içinde iyileşme sürecine girdiği bildirilmektedir (38, 71). Capcaicin gibi toksik bir madde ile yapılan rat çalışmasında intravezikal capcaicin verilmesi sonrası histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle mukozal hasarın ilk 30 dakika sonunda maksimuma ulaştığı, 24. saate doğru kısmi bir iyileşme

sürecine girdiği, 72. saatte belirgin düzelmenin olduğu ve 1 hafta sonra tamamen normale döndüğü bildirilmektedir (72). 1. saatte elde ettiğimiz sonuçlar bu erken dönemdeki maksimal etkiyi doğrular niteliktedir. Bu gruptaki tavşanların histopatolojik değerlendirilmesinde de diğer gruplardan ve kontrol alt grubundan belirgin farklı olarak mukus kaybı ve mukozal harabiyet PAS, Musicarmine, H&E ve alcian blue boyama ile gösterilmiştir.

E.coli' den elde edilen supernatantla 1 saat temas sonrası 24. saatte bakteri inokülasyonu ile elde edilen bakteri üreme sayıları aynı grubun kontrol alt grubundan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bu gruptaki üreme sayılarının 1. saatteki kadar belirgin olmaması 24. saatte mesane mukozasında iyileşme sürecine girildiğini düşündürmektedir. İyileşme sürecine girildiğini destekler nitelikte bu gruptaki histopatolojik değerlendirmede mukoza tabakasında yer yer iyileşme bulgularına ait görünüm tespit edilmiştir. Çalışmamızda 72. saatte verilen *E.coli* inokülasyonu sonrası elde ettiğimiz bakteri üreme sayılarında kontrol ve denek alt grupları arasında belirgin farklılık olmadığı gözlenmiştir. Bu grubun histopatolojik değerlendirilmesi kontrol alt grubu ile benzer özellikler taşımaktaydı.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında mesane GAG tabakasında soluble virulans faktörlerle oluşan harabiyet neticesince erken dönemde mukozal hasarda belirgin artış olduğu, zaman içerisinde iyileşme sürecine girerek 24. saate doğru kısmi bir düzelmeye gerçekleştiği ve 72. saatte normale döndüğü gözlenmektedir. Daha önce asit veya toksik maddelerle yapılan çalışmalarda mukus tabakasındaki hasarın hemen ilk saatlerde başladığı ve 1 hafta sonra normale döndüğü bildirilmektedir (38, 71, 72). Bizim çalışmamızda GAG tabakası harabiyetiyle gelişen iyileşme sürecinin 72 saate tamamlanması, verilen süpernatantın konsantrasyonu veya diğer maddelere oranla daha az toksik oluşu ile izah edilebilir. Mesane epitelinde soluble virulans faktörlerle olan bu değişikliklerin histopatolojik incelemesinde muscarine, PAS ve alcian blue ile 1. saate belirgin mukozal hasar ve mukus kaybı olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Ancak bu yöntemler semikantitatif yöntemler olup, direk GAG tabakasını kantitatif olarak değerlendirebilecek histopatolojik ve immün-histokimyasal yöntemler araştırma safhasındadır (72, 73).

Yaptığımız çalışmada *E.coli*'nin oluşturduğu soluble virulans faktörlerle olan mukozal hasarın iyileşme süresini yaklaşık 72 saat olarak tespit ettik. *E.coli*'nin soluble virulans faktörlerle GAG tabakasında oluşturduğu bu etkiyi insan modellerinde uygulayan çalışmalar olmamakla beraber, bazı kadınlarda infeksiyonun daha uzun sürmesi, tekrarlayan

infeksiyonların daha sık görülmesi belki de bu kişilerde mesanenin kendi kendini onarım mekanizmasındaki bir eksiklikten kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bazı kadınlarda tedavi gerektirmeden bile düzelme gözlenirken bazılarında bu infeksiyon tablosu uzun zaman alabilmektedir. Buradan yola çıkarak mesanenin kendi kendini onarım mekanizmasındaki bir bozukluk sonucunda sürekli defektif bir GAG tabakasının, semptomlar ve infeksiyonun uzun sürmesine neden olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Buna benzer mekanizma interstisyel sistitte de tanımlanmaktadır (60, 74). Bu düşünceler, yeni çalışmaların insan modellerinde uygulanmasıyla birlikte üriner sistem infeksiyonlarının değerlendirilmesi ve tedavisinde önemli adımlar atılabileceği umudunu doğurmaktadır.

Soluble virulans faktörlerle oluşan GAG tabakası hasarı ve bunun sonucunda oluşan değişikliklere ait mekanizmalar sadece sistitle sınırlı kalmayıp, başka hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler sağlayabilecek çalışmalara da ışık tutmaktadır. Soluble virulans faktörlerin sperm fonksiyonları üzerinde de olumsuz etkileri olabileceği öne sürülmektedir. *E.coli* süpernatantları ile semenin inkübasyonu sonrası sperm motilitesinde belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir (75). Bunun *E.coli'* ye bağlı subakut veya kronik prostatitte görülebilen astenospermiyi açıklayabileceği öne sürülmektedir (75).

GAG tabakasının bozulmasıyla birlikte ortaya çıkan değişiklikler bakteriler yanısıra katyonlar, mikrokristaller gibi birçok zararlı maddenin de adhezyon ve permeabilitesini arttırmaktadır. Mukus tabakasının bozulmasıyla mikrokristallerin artmış adhezyonu eksojen polisakkaritlerle geri döndürülebilmektedir (76). Bu bulgu da taş hastalığında polisakkaritlerin potansiyel kullanımını gündeme getirebilir.

Transizyonel hücrelerin kendilerini koruma mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla mesane hastalıklarının tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilebilecektir. Transizyonel hücre ile idrar arasındaki mikroçevreye müdahale ederek infeksiyon, taş hastalığında yeni tedavi metodları olasıdır.

Hayvan modelinde uyguladığımız bu çalışmadaki deneysel sistit modelinin insan çalışmalarındaki uygulamaları henüz gerçekleşmemiştir. İnsan mesane yüzeylerinin bakteriyel endotoksinlere benzer bir cevap verip vermeyeceği daha ileri çalışmaların konuları olabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

- 1- Çalışmaya dahil edilen tüm tavşanların işlemler öncesinde kontrol idrar kültürlerinde üreme saptanmadı.
- 2- Sham grubunda işlemler öncesi ve sonrası anlamlı bakteri üremesi tespit edilmedi.
- 3- Supernatant verilmesini takiben 1 saat sonra verilen *Escherichia coli* sonrasında bakteri üreme sayısında kontrol alt grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.0090$).
- 4- Supernatant verilmesini takiben 1 saat sonra laparotomi ile elde edilen mesanelerin histopatolojik değerlendirilmesinde (H&E, PAS, alcian blue, musicarmine) mukozal bütünlüğün kaybolduğu, epitelde reaktif değişiklikler, bazal membran kalınlaşması ve inflamasyon tespit edildi. Kontrol grubunda normal bulgular saptandı.
- 5- Supernatant verilmesini takiben 24 saat sonra verilen bakteri üreme sayısında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.0163$). Bu grubun histopatolojik değerlendirilmesinde denek grubunda epitelde reaktif değişiklikler izlenmekle birlikte yer yer normal mesane mukoza görünümü tespit edildi.
- 6- Supernatant verilmesini takiben 72 saat sonra verilen bakteri üreme sayılarında kontrol ve denek alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.7533$). Bu grubun histopatolojik incelemesinde mesane

mukozasının kontrol grubu ile benzer görünümde olduğu tespit edildi.

7- Kontrol alt grupları arasında hiçbir grupta bakteri üreme sayıları bakımından farklılık saptanmadı. Denek alt grupları arasında sadece Grup- 1 ve Grup- 3 arasında bakteri üreme sayıları bakımından belirgin farklılık bulundu.

8- *Escherichia coli* soluble virulans faktörlerin mesane mukus tabaksında tahribat yaptığı ve bu tahribatla infeksiyonlara duyarlılığın arttığı bakteri üreme sayılarıyla gösterildi. Bu etkinin temastan itibaren hemen ilk saatlerde başladığı ve mesanenin iyileşme sürecine girerek 72 saatte normale döndüğü bakteri üreme sayıları ve histopatolojik inceleme ile gösterildi.

ÖZET

Üriner sistem infeksiyonları patogenezinde konak savunmasıyla ilgili olarak mesane mukus tabakasının bakteriyel adherensi önlediği ve bu tabakanın asit veya toksik maddelerle tahrip edilmesi sonrası bakteriyel adherensin arttığı ve infeksiyon hızında artış olduğu bildirilmektedir. Üriner sistem infeksiyonlarında sık görülen bir patojen olan *E.coli*'nin soluble virulans faktörler ürettiği ve bu faktörlerin mesane mukus tabakasını bozarak infeksiyon hızında artışa yol açtığı öne sürülmektedir. Bu çalışmada *E.coli* soluble virulans faktörlerin mesane mukus tabakasında oluşturduğu bu etki ve mesane mukozasında gelişen iyileşme sürecinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma hayvan deneyi olarak planlanarak tavşanlarda gerçekleştirilmiştir. Soluble virulans faktörler insan steril idrarının *E.coli* ile infekte edilmesi sonrası bakterinin ayrıştırılmasıyla elde edildi. Çalışmada kontrol alt gruplarına üretral kateterizasyonla 10 ml steril idrar, denek alt gruplarına 10 ml steril filtre edilmiş bakteriyel supernatant verildi. Bu işlem sonrası 1 saat sonra, 24 saat sonra ve 72 saat sonra *E.coli* verilerek 48 saat sonra alınan idrar örneklerinden bakteri üreme sayıları kontrol edildi. Her gruptan 2' şer tavşan bakteri verilmeksizin laparotomi yapılarak, mesaneleri Hemotoksilen Eozin, PAS, musicarmine, alcian blue boyama ile histopatolojik incelemeye alındı.

Supernatant verilmesini takiben 1 saat sonra verilen bakteri üreme sayıları (CFU/ml) tüm gruplarda daha fazla olarak tespit edildi. Bu grubun histopatolojik incelemesinde mesane mukoza epitelinde yaygın reaktif değişiklikler, bazal membran kalınlaşması, inflamasyon tespit edildi. Supernatant verilmesini takiben 24 saat sonra verilen bakteri üreme sayılarında kontrol alt grubuna göre anlamlı farklılık bulundu. Bu grubun histopatolojik incelemesinde yer yer normal görünümlü mesane mukozası varlığı tespit edildi. Supernatant verilmesini takiben 72 saat sonra verilen bakteri üreme sayıları kontrol grubundan farklı bulunmadı. Bu grubun histopatolojik değerlendirilmesinde kontrol grubuyla benzer özelliklere sahip görünüm izlendi.

E.coli soluble virulans faktörleri mesane mukus tabakasında tahribat yapmakta ve infeksiyonlara duyarlılığı artırmaktadır. Çalışmamızda bu etkinin hemen ilk saatlerde başladığı ve mesane mukozasının iyileşme sürecini 72 saatte tamamladığını tespit ettik. Transizyonel hücrelerin kendilerini koruma mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla mesane hastalıklarının ve infeksiyonların tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilme olasılığı artacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Schaeffer AJ. Infections of the urinary tract. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds, Campbell's Urology. Seventh Edition, Vol 1 Chapt 15. Philadelphia: W.B Saunders, 1997: 533- 603.
- 2- Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infections: Economic considerations. Med Clin North Am 1991; 75: 495- 513.
- 3- Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nation-wide nosocomial infection rate: A new need for vital statistics. Am J Epidemiol 1985; 121:159- 167.
- 4- Kunin CM, Zacha E, Paquin AJ Jr. Urinary tract infection in school children: Prevalence of bacteriuria and associated urologic findings. N Engl J Med 1962; 266: 1287-1292.
- 5- Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA et al. Therapy vs no therapy for bacteriuria in elderly ambulatory nonhospitalized women. JAMA 1987; 257: 1067- 1071.
- 6- Mabeck CE. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in nonpregnant women. Postgrad Med J 1972; 48: 69- 75.
- 7- Freedman LR. Natural history of urinary tract infection in adults. Kidney Int 1975; 8 (5): 96- 100.
- 8- Hall LM, Duke B, Urwin G et al. Epidemiology of *Enterococcus faecalis* urinary tract infection in a teaching hospital in London, United Kingdom. J Clin Microbiol 1992; 30:1953-1957.

- 9- Latham RH, Running K, Stamm WE. Urinary tract infections in young adult women caused by *Staphylococcus saprophyticus*. JAMA 1983; 250: 3063- 3066.
- 10- Bartlett JG, Gorbach SL. Anaerobic bacteria in suppurative infections of the male genitourinary system. J Urol 1981; 125: 376- 378.
- 11- Brooker WJ, Aufderheide AC. Genitourinary tract infections due to atypical mycobacteria. J Urol 1980; 124: 242- 244.
- 12- Akata F. Kadınlarda alt üriner sistem infeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları Serisi 1999; 2 (3): 146- 153.
- 13- Kunin CM. Detection, prevention and management of urinary tract infections. Fourth edition, Chapt2. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987: 112- 119.
- 14- Jordan PA, Iravani A, Richard GA et al. Urinary tract infections caused by *Staphylococcus saprophyticus*. J Infect Dis 1980; 142: 510-515.
- 15- Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993; 329: 1328-1334.
- 16- Sheehan G, Harding GKM, Ronald AR. Advances in the treatment of urinary tract infection. Am J Med 1984; 76: 141- 147.
- 17- Raz R, Stamm WE. A controlled trial in intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. N Engl J Med 1993; 329: 753- 756.

- 18- Ronald AR. Optimal duration of treatment for kidney infection. *Ann Intern Med* 1987; 106: 467- 468.
- 19- Pfau A, Sacks T, Engelstein D. Recurrent urinary tract infection in premenopausal women: Prophylaxis based on an understanding of the pathogenesis. *J Urol* 1983; 129: 1153-1157.
- 20- Stapleton A, Latham RH, Johnson C et al. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized double-blind, placebo controlled trial. *JAMA* 1990; 264: 703- 706.
- 21- Mc Geachie J. Hemolysis by urinary *Escherichia coli*. *Am J Clin Pathol* 1966; 45: 22-26.
- 22- Cooke EM, Ewins SP. Properties of strains of *Escherichia coli* isolated from a variety of sources. *J Med Microbiol* 1975; 8: 107- 111.
- 23- Minshew BH. Association of hemolysin production, hemagglutination of human erythrocytes, and virulence for chicken embryos of extraintestinal *Escherichia coli* isolates. *Infect Immun* 1978; 20 (1): 50- 54.
- 24- Kaijser B, Hanson LA, Jodal U et al. Frequency of *E.coli* K antigens in urinary tract infections in children. *Lancet* 1977; 1: 663- 666.

- 25- De Ree JM, Schwillens P, van den Bosch JF. Monoclonal antibodies that recognize the P-fimbriae F7₁, F7₂, F9 and F11 from uropathogenic *E.coli*. Infect Immun 1985; 50: 900- 906.
- 26- Svanborg-Eden C, Hanson LA, Jodal U et al. Variable adherence to normal urinary tract epithelial cells of *Escherichia coli* strains associated with various forms of urinary tract infections. Lancet 1976; 2: 490- 492.
- 27- Kallenius G, Mollby R, Svenson SB et al. Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. Lancet 1981; 2: 1369- 1372.
- 28- Lomberg H, Hanson LA, Jacobsson B et al. Correlation of P blood group, vesicoureteral reflux, and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis. N Engl J Med 1983; 308: 1189- 1192.
- 29- Ljungh A, Wadstrom T. Fimbriation of *Escherichia coli* in urinary tract infections. Comparisons between bacteria in the urine and subcultured bacterial isolates. Curr Microbiol 1983; 8: 263- 267.
- 30- Ofek I, Mosek A, Sharon N. Mannose-specific adherence of *Escherichia coli* freshly excreted in the urine of patients with urinary tract infections and isolates subcultured from the infected urine. Infect Immun 1981; 34: 708- 711.
- 31- Fowler JE Jr, Stamey TA. Studies of intraoital colonization in women with recurrent urinary infections: The role of bacterial adherence. J Urol 1977; 117: 472- 476.

- 32- Schaeffer AJ, Radvany RM, Chmiel JS. Human leukocyte antigens in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1983; 148: 604- 605.
- 33- Reid G, Zorzitto ML, Bruce AW et al. Pathogenesis of urinary tract infection in the elderly: The role of bacterial adherence to uroepithelial cells. *Curr Microbiol* 1984; 11: 67- 69.
- 34- Parsons CL. A model for the function of glycosaminoglycans in the urinary tract. *World J Urol* 1994; 12: 38- 42.
- 35- Parsons CL, Greenspan C, Moore SW, Mulholland SG. Role of surface mucin in primary antibacterial defence of the bladder. *Urology* 1977; 9: 48- 52.
- 36- Hanno P, Levin RM, Monson FC et al. Diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 1990; 143: 278- 281.
- 37- Parsons CL. Prevention of urinary tract infection by the exogenous glycosaminoglycan sodium pentosanpolysulfate. *J Urol* 1982; 127: 167- 169.
- 38- Parsons CL, Pollen J, Anwar H, Stauffer C, Schmidt JD. Antibacterial activity of bladder surface mucin duplicated in the rabbit bladder by exogenous glycosaminoglycan(sodium pentosanpolysulfate). *Infect Immun* 1980; 27: 876- 881.
- 39- Uehling DT, Mizutani K, Balish E. Inhibitors of bacterial adherence to urothelium. *Invest Urol* 1980; 18: 40- 42.

- 40- Parsons CL, Stauffer C, Schmidt JD. Bladder surface glycosaminoglycans: an efficient mechanism of environmental adaptation. *Science* 1980; 208: 605- 607.
- 41- Gregor HP. Fixed-charge ultrafiltration membranes. In Selegny E, ed, *Charged gels and membranes*. Vol 1. D. Reidel: 1976: 235- 241.
- 42- Hurst RE, Jennings GC, Lorinez AE. Partition techniques for isolation and fractionation of urinary glycosaminoglycans. *Anal Biochem* 1977; 79: 502- 512.
- 43- Menter JM, Hurst RE, Nakamura N, West SS. Thermodynamics and cooperative parameters of acridine orange-heparin system. *Biopolymers* 1979; 35: 552- 558.
- 44- Lilly JD, Parsons CL. Bladder surface glycosaminoglycans: a human epithelial permeability barrier. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 493- 496.
- 45- Parsons CL, Boychuk D, Jones S, Hurst R, Callahan H. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *J Urol* 1990; 143: 139- 142
- 46- Parsons CL, Stauffer C, Schmidt JD. Impairment of antibacterial effect bladder surface mucin by protamine sulfate. *J Infect Dis* 1981; 144: 180.
- 47- Parsons CL, Stauffer CW, Schmidt JD. Reversible inactivation of bladder surface glycosaminoglycan antibacterial activity by protamine sulfate. *Infect Immun* 1988; 56: 1341- 1343.

- 48- Callahan HJ, Shupp Byrne D, Fritz RW, Mulholland SG. Urinary bladder glycoprotein of the rabbit: extraction, biochemical and immunological studies. *Immun Invest* 1985; 14: 41- 55.
- 49- Grasso M, Callahan HJ, Matzura D, Mulholland SG. Antigenic similarities among rodent urinary tract glycoproteins. *J Urol* 1987; 137: 1030- 1033.
- 50- Stefanelli J, Callahan HJ, Shupp Byrne D, Mulholland SG. Antisera to a rabbit urinary tract antigen also react with human bladder and kidney tissue. *J Urol* 1990; 143: 414- 417.
- 51- Sikri KL, Foster CL, Mac Hugh N, Marshal RD. Localization of Tamm-Horsfall glycoprotein in the human kidney using immunofluoresence and immunelectron microscopical techniques. *J Anat* 1981; 132: 597- 605.
- 52- Orskow I, Farencz A, Orskow F. Tamm-Horsfall protein or Uromucoid is the normal urinary slime that traps type-1 fimbriated *Escherichia coli*. *Lancet* 1980; 1: 887.
- 53- Reinhart HH, Obedeanu N, Sobel JD. Quantitation of Tamm-Horsfall protein binding to uropathogenic *Escherichia coli* and lectins. *J Infect Dis* 1990; 162: 1335- 1340.
- 54- Moldwin RM, Shupp Byrne D, Harrison GS, Callahan HJ, Mulholland SG. Interaction of urinary Tamm-Horsfall protein and a component of urothelial surface mucin (GP1) in urinary tract infections. *J Urol* 1991; 145: 233A.

- 55- Shupp Byrne D, Nord RG, Callahan HJ, Mulholland SG. Interaction of urinary tract glycoprotein (GP1) with enteric bacteria. J Urol 1989; 141: 250A.
- 56- Weisman K, Callahan HJ, Cooper HS, Fritz RW, Mulholland SG. Decrease in rabbit bladder mucosal glycoprotein after oophorectomy. J Urol 1984; 132: 380- 383.
- 57- Shupp Byrne D, Phee MM, Mulholland M, Mc Cue P, Callahan HJ, Mulholland SG. Urinary tract glycoprotein: distribution and antigenic specificity. World J Urol 1994; 12: 21- 26.
- 58- Peach RJ, Cay WA, Ellingsen PJ, Mc Given AR. Ultrastructural localization of Tamm-Horsfall protein in human kidney using immuno-gold electron microscopy. Histochem J 1988; 20: 156- 164.
- 59- Hawthorn LA, Bruce AW, Reid G. Ability of uropathogens to bind Tamm-Horsfall protein coated renal tubular cells. Urol Res 1991; 19: 301- 304.
- 60- Parsons CL, Stein PC, Bidair M, Lebow D. Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis. Neurourol Urodyn 1994; 13: 515- 520.
- 61- Mostafavi M, Stein PC, Parsons CL. Production of soluble virulence factor by *Escherichia coli*. J Urol 1995; 153: 1441- 1443.

- 62- Cook HC. Carbohydrates. In Bancroft JD, Stevens A, eds, Theory and Practice of Histological Techniques. Third edition. Newyork: Churchill Livingstone, 1990: 177- 213.
- 63- Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and therapy. Ann Int Med 1989; 111: 906- 909.
- 64- Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1989; 110: 138- 150.
- 65- Svanborg-Eden C, de Man P. Bacterial virulence in urinary tract infection. Infect Dis Clin N Amer 1987; 1: 731- 734.
- 66- Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 80- 128.
- 67- Parsons CL, Greenspan C, Mulholland SG. The primary antibacterial defense mechanism of the bladder. Invest Urol 1975; 13: 72- 78.
- 68- Parsons CL, Mulholland SG, Anwar H. Antibacterial activity of bladder surface mucin duplicated by exogenous glycosaminoglycan (heparin). Infect Immun 1979; 24: 552-557.
- 69- Parsons CL, Stauffer C, Mulholland SG, Griffith DP. Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. J Urol 1984; 132: 365- 366.
- 70- Tay H, Parsons CL, Stein PC. Electrophysiologic monitoring of the effects soluble virulence factors produced by *Escherichia coli* infection in urine. Urology 1996; 48: 389- 392.

- 71- Balish MJ, Jensen J, Uehling DT. Bladder mucin: a scanning electron microscopy study in experimental cystitis. J Urol 1982; 128: 1060- 1063.
- 72- Shupp Byrne D, Das A, Sedor J et al. Effect of intravesical capcaicin and vehicle on bladder integrity in control and spinal cord injured rats. J Urol 1998; 159: 1074- 1078.
- 73- Shupp Byrne D, Sedor JF, Estojak J et al. The urinary glycoprotein GP51 as a clinical marker for interstitial cystitis. J Urol 1999; 161: 1786- 1790.
- 74- Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in non-bacterial cystitis (interstitial cystitis). J Urol 1991; 145: 732- 735.
- 75- Swaminath A, Parsons CL, Stein P, Monga M. Sperm immobilization by a soluble *Escherichia coli* virulence factor. J Urol 1998; 159 (5) suppl: 1027A.
- 76- Gill WG, Jones KW, Ruggiero KJ. Protective effects of heparin and other sulfated glycosaminoglycans on crystal adhesion to injured urothelium. J Urol 1982; 127: 152- 154.