

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DESMOPRESSİN' İN  
İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ  
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Dilek GÜNEŞ**

129660

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Salih KAVUKÇU**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**İzmir – 2003**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim, tez konumun seçilmesi ve çalışmalarımın yürütülmesinde destek ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Salih KAVUKÇU' ya; eğitimim süresince yetişmemde emeği olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan ÖZKAN ve tüm öğretim üyelerine; tezimin laboratuvar aşamasında katkı ve özverili yardımlarından dolayı Deney Hayvanları Laboratuvarı öğretim üyesi Doç. Dr. Osman YILMAZ' a, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sülen SARIOĞLU' na, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hüseyin BASKIN, araştırma görevlisi Dr. Meltem UÇAR ve diğer araştırma görevlilerine, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Murat ÖRMEN ve araştırma görevlisi Dr. Gültekin TAŞ' a; çalışma verilerinin istatistiksel değerlendirmelerinin yapılması aşamasında katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Gazanfer AKSAKOĞLU ve araştırma görevlisi Dr. Canan KAYNAK' a, Ege Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Fakültesi öğretim üyesi Uzm. Dr. Timur KÖSE' ye; Desmopressin' in temin edilmesini sağlayan ER-KİM İlaç San. ve Tic. A.Ş.' e ; katkılarından dolayı Bristol-Myers Squibb İlaç Firması' na teşekkürlerimi sunar, eğitim sürecimin her döneminde bana güç ve destek veren aileme, asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Dilek GÜNEŞ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi

İzmir 2003

## İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
İçindekiler.....	I - IV
Tablolar dizini .....	V - VI
Şekiller Dizini.....	VII
Resimler Dizini.....	VIII
Grafikler Dizini .....	IX
Kısaltmalar.....	X - XI
Özet.....	1-2
Summary.....	3-4
1. Giriş ve Amaç.....	5-6
1.1 Giriş.....	5-6
1.2 Amaç.....	6
2. Genel Bilgiler .....	7 - 41
2.1 Mesane fonksiyonlarının fizyolojisi.....	7 - 9
2.2 Mesane kontrolünün kazanılması.....	9
2.3 Enürezis noktüma.....	9 - 22
2.3.1 Enürezis noktüma.....	9 - 11
2.3.2 Antidiüretik hormon (ADH) ve noktümal poliüri .....	11 - 18
2.3.2.1. Arjinin vazopressin (AVP) yapısı ve sentezi: .....	12
2.3.2.2. Arjinin vazopressin (AVP) salınımı.....	13
2.3.2.3. Arjinin vazopressin (AVP) metabolizması:.....	14
2.3.2.4. Arjinin vazopressin (AVP) reseptörleri ve AVP' nin böbrek üzerindeki etkileri:.....	14 - 17
- <i>V<sub>1</sub> tipi AVP reseptörleri</i> .....	14
- <i>V<sub>2</sub> tipi AVP reseptörleri</i> .....	15
- Böbrekteki akuaporinler.....	15 - 17
2.3.2.5. Arjinin vazopressin' in diğer böbrek dışı etkileri:.....	17
2.3.2.6. Antidiüretik hormon (ADH) ve noktümal poliüri ilişkisi.....	17 - 18
2.3.3 Noktümal enürezisli hastanın değerlendirilmesi.....	18 - 19
2.3.4. Noktümal enüreziste tedavi yaklaşımları.....	19 - 22
2.4. Çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonları.....	23 - 41
2.4.1. İdrar yolu enfeksiyonlarının tanımı ve sınıflaması.....	23 - 24
2.4.2. Epidemiyoloji.....	24 - 25
2.4.3. Etkenler.....	25 - 26

	<u>SAYFA NO</u>
2.4.4. İdrar yolu enfeksiyonlarının patogenezi.....	27 - 32
2.4.4.1. Bakteriyel virulans faktörleri.....	27 - 29
2.4.4.2. Konak ile ilişkili faktörler.....	29 - 32
2.4.5. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında klinik ve değerlendirme.....	32 - 33
2.4.6. Laboratuvar değerlendirme.....	33 - 35
2.4.7. Tedavi.....	35 - 37
2.4.8. İdrar yolu enfeksiyonlarını önleyici antibiyotik tedavisi.....	37 - 38
2.4.9. İzlem ve görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme.....	38 - 40
2.4.10 Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında Amerikan Pediatri Akademisi Önerileri).....	41
2.5 Çalışmanın hipotezi.....	41
3. Gereç ve Yöntem .....	42 - 53
3.1. Deney hayvanları .....	42
3.2. Yirmidört saatlik idrarların toplanması ve hacim, dansite değerlendirmeleri.....	43
3.3. İdrar analizleri ve idrar kültürleri.....	44
3.4. Sıçanlara anestezi uygulanması.....	44
3.5. Escherichia coli (E. Coli) solüsyonu.....	44
3.6. Piyelonefrit ve sistit modellerinin oluşturulması.....	44 - 46
3.7. Desmopressin asetat (1-deamino-8-D-arginine-vasopressin: DDAVP).....	46
3.8. İntramusküler serum fizyolojik veya DDAVP uygulaması.....	47
3.9. Sıçanlardan kan örneklerinin alınması.....	47
3.10. Sıçanların serum kreatinin düzeylerinin ölçülmesi.....	47
3.11. Grupların oluşturulması ve çalışmanın yürütülmesi.....	47 - 50
3.12. Sıçanların feda edilmesi, böbrek ve mesane dokularının çıkarılması.....	50
3.13. Histopatolojik inceleme.....	50 - 53
3.14. İstatistiksel değerlendirme.....	53
4. Bulgular .....	54 - 89
4.1. Grupların 24 saatlik idrar volümlerinin karşılaştırılması.....	54 - 60
4.1.1. Günlere göre grupların ortalama idrar volümlerinin karşılaştırılması.....	57 - 58
4.1.2. İlk hafta izlem süresince grup içinde günlere göre 24 saatlik ortalama idrar volümlerinin seyrinin değerlendirilmesi.....	58 - 59
4.1.3. Dört haftalık izlem süresince grup içinde günlere göre 24 saatlik ortalama idrar volümlerinin seyrinin değerlendirilmesi.....	59 - 60
4.2. Grupların idrar dansitelerinin karşılaştırılması.....	60 - 65
4.2.1. Günlere göre grupların ortalama idrar dansitelerinin karşılaştırılması.....	62 - 63

**SAYFA NO**

4.2.2. İlk hafta izlem süresince grup içinde günlere göre ortalama idrar dansitelerinin seyri değerlendirilmesi.....	64
4.2.3. Dört haftalık izlem süresince grup içinde günlere göre ortalama idrar dansitelerinin seyri değerlendirilmesi.....	65
4.3. Desmopressin uygulanan grupların idrar volüm ve dansitelerinin ilişkisi.....	66
4.4. İdrar analiz şeritleri ile idrarda lökosit esteraz pozitifliğinin değerlendirilmesi....	66 - 68
4.4.1. İdrar analiz şeritleri ile lökosit esteraz pozitifliği ve negatifliğinin gruplar arasında karşılaştırılması. ....	68
4.5. İdrar mikroskopisinde idrarda bakteri varlığının değerlendirilmesi.....	68 - 70
4.5.1. İdrar mikroskopisinde bakteri varlığının gruplar arasında karşılaştırılması.....	70
4.6. Sıçan gruplarının idrar kültürlerinde <i>Escherichia coli</i> üremesinin değerlendirilmesi.....	70-78
4.6.1. Günlere göre grupların idrar kültürlerinde ortalama <i>E. coli</i> üreme sonuçlarının karşılaştırılması .....	73-74
4.6.2. İlk hafta izlem süresince grup içinde günlere göre idrar kültürlerinde <i>E. coli</i> üremesini (cfu/mL) seyri değerlendirilmesi.....	74
4.6.3. Dört haftalık izlem süresince grup içinde günlere göre idrar idrar kültürlerinde <i>E. coli</i> üremesini (cfu/mL) seyri değerlendirilmesi.....	74 - 75
4.7. Grupların idrar kültürlerindeki <i>E. coli</i> üreme sonuçları ile idrar volüm ve dansite değerlerinin ilişkisinin günlere göre değerlendirilme.....	76 - 78
4.7.1. Piyelonefrit gruplarının izleminde idrar volüm ve dansite değerlerinin idrar kültüründe <i>E. coli</i> üreme sonuçları ile ilişkisi.....	76
4.7.2. Sistit gruplarının izleminde idrar volüm ve dansite değerlerinin idrar kültüründe <i>E. coli</i> üreme sonuçları ile ilişkisi.....	76
4.8. Sıçan gruplarının serum kreatinin değerleri .....	79 - 82
4.8.1. Sıçan gruplarının 7. gün ortalama serum kreatinin değerlerinin karşılaştırılması.....	81
4.8.2. Dört haftalık sıçan gruplarının 7. ve 28. gün ortalama serum kreatinin değerlerinin karşılaştırılması.....	81 - 82
4.9. Grupların histopatolojik sonuçlarının değerlendirilmesi.....	82 - 91
4.9.1. Histopatolojik skorların SF ve DDAVP uygulanan gruplar arasında karşılaştırılması.....	82
4.9.2. Histopatolojik skorların bir ve dört haftalık gruplar arasında karşılaştırılması.....	84
4.9.3. Histopatolojik skorların piyelonefrit ve sistit grupları arasında karşılaştırılması.....	84-85

**Sayfa No**

4.9.4. Histopatolojik değerlendirmeler ile ascendan piyelonefrit saptanan sıçanlar.....	85
4.9.5. Böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları ile idrar volüm, "dipstick testi ile idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültür sonuçları ve serum kreatinin değerlerinin ilişkisinin değerlendirilmesi.....	86 -88
5. Tartışma .....	92-106
5.1. Sıçan gruplarında desmopressin etkinliğinin 24 saatlik idrar volüm ve idrar dansite sonuçlarının değerlendirilmesi.....	94-101
5.1.1.Piyelonefrit gruplarının değerlendirilmesi.....	95-97
5.1.2.Sistit gruplarının değerlendirilmesi.....	98-101
5.2. Grupların idrarda lökosit esteraz pozitifliği, bakteri varlığı ve idrar kültürü sonuçlarının değerlendirilmesi.....	102-103
5.3. Grupların serum kreatinin verilerinin değerlendirilmesi.....	104
5.4. Grupların histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi.....	104-106
6. Sonuçlar .....	107-109
7. Kaynaklar .....	110-118

## TABLolar DİZİNİ

<b><u>NO</u></b>	<b><u>BASLIK</u></b>	<b><u>SAYFA NO</u></b>
1	Komplike olan ve olmayan noktümal enürezisin değerlendirilmesi.....	19
2	İdrar yolu enfeksiyonlarının tanı kriterleri.....	23
3	İdrar yolu enfeksiyonlarında etken patojenler .....	26
4	İdrar yolu enfeksiyonu, renal skar, hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığı gelişmesini etkileyen faktörler .....	27
5	Akut piyelonefrit patogenezi.....	33
6	İdrar yolu enfeksiyonu olan 13 yaşından küçük çocukların tanı ve tedavi algoritması.....	34
7	İdrar yolu enfeksiyonlarının hastane dışında ağızdan tedavisi.....	36
8	İdrar yolu enfeksiyonlarının parenteral tedavisi.....	37
9	İdrar yolu enfeksiyonlarının önleyici tedavisi.....	38
10	İdrar yolu enfeksiyonu olan çocukların radyolojik değerlendirmelerinde izlenecek yol.....	40
11	Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında APA Önerileri.....	41
12	Çalışmadaki sıçan gruplarının özellikleri.....	49
13	İlk hafta verilerin değerlendirilmesinde sıçan grupların birleştirilmesi.....	54
14	Sıçan gruplarının günlere göre 24 saatlik ortalama idrar volümleri.....	55
15	Sıçan gruplarının günlere göre ortalama idrar dansiteleri.....	61
16	Desmopressin uygulanan grupların idrar volüm ve dansitelerinin ilişkisi.....	66
17	Sıçan gruplarının "dipstick" testi ile idrarda lökosit esteraz pozitifliği .....	67
18	İdrar mikroskopisinde idrarda bakteri varlığının değerlendirilme sonuçları.....	69
19	Sıçan gruplarının günlere göre idrar kültürlerinde ortalama <i>E. coli</i> üreme sonuçları.....	71

<b><u>NO</u></b>	<b><u>BASLIK</u></b>	<b><u>SAYFA NO</u></b>
20	Piyelonefrit gruplarının izleminde idrar volüm ve dansite değerlerinin idrar kültüründe <i>E. coli</i> üreme sonuçları ile ilişkisi .....	77
21	Sistit gruplarının izleminde idrar volüm ve dansite değerlerinin idrar kültüründe <i>E. coli</i> üreme sonuçları ile ilişkisi .....	78
22	Sıçan gruplarının yedinci gün ortalama serum kreatinin değerleri.....	79
23	Dört haftalık sıçan gruplarının 7 ve 28. gün ortalama serum kreatinin değerleri....	79
24	Sıçanların ortalama sağ ve sol böbrek,mesane ağırlıkları; böbrek inflamasyon ve fibrozis, mesane inflamasyon skorları.....	83
25	Sistit gruplarında olup piyelonefrit saptanan sıçanların histopatolojik skorları .....	85
26	Piyelonefrit gruplarının böbrek inflamasyon, fibrozis ve mesane inflamasyon skorları ile idrar volüm, dansite, idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültür sonuçları, serum kreatinin ilişkisi.....	87
27	Sistit gruplarının böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları ile idrar volüm, dansite, idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültür sonuçları ve serum kreatinin ilişkisi.....	88
28	Sıçan grupları.....	94



**ŞEKİLLER DİZİNİ**

<b><u>NO</u></b>	<b><u>BASLIK</u></b>	<b><u>SAYFA NO</u></b>
1	Mesaneinin innervasyonu.....	8
2	İşeme mekanizması.....	8
3	Arjinin vazopressin yapısı.....	12
4	Preproressosfin yapısı.....	12
5	V <sub>1</sub> tipi AVP reseptörlerinin hücre içi etki mekanizması.....	14
6	Arjinin vazopressin (AVP)'in böbrek toplayıcı tübül hücrelerinde V <sub>2</sub> tipi reseptör aracılığı etki mekanizması .....	15
7	Akuaporinlerin hücre membranında yerleşimi.....	16
8	Akuaporinlerin böbrekte nefron ve toplayıcı kanallardaki yerleşimi.....	17
9	Gram negatif bakterilerin antijenik yapısı.....	29
10	Işık mikroskopisi ile böbrek kesitinin incelenen 15 alanın şematik görünümü.....	51
11	Herbir mikroskopik alanın değerlendirilmesinde semikantitatif alan değerlendirme şeması.....	52

## RESİMLER DİZİNİ

<b><u>NO</u></b>	<b><u>BASLIK</u></b>	<b><u>SAYFA NO</u></b>
1	Bir sıçan grubunun kafeste görünümü.....	42
2	Bir sıçan grubunun kafeste görünümü.....	42
3	Bir sıçan grubunun metabolizma kafeslerindeki görünümü.....	43
4	Bir sıçanın metabolizma kafesindeki görünümü.....	43
5	Bir sıçanın metabolizma kafesindeki görünümü.....	43
6	Bir sıçanın karn ön duvan vertikal abdominal insizyon ile açıldığında böbrek ve mesanenin görünümü.....	45
7	Bir sıçanın sağ böbreğine kaudalden kraniyale doğru bakteri ( <i>Escherichia coli</i> ) solüsyonu injeksiyonu.....	45
8	Bir sıçanın mesanesine üretral kateterizasyon ile bakteri ( <i>Escherichia coli</i> ) solüsyonu verilmesi.....	46
9	EMB (Eosine Methylene Blue) Agarda $10^5$ cfu/mL <i>E. coli</i> üremesi.....	75
10	"Hematoxylin & Eosin" (H&E) ile boyanmış böbrek kesiti inceleme alanı.....	89
11	"Hematoxylin & Eosin" (H&E) ile boyanmış böbrek kesiti inceleme alanı.....	89
12	"Hematoxylin & Eosin" (H&E) ile boyanmış böbrek kesiti inceleme alanı.....	90
13	Modifiye "Masson's Trichrom" (mMT) ile boyanmış böbrek kesiti inceleme alanı...	90
14	"Hematoxylin & Eosin" (H&E) ile boyanmış mesane kesiti inceleme alanı.....	91
15	"Hematoxylin & Eosin" (H&E) ile boyanmış mesane kesiti inceleme alanı.....	91

**GRAFİKLER DİZİNİ**

<b><u>NO</u></b>	<b><u>BAŞLIK</u></b>	<b><u>SAYFA NO</u></b>
1	Sıçan gruplarının ilk hafta izleminde günlere göre 24 saatlik ortalama idrar volümleri).....	56
2	Dört hafta izlenen sıçan gruplarının çalışma süresince günlere göre 24 saatlik ortalama idrar volümleri.....	56
3	Sıçan gruplarının ilk hafta izleminde günlere göre ortalama idrar dansiteleri....	60
4	Dört hafta izlenen sıçan gruplarının çalışma süresince günlere göre ortalama idrar dansiteleri.....	62
5	Sıçan gruplarının ilk hafta izleminde günlere göre idrar kültürlerinde ortalama <i>E. coli</i> üremeleri (cfu/mL).....	72
6	Dört hafta izlenen sıçan gruplarının çalışma süresince günlere göre idrar kültürlerinde ortalama <i>E. coli</i> üremeleri (cfu/mL).....	72
7	Grupların 7. gün ortalama serum kreatinin değerleri.....	80
8	Dört hafta izlenen grupların 7. ve 28. gün ortalama serum kreatinin değerleri.....	80

**KISALTMALAR**

$\alpha$  : Alfa adrenerjik reseptör

aa : Aminoasit

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

ADH : Antidiüretik hormon İYE : İdrar yolu enfeksiyonu

APA : Amerikan Pediatri Akademisi

AQP : Akuaporin (aquaporin)

ASB: Aseptomatik bakteriüri

AVP: Arjinin vazopressin (arginine-vasopressin)

$\beta$  : Beta adrenerjik reseptör

BUN: Kan üre nitrojeni

$Ca^{2+}$  : Kalsiyum iyonu

$Ca^{2+}$  BP : Kalsiyum bağlayan protein (calcium binding protein)

cAMP: Siklik adenzin monofosfat

cfu: Besi yerinde üreyen bakteri koloni sayısı

CRF : Kortikotropin salıcı faktör (corticotropin releasing factor)

Cys : Sistein (cysteine)

DDAVP: Desmopressin asetat (desmopressin acetate)(1-deamino-8-D-arginine-vasopressin)

DE : Diümal enürezis

DMSA : Dimerkaptosüksinik asit

DTPA: Dietilentriaminpentaasetat

E. coli : Escherichia coli

EMB : "Eosine Methylene Blue"

FDA : Food and Drug Administration

GAG : Glikozaminoglikan

H&E: "Hematoxylin & Eosin" boyası

HIV : İnsan immün yetmezlik virusu (Human immunodeficiency virus)

IgA: İmmünglobulin A

IVP: İntravenöz piyelografi

L: Lumbar

LPS : Lipopolisakkarit

$\mu$ g : Mikrogram

M: Muskarinik reseptör (asetilkolin reseptörü)

MAG 3: Merkaptasetiltriglisin

mMT: modifiye "Masson's Trichrome" boyası

MNE : Monoseptomatik (komplike olmayan) noktümal enürezis

MSS: Merkezi sinir sistemi

**NE :** Noktūmal enūrezis  
**NF II :** Nōrofizin II (neurophysin II)  
**NTS :** Nūkleus traktus solitarius  
**OVLT :** Lamina terminalis'in "organum vasculosum" u  
**PMNL :** Polimorf nūveli lōkosit  
**PNE :** Polisemptomatik (komplike) enūrezis  
**PVN :** Paraventrikūler nūkleus  
**RNC :** Radyonūklid sistogram  
**S:** Sakral  
**S :** Standart sapma  
**SF:** Serum fiziolojik  
**SFO :** Subfornikal organ  
**SON :** Supraoptik nukleus  
**T:** Torakal  
**TMP-SMX:** Trimetoprim sūlfametoksazol  
**USG :** Ultrasonografi  
**VCUG :** Voiding sistoūretrografi  
**VUR:** Vezikoūreteral reflū  
**vWF :** von Willebrand faktör

## ÖZET

**Amaç:** Sıçanlarda oluşturulmuş piyelonefrit ve sistit modellerinde, antidiüretik dozda, ekzojen, parenteral desmopressin asetat (DDAVP) uygulanmasının idrar yolu enfeksiyonları üzerindeki etkisinin mikrobiyolojik, histopatolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi.

**Gereçler ve Yöntem:** Wistar türü yedinci jenerasyon (F7 band), 56 adet erkek sıçanın oluşturduğu sekiz grup çalışmaya alındı. Başlangıçta tüm sıçanların idrar analizleri yapıldı, idrar kültürleri alındı ve 24 saatlik idrarları toplanıp hacim ve dansiteleri ölçüldü. Başlangıç idrar kültürlerinde *Escherichia coli* (*E. coli*) üremesi olmayan sıçanlar çalışmaya alındı. Yirmisekiz sıçanın her iki böbreğine 0.1mL ( $10^{10}$ /mL) *E. coli* solüsyonu injekte edildi; diğer 28 sıçanın da mesanelerine yine aynı bakteri solüsyonundan 0.3 mL üretral kateterizasyon ile verildi. Bakteri solüsyonu verildikten 24 saat sonra alınan idrar kültürlerinde etken patojen *E. coli* üreyen sıçanlardan, her birinde 7 sıçan bulunacak şekilde 8 grup oluşturuldu. Grup I, II, III, IV piyelonefrit; Grup V, VI, VII, VIII sistit grupları idi. İdrar kültürlerinde *E. coli* üremesi olduğu görüldükten sonra, Grup II, IV, VI, VIII deki sıçanlara intramusküler DDAVP (2 µg/doz/gün), Grup I, III, V, VII' deki sıçanlara intramusküler serum fizyolojik (SF, %0.9 NaCl, 0.5 mL/doz/gün) yedi gün boyunca uygulandı. Desmopressin veya SF injeksiyonununun 1, 3, 5 ve 7. günlerinde tüm sıçanların idrar analizleri yapıldı, idrar kültürleri alındı ve 24 saatlik idrarları toplanıp hacim ve dansiteleri ölçüldü. Ek olarak Grup III, IV, VII, VIII' deki sıçanların 14, 21 ve 28. günlerde de aynı şekilde değerlendirmeleri yapıldı. Desmopressin veya SF injeksiyonlarınınun 7. gününde tüm sıçanlardan, 28. gününde Grup III, IV, VII, VIII' deki sıçanlardan kan örnekleri alınıp serum kreatinin düzeylerine bakıldı. Grup I, II, V, VI' daki sıçanlar bakteri inokülasyonundan 1 hafta sonra, grup III, IV, VII, VIII' deki sıçanlar bakteri inokülasyonundan 4 hafta sonra feda edildi. Her iki böbrek ve mesane histopatolojik olarak değerlendirildi; inflamasyon ve fibrozis açısından subjektif skorlama yapıldı.

**Bulgular:** Piyelonefrit grubu sıçanlarda ilk hafta DDAVP uygulaması süresince, 24 saatlik idrar volümü DDAVP veya SF uygulanan gruplar arasında farklı bulunmadı. İlk hafta izlemi süresince DDAVP uygulanan sistit gruplarınınun 24 saatlik idrar volümleri, SF uygulanan sistit gruplarından ve DDAVP uygulanan piyelonefrit gruplarından düşük bulundu; DDAVP uygulaması 7. günde kesildikten sonra ise gruplar arasında

farklılık izlenmedi. Grupların idrar dansite sonuçları çelişkili ve literatür ile uyumsuz değerlendirildi. Sistit ve piyelonefrit gruplarının idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar mikroskopisinde bakteri varlığı ve idrar kültürlerindeki günlük *E. coli* üremesi koloni sayımları (cfu/mL), DDAVP veya SF uygulanan gruplar arasında farklı bulunmadı. Çalışmanın 7. ve 28. günlerindeki serum kreatinin düzeyleri tüm sıçan gruplarında normal sınırlarda bulundu. Gerek bir haftalık, gerekse dört haftalık piyelonefrit gruplarının böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları DDAVP ve SF uygulanan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Benzer şekilde gerek bir haftalık, gerekse dört haftalık sistit gruplarının histopatolojik skorları DDAVP ve SF uygulanan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Hiçbir sıçanda mesanede fibrozis saptanmadı. Piyelonefrit veya sistit gruplarının hiçbirinde histopatolojik skorların günlük idrar volümü, idrarda "dipstick" testi ile lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi koloni sayımları, serum kreatinin değerleri ile anlamlı korelasyon göstermediği saptandı.

**Sonuçlar:** Sıçanlarda *E. coli*'nin P-pililli suşu kullanılarak oluşturulmuş deneysel piyelonefrit ve sistit modellerinde, İYE varlığında günlük 2µg sabit dozda DDAVP uygulamasının serum kreatinin değerlerini normal sınırların üzerine yükseltecek şekilde böbrek fonksiyon bozukluğu oluşturmadığı; idrar kültürlerindeki bakteri üreme sonuçlarını etkilemediği; böbrekteki ve mesanedeki inflamasyonu, fibrozisi etkilemediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, İYE varlığında antidiüretik dozda DDAVP uygulamasının böbrek veya mesanedeki enfeksiyon sürecini, böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek üzere bakılan serum kreatinin düzeylerini ve böbreklerdeki histopatolojik zedelenmeyi olumsuz yönde etkilemediği gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Desmopressin asetat, piyelonefrit, sistit, sıçan

## SUMMARY

**Objective:** To evaluate the effects of exogenously administered antidiuretic doses of desmopressin acetate (DDAVP) on urinary tract infections in rats by biochemical, microbiologic and histopathologic parameters.

**Materials and methods:** Eight different groups of 56 Wistar rats were studied. At the beginning, the urine analysis and bacterial urine cultures were performed with mid-stream void urine samples; urinary volume and density were assessed with 24-hour urine collection for all rats. After urine cultures resulted negative at the beginning of the study, 0.1 mL of solution containing *Escherichia coli* (*E. coli*) ( $10^{10}$ /mL) was injected into both two kidneys of 28 Wistar rats and another 28 Wistar rats underwent urethral catheterization and intravesical instillation of 0.3 mL of the same bacterial solution. When the urine cultures obtained one day after bacterial inoculation resulted positive for *E. Coli*, 8 equal groups, each containing 7 rats were formed. Group I, II, III, IV had pyelonephritis, and Group V, VI, VII, VIII had cystitis. In Group II, IV, VI, VIII DDAVP (2 µg/dose daily) was injected intramuscularly for 7 days, starting at one day after bacterial inoculation; in Group I, III, V, VII saline solution (0.9% NaCl 0.5 ml daily) was injected intramuscularly for 7 days, starting at one day after bacterial inoculation. The urine analysis and bacterial urine cultures were performed with mid-stream void urine samples; urinary volume and density were assessed with 24-hour urine collection for all rats at 1<sup>st</sup>, 3<sup>th</sup>, 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> days of DDAVP or saline injection; additionally in Group III, IV, VII, VIII these studies were performed at 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup> and 28<sup>th</sup> days. Blood samples of all rats were obtained to determine serum creatinine levels at 7<sup>th</sup> days of saline or DDAVP injection, additionally blood samples of rats that in Group III, IV, VII, VIII were obtained at 28<sup>th</sup> days of saline or DDAVP injection. Rats in Group I, II, V, VI were sacrificed 8 days after bacterial inoculation and rats in Group III, IV, VII, VIII were sacrificed 29 days after bacterial inoculation, and both kidneys and urinary bladder were examined histopathologically for inflammation and fibrosis, and were graded subjectively.

**Results:** There was no significant difference in mean daily urine volumes between DDAVP and saline injected pyelonephritis groups, during the first week of the study. In DDAVP injected cystitis groups, mean daily urine volumes were lower than saline injected cystitis groups and DDAVP injected pyelonephritis groups, during the first



week of the study; differences between these groups disappeared after DDAVP administration was stopped at 7<sup>th</sup> day of the study. The urine density results of rats were found contradictory and inconsistent with the current medical reports. The positive results of urine leukocyte esterase assessment with dipstick test, the presence of bacteria in urine with microscopic urine examination and the daily urine culture results for *E. coli* based on colony forming unit per milliliter (cfu/mL) were found similar between DDAVP or saline injected rats in cystitis groups and pyelonephritis groups. The serum creatinine levels were found in normal ranges for all rats at 7<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> day of the study. Neither renal inflammation and fibrosis scores nor urinary bladder inflammation scores were found different at the end of the first week and at the end of the 4<sup>th</sup> week of the study, between DDAVP or saline injected rats in pyelonephritis groups. Similarly neither renal inflammation and fibrosis scores nor urinary bladder inflammation scores were found different at the end of the first week and at the end of the 4<sup>th</sup> week of the study, between DDAVP or saline injected rats in cystitis groups. No fibrosis was found in any of the urinary bladder histopathologic examination. The histopathologic scores showed no correlation with the daily urine volume, the positive test results for urine leukocyte esterase with dipstick test, the urine culture results for *E. coli* based on colony forming unit per milliliter or serum creatinine levels in both the pyelonephritis and cystitis groups.

**Conclusion:** In this study it was shown that daily 2 µg fixed dose of DDAVP administration to rats that had pyelonephritis or cystitis performed with using *E. coli*, did not increase serum creatinine levels above normal ranges; had no effect on daily urine culture results for bacterial growth based on colony forming unit per milliliter and had no effect on renal, urinary bladder inflammation and fibrosis process. Furthermore, we showed that under preexisting urinary tract infection, the antidiuretic doses of DDAVP administration had no adverse affect in either the infection process in the kidneys and urinary bladder or the serum creatinine level which was assessed for the evaluation of renal functions, and the renal histopathologic injury.

**Keywords:** Desmopressin acetate, pyelonephritis, cystitis, rat

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

### 1.1 GİRİŞ

Enürezis, idrar yolu enfeksiyonları (İYE) ve işeme bozuklukları çocukluk çağında sık karşılaşılan problemler olup; etiyoloji, tanı ve tedavi yaklaşımları açısından bağlantıları vardır. Enüretik çocuklarda bakteriüri insidansı yüksektir ve varlığı araştırılmalıdır (1). Okul çağındaki kız çocuklarında bakteriüri enüretik olanlarda %5.6, enüretik olmayanlarda %1.5 sıklıkta bulunmaktadır (2,3).

*Noktürnal enürezis (NE)* mesane kontrolünün beklendiği yaşta (en geç 4 - 5 yaş) gece, uykuda irade dışı idrar kaçırma olarak tanımlanır. %75-80'i primer, %20-25'i sekonderdir. Enürezis noktürna 5 yaşındaki çocuklarda %15-20 oranında bildirilmektedir ve hastaların %60' ı erkektir. Aile öyküsü önemli olup olguların %50-70' inde pozitifdir. (1-9)

Primer noktürnal enürezis patogeneğinde pek çok faktör rol oynamaktadır. Bunlar: işeme refleksinin istemli kontrolünün oluşmasında gecikme; uyku bozuklukları; geceleri antidiüretik hormon (ADH) üretiminde azalma; genetik faktörler; psikolojik faktörler; organik faktörler, adenoidlerde büyümeye ikincil uyku apnesidir. Eğitim, alarm cihazı kullanımı ve farmakolojik tedavi (trisiklik antidepresan; antikolinerjik; ADH analogu) uygulamaları tedavideki klasik yaklaşımları oluşturmaktadır (1-9).

Bazı enüretik çocuklarda geceleri beklenen ADH sekresyonunun olmayışı noktürnal poliüri ile sonuçlanmaktadır (1-9). Desmopressin asetat (DDAVP: 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin) ADH' nın sentetik bir analogudur ve böbrek distal tübüllerinde V<sub>2</sub> reseptörlerini etkiler. Toplayıcı tübüllerde suyun geri emilimini artırıp, idrar hacmini azaltarak daha konsantre idrar oluşumunu sağlamaktadır. Gece yatmadan önce çocuğa verildiğinde gece boyunca (10- 12 saat) idrar hacmi azalmaktadır. (1-12)

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) bakteriüri ile karakterize olup ateşli süt çocuğu ve küçük çocukların sık karşılaşılan bakteriyel hastalığıdır. Komplikasyonları belirgin morbiditeye neden olmaktadır. En sık izole edilen üriner patojenler enterik gram negatif bakteriler, özellikle de %80-90 oranında *Escherichia coli* (*E. coli*)' dir. Patogeneşte bakteriyel virulans ve konağın duyarlılığı önemlidir. Mekanik, hidrodinamik, bakteriyel tutunmayı önleyici, reseptör ilişkili ve immünolojik pek çok faktör konağın İYE duyarlılığını etkilemektedir. Yeterli boşaltılmayan mesane İYE için önemli yatkınlık nedenlerinden biridir. İdrar yollarında bulunan mikroorganizmaların

uzaklaştırılması için bol su içme, sık idrar yapma önemli tedavi yaklaşımlarındandır ve özellikle piyelonefritli çocuklarda önerilmektedir. (13-25)

Enürezis noktürna' nın ortaya çıktığı yaş grubunda tekrarlayan İYE' leri da beklenmektedir. Bu dönemde enürezis noktürna için kullanılan desmopressin antienüretik etki yaratmakta, ancak idrar miktarını azaltırken, İYE yatkinlığını arttırıp, arttırmadığı; mevcut İYE prognozuna etkisinin ne olduğu bilinmemektedir.

## **1.2 AMAÇ**

Bu çalışmada sıçanlarda oluşturulmuş kısa ve uzun dönem, piyelonefrit ve sistit modellerinde, antidiüretik dozda desmopressin asetat (DDAVP) uygulanmasının idrar yolu infeksiyonları üzerindeki etkisinin biyokimyasal, mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

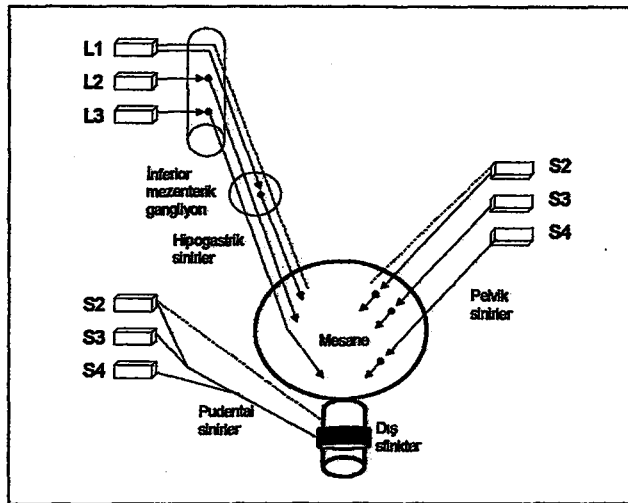
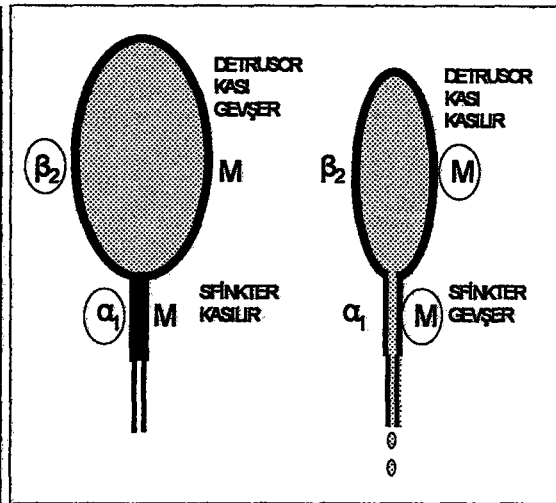
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 MESANE FONKSİYONLARININ FİZYOLOJİSİ

Mesanenin esas fonksiyonu idrarı depolamak ve etkin şekilde boşaltmaktır. Memeli mesanesi, epitel yüzey alanının, idrar hacmine oranını en düşük düzeyde tutmaya elverişli küresel şekillidir. Mesane duvarı dıştan içe doğru: seroza, muskularis, submukoza, muskularis mukoza ve lamina propriadan oluşur. Bu yapıların arasında dolaşım sistemi, duyu ve motor nöronlar, immün sistem bulunmaktadır. Lamina proprianın üzerindeki transisyonel epitel hücre tabakası (ürotelium) ve glikozaminoglikan (GAG) tabakası mesanenin lümene bakan yüzeyini kaplar. Ürotelium idrarın depolanması ve mesanenin hacim değişikliklerine uyum sağlamasında fonksiyon görmektedir.(26,27) Glikozaminoglikan tabakasının bakteri, mikrokristaller, proteinler, iyonlar, karsinojenler ve diğer toksik metabolik ürünler için engelleyici özellik taşıdığı gösterilmiştir. Sülfatlı polisakkaritlerin su molekülleri ile iyonik bağlanması sonucu oluşan moleküler su tabakası, iyon pompası veya membran yükünü değiştirmeksizin maddelerin membran boyunca, mesaneden kana doğru olan hareketini kısıtlar. (26-29)

Mesane fundusunda birbirini çaprazlayan üç katlı düz kas tabakası bulunur. Düz kas demetlerinin bir kısmı mesane boynu ve posterior üretraya ulaşıp iç üretral sfinkteri oluştururken, dış üretral sfinkter düz kas ve iskelet kaslarından oluşmaktadır. (30-33)

Mesanenin idrar depolaması ve boşaltması, sempatik, parasempatik ve istemli somatik sinirlerin; spinal kord, beyin sapı, beyin ve yüksek kortikal merkezler ile koordinasyonunu gerektirir. *Sempatik kontrolü* sağlayan, torakolumbar (T10 – L1) bölgeden kaynaklanan ve sempatik zincir ile sinaps yapan nöronların postgangliyonik sinir fibrilleri hipogastrik pleksus ile mesanenin fundusu, boynu ve posterior üretra bölgelerine ulaşır (Şekil 1). *Parasempatik kontrolü* sağlayan, spinal kord sakral (S2–S4) bölgeden kaynaklanan pregangliyonik nöronlar, pelvik sinir pleksusu ile mesane musküler duvarı ve posterior üretradaki gangliyonlara ulaşır sinaps yapar; postgangliyonik sinir fibrilleri esasen mesane fundusu, daha az olarak da mesane boynu ve posterior üretraya ulaşır (Şekil1). *Somatik sinirler* spinal kordun sakral bölgesinden kaynaklanmakta, pelvik pleksus ve pudental sinir aracılığı ile dış sfinkter bölgesine ulaşır, sfinkterin iskelet kası komponentini innerve etmektedir (Şekil 1). (9,33)

**Şekil 1: Mesanenin innervasyonu****Şekil 2: İşeme mekanizması**

Sempatik sinir sistemi mesanenin dolma döneminde, parasempatik sinir sistemi işeme döneminde önemlidir. Sempatik sinir sistemi ile uyarılan alfa( $\alpha$ )-adrenerjik reseptörler trigon, mesane boynu ve posterior üretranın proksimali; beta( $\beta$ )-adrenerjik reseptörler ise mesane fundusunda yoğun olarak bulunmaktadır. Parasempatik sinir sistemi ile uyarılan asetilkolin reseptörleri (M: muskarinik reseptörler) ise tüm mesane fundusu ve posterior üretrada bulunmaktadır. Sempatik innervasyonda norepinefrin, parasempatik innervasyonda asetilkolin rol almaktadır. (9,33)

Sempatik uyarı  $\alpha$ -adrenerjik reseptör bölgelerinde düz kaslarda kasılma ve fundustaki  $\beta$ -adrenerjik reseptörler yoluyla detrusor kasında gevşemeyi sağlar, sonuçta idrar depolanır (Şekil 2). Mesane duvarındaki gerim reseptörlerinden uyarılar işeme refleksinin afferent kolunu oluşturan pelvik splanknik sinirler ile sakral spinal kord (S2-S4) segmentlerine iletilir. Aynı segmentlerden kaynaklanan efferent uyarıların parasempatik pregangliyonik sinir fibrilleri yoluyla, pelvik splanknik sinirler boyunca mesane duvarına ulaşması, postgangliyonik sinir hücrelerinden asetilkolin salınımı ile detrusor kasında kasılma, ayrıca parasempatik ve somatik uyarıların pudental sinirler ile üretral sfinktere ulaşması ile sfinkterde gevşeme sağlanır (Şekil 2). Pelvik sinirler uyarıldığında, eş zamanlı norepinefrin salınımında,  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik reseptör aktivitelerinde, sempatik aktivitede azalma olmaktadır. Sonuçta parasempatik sistemin etkisiyle işeme gerçekleşir. (9, 31-h33)

Merkezi sinir sisteminin (MSS) alt idrar yollarının fonksiyonlarını kontrol edici etkisi vardır. Mesanenin gerilmesi pelvik sinirler yoluyla sakral spinal korda uyarılar gönderildiğinde intraspinal yollar ile sakral ve torakolumbar bölgelerden beyin sapına

mesajlar taşınır. Beyin sapının, frontal ve parietal loblar ile ilişkisi vardır. Beyin sapının inhibisyonu sempatik ve somatik efferent sinirleri uyararak idrarın depolanmasını sağlayıcı etki gösterir. (9, 31-33)

## 2.2 MESANE KONTROLÜNÜN KAZANILMASI

Yenidoğan ve süt çocuğunda işeme spinal kord refleksi ile sağlanır. Hayatın ilk iki yılında mesane kapasitesi hızla artar ve beyin sapı inhibitör merkezleri işemeyi kontrol eder. Beyin sapı ile frontal ve parietal lob arası bağlantılar olgunlaşır. İlk olarak mesane doluluğunun hissedilmesi, sonra işemenin baskılanması ve en son olarak da işemenin başlatılması yetileri kazanılır. Bu yetilerin kazanıldığı yaşlar değişkenlik gösterir. (33)

Süt çocuklarında işemenin %40'ı uyku sırasında olur. İlk bir yaşta mesane günde yaklaşık 20 defa boşaltılırken, 6. ayda işeme sıklığı azalır volümü artmakta, üç yaşında bu sıklık günde yaklaşık 11'e düşmektedir. Önceleri bu değişikliklerin işeme refleksinin bilinç dışı inhibisyonu yoluyla geliştiği düşünülmüştür. Günümüzde yaş ile idrar yapma sıklığındaki azalmanın sıvı alımındaki değişiklikler ve mesane kapasitesindeki artış ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir. (2,3,5,9)

Mesane ve barsak kontrolünün kazanılması sırayla gelişir: 1) noktürnal barsak kontrolü, 2) gündüz barsak kontrolü, 3) gündüz mesane kontrolü ve 4) gece mesane kontrolü kazanılır. (2,3,5,9)

Çocuk büyüyüp olgunlaştıkça, idrar kontrolünün sağlanması en az üç evrede gelişmektedir. 1) mesane kapasitesi artar, 2) periüretral sfinkter çizgili kaslarının istemli kontrolü gelişir ki işemenin başlatılması veya sonlandırılmasını sağlar. (bu gelişme yaklaşık 3 yaşta tamamlanır), 3) spinal işeme refleksinin iradeli kontrolü kazanılır, ki çocuk detrusor kasılmasını istemli olarak başlatabilir veya sonlandırabilir. Bir, iki yaşlar arasında çocuk bilinçli olarak mesane doluluğunu hissetmeye başlar ve iki, üç yaşlarında istemli olarak işemeyi başlatma veya baskılama yeteneğini kazanır. Çoğu çocukta dört yaşında erişkin tipi idrar kontrolü sağlanır. (2,3,5,9)

## 2.3 ENÜREZİS NOKTÜRNA

### 2.3.1 ENÜREZİS NOKTÜRNA:

*Noktürnal enüresis (NE)* mesane kontrolünün beklendiği yaşta (en geç 4 - 5 yaş) gece, uykuda irade dışı idrar kaçırma olarak tanımlanır. Hastanın daha önce idrar kaçırmadığı bir dönem yok ise *primer NE* (%75-80), en az 6 ay süreyle idrar

kaçırmadığı bir dönem var ise *sekonder NE* (%20-25) olarak sınıflandırılır. Enüretik çocukların %75-80'inde sadece geceleri (NE), %20-25'inde ise gece ve gündüz idrar kaçırma olur ki ikinci tablo *diürnal enürezis (DE, mikst enürezis)* olarak adlandırılır. (1-8) Sadece gündüzleri idrar kaçırma fonksiyonel üriner inkontinans olup "gündüz altını ıslatma" (daytime wetting) olarak adlandırılır; en sık 3 formu "urge inkontinans", "detrusor – sfinkter diskoordinasyonu (disfonksiyonel işeme)" ve "erteleme (postponement) sendromu" dur (34).

Son yayınlarda başka işeme yakınması olmaksızın sadece geceleri istemsiz idrar kaçırma *monosemptomatik - komplike olmayan - NE (MNE)* olarak adlandırılmaktadır (2-7). Noktürnal enüretik çocukların %80-85'inde MNE söz konusudur (4). Enürezisin komplike olup, olmadığı ayırt edilmesi önemlidir. *Polisemptomatik - komplike - enürezis (PNE)*: gündüz idrar yapma sıklığının fazla olması, urgency bulunması veya gündüz idrar kaçırma; üriner sistem enfeksiyonu veya idrar kültürü pozitifliği; nörolojik muayenede pozitif bulgu varlığı; kronik konstipasyon veya enkoprezis bulunması gibi problemlerden herhangi birinin noktürnal enürezis ile birlikte bulunması şeklinde tanımlanmıştır (2-7).

Beş yaşındaki çocuklarda NE oranı %15-20 olarak bildirilmektedir. Hastaların %60'ı erkektir. Olguların her yıl %15'i noktürnal kontrolü kazanmakta ve 15 yaşına gelindiğinde sadece %1-2' si enüretik kalmaktadır. (1-7) Çocukların büyük çoğunluğunda idrar kaçırma 8 yaşında gerilemektedir, bu yaştan sonra enürezis devam edenlerde gerileme şansı çok düşüktür (3). Komplike enürezis bulguları olan çocukların yakınmalarının erişkin dönemde de devam etme riski yüksektir (2).

Enürezis noktürna çocukluk çağının en sık karşılaşılan ürolojik sorunu olmasına rağmen hala patofizyolojisi tam anlaşılabilmiş değildir. Etiyoloji çok faktörlüdür, bunlar: genetik; uyku bozuklukları; işeme refleksinin istemli kontrolünün gelişmesinde gecikme; geceleri antidiüretik hormon (ADH) üretiminde azalma; psikolojik nedenler (stres, sosyal baskı); ürodinamik bozukluklar (mesane instabilitesi, disfonksiyonel işeme); adenoidlerde büyümeye ikincil uyku apnesi ve organik nedenlerdir (nörolojik anomaliler, üriner sistem anomalileri (<%1), idrar yolu enfeksiyonları, parazit enfeksiyonları). (1-9)

Aile öyküsü önemli olup vakaların %50-70' inde pozitifdir. Enüretik çocuğun anne ve babasının mesane kontrolünün ne zaman başladığı öğrenilmelidir. Çocuk için enürezis riski: ebeveynlerden biri enüretik ise % 40 – 44, her ikisi de enüretik ise % 70 – 77, her ikisi de enüretik değil ise %15' dir. (1-9) İkiz çalışmalarında konkordans

hızı monozigotiklerde %43-68, dizigotiklerde %19-36 olarak bildirilmiştir (4). Enürezis ile ilişkili genlerin olasılıkla kromozom 12q, 13q (ENUR 1) ve 22' de bulunduğu düşünülmekte ancak spesifik mekanizma henüz bilinmemektedir (3,4,33).

Monoseptomatik NE' de ürodinami ve fonksiyonel mesane kapasitesi normaldir. Altta yatan ürodinamik anomalisi olan noktürmal enüretiklerde gün içi semptomlar da bulunur. Noktürmal enüretiklerin %5' inden azında organik nedenler söz konusudur. Enüretik grupta devam eden veya tekrarlayan bakteriüri daha sıktır ve infeksiyonun tedavisi ile enürezis gerileyebilmektedir. (1-9) Okul çağındaki kızlarda bakteriüri sıklığı sağlıklı olanlarda %1.5, enüretiklerde %5.6 oranında bildirilmiştir (2,3).

Enürezis noktürmanın nedensel faktörleri hipotetik olarak üç ana başlık altında toplanabilir (36):

- 1) *Noktürmal poliüri* (ADH sirkadiyan ritmi bozuk, gece yeterli ADH sekresyonu yok),
- 2) *Noktürmal detrusor hiperaktivitesi* (fonksiyonel mesane kapasitesi düşük),
- 3) *Anormal derin uyku* (uyandırılma eşiği yüksek)

Bu noktada çalışmamız gereğince özellikle ADH ve noktürmal poliüri ilişkisi üzerinde durulacaktır.

### 2.3.2 ANTİDÜRETİK HORMON (ADH) VE NOKTÜRNAL POLİÜRİ

Noktürmal poliüri diabetes mellitus, diabetes insipidus, kafein, alkol veya ilaç alımı ve sıvı alımının düzensiz olması ile ilişkili olabilir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar enüretiklerde böbreğin osmoregülatuar fonksiyonunda bozukluk olduğunu ve solüt atılımının fazla olduğunu düşündürmektedir (4).

İlk olarak 1975 yılında ADH'nın sirkadiyan ritim ile salınarak idrar üretimini kontrol ettiği gösterilmiştir (3,5). Geceleri ADH düzeyi yükselmekte ve uykuda daha az hacimde, daha konsantre idrar oluşmaktadır. Böbreklerin en önemli fonksiyonu vücuttaki su miktarının ve vücut sıvı kompartmanlarının osmolalitesinin düzenlenmesidir. Böbreklerin idrarı konsantre veya dilüe etmesi ADH' nın (arjinin vazopressin [AVP]) toplayıcı kanallardan reabsorbe edilecek tübüler sıvı miktarını kontrol etmesine bağlıdır. Arjinin vazopressin, hipotalamik nükleuslarda sentezlenen, nörohipofizde depolanan ve normal fizyolojik düzeylerde böbrek toplayıcı kanallarında su geçirgenliğini artırıcı etki göstererek, idrarın konsantre edilmesini sağlayan nöral bir hormondur. (37-46) İnsanda AVP'i kodlayan gen 20. kromozomda bulunmaktadır (39-41).

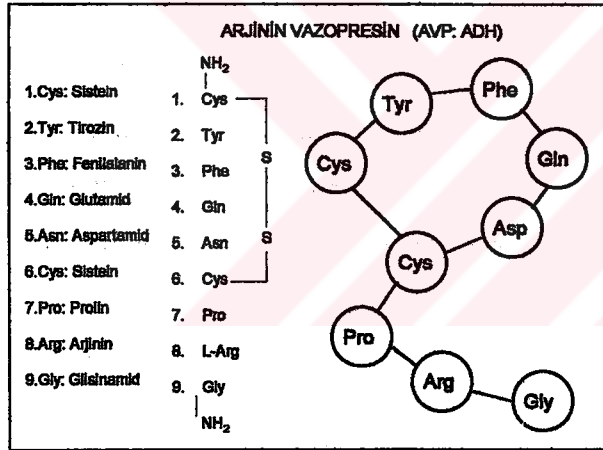


### 2.3.2.1. ARJİNİN VAZOPRESSİN YAPISI VE SENTEZİ:

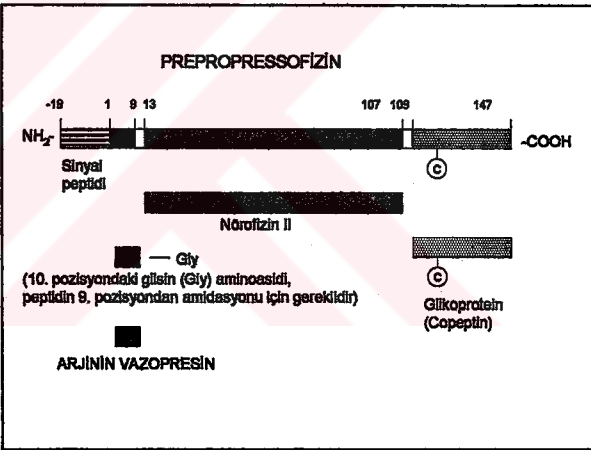
Arjinin vazopressin, 9 aminoasitten (aa) oluşan bir nonapeptiddir. Yapısındaki 1. ve 6. pozisyonlardaki iki sistein (Cys) rezidüsünün disülfid bağı ile sistin şeklinde birleşmesi sonucu 6 aminoasit halka yapısı oluşturur. İnsan vazopressini 8-arjinin vazopressin (AVP) olarak adlandırılır, çünkü 8. pozisyonundaki aminoasit insanda ve memelilerin çoğunda L-arjinindir (11, 37 – 40). (Şekil 3)

AVP oksitosin ile birlikte, ön hipotalamustaki supraoptik nükleus (SON) ve paraventriküler nükleus (PVN)'daki magnoselüler nöronların hücre gövdelerinde, ribozomlarda preprohormon (preproressofizin) olarak sentezlenir. Preproressofizin sinyal peptidi (19 aa), AVP (9 aa), üç peptidli bağlayıcı, nörofizin II (NF II) (95 aa), bazik aminoasit ve kopeptid (Copeptide) (39 aa) olarak da bilinen glikozile peptiden oluşmaktadır (11, 37 – 40). (Şekil 4)

Şekil 3: Arjinin vazopressin yapısı



Şekil 4: Preproressofizin yapısı



Endoplazmik retikulumda sinyal peptidi preproressofizinden uzaklaştırılıp, profizin (prohormon) oluşturulur. Profizin golgi cisimciğinde AVP, NF II ve kopeptide ayrılıp, nörosekretuar veziküller içinde paketlenir; magnoselüler nöronların akson uzantılarının oluşturduğu hipotalamik-nörohipofiziyal traktus yoluyla, veziküller içinde aksonlar boyunca, arka hipofizdeki akson uçlarına taşınır. AVP burada sekretuar granüllerde (*Herring cisimcikleri*) NF II ile birlikte depolanır (11, 37-40). Nörofizin bilinen fizyolojik bir rolü yoktur, ancak vazopressinin negatif yüklerini nötralize ettiği düşünülmektedir (39)

**2.3.2.2. ARJİNİN VAZOPRESSİN (AVP) SALINIMI:** Hipotalamustaki nükleusların elektriksel veya kimyasal (örnek: lokal asetilkolin, nikotin veya antikolinesteraz ilaç) olarak uyarılması veya hipotalamik-nörohipofiziyal traktusun elektriksel uyarılması nörohipofizdeki sinir uçlarına kalsiyum iyonlarının ( $Ca^{2+}$ ) girişi, depolarizasyon ve parsiyel ekzositoz ile AVP salgılanmasıyla sonuçlanır. Arjinin vazopressin dilate akson uçlarından komşu fenestre kapillerlere, kavernoöz sinüse, vena kava süperiora ve sistemik dolaşıma geçer (11, 38-41).

#### NÖROHIPOFİZDEN ARJİNİN VAZOPRESSİN (AVP) SALINIMININ KONTROLÜ

- 1- **OSMOTİK KONTROL:** Vücut su içeriği, plazma osmolalitesine duyarlı sistemler ile kontrol edilmektedir. Osmoreseptörlerin anteromedial hipotalamusta, kan beyin engelinin dışında, üçüncü ventrikül çevresindeki subfornikal organ (SFO) ve lamina terminalis'in "organum vasculosum" (OVLT) 'unda bulunduğu düşünülmektedir. Osmoreseptör hücre membranlarının geçirgen olmadığı maddeler (sodyum klorür gibi) ile plazma osmolalitesi arttığında, bu hücreler su kaybederek uyarılmakta ve kolinerjik bir yol ile AVP salgılayan nöronları refleks olarak uyararak AVP sekresyonunu arttırmaktadır. Bu hücreler plazma osmolalitesindeki %1'lik değişikliği algılayacak kadar duyarlıdır (11,37-45)
- 2- **OSMOTİK OLMAYAN KONTROL:** Fiziksel ağrı, emosyonel stres, hipoksi, karaciğer hastalıkları, adrenal yetmezlik, kalp yetmezliği ve dolaşımdaki kan hacminin azalması gibi uyarılar ile otonomik nöral kontrolün uyarılması da AVP salınımı ile ilişkilidir. Osmotik olmayan kontrol düşük basınç reseptörleri (büyük venlerde, sağ ve sol atriyumda, pulmoner damarlarda) ve yüksek basınç reseptörlerinden (karotik sinüs ve aortik arkda) kaynaklanan, vagal ve glossofaringeal yollar ile iletilen uyarılar ile düzenlenmektedir. Özellikle düşük basınç reseptörlerinin rolü vardır. Baroreseptörler aktif durumda iken nervus vagus ve nükleus traktus solitarius (NTS) yoluyla hipotalamik AVP salgılanması ile ilişkili nöronlar baskılanır; hipovolemi veya hipotansiyon geliştiğinde baroreseptörlerin hipotalamik nöronlar üzerindeki baskılayıcı etkileri ortadan kalkar ve AVP sekresyonu artar. Bu mekanizma en az %5-10' luk kan hacmi azalması ile devreye girer. (11,37-45)
- 3- Bundan başka santral sinir sisteminde AVP salınımını düzenleyen mediatörlerin (katekolaminler, anjiyotensin II, prostaglandinler, kalsiyum gibi) bulunduğu düşünülmektedir. (11,37-45)

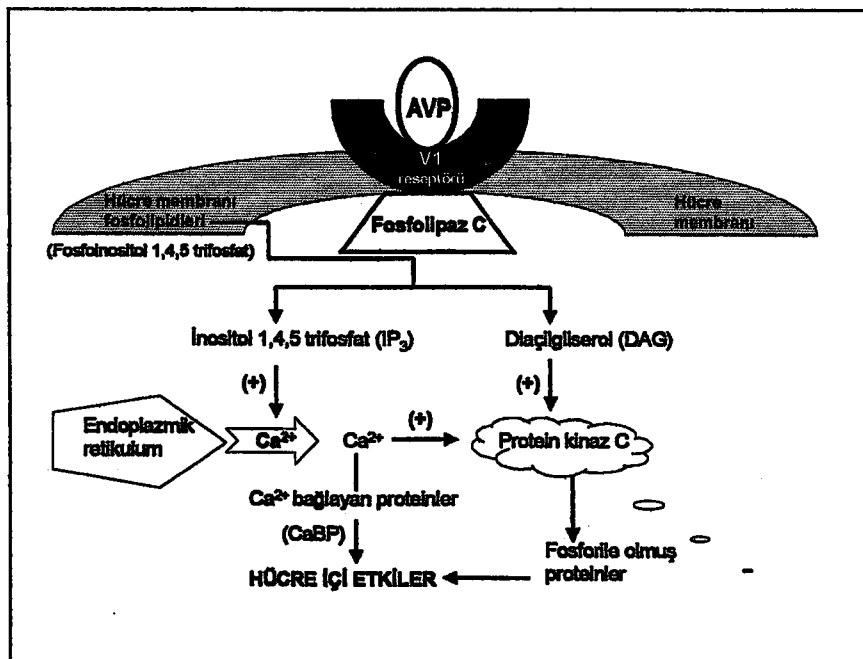
**2.3.2.3. ARJİNİN VAZOPRESSİN (AVP) METABOLİZMASI:** Arjinin vazopressin moleküler ağırlığı 1.100 dalton olan peptid yapılı bir hormondur. Karaciğer ve böbrekte hızla metabolize olur, dolaşımdaki yarılanma ömrü 15-20 dakikadır (37,38,40,42). Bir kısmı trombositler tarafından alınıp depolanır (37). Arjinin vazopressin' nin %15-20'si glomerullardan filtre edilir, değişik derecelerde proksimal tübüllerden reabsorbsiyona uğrar ve burada aminoasitlere yıkılıp idrarla atılır, çoğunun ise karaciğerde metabolize edildiği düşünülmektedir (11,37,38,41).

**2.3.2.4. ARJİNİN VAZOPRESSİN (AVP) RESEPTÖRLERİ VE AVP'NİN BÖBREK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ:**

Hedef hücrelerde iki tip AVP reseptörü ( $V_1$  [ $V_{1A}$ ,  $V_{1B}$ ],  $V_2$ ) bulunmaktadır. Arjinin vazopressin reseptörleri G proteini ile ilişkilidir.

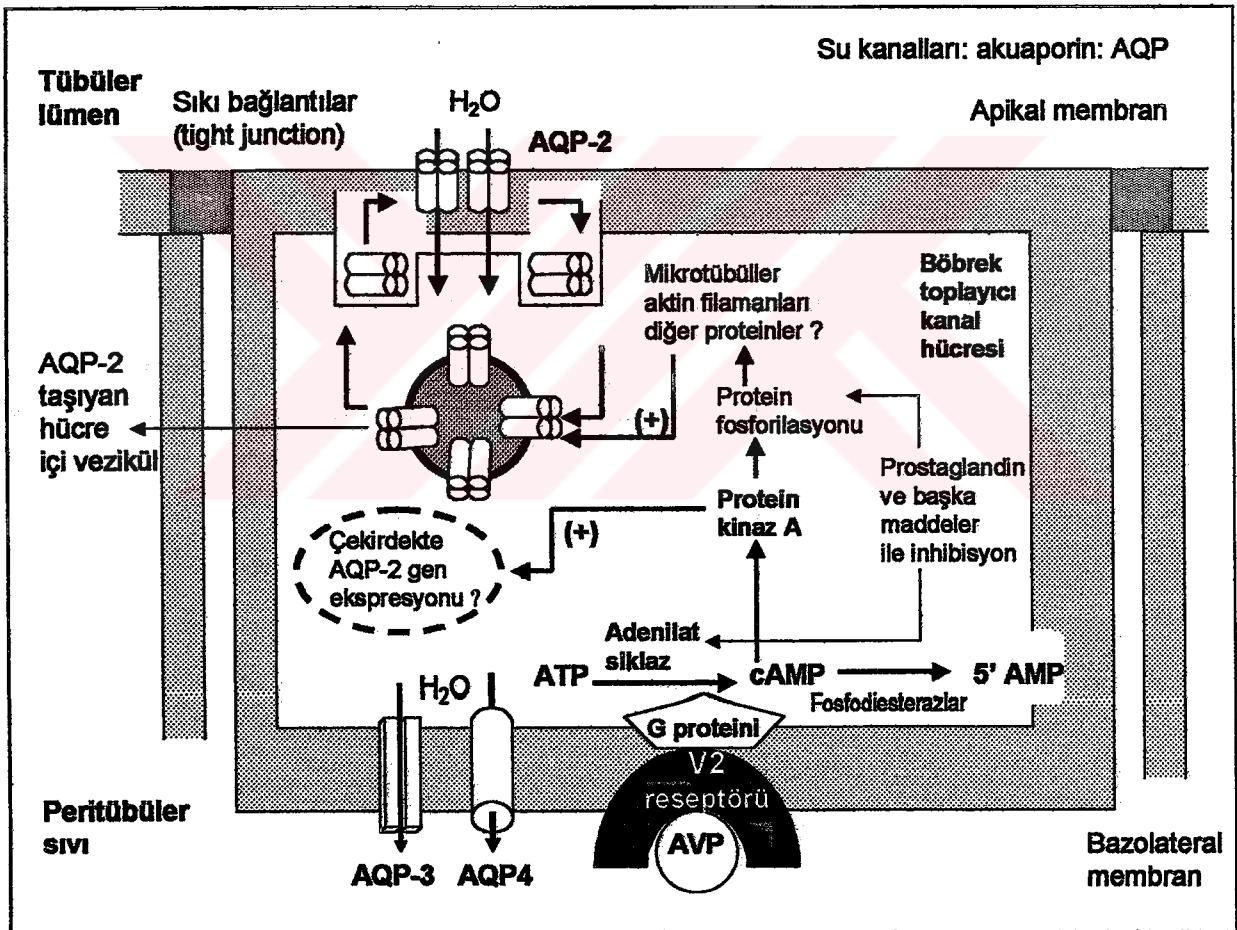
**$V_1$  TİPİ AVP RESEPTÖRLERİ:**  $V_1$  tipi AVP reseptörleri, protein kinaz C aktivasyonunu, membran fosfolipidlerinden fosfoinositol trifosfatın hidrolizi ile inositol trifosfat ve diaçilgliserol oluşumunu sağlayıp, hücre içi kalsiyum ve fosforile olmuş proteinleri artırarak etki gösterirler (Şekil 5). Bu reseptörler kan damarlarının düz kas hücreleri, glomeruler mezangiyal hücreler, beyin ve karaciğer hücrelerinin membranlarında bulunmaktadır. Bunlardan  $V_{1A}$  tipi reseptörler beyinde ve periferde bulunur, vazokonstrüksiyon ve glikojenolize aracılık eder;  $V_{1B}$  tipi reseptörler ise AVP'nin adenohipofiz üzerindeki etkilerine aracılık eder. (11, 38-44, 47)

**Şekil 5:  $V_1$  tipi AVP reseptörlerinin hücre içi etki mekanizması**



**V<sub>2</sub> TİPİ AVP RESEPTÖRLERİ:** V<sub>2</sub> tipi AVP reseptörleri böbrek distal tübül ve toplayıcı kanal hücrelerinin membranında bulunur, antidiüretik etkiden sorumludur. AVP, V<sub>2</sub> reseptörlere bağlandığında G proteini aracılığıyla, adenilat siklaz – cAMP sistemi ve protein kinaz A aktive olur; sitoplazma içindeki su kanalı molekülü (akuaporin 2, AQP 2) içeren veziküllerin apikal membrana hareketi, apikal membrana katılımı ve fonksiyonel duruma gelmesi sağlanır; ayrıca hücre çekirdeğinde AQP 2 ekspresyonu artar (Şekil 6). Bu sayede böbrek toplayıcı kanallarının suya geçirgenliği artar ve diürez önlenir, idrarın konsantrasyonu artar. (11,38-44, 47)

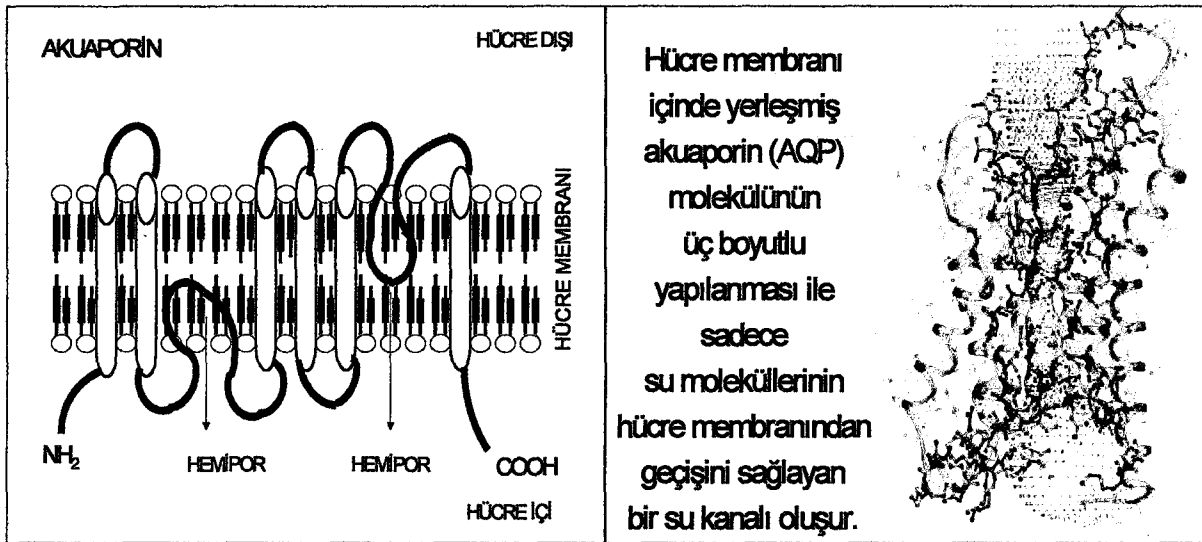
**Şekil 6:** Arjinin vazopressin (AVP)'in böbrek toplayıcı tübül hücrelerinde V<sub>2</sub> tipi reseptör aracılıklı etki mekanizması



### BÖBREKTEKİ AKUAPORİNLER :

Akuaporinler (AQP) hücre membranlarının içinde yerleşen su kanalı proteinleridir (47-52). (Şekil 7)

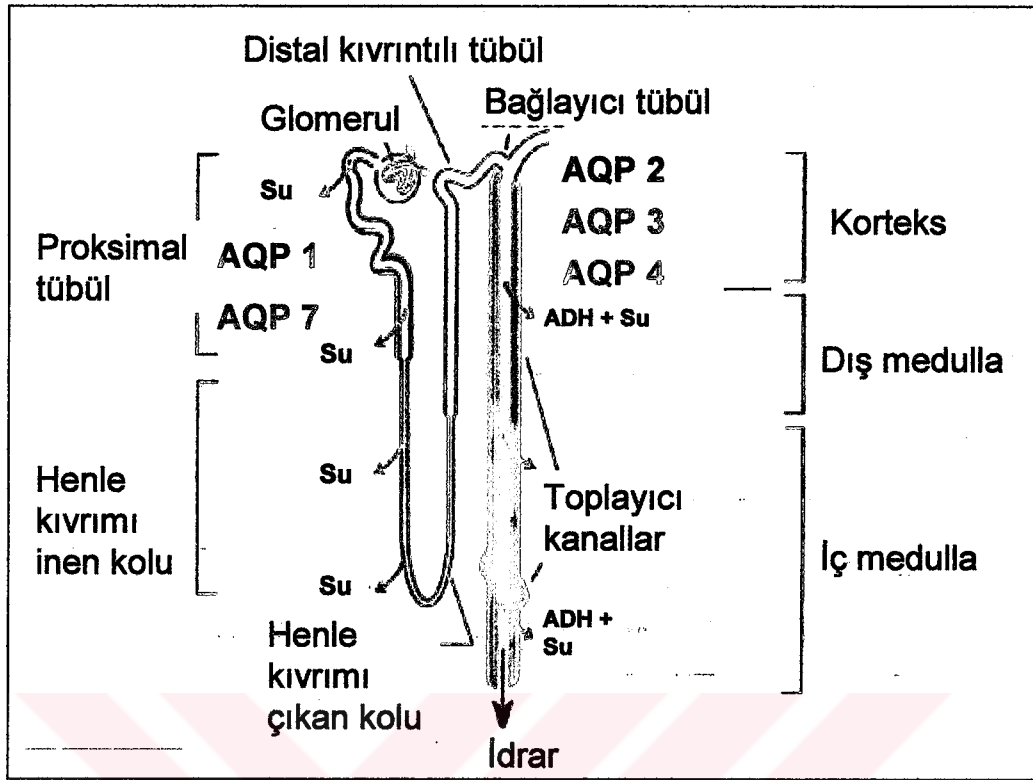
**Şekil 7: Akuaporinlerin hücre membranında yerleşimi**



Polarize epitel hücrelerinde apikal, bazolateral veya hem apikal hem de bazolateral membranda yerleşmektedirler. Dokuz farklı tipteki AQP' den en az yedisi böbrekte eksprese edilmektedir (48,49). Akuaporinler böbrek epitelinde hızlı su geçirgenliğini sağlamakta, idrarın konsantre veya dilue edilmesinde rol oynamaktadır. Membranda AQP2 ve AQP 3'ün tetramer, AQP 4'ün büyük bir oligomer yapısında olduğu düşünülmektedir (48). Böbrekte dominant olan **AQP 2** toplayıcı kanal hücrelerinin apikal plazma membranında ve hücre içi sitoplazmik veziküllerde (Şekil 6); **AQP 3, AQP 4** toplayıcı kanal hücrelerinin bazolateral plazma membranında (Şekil 6); **AQP 1** proksimal tübüller ve Henle kıvrımının inen kolunda; **AQP 6** toplayıcı tübül "intercalated" hücrelerinde ve hücre içi veziküllerde; **AQP 8** proksimal ve toplayıcı tübül hücrelerinin içinde, az miktarda; **AQP 7** proksimal tübül hücrelerinin fırçası kenarında bulunur (48,49). (Şekil 8)

Akuaporin 2 'nin membran ekspresyonu AVP tarafından kontrol edilir. İdrarın konsantre edilmesinde özellikle AQP 2 ve AQP 3 fonksiyonu gereklidir. AVP etkisiyle böbrek toplayıcı tübül hücrelerinde suya geçirgenlik artışının kısa süreli kontrolünde AQP 2 hücre içi veziküllerden apikal membrana hareket eder ve lümen den hücre içine su geçişini sağlamak üzere apikal membrana katılarak fonksiyonel hale gelir; uzun süreli kontrolde AQP 2 ve AQP3' ün çekirdekdeki ekspresyonları artar (47-52). (Şekil 4) Akuaporin 3 ve 4 (AQP3, AQP 4) böbrek tübül hücrelerinin bazolateral membranında yerleşmiştir ve apikalden AQP 2' nin absorbe ettiği suyun hücreden atılmasında görevlidir (47-52). Akuaporin 6 ve 8' in (AQP 6, AQP 8 ) fonksiyonları tam bilinmemektedir.

**Şekil 8:** Akuaporinlerin böbrekte nefron ve toplayıcı kanallardaki yerleşimi



Akuaporin 2 varlığı vazopressin aracılığı ile idrarın konsantre edilmesinde esansiyeldir. Nefrojenik diabetes insipidus ve bazı primer NE vakalarında AQP 2 gen mutasyonları bildirilmiştir (49, 53-55).

### 2.3.2.5. ARJİNİN VAZOPRESSİN' İN DİĞER BÖBREK DIŞI ETKİLERİ:

Paraventriküler nükleus AVP, kortikotropin salıcı faktör (corticotropin releasing factor, CRF) ile birlikte salınmakta ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını potansiyalize etmektedir. Kortizol hem AVP, hem de CRF salınımını önleyici etki göstermektedir. Adrenal yetmezlikte AVP yüksekliği ve elektrolit bozuklukları gelişmektedir. Arjinin vazopressin V<sub>2</sub> reseptörler üzerinden damar endotelinden faktör VIII ve von Willebrand faktör (vWF) salınımını uyarmaktadır. (11,42) Ayrıca hafızayı güçlendirici etkisi vardır (42).

### 2.3.2.6. ANTİDÜRETİK HORMON (ADH) VE NOKTÜRNAL POLİÜRİ İLİŞKİSİ

İlk olarak 1985 yılında enüretiklerde gece ADH sekresyonunun normal ritminin olmadığı gösterilmesi ile relatif noktürnāl ADH eksikliğine bağlı noktürnāl poliürinin MNE'e yol açabileceği düşünülmüştür ancak bu konu tartışmalıdır (1-8,36,56,57)

Steffens J ve ark. 55 enüretik çocuğun %25'inde noktürnal serum ADH düzeyini kontrol grubundan düşük bulmuştur (58). Başka bir çalışmada sağlıklı ve primer NE'li çocukların 24 saatlik ADH sekresyon profilleri karşılaştırıldığında enüretiklerde AVP sekresyonunun azalmış olduğu, ancak sekresyon profilinin sağlıklı çocuklardan farklı olmadığı görülmüş; ayrıca noktürnal AVP sekresyonunun idrar osmolalitesi düşük, noktürnal idrar volümü yüksek olanlarda belirgin azaldığı; idrar osmolalitesi normal, noktürnal idrar volümü düşük olanlarda ise normal olduğu izlenmiştir (59).

Ancak kontrollü diyet ve sıvı alımı sağlanan sağlıklı ve enüretik çocukların idrar üretimi ve idrar osmolalitelerinin farklı bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur (3,5). Sıvı kısıtlaması öncesi ve sonrası 23 noktürnal enürezisli ve 18 sağlıklı çocuğun karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında plazma ve idrar osmolalileri farklı bulunmamış; sıvı kısıtlaması sonrası enüretiklerde plazma AVP düzeyi sağlıklı çocuklardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (60). Sonuçta enüretiklerde AVP reseptörü veya sinyal iletimi düzeyinde bir defektin olabileceği düşünülmüştür.

Son zamanlarda mesane doluluğunun ADH sekresyonunu uyarıcı etkisi olduğu, buna göre gece idrar kaçırma ile mesanenin boşaldığı ve boş mesanenin ADH sekresyonu için uyarı oluşturamadığı, sonuçta enüretiklerde noktürnal ADH düzeyinin düşük bulunduğu düşünülmektedir (3-5). Ayrıca normal gelişimsel gecikme sonucu ADH düzeyi bazı enüretiklerde düşük bulunduğu öne sürülmektedir (5).

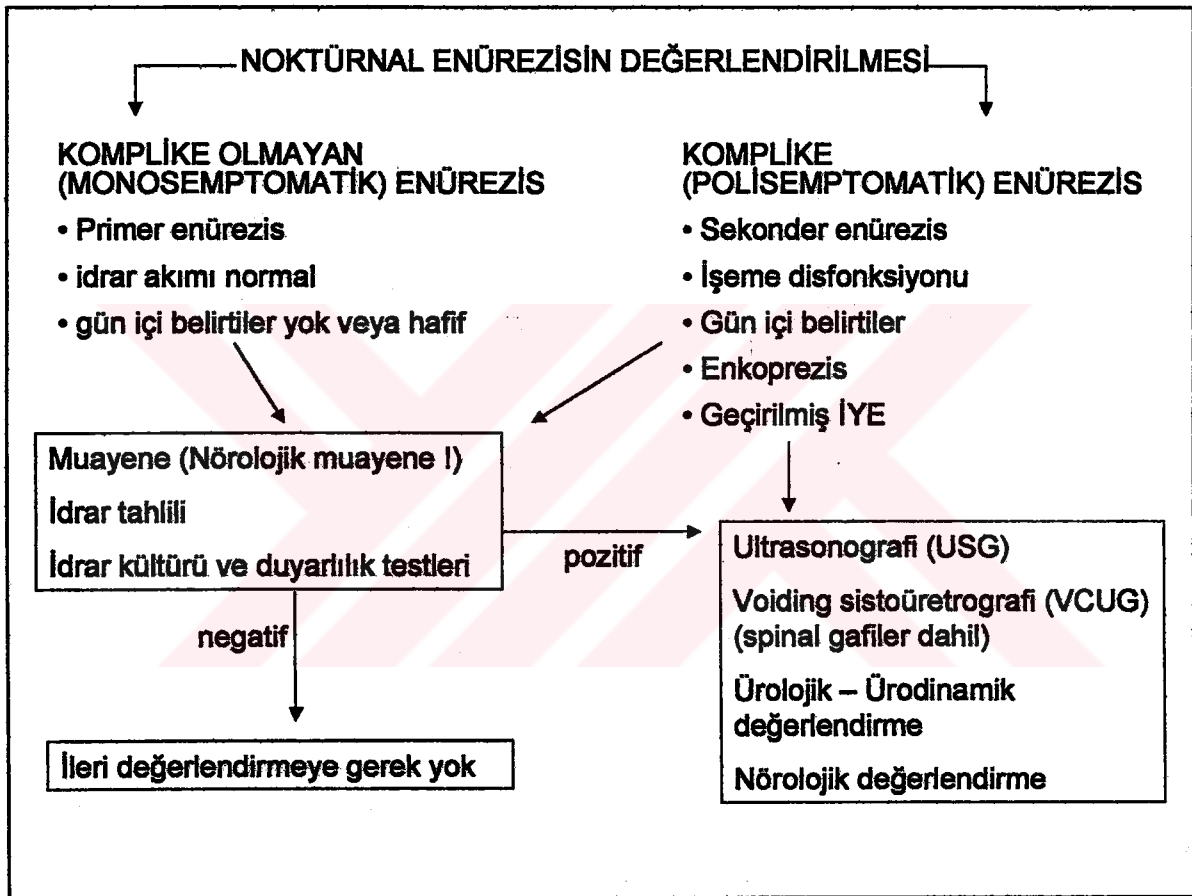
Antidiüretik hormonun sirkadiyan ritmindeki bozulmanın sadece bazı çocuklarda MNE patogenezinde nedensel rolü olduğu düşünülmekte ve yine bazı çocuklarda ADH analogu olan desmopressin asetat (DDAVP) tedavisine cevap alınabilmektedir (3-5,7). Primer NE patogenezinde diürenal AVP salgınım bozukluğundan bağımsız olarak hiperkalsiüriye ikincil AQP 2 ekspresyonunda azalmanın rol aldığı da öne sürülmektedir (54).

### **2.3.3. NOKTÜRNAL ENÜREZİSLİ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Enüretik hasta değerlendirilirken öyküde hastanın sıvı alma alışkanlıkları, poliüri polidipsi, enürezisin özellikleri, gün içindeki işeme problemleri (diürenal enürezis, aralıklı veya zayıf idrar akımı, urgency, az sıklıkta veya sık idrar yapma), geçirilmiş İYE atakları, barsak alışkanlıkları, konstipasyon veya enkoprezis, psikososyal hikaye, uyku düzeni, uykuda horlama ve aile hikayesi sorgulanmalıdır. Muayenede abdominal, genital ve nörolojik muayene özellikle önem taşır. Periferik refleksler, bulbokavernöz refleks, anal sfinkter tonusu, perine duyusu, spinal anomali, sakral

gamze, tüylenme artışı, sakral agenezi mutlaka değerlendirilmelidir. Laboratuvar değerlendirmede idrar analizi, idrar dansitesi, idrarda glukoz varlığı, mikroskopi bulguları, idrar kültürü ve duyarlılık testleri önemlidir. Anatomik veya fonksiyonel patoloji düşünülüyorsa hastanın üriner sistem ultrasonografisi (USG), voiding sistoüretrografi (VCUG) ve ürodinamik çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekebilir. (1-8) (Tablo 1)

**Tablo 1: Komplike olan ve olmayan noktürnal enürezisin değerlendirilmesi**



#### 2.3.4. NOKTÜRNAL ENÜREZİSTE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Enürezis kendiliğinden gerileyebilir. Enürezis noktürnanın klasik tedavi yaklaşımları: motivasyonun sağlanması; davranış tedavisi; mesane egzersizleri ve farmakolojik tedaviden oluşmaktadır. Tedavinin planlanmasında hastanın yaşı önem taşır. (1-9, 61,62)

İlk aşamada *motivasyon* sağlanmalıdır. Aile ve çocuk eğitilmeli, çocuk cezalandırılmamalı, çocuğun sıvı alımı düzenlenmeli (günlük ihtiyacı olan sıvının %40'ını sabah, %40'ını öğleden sonra ve %20'sini gece alması sağlanmalı),



yatmadan iki saat önce sıvı alımı kısıtlanmalı ve yatmadan önce idrar yaptırılarak mesanesi boşaltılmalıdır. Bu tedavi ile tam düzelme %25, kısmi düzelme %70 oranında sağlanabilmektedir. Eğer 3-6 ayda başarı sağlanamazsa diğer tedavi yöntemlerine geçilmelidir. (1,3,4)

**Davranış tedavisinde** klasik yaklaşım enürezis alarm cihazlarının kullanılmasıdır ki bu yöntem tedavide en yüksek başarıya sahiptir. Alarm cihazları, motivasyon tedavisi, davranış tedavisinin diğer teknikleri veya farmakolojik tedavi ile birlikte kullanılabilir. Bu sayede etkinlik daha da artar. Alarm cihazının kür sağlanana dek uzun süre kullanılması gerekir. Çocuk alarm cihazını kullanmadan geceleri üç hafta kuru kalabiliyorsa kür kabul edilip cihazın kullanımı sonlandırılır. Bu tedavi yaklaşımı ile uzun sürede kür hızı %70 olup, %10-15 oranında relaps izlenir ki tekrar alarm cihazı kullanımı ile başarı sağlanabilir. (4)

**Farmakolojik tedavi** NE için asla ilk tercih olmamalıdır. En sık kullanılan ajanlar trisiklik antidepresan (imipramin), antikolinergik (oxybutynin) ve ADH analogu (desmopressin) olup; imipramin ve DDAVP MNE tedavisinde, oksibutin ise PNE tedavisinde kullanılmaktadır.

**Imipramin** zayıf antikolinergik etki ile mesane kapasitesini arttırmak ve noradrenergik etki ile detrusor kas kasılmalarını azaltmak yoluyla etki gösterir. Imipramin 6-8 yaş çocuklarda 25 mg, daha büyük çocuk ve adölesanlarda 50-75mg dozda başlanır, doz haftada 25 mg artışlar ile 75 mg/doz 'a dek arttırılabilir. Yatmadan önce alınır, etki süresi 8-12 saattir. Tedavi 3-9 ay sürdürülmelidir. Başlangıçta başarı oranı %15-50 olup, ilacın kesilmesi ile tekrarlama oranı yüksektir. İrritabilite, ağız kuruluğu, iştahsızlık, baş ağrısı ve uyku bozuklukları gibi yan etkiler görülebilir. Yüksek dozda alınması ventriküler aritmiler, konvülsiyon, koma ve ölüm ile sonuçlanabilir. Dikkatli kullanılmalıdır. (4)

**Oksibutin klorid** antikolinergik, antispazmodik bir ajandır. Baskılanamayan mesane kasılmalarını azaltıcı etki gösterir. Esas olarak enürezis noktürna ile birlikte urgency, sık idrar yapma yakınmaları olan çocuklarda tercih edilir. Günlük 5-10 mg dozda başlanır. Beş yaşından küçük çocuklarda enürezis tedavisinde kullanımı Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmamıştır (4). Yüzde kızarıklık (flushing), bulanık görme, kabızlık, tremor ve terleme azlığı gibi yan etkiler görülebilir.

### **Desmopressin asetat (1-deamino-8-D-arginine-vasopressin: DDAVP)**

Bazı enüretik çocuklarda geceleri beklenen ADH yükselmesinin olmayışının, noktürnal poliüri ile sonuçlanması enürezis tedavisinde DDAVP' i gündeme getirmiştir. DDAVP, ADH'nın sentetik bir analogu olup, böbrek distal ve toplayıcı tübüllerinde V<sub>2</sub> reseptörlerini göreceli olarak seçici şekilde etkileyen bir agonisttir. Toplayıcı tübüllerde suyun geri emilimini arttırmakta, daha konsantre ve fonksiyonel mesane kapasitesinden düşük hacimde idrar oluşumunu sağlamaktadır.

1990 yılında DDAVP' nin enürezis tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır (2). Desmopressin asetat yapısının AVP' den farkı: 8. pozisyonda D- arjinin bulunması ve 1. pozisyondaki hemisistein ünitesine amino grubu yerine proton bağlanmasıdır. İkinci değişiklik antidiüretik etkisini arttırmaktadır, yarılanma ömrü ve etki süresi AVP' den uzundur, vazopressinazlar ile yıkılmamaktadır (39).

Intranazal uygulanabilen nazal sprey ve ağızdan alınabilen tablet formları bulunmaktadır; biyoyararlanımları sırasıyla %10 ve %1'dir (4). Oral uygulanan desmopressinin intranazal uygulamaya eşit etkinlikte antienüretik cevap oluşturduğu gösterilmiştir (63,64).

DDAVP nazal sprey yatmadan önce iki saat içinde 10 veya 20 µg/doz; DDAVP tablet yatmadan bir saat önce 0.2 mg/doz ile başlanır. Etki süresi 10-12 saat olduğundan, gece boyunca idrar hacmi azalmaktadır. Genellikle ilk birkaç günde tedaviye cevap alınır. Cevap alınamazsa 1-2 haftada nazal uygulama en fazla 40 µg/doz, oral uygulama en çok 0.6 mg/doz olacak şekilde artırılabilir (1-9). Primer noktürnal enüretik çocuklarda 0.2-0.6 mg/doz oral desmopressinin etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir (65)

DDAVP'nin yan etkileri oldukça azdır. Karında rahatsızlık, bulantı, baş ağrısı, epistaksis görülebilir. Önerilenden fazla doz alınmasına bağlı, konvülzyonun eşlik ettiği semptomatik hiponatremi gelişen az sayıda olgu bildirilmiştir. (4,39) DDAVP uygulaması sırasında kabul edilebilir derecede sıvı kısıtlaması önerilmektedir. Kontrendikasyonları: polidipsi alışkanlığının olması, hipertansiyon ve kalp hastalıklarıdır. (4)

DDAVP'nin uzun süreli kullanımı ile ilişkili yeterli veri bulunmamaktadır (4). Pek çok çalışmada hızla gelişen cevap oranı %70, relaps oranı ise %95' tir (4). DDAVP kullanılan 18 kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre tam düzelme %25 oranında bildirmiştir (4).

Her enüretik hastada DDAVP tedavisine cevap alınamamakta, ayrıca cevap alınanlarda tedavi kesildikten sonra relaps görülebilmektedir. Djurhuus J.C. ve Ritting S. noktürnal enürezisli olguları fizyopatolojik bulgulara dayanarak önce monosemptomatik olanlar ve gün içi semptomları olanlar şeklinde ikiye ayırmakta, ardından monosemptomatik olanları DDAVP cevaplı (poliürük) ve DDAVP cevapsız (poliürük olmayan) olarak sınıflamaktadır (66).

Yazarlar enüretik çocuklarda öncelikle alınan sıvı volümü ve sıvı alım zamanının düzenlenmesini, fonksiyonel mesane kapasitesinin artırılmasını önermektedir. Buna rağmen idrar kaçırmaya devam eden çocuklarda DDAVP tedavisinin başlanması önerilmektedir. (2-11) Özellikle fonksiyonel mesane kapasitesi normal olan ve gece poliürisi olan vakalarda DDAVP' e cevap alınmaktadır (67).

Tedavi başlanmadan önce, DDAVP tedavisinin etkili olacağını düşündüren durumlar: hastanın yaşının büyük olması; çok ağır olmayan NE (haftada idrar kaçırdığı gece sayısı az); fonksiyonel mesane kapasitesinin normal olması; idrar kaçırmamanın uykunun ilk iki saati içinde olması (ADH sekresyonunun yetersizliğine bağlı); NE için ailede öyküsü pozitifliği; gece idrar volümünün fazla olması; gün boyunca idrar üretiminin fazla olması; gün boyunca az konsantre edilmiş idrar çıkarma; gündüz sık idrar yapma ve doğum ağırlığının fazla olması olarak bildirilmiştir (61). Aile öyküsü pozitifliğinin DDAVP tedavisine cevap için bir gösterge olmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (68,69).

Çocuk ve adölesanlarda uzun süreli desmopressin kullanılan çalışmaların özetlendiği ve tedavinin etkinliğinin, güvenilirliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmanın verilerine göre:

- Desmopressin ile tedavi süresinin uzun tutulmasının (  $\geq 6$  ay ) güçlü etkinlik sağladığı
- Uzun süreli tedavinin hematolojik, biyokimyasal değerleri ve kan basıncını etkilemediği
- Yan etkilerin az olduğu ve yan etki insidansının tedavi süresinde uzama ile artmadığı
- İleride tedaviye ihtiyaç olup olmayacağını değerlendirmek için arada tedavide kesinti yapılması gerektiği (örnek: her 3-6 ayda 1-2 hafta süreyle)
- Doz azaltılarak ilacın kesilmesinin relaps riskini azaltabileceği
- Uzun süreli tedavi ile iyileşmenin hızlanabileceği
- Uzun süreli desmopressin uygulamasının endojen ADH sekresyonunu etkilemediği sonuçlarına varılmıştır (70).

## 2.4. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI

Çocukluk çağında İYE ile sık karşılaşmakta ve komplikasyonları belirgin morbiditeye neden olmaktadır. Erken tanı ve tedavi ile amaçlanan enfeksiyonun uzaklaştırılması; bakteriyemi, renal skar gibi komplikasyonların önlenmesi; anatomik ve işlevsel bozuklukların belirlenip düzeltilmesi; tekrarların önlenmesi ve böbrek fonksiyonlarının korunmasıdır. Türkiye’de böbrek yetmezliği nedenleri arasında İYE halen ilk sıralardaki yerini korumaktadır (13,14,71,72).

### 2.4.1. İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARININ TANIMI VE SINIFLAMASI:

Üriner sistemin herhangi bir seviyesinde enfeksiyon varlığı İYE olarak adlandırılır ve idrarda anlamlı sayıda bakteri bulunması (bakteriüri) ile karakterizedir. İdrar örneğinin elde edilme yöntemine göre anlamlı bakteriüri tanımı değişir. (13,14,16-24) (Tablo 2) *Aseptomatik bakteriüri (ASB)* hastada herhangi bir belirti ve bulgu olmaksızın, tekrarlanan idrar örneklerinde bakteri saptanması, kültürlerde üretilmesi şeklinde tanımlanabilir. (13,14,16-24)

**Tablo 2:** İdrar yolu enfeksiyonu tanı kriterleri (18,19)

İdrar örneğinin alınma şekli	Koloni sayısı	İYE olasılığı
Suprapubik aspirasyon	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Herhangi bir sayıdaki Gram negatif basil</li> <li>•Birkaç bin gram pozitif bakteri</li> </ul>	> %99
Üretral kateterizasyon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt;10^5</math></li> <li>• <math>10^4 - 10^5</math></li> <li>• <math>10^3 - 10^4</math></li> <li>• <math>&lt;10^3</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•%95</li> <li>•olası İYE</li> <li>•şüpheli İYE, tekrarlar</li> <li>•İYE değil</li> </ul>
Temiz orta akım idrarı (erkek)	$>10^4$	•olası İYE
Temiz orta akım idrarı (kız)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 örnek: <math>&gt;10^5</math></li> <li>• 2 örnek: <math>&gt;10^5</math></li> <li>• 1 örnek: <math>&gt;10^5</math></li> <li>• <math>5 \times 10^4 - 10^5</math></li> <li>• <math>10^4 - 5 \times 10^4</math></li> <li>• <math>10^4 - 5 \times 10^4</math></li> <li>• <math>&lt;10^4</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•%95</li> <li>•%90</li> <li>•%80</li> <li>•şüpheli enfeksiyon, tekrarlar</li> <li>•Semptom+, şüpheli İYE, tekrarlar</li> <li>•Semptom -, İYE olası değil</li> <li>•İYE değil</li> </ul>

Klinik açıdan "komplike veya komplike olmayan İYE" ve "alt veya üst idrar yolu enfeksiyonu" şeklinde sınıflama yapılabilir. Komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonları (sistit, üretrit) veya üst üriner sistem enfeksiyonları (üreterit, piyelit) ve renal parankimin tutulduğu piyelonefrit şeklinde sınıflanabilir. (13,14,16-24) Süt çocuğu ve çocuklarda üriner sistem anomalilerinin prevalansı ve böbrek hasarına yatkınlık yüksek olduğundan, geçirilen ilk İYE komplike kabul edilir (19). Kronik piyelonefrit terimi ise sadece biyopsi örneklerinde tipik histolojik bulgusu olan vakalar için kullanılmalıdır (16).

Çocukluk çağındaki tekrarlayan İYE' leri "bakteriürinin gerilememesi", "bakterinin devamlılık göstermesi" ve "reenfeksiyon" şeklinde ortaya çıkabilir (16,18,19). *Gerilemeyen İYE* genellikle tedavinin yetersizliğine bağlı gelişir. Sıklıkla seçilmiş olan antimikrobiyal ajanlara direnç; daha az sıklıkla da birden fazla sayıda ve farklı antimikrobiyal duyarlılıkta mikroorganizma ile gelişen ve gerilemeyen enfeksiyon söz konusudur. Steril idrar kültürü sağlandıktan sonra idrar kültüründe aynı mikroorganizmanın üretilmesi "*bakterinin devamlılık göstermesi*", farklı mikroorganizmaların üretilmesi "*reenfeksiyon*" olarak tanımlanır. Reenfeksiyonda kızlarda fekal-perineal-üretal yol, erkeklerde periüretal kolonizasyon; bakterinin devamlılık göstermesinde ise altta yatan üriner sistem anomalisi (enfekte taş, nekrotik papilla gibi) ve antimikrobiyal tedavinin yetersizliği rol oynamaktadır. (19)

#### 2.4.2.EPIDEMİYOLOJİ

İdrar yolu enfeksiyonlarının prevalansı yaş ve cinsiyete göre değişiklik gösterir. İdrar yolu enfeksiyonları %4.1 - 7.5 prevalans ile ateşli süt çocuğu ve küçük çocukların sık karşılaşılan bakteriyel hastalığıdır. (16,23,73)

Çocukların hayatın ilk bir yılı içinde İYE geçirme şansı yüksektir ve ilk yıl içinde tanı alan enfeksiyonların çoğu akut piyelonefrittir. Akut sistit özellikle 2-6 yaşlarındaki kızlarda görülmektedir. (16) Hayatın ilk yılı içinde ateş ile başvuran çocuklarda İYE insidansı %5.3-5.6 olarak bildirilmektedir (20,73). İlk bir yaş içinde bakteriüri erkeklerde %3.7, kızlarda %2 oranında bildirilmektedir (23). Yenidoğan döneminde İYE erkeklerde daha sık görülmektedir (16-24). Süt çocuğu dönemi ve sonrasında İYE prevalansı kızlarda daha yüksektir. Bir yaşından küçük süt çocuklarında İYE prevalansı kızlarda %6,5-8.8, erkeklerde %2.5-3.3; bu yaştan sonra kızlarda %8,1,

erkeklerde %1,9 oranında bildirilmektedir (19,20,73,74). Sünnetsiz erkekler İYE riski sünnetli olanlardan 10 kat daha yüksektir (18,19,21).

Ateşli, hasta görünümü olup, başka olası ateş odağı bulunmayan süt çocuklarında İYE prevalansı yüksektir (75). Değerlendirmeler sırasında İYE varlığı kesin ateş odağı olanlarda %1.6, olası ateş odağı bulunanlarda %3.5, ateş odağı bulunmayanlarda %7.5 oranında saptanmıştır (20).

Okul öncesi ve okul çağı dönemlerinde bakteriüri kızlarda %0.7-1.9, erkeklerde %0.02-0.04 oranlarında bildirilmiştir (18,23). Toplum çalışmalarında 1-3 yaş kızlarda İYE insidansı erkeklerden 10 kat yüksek bulunmuştur (21). Kızlarda İYE' nin sık görüldüğü yaş grupları hayatın ilk yılı, tuvalet eğitiminin verildiği 2-3 yaşlar ve cinsel aktivitenin başladığı adölesan dönemi olarak belirlenebilir (20). Ateşli İYE veya piyelonefrit insidansı kızlarda okul çağına ulaştıklarında, erkeklerde hayatın ilk yılından sonra azalmaktadır (21).

İsveç' te klasik semptomatik İYE olan 0-10 yaş arası çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada İYE sıklığı kızlarda %3.5, erkeklerde %1.1 bulunmuştur (20,23). Aynı bölgede 1991'de yapılan bir çalışmada 7 yaşındaki okul çağı çocuklarda kültür ile kanıtlanmış semptomatik İYE kızlarda %7.8, erkeklerde %1.6 sıklıkta bildirilmiştir (16,20,23,76)

Tedavi sonrası İYE tekrarlayabilir ve tekrarlama hızı kızlarda daha yüksektir. Epidemiyolojik çalışmalarda ilk İYE' nünü geçiren kızlarda bir yıl içinde %30, beş yıl içinde %50; erkeklerde hayatın ilk bir yıl içinde %15 oranında İYE' ninunun tekrarladığı bulunmuştur (16). İdrar yolu enfeksiyonlarının hayatın ilk yılında kızlarda %26, erkeklerde %18 oranında tekrarladığı bildirilmiştir ve yaş ile tekrarlama oranları azalmaktadır (20).

### 2.4.3. ETKENLER:

Çocukluk çağı İYE' larında en sık izole edilen üriner patojenler enterik, gram negatif bakteriler, özellikle de %80-90 oranında *Escherichia coli*' dir. Diğer sık karşılaşılan patojenler: *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* türleri ve *Staphylococcus saprophyticus* dur. (13,14,16-24) Erkeklerde komplikasyonsuz sistitlerde etken %30 oranında *Proteus* iken, adölesan çağıdaki kız ve erkeklerdeki akut İYE' larında etken benzer oranda olmak üzere *Staphylococcus saprophyticus* dur (16). Üriner sistem anomalisi veya fonksiyon bozukluğu olanlarda daha az virulansı olan enterokok türleri (*Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*) etken patojendir

(13,14,16-24) Yenidoğanlarda ise etken daha sıklıkla grup B streptokoklardır (16). İdrar yolu infeksiyonu etkenleri tabloda belirtilmiştir (Tablo3).

**Tablo 3: İdrar yolu infeksiyonlarında etken patojenler**

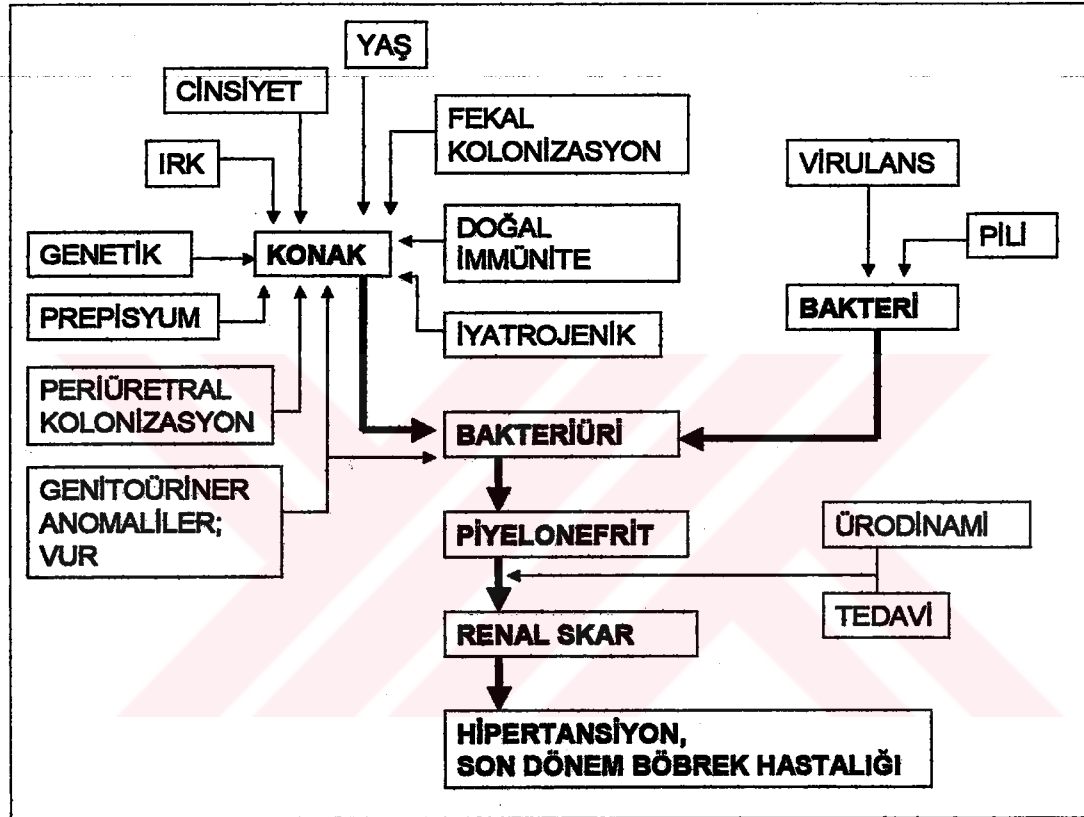
<p><b>Gram negatif bakteriler</b></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Klebsiella pneumonia</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i></p> <p><i>Salmonella türleri</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Gamerella vaginalis</i></p>
<p><b>Gram pozitif Bakteriler</b></p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i></p> <p><i>Enterococcus</i></p> <p><i>Staphylococcus saprophyticus</i></p> <p><i>Streptococcus pneumonia</i></p>
<p><b>Diğer</b></p> <p><i>Adenovirus tip 11, tip 21</i></p> <p><i>Candida albicans</i></p> <p><i>Mycoplasma hominis</i></p> <p><i>Ureoplasma ureolyticum</i></p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i></p> <p><i>Toxocara</i></p> <p><i>Microflariae</i></p> <p><i>Enterobius vermicularis</i></p>

Tekrarlayan İYE olan çocuklarda periyodik çalışmalar sonucu etken görülme yüzdeleri S Kavukçu tarafından E. coli %52-80, Proteus mirabilis %5-14, Klebsiella pneumonia %5-6, Staphylococcus epidermidis %5-6 oranlarında bildirilmiştir (77)

## 2.4.4. İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARININ PATOGENEZİ

Patogeneizde sorumlu olan faktörler mikroorganizma ve konakçı ile ilişkili olmak üzere ikiye ayrılabilir. Virulans faktörleri ile konak savunma mekanizmaları arasındaki denge enfeksiyonun anatomik düzeyini belirler.

**Tablo 4:** İdrar yolu enfeksiyonu, renal skar, hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığı gelişmesini etkileyen faktörler (18).



### 2.4.4.1. BAKTERİYEL VİRULANS FAKTÖRLERİ

Virulans mikroorganizmanın hastalık yapabilme yeteneğidir. Bakterinin üropatojenitesini belirleyen, bakterinin üroepitelde kolonizasyonunu ve inflamasyonu başlatmasını sağlayan bakteriyel virulans faktörleridir. Mikroorganizmanın miktarı, pili özellikleri, hareket edebilme yeteneği, üreaz üretimi, yüzey antijenleri patogeneizde önemli faktörlerdir. Sert hücre duvarı bakteriyi idrarın yüksek osmolalitesinden korur, hücre duvarındaki porinler iyon geçişini sağlar ve hücreyi lizisten korur. Bakteri yüzey faktörleri lipopolisakkarit (LPS), kapsüler antijen ve adheziv faktörlerden oluşmaktadır. (13-15)

En sık karşılaşılan etken olan *E.coli*'nin 150'den fazla tanımlanmış serotipi bulunmakta, ancak bunların bazıları (01, 02, 04, 06, 07, 075) İYE'larına neden



olmaktadır (19). *Escherichia coli* ile ilişkili virulans faktörleri: üroepitelial yüzeye tutunma, bakteri kapsülünde "K antijeni" bulundurma, hemolizin üretimi, kolisin üretimi, bakterinin demir sağlama yeteneği ve bakterinin serumdaki bakterisidal aktiviteye olan direncini içermektedir (13,15,23).

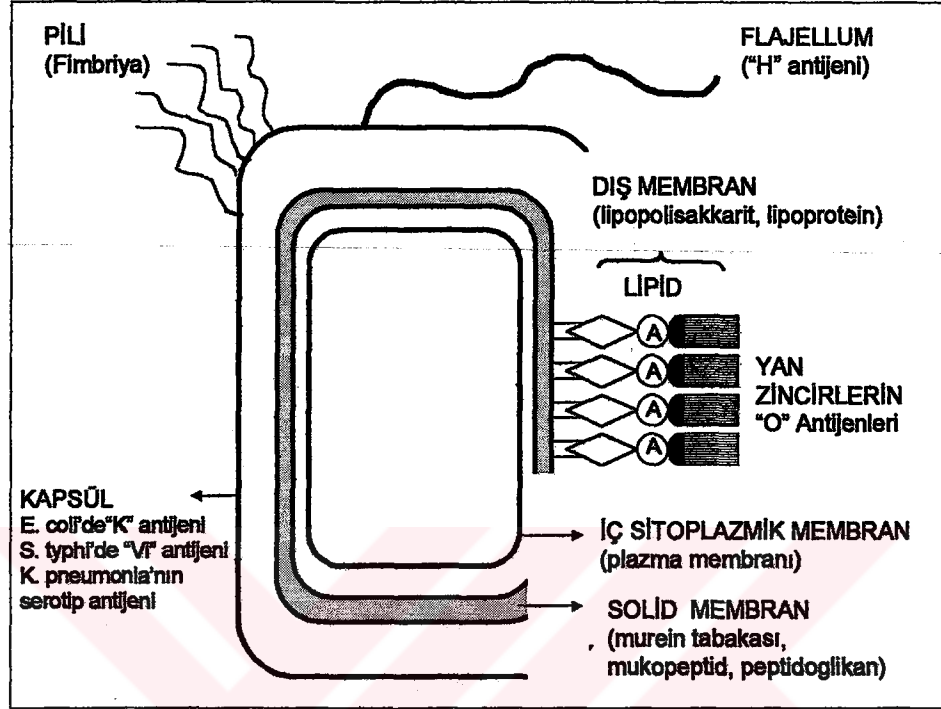
Enfeksiyonun başlamasında bakterinin epitel yüzeyine tutunması ilk basamaktır. Doku invazyonu, sitokinlerde artış, inflamasyon ve hücre hasarı ikincil gelişen olaylardır. Bakterinin konak vajinal epiteline ve üroepitelyuma yapışması fimbria veya pili isimli proteinöz hücre yüzeyi yapıları tarafından sağlanır. (13-24) Üropatojenik bakterilerin adherensi üroepiteldeki özel reseptörlere bağlanarak veya nonspesifik elektrostatik ve hidrofobik faktörler yolu ile sağlanır (23). Bu aşamadan sonra bakteri üst üriner sisteme ulaşabilir. İsveç' de 1980 yılında üroepitelial yüzeye bağlanan bazı *E. coli* suşlarının pili ucunda adheziv moleküller taşıdıkları gösterilmiş ve bu piller eritrositlerdeki P antijenleri ile de bağlanabildikleri için "P pili" olarak isimlendirilmiştir (13-16, 22-24). *Escherichia coli*' nin P-pili eksprese eden suşlarının glikolipid reseptörlerine bağlanabilme özelliği vardır. Yapılan çalışmalarda P-pili olan bakterinin üretere tırmanması ve normal idrar akımı ile atılmayı önleyici fonksiyon gördükleri gösterilmiştir. Ancak vezikoüreteral reflü (VUR) hastalarda P-piliye sahip olmayan suşlar geriye idrar akımı ile böbreklere ulaşabilmektedir. (13-24) *E. coli* suşlarından piyelonefrit yapanların %76-94'ü, sistit yapanların %19-23'ü, asemptomatik bakteriüri yapanların %14-18' i ve dışkıdan izole edilen suşların %7-16' sının P-pili taşıdığı gösterilmiştir (13,19,23). Tip 1 fimbriyalar ise mannoz içeren reseptörleri tanırlar. Tamm-Horsfall proteini ve sekretuar immünglobulin A (IgA) 'nın mannoz epitopları *E. coli* kolonizasyonunu önleyicidir. (13-24) (Şekil 9)

Gram negatif bakterilerin dış yüzeyinde bulunan **lipopolisakkarit (LPS)** yapının "Lipid A" kısmı toksik, inflamatuvar cevabı başlatıcı ve immünomodülatuar özellikler taşır, polisakkaritler ise hidrofobisiteyi, düzensiz koloni yapısını ve otoaglutinabiliteyi arttırıcıdır. (13,15) (Şekil 9)

*Escherichia coli* virulans faktörlerinden  **$\alpha$ -hemolisin** bir sitolitik protein olup çevredeki hücrelerin plazma membranını parçalar, mukozal hasar ile invaziv hastalık oluşmasına yardımcı olur; **sideroforlar** demir bağlayan proteinler olup bakterinin canlı kalmasını sağlar; **kapsüler polisakkaritler** kompleman yolunun alternatif kısmını aktive eder ve bakteriyi kompleman lizisinden korur; **kolisin** piyelonefritik *E. coli* tarafından salınmakta ve çevredeki diğer bakterileri öldürmektedir ve

**aerobaktinin** bakterinin serbest demiri elde edebilmesi için yarışmaya girmesinde önemli olduğu düşünülmektedir. (13,15,19,23)

**Şekil 9:** Gram negatif bakterilerin antijenik yapısı (23).



#### 2.4.4.2.KONAK İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER:

Bakteri dört mekanizma ile üriner sisteme girer ve bakteriüri oluşur.

- 1) *Asendan yol:* en sık ulaşma yoludur.
- 2) *Hematojen yol:* İmmün sistemi baskılanmış çocuklar ve yenidoğanlarda.
- 3) *Lenfatik yol:* Rektum, kolon veya uterus çevresi lenfatiklerden kaynaklanabilir.
- 4) *Direkt uzanım:* Barsaklardan veya vajinadan üriner sisteme açılan fistüller yoluyla.

Mekanik, hidrodinamik, bakteriyel tutunmayı önleyici, reseptör ilişkili ve immünolojik pek çok faktör konağın İYE duyarlılığını etkilemektedir.

Süt çocukluğu döneminde İYE sıklığının yüksek olması yenidoğanda immün sistemin tam gelişmemiş olması ve ilk bir yılda periüretral bakteri kolonizasyonunun yüksek olması ile ilişkilidir (18-20). Olgu kontrol çalışmaları anne sütü ile beslenmenin hayatın ilk 6 ayında İYE' dan koruyucu etki sağladığını düşündürmektedir (18). İmmün yetmezlik sendromları veya kazanılmış immün bozuklukların varlığında İYE riski ve progresyonu artmaktadır (18). Ancak Park JC ve ark. artmış İYE riskinin "Human immunodeficiency virus " (HIV) enfeksiyonu, ile ilişkili olmayıp, HIV viral yükü ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (78).

Çoğu İYE asendan yol ile gelişmekte ve etken patojen fekal flora kaynaklı olup perinide kolonize olmaktadır. Yenidoğan dönemi hariç İYE kızlarda erkeklerden daha sık görülmektedir ve kızlarda İYE' larının daha sık görülmesinde üretranın kısa olması bir etkindir. Erkek çocuklarda prepisyumda kolonize olan üropatojenik bakteriler İYE' larına neden olabilmekte ve sünnet koruyucu rol oynamaktadır. (13-24) Prepisyumdaki bakteri kolonizasyonu özellikle doğumdan sonraki ilk aylarda çok yüksek olup, 6. aydan sonra azalmaktadır (18). Ancak destekleyici prospektif, randomize çalışmalar ile sağlanmış yeterli veri bulunmadığından Amerikan Pediatri Akademisi (APA) yenidoğanlarda rutin olarak sünnet yapılmasını önermemektedir (19).

İdrar üriner sistemde bakterinin üremesi kısıtlayan birçok özellik taşır. Üre ve organik asitler üremeyi önleyici faktörlerdir. Diürez ile bakteriyel inokulum dilüe olmakta ve üriner sistemden uzaklaştırılması sağlamaktadır. Ancak idrarın dilüe olması bakterinin üremesini kolaylaştırmaktadır. Konsantre idrar bakterinin idrarda üremesini önleyici doğal bir savunma mekanizması iken, gece idrar yapılmıyor olması bakterinin ürener sistemdeki inkübasyon süresini uzatmaktadır. İdrarın pH düşüklüğü, osmolarite yüksekliği bakteri üremesi için inhibitör etki oluşturmakta, buna karşın polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) fagositozu pH değişikliklerine duyarlı olup, yüksek idrar ozmolaritesinde azalmaktadır. Üre, organik asit, oligosakkarit ve üromukoid (Tamm Horsfall protein) içeriğinin yüksek; idrar pH' sının düşük olması bakteriyel tutunmayı önleyici etki sağlamaktadır. (13,15,25) İdrardaki Tamm Horsfall proteini ve salgısal IgA, tip 1 fimbriyalı E. coli için reseptör görevi yapan terminal mannoz ünitesi bulundurmakta ve E coli' nin mukozal yüzeye bağlanmasını önlemektedir (13,15,16). Normal idrarda bulunan düşük molekül ağırlıklı oligosakkaritler Tip 1 fimbriyalı E coli ile olan eritrosit aglutinasyonu ve adheransının inhibitörleridir (13). Diürez böbrek medullasında tonositeyi azaltarak enfeksiyondan koruyucu, idrardaki inhibitör maddelerin yoğunluğunu azaltarak da idrarın koruyucu özelliğini azaltıcı etki göstermektedir (13,25).

Mesanenin enfeksiyona direncini sağlayan idrar akımı ile bakterinin atılması ve epitel hücreleri tarafından bakterinin öldürülmesidir. Mesanenin düzenli olarak boşaltılması bakterinin bölünerek İYE oluşturmak üzere yeterli miktarda çoğalmasını önleyici etki yapmaktadır, ayrıca mesane yıkanmasının mekanik etkisi üroepitelyuma yapışmayı önler. (13,15,16) Mesane yüzeyindeki GAG tabakası bakteri tutunmasını engelleyici özelliktedir (13,15,28,29). Üroepitel ve periüretral hücrelerde bakterinin

tutunmasını sağlayıcı reseptörler bulunmaktadır ve reseptörlerinin sayısı, duyarlılığı İYE yatkınlığını etkilemektedir (13-25). "P kan grubu" sisteminin karakteristiği olan glikolipid reseptörler ve diğer kan grubu antijenleri (ABO, Lewis gibi) konağın İYE duyarlılığını etkilemektedir. (15-23,79)

Çocuklarda yapılan çalışmalarda İYE olan çocukların vitamin A düzeyleri, İYE olmayanlardan daha düşük bulunmuş ve A vitamininin İYE yatkınlığını etkileyebileceği bildirilmiştir (80). Ayrıca ileri derecede renal skarı olan hastalarda Tc-99m DMSA sintigrafisinde saptanan hipoaktif alan ile serum A vitamini düzeyleri arasında ilişki olduğu gözlenmiştir (81).

Bakterinin mesaneden atılması için sık idrar yapılması ve mesanenin tam boşaltılması gerekmektedir. İşeme fonksiyonlarındaki bozuklukların İYE yatkınlığını ve tekrarlayan İYE' larını artırdığı bildirilmektedir. Tekrarlayan İYE olan çocuklar disfonksiyonel işeme ve VUR açısından araştırılmalıdır. Bu durumlarda mesane tam boşaltılamamakta ve önlenemeyen istemsiz kasılmalar ile mesane içi basınç artmaktadır. Az sıklıkta işeme alışkanlığı tabloya eşlik etmektedir. (16-24)

Konstipasyonun da tekrarlayan İYE ile ilişkisi bilinmektedir. Konstipasyon ve enkoprezis az sıklıkta idrar yapma, işeme disfonksiyonları ile birlikte bulunabilir ve mekanik etki ile mesanede rezidü idrar kalmasına yol açabilir. (16-24)

Üriner staz İYE gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Anatomik anomaliler (üreterovezikal bileşke obstrüksiyonu, konjenital megaüreter, ektopik üreter, üreterosel, üreter polipleri); üriner sistemde staza yol açan dış basılar (neoplazi, inflamatuvar barsak hastalıkları, hematoma) veya mesane çıkışı sendromları (posterior üretral valv, mesane divertikülü, üretral striktür, üretral atrezi, fimozis, meatus stenozu, üretral yabancı cisimler) İYE riskini arttırmaktadır. (15-24)

Vezikoüreteral reflü mikroorganizmanın böbreğe ulaşmasını kolaylaştırıcı rol oynar ve pyelonefrit için tek başına bir risk faktörüdür (13-24). Epidemiyolojik çalışmalarda bakteriürisi olan çocukların %21-57' sinde VUR bulunduğu (18); kültür ile kanıtlanmış İYE' larının ortalama %31-35' inde (%25-50) VUR bulunduğu gösterilmiştir (20,23). Akut piyelonefrit ve tekrarlayan İYE ile sonucu gelişen renal skar riski VUR şiddeti ile orantılıdır. (19,20,23) Hastanın geçirilmiş İYE öyküsünün bulunması, ailede İYE veya VUR öyküsü bulunması birer risk faktörüdür (20).

İYE sıklığının ırklara göre farklı bulunduğu çalışmalar mevcuttur (20,21). Süt çocukluğu döneminde İYE sıklığı beyaz ırkta daha yüksektir (75). Irklar arasında İYE

prevalansının farklılığı, üroepitelial yüzeydeki kan grubu antijenlerinin farklılığının E. coli adherensini etkilemesine bağlı olabileceği öne sürülmektedir (21,79).

Konağın İYE duyarlılığını arttırıcı iyatrojenik nedenler arasında üretral kateterizasyon ve antibiyotik kullanımı sayılabilir. Antibiyotik kullanımı normal florayı bozarak üropatojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır. (15)

#### **2.4.5. ÇOCUKLUK ÇAĞI İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA KLİNİK DEĞERLENDİRME:**

Çocukluk çağında geçirilen tek İYE renal skara yol açabilmekte ve bu risk VUR' nün eşlik ettiği tekrarlayan İYE' larında artmaktadır (23). Hasta değerlendirilirken idrar yapma özelliklerinin, tuvalet eğitiminin ve barsak alışkanlıklarının sorgulanması önemlidir. Klinik bulgular çocuğun yaşına göre değişiklik göstermektedir. Yenidoğan döneminde beslenme bozukluğu, kusma, sarılık, irritabilite, sepsis, letarji veya kilo alamama gibi bulgular görülürken ateş bulunmayabilir. Süt çocuğu döneminde ateş, diyare, kusma, irritabilite, kötü kokulu idrar ve diğer semptomlar yenidoğan döneminin bulguları ile örtüşür. Daha büyük süt çocukları sadece ateş ile gelebilir. Konuşmaya başlayan, tuvalet eğitimi alma dönemindeki çocuklarda dizüri, karın ağrısı, hematüri, bulanık idrar yapma, idrar inkontinansı, enürezis veya sık idrar yapma görülebilir. Büyük çocuklarda piyelonefritte ana bulgu ateştir. İki yaşından büyük ateşli İYE olan çocuklarda dizüri kızlarda %40, erkeklerde %32 oranında görülebilir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, yan ağrısı eşlik edebilir. (16-24)

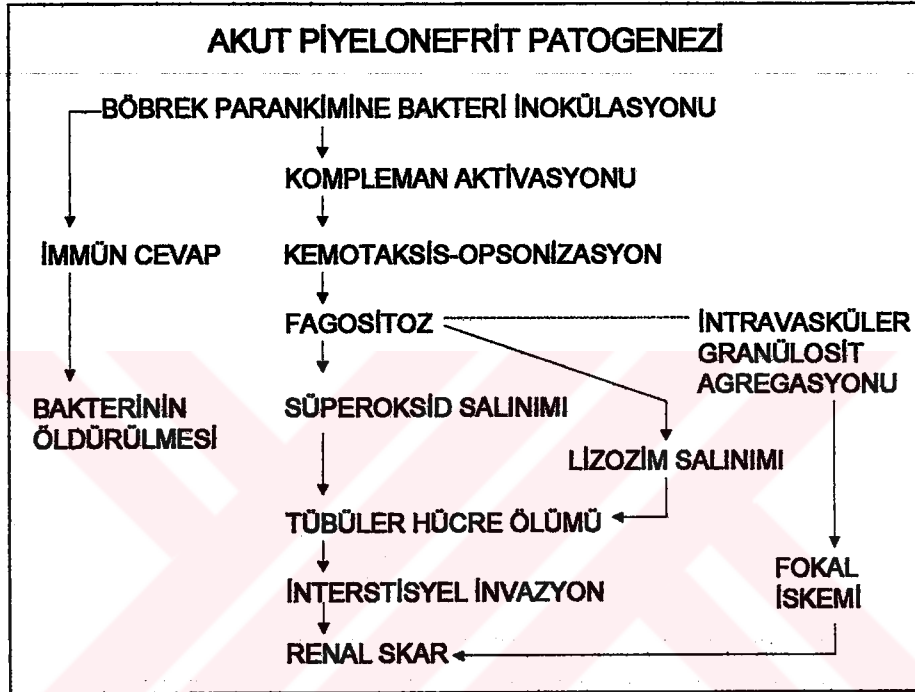
Konakçıya ait faktörler ve bakteriyel virulans İYE' nunun belirleyicileridir ancak hangi çocukta sistit, hangisinde pyelonefrit, renal skar, parankim hasarı veya renal fonksiyonun geriye dönüşsüz kaybı gelişeceğini tek başına açıklayamaz. Bakteri üst üriner sistemde lokalize olduğu halde çocukların %20'si asemptomatik olabilir. (19) Amerikan Pediatri Akademisi ateş nedeni ile başvuran 2ay - 2yaş arası her çocukta İYE' nunun ekarte edilmesini önermektedir (74).

Akut sistitte uzun süreli morbidite söz konusu değildir. Tuvalet eğitimi almış çocuklarda tipik semptomları: dizüri, sık idrar yapma, idrarı yetiştirememe (urgency) ve sekonder enürezistir. Ateş ve sistemik yakınmalar genellikle bulunmaz. Tekrarlama riski yüksektir. Özellikle disfonksiyonel işeme problemi olan çocuklarda sık tekrarlar.

Akut piyelonefrit en ağır İYE formudur. Erken ve geç dönemde morbiditesi yüksektir. Büyük çocuklarda tipik olarak ateş, yan ağrısı ve hassasiyet, beraberinde pyüri ve idrar kültürü pozitifliği bulunur. Çoğu olguda lökositoz, eritrosit

sedimentasyon hızı yüksekliği, C-reaktif protein pozitifliği saptanır. Patogenezde bakteri eradikasyonu için gelişen inflamatuvar cevap böbrekte skar oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Piyelonefritte öne sürülen patogenez tabloda özetlenmiştir (23). (Tablo 5) Akut piyelonefritik hasar sonucu böbreklerin %36-52' sinde kalıcı renal skar gelişmektedir, risk faktörleri VUR varlığı ve piyelonefritik atak sıklığıdır (23).

**Tablo 5: Akut piyelonefrit patogenezi (23)**



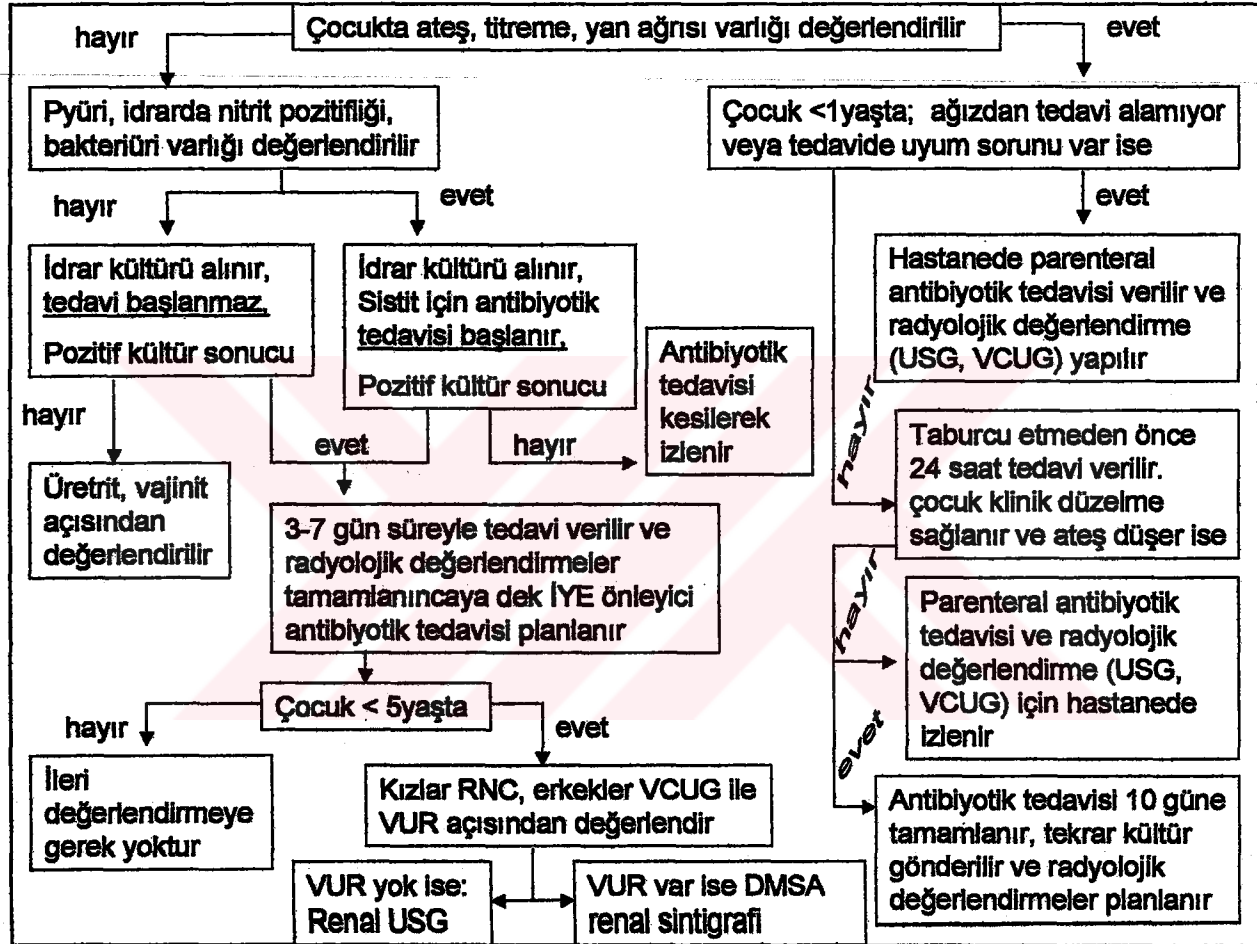
Muayenede olası kitle açısından karın muayenesi ( mesane distansiyonu, konstipasyon, renal veya pelvik kitle) dikkatli yapılmalı, kostovertebral açı hassasiyeti değerlendirilmelidir. Perine ve genital organ muayenesi, üretra açıklığı ve testislerin değerlendirilmesi önem taşır. İdrar inkontinansı olanlarda perine duyusu, rektal tonus, alt ekstremitenin tendon refleksleri, motor ve duyu muayenesi ile spinal kord ve kauda equina değerlendirilmelidir. Rektal muayenenin yapılması gerekir. İşeme disfonksiyonu ve üretriti olan çocuklarda cinsel istismar akılda tutulmalıdır. (16-24)

#### 2.4.6. LABOTATUVAR DEĞERLENDİRME:

Öncelikle klinisyenin İYE tanısını düşünmesi gerekir. İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklara yaklaşım algoritması Tablo 6'da verilmiştir. Tanı için idrar kültürü altın standarttır. Yaşı üç aydan küçük olanlarda idrar örneğinin kateter veya suprapubik aspirasyon ile alınması önerilmektedir. Ancak genellikle suprapubik aspirasyon

uygulamasına gerek kalmaz. Süt çocuğu döneminde en ideal yöntem kateter kullanılmasıdır. Torba ile alınan idrarlar kültür için değil, sadece idrar analizi için uygundur. Büyük çocuklarda kateterizasyona gerek kalmadan orta akım idrarı alınabilir. (16-24)

**Tablo 6:** İdrar yolu enfeksiyonu olan 13 yaşından küçük çocukların tanı ve tedavi algoritması (22)



İdrarda "dipstick" testi ile bakılabilen nitrit ve lökosit esteraz pozitifliği İYE göstergesidir. Nitratlar bazı bakteriler tarafından nitrite indirgenmekte; idrarda bulunan lökositlerin parçalanmasıyla ortama lökosit esteraz salınmaktadır. Nitrit yönteminde sülfanilik asit ve alfa-naftilamin emdirilmiş kağıtlar, nitrit ile karşılaştığında red azo boyası oluşmaktadır (23). Ancak idrarda nitratı nitrite çevirecek bakterilerin bulunması için idrarın mesanede en az 4 saat beklemiş olması gerekmektedir. İdrarın kimyasal incelenme yöntemlerinin birlikte kullanılmasının İYE saptamada duyarlılığı %78-92, özgüllüğü %60-98 oranlarında bildirilmektedir (23). Bu yöntemler yeterince

duyarlı olmadığından, mutlaka idrar mikroskopisi ile beraber değerlendirmek gerekir. (19,20,23)

İdrar sedimentinde pyüri (büyük büyütme ile sahada 5 ve üzerinde lökosit görülmesi) ve bakteriüri saptanmasının İYE açısından duyarlılığı %54-85, özgülülüğü %70-81' dir (20). Kesin tanı için idrar kültürü gerekir. (Tablo 2). (16,19-21,23)

Piyelonefritte böbrek tübüllerinde inflamasyon, idrarın konsantre edilme kapasitesinde bozulma ve idrar dansitesinde düşüklük saptanır (16). Ayrıca piyelonefritte lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında yükselme, C-reaktif protein pozitifliği olabilir. Hasta görünümlü süt çocuğu ve daha büyük çocuklarda böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin) ve elektrolitler bakılmalıdır. (16-24) Hastalardan kan kültürü gönderilebilir. Bir çalışmada İYE olan 2 ay – 2 yaş arası çocuklarda kan kültürü pozitifliği %4 bulunmuştur (82).

#### 2.4.7. TEDAVİ:

Tedavide amaç semptomatik düzelme sağlanması, gelişebilecek İYE' larının, yeni veya progresif renal hasarın önlenmesidir. Alınan idrar kültürünün sonucu beklenmeksizin ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı, antibiyotik seçiminde o bölgedeki antibiyotik direnci göz önüne alınmalıdır. İdrar kültürü sonuçlanınca koloni sayımı ve antibiyotik duyarlılık testlerine göre antibiyotik değişikliği yapılabilir. (16-24)

Yaşı büyük (2-6 yaş), üriner sistem anomalisi olan, önceki yıl iki defa veya daha fazla hastanede yatırılarak tedavi gerekmiş olan ve son 6 ay içinde 4 haftadan uzun süre ile antibiyotik kullanmış olan çocuklarda dirençli organizmalar bulunduğu düşünülmelidir (20).

Soylu A. ve ark. ampisilin ve ampisilin sülbaktam kullanımının E. coli türlerinde rezistans gelişmesinde etkisini değerlendirdiklerinde, ampisilin sülbaktam kullanılan grupta dört kat daha fazla olmak üzere her iki grupta da direnç geliştiğini göstermişlerdir (83).

Komplike olmayan akut sistit sülfonamidler, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX), nitrofurantoin, sefalosporin, ampisilin veya amoksisilin gibi pek çok antibiyotik ile tedavi edilebilir (13,14,16-24). (Tablo 7) Komplike olmayan sistit tedavisinde APA 2ay – 2 yaş arası çocuklarda 7-14 gün, 2 yaşından büyük çocuklarda 7 gün süre ile tedavi verilmesini önermektedir (20).



**Tablo 7: İdrar yolu enfeksiyonlarının hastane dışında ağızdan tedavisi**

Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) * (14,19, 20,21)	6 -12 mg/kg/gün TMP, 30-60 mg/kg/gün SMX, 2 dozda (en fazla 160 mg TMP, 2 kez)
Nitrofurantoin** (14, 17, 19, 20, 21)	5-7 mg/kg/gün, 3-4 dozda (en fazla 100 mg, 3-4 kez)
Ampisilin (14, 19)	50 - 100 mg/kg/gün, 4 dozda
Amoksisilin*** (14,19, 20, 21)	20 – 40 mg/kg/gün, 3 dozda (en fazla 500 mg, 3 kez)
Amoksisilin-klavulonat (14, 19, 20)	20 – 40 mg/kg/gün, 3 dozda (14, 19), 50 mg/kg/gün, 3 dozda (20)
Sefaleksim (14, 19, 20, 21)	25 – 50 mg/kg/gün, 4 dozda (14, 19, 21) ; 50 - 100 mg/kg/gün, 4 dozda (20)
Sefiksım (14, 19, 20, 21)	8 mg/kg/gün, 1-2 dozda ( en fazla 200 mg, 2 kez)
Sefuroksim aksetil (14)	30 – 40 mg/kg/gün, 2 dozda
Sefpodoksım (14, 20)	10 mg/kg/gün 2 dozda (en fazla 100 – 400 mg, 2 kez)
Sefprozil (20)	30 mg/kg/gün 2 dozda
Sefaklor (19)	20 mg/kg/gün 3 dozda
Sefadroksil (19)	30 mg/kg/gün 1-2 dozda
Lorakarbef (14, 20)	15 – 30 mg/kg/gün 2 dozda
Siprofloksasin (14)	15 20 mg/kg/gün, 2 dozda (en fazla 200-250 mg, 2 kez)
Sulfisokzasol (20, 21)	120 – 150 mg/kg/gün 4 dozda
Fenazopiridin**** (20)	10 mg/kg/gün 3 dozda

\* 2 aylıktan küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

\*\* İdrarda konsantre olduğundan sistit tedavisinde yeterlidir ancak piyelonefrit tedavisinde yetersiz kalır. Yenidoğanlarda kullanılmamalıdır.

\*\*\* E. coli direnci söz konusu

\*\*\*\*Büyük çocuklara mesane spazmını çözmek amaçlı 3 gün süre ile verilebilir. İdrar turuncu renk alır.

Piyelonefrit, ateşli İYE yoğun tedavi gerektirir. Toksik görünen, dehidratasyonu, kusması olan yaşı üç aydan küçük çocuklar; ayaktan tedaviye cevap vermeyen veya tedavi uyumsuzluğu olan çocuklar hastanede yatırılarak tedavi edilmelidir (13,14,16-24). Yenidoğan döneminde tedavi hematogen yayımlı patojenleri kapsayacak şekilde geniş spektrumlu olmalı, parenteral ampisilin ve aminoglikozidleri içermeli, 10-14 gün sürdürülmelidir (18-24). Yaşı üç aydan büyük süt çocukları, eğer bir kontrendikasyon yok ise 48 – 72 saatlik parenteral tedavi (3. jenerasyon sefalosporin) ile ateş kontrol altına alındıktan sonra evde ağızdan antibiyotik ile tedavi edilebilir. Seçilen antibiyotik ne olursa olsun ateşli İYE tedavisi 10-14 güne tamamlanmalıdır. (13,14,16-24)

Çocuklarda İYE tedavisinde kinolonlar kullanılmamaktadır. Parenteral tedavide kullanılabilecek antibiyotikler Tablo 8' de gösterilmiştir.

**Tablo 8: İdrar yolu enfeksiyonlarının parenteral tedavisi**

Seftriakson <sup>(14, 17, 19, 20, 21)</sup>	50 – 75 mg/kg/gün, 1 - 2 dozda <sup>(14, 17, 19, 20)</sup> ; 50 - 100 mg/kg/gün <sup>(21)</sup>
Sefotaksim <sup>(14, 20, 21)</sup>	Yaşı < 1 hafta ise 25 mg/kg/doz, 2 doz Yaşı > 1 hafta ise 25 mg/kg/doz, 3 doz Diğer: 100 – 150 mg/kg/gün 3-4 dozda
Seftazidim <sup>(14, 19, 20)</sup>	Yaşı < 1 hafta ise 30 – 40 mg/kg/doz, 3 doz Yaşı > 1 hafta ise 30 – 50 mg/kg/doz, 3 doz Diğer: 90 - 150 mg/kg/gün 3-4 dozda
Sefazolin <sup>(19, 20)</sup>	25 – 50 mg/kg/gün, 3-4 dozda <sup>(19)</sup> ; 50 – 100 mg/kg/gün, 3 dozda <sup>(20)</sup>
Ampisilin <sup>(14, 17, 19, 20, 21)</sup>	Yaşı < 1 hafta ise 25 – 50 mg/kg/doz, 2-3 doz Yaşı > 1 hafta ise 25 – 50 mg/kg/doz, 3-4 doz Diğer: 100 mg/kg/gün, 4 dozda
Ampisilin-sülbaktam	100 - 200 mg/kg/gün 3-6 dozda (Nelson Textbook of Pediatrics (16 <sup>th</sup> ed.))
Tikarsilin <sup>(19, 20)</sup>	50 - 200 mg/kg/gün 3 - 6 dozda <sup>(19)</sup> , 300 mg/kg/gün 3 dozda <sup>(20)</sup>
Amikasin <sup>(14)</sup>	Yaşı < 1 hafta ise 10 mg/kg/doz, 2 doz Yaşı > 1 hafta ise 10 mg/kg/doz, 3 doz Diğer: 15 mg/kg/gün 1-3 dozda
Gentamisin <sup>(14, 17, 19, 20, 21)</sup>	Yaşı < 1 hafta ise 2.5 mg/kg/doz, 2 doz Yaşı > 1 hafta ise 2.5 mg/kg/doz, 3 doz Diğer: 7.5 mg/kg/gün 3 dozda, 3 – 5 mg/kg/gün 3 dozda <sup>(17)</sup>
Tobramisin <sup>(14, 19, 20)</sup>	Yaşı < 1 hafta ise 2.5 mg/kg/doz, 2 doz Yaşı > 1 hafta ise 2.5 mg/kg/doz, 3 doz Diğer: 3 – 5 mg/kg/gün 3 dozda <sup>(14, 20)</sup> ; 7.5 mg/kg/gün 3 dozda <sup>(19)</sup>

#### 2.4.8. İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINI ÖNLEYİCİ ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Hastaların ürolojik değerlendirmeleri tamamlanana dek İYE önleyici antibiyotik tedavisi verilmesi önerilmektedir (13,14,16-24). İdrar yolu enfeksiyonu olan süt çocuklarında %40-50, büyük çocuklarda da %30 oranında altta yatan anatomik anomali sıklıkla da VUR söz konusudur (20). Vezikoüreteral reflü saptanan hastalar: düşük dereceli VUR kendiliğinden gerileyene dek; IV ve V. derece VUR cerrahi düzeltme yapılana dek İYE önleyici antibiyotik tedavisi almalıdır (16-24). Diğer

endikasyonlar: çocukta sık tekrarlayan İYE olması (6 ayda ikiden fazla veya yılda üçün üzerinde İYE geçiren); altta yatan mesane instabilitesi veya anormal işeme paterni olması; ateşli İYE geçiren hastanın yenidoğan veya bir yaşından küçük olması ve böbrek DMSA sintigrafisinde inflamatuvar hasar izlenmesidir.

Önleyici tedavide kullanılacak ideal ajanın düzeyi idrarda yüksek, serum ve dışkıda düşük olmalıdır (19). İdrar yolu enfeksiyonlarının önleyici tedavisinde kullanılacak antibiyotikler Tablo 9' da gösterilmiştir

**Tablo 9: İdrar yolu enfeksiyonlarının önleyici tedavisi**

Nitrofurantoin <sup>(13, 14, 19, 22)</sup>	1-2 mg/kg/gün, gece tek doz (>1 aylık çocuklarda)
Trimetoprim – Sülfometoksazol (TMP – SMX) <sup>(13, 14, 18, 19, 22)</sup>	1-2 mg/kg/gün TMP, gece tek doz (> 2-3 aylık çocuklarda)
Trimetoprim (TMP)* <sup>(13, 14, 18)</sup>	2 mg/kg/gün, gece tek doz (> 2-3 aylık çocuklarda)
Sefiksim <sup>(84,85)</sup>	2 mg/kg/gün
Sefaklor <sup>(86)</sup>	10-20 mg/kg/gün
Amoksisilin <sup>(87)</sup>	30 mg/kg/gün 3 dozda (Yenidoğan döneminde)
Sefaleksim <sup>(13, 18, 19)</sup>	2-5 mg/kg/gün <sup>(18)</sup> · 2-3 mg/kg/gün <sup>(19)</sup> (Yenidoğan döneminde de düşük dozda kullanılabilir) <sup>(87)</sup>

\*: Yalnızca TMP içeren form ülkemizde bulunmamaktadır.

#### 2.4.9. İDRAR YOLU ENFEKSİYONU OLAN HASTANIN İZLEMİ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Piyelonefrit veya ateşli İYE nedeni ile ayaktan tedavi edilen çocukların özellikle ilk 24-48 saat yakın takipleri gerekir. Bu dönemde hastanın antibiyotik cevabı izlenir, idrar kültür sonucu değerlendirilir. Eğer hasta 48 saatte hala ateşli veya hasta görünümlü ise tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir ve kültürler tekrarlanır. (16-24)

Görüntüleme yöntemleri ile amaçlanan; altta yatan üriner sistem anomalilerinin saptanması ve böbrekte hasar olup olmadığının değerlendirmesidir. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren tüm çocuklarda üriner sistemin ilk olarak USG ile değerlendirilmesi gerekir. Üriner sistemin USG' si ile yapısal böbrek anomalileri, hidronefroz, böbrek parankim anomalileri (skar, kist), perinefritik kolleksiyonlar, ureter dilatasyonu, ureterosel, mesane duvarı kalınlaşması veya trabekülasyonu, işeme sonrası mesanede kalan rezidü idrar ve taş hastalığı görüntülenebilir. (88-90).

Voiding sistoüretrografi (VCUG) ve radyonüklid sistogram (RNC) VUR varlığının değerlendirilmesinde kullanılır. İki yöntemde de mesane kateterizasyonu gerekir. VCUG ile daha detaylı anatomik değerlendirme yapılabilir, VUR mevcut ise derecelendirmesi yapılabilir ancak hastanın maruz kalacağı radyasyon dozu RNC' den daha yüksektir. RNC uygulanırken devamlı monitorizasyon yapıldığından transient reflü saptanabilir, reflü varlığının değerlendirilmesinde VCUG'den daha duyarlıdır ancak anatomik ayrıntı vermez. (20,23,88, 89)

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren erkek çocukların yaş göz önüne alınmaksızın, kızların ise 3-5 yaşından küçük olup piyelonefrit veya ateşli İYE geçirmeleri halinde VCUG yapılması; VUR riski düşük (>6yaş kız hasta) olup İYE geçiren hastaların ve VUR nedeniyle izlenen hastaların takiplerinin RNC ile yapılması önerilmektedir (20,23,88,89). Erken dönemde inflamasyona bağlı olarak üreterovezikal bileşkede hafif, geçici reflü gelişebileceğinden, ayrıca yine erken dönemde endotoksinlere bağlı üreter dilatasyonu nedeniyle reflünün derecesi olduğunun üzerinde saptanabileceğinden VCUG akut İYE' nu takiben 4-6 hafta geciktirilebilir (23). Ancak İYE semptomları gerilediğinde, kontrol idrar kültüründe üreme saptanmadığında VCUG hemen yapılabilir. (88,89)

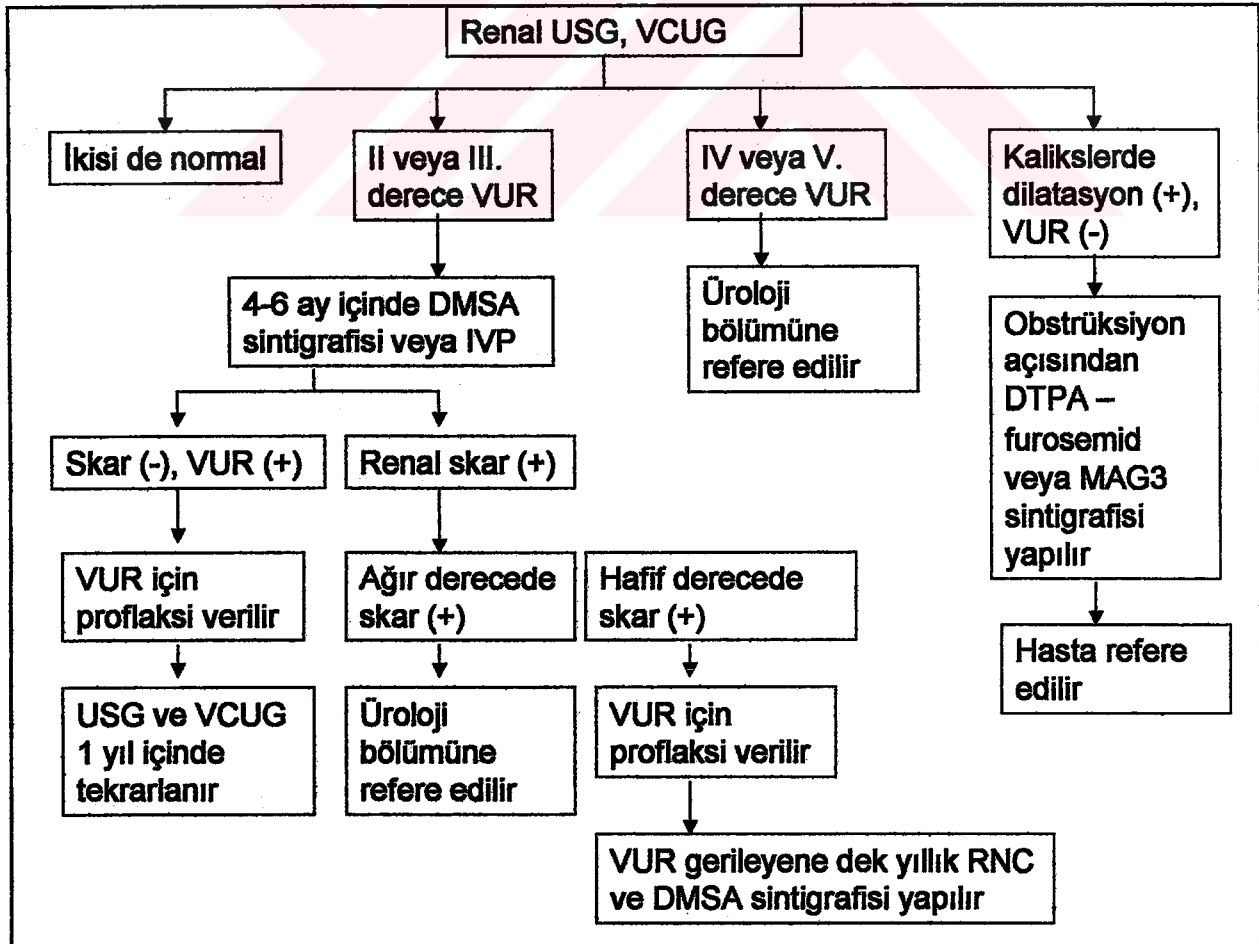
Teknisyum işaretli dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ile yapılan böbrek sintigrafisi akut piyelonefrit varlığını doğrulama, böbrek fonksiyonlarını ve böbrek skarlarını görüntülemeye değerlidir (88-90). Yöntem akut piyelonefrit için %87-90 duyarlılık, %100 özgüllük taşımaktadır (20,88). Böbrek skarını saptamak için akut enfeksiyondan 4 – 6 ay sonra yapılmalıdır. Akut ateşli İYE geçiren ve piyelonefrit düşünülen, İYE tedavisi başarısız olan, VUR saptanan veya kronik asemptomatik bakteriürisi olup ateşli atak geçiren hastaların DMSA böbrek sintigrafisi ile renal skar açısından değerlendirilmeleri gerekir (20,23).

Hoberman A. ve ark.' nın, ilk ateşli İYE' nunu geçiren, 1-24 aylık 309 çocukta henüz yaptıkları bir çalışmada: renal USG ile çocukların %12' sinde anomali saptandığı ve hiçbir çocukta saptanan anomalilerin İYE' nuna yaklaşımı etkilemediği; VCUG ile çocukların %39' unda VUR saptandığı ve bunların %96' sında VUR' nün düşük dereceli olduğu; çocukların %61' inde DMSA sintigrafisinin piyelonefrit ile uyumlu sonuçlandığı, ancak takipte %15' inde renal skar geliştiği bildirilmiştir (90).

Vezikoüreteral reflünün tanısına yönelik invaziv olmayan testler başarısız olup, VUR' nün saptanmasında VCUG' nin, renal skarların saptanmasında DMSA böbrek sintigrafisinin kullanılması hala en uygun yöntemlerdir. Rutin antenatal USG incelemeleri ile fetusların %2.2' sinde düşük derecede hidronefroz tanımlanabilmektedir. Klinik açıdan önemli olabilecek fetal genitoüriner sistem obstrüktif lezyonlarının, gestasyonun 18. haftasında yapılacak fetal USG ile, İYE gelişmeden önce, intrauterin dönemde tanımlanabilmesi mümkündür. Antenatal USG' nin yanlış pozitiflik oranı yüksek olsa da, tecrübeli kişiler tarafından yapıldığında hidronefrozun tanımlanmasında önemi vardır. İdrar yolu enfeksiyonu olan küçük çocukların antenatal USG değerlendirmeleri sorgulanmalıdır. (91)

İdrar yolu enfeksiyonu olan çocukların radyolojik değerlendirmelerinde izlenecek yol Tablo 10' da verilmiştir.

**Tablo 10:** İdrar yolu enfeksiyonu olan çocukların radyolojik değerlendirmelerinde izlenecek yol (22)

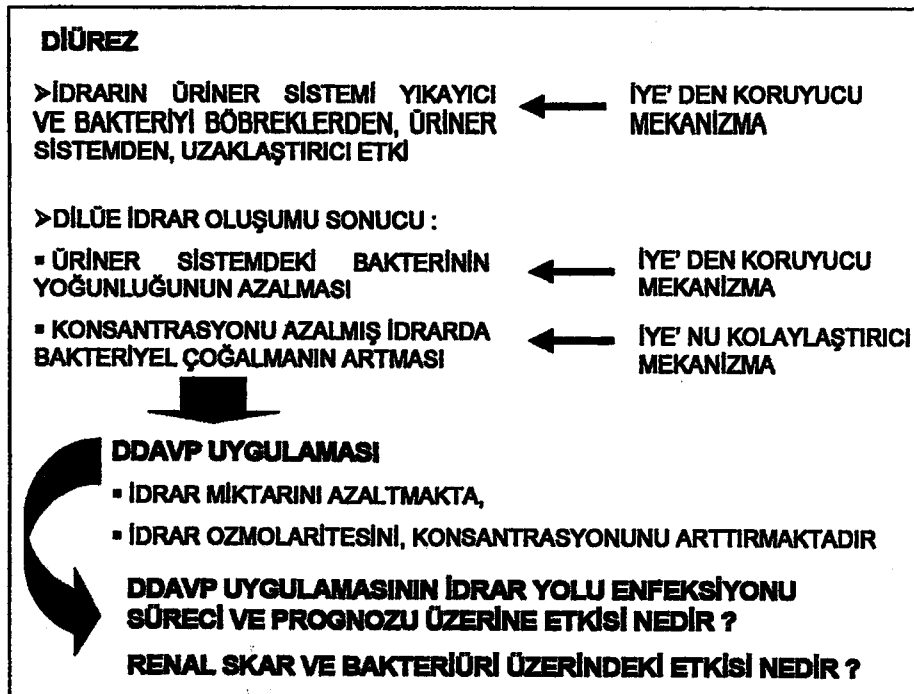


## 2.4.10 ÇOCUKLUK ÇAĞI İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA AMERİKAN PEDIATRİ AKADEMİSİ ÖNERİLERİ: Tablo 11' de verilmiştir.

**Tablo 11: Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında APA Önerileri (74)**

1.	Açıklanamayan ateş yüksekliği olan 2 ay – 2 yaş arası tüm çocuklarda İYE araştırılmalıdır
2.	Açıklanamayan ateş yüksekliği, toksik görünümü, dehidratasyonu ve beslenme bozukluğu olan süt çocuğu ve 2 ay – 2 yaş arası çocuklar İYE açısından değerlendirilmelidir.
3.	Açıklanamayan ateş yüksekliği olan süt çocuğu ve 2 ay – 2 yaş arası çocuklardan hızla suprapubik aspirasyon veya kateterizasyon ile idrar örneği alınıp incelenmeli ve antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır.
4.	Açıklanamayan ateş yüksekliği olan ancak çok hasta görünümü olmayan süt çocuğu ve 2 ay – 2 yaş arası çocuklarda <ul style="list-style-type: none"> <li>- suprapubik aspirasyon veya kateterizasyon ile idrar örneği alınıp inceleme ve kültür yapılabilir veya</li> <li>- idrar torbası ile idrar örneği alınabilir. İdrarın incelenmesi İYE düşündürürse suprapubik aspirasyon veya kateterizasyon ile idrar örneği alınabilir; İYE düşündürmezse hasta antibiyotik başlanmadan klinik olarak izlenebilir. (Negatif idrar analizinin İYE'nunu ekarte etmediği unutulmamalıdır)</li> </ul>
5.	İdrar yolu enfeksiyonu tanısı enfeksiyonun idrar kültürü ile kanıtlanmasını gerektirir
6.	Eğer İYE düşünülen süt çocuğu ve 2 ay – 2 yaş arası çocuklar toksik görünümde, dehidrate ve ağızdan beslenmesi yetersiz ise hastanede yatırılarak parenteral tedavi başlanması gerekir
7.	Eğer İYE düşünülen süt çocuğu ve 2 ay – 2 yaş arası çocuklar hasta görünümde değilse ve İYE' nunu kanıtlamak üzere idrar kültürü gönderilmişse oral veya parenteral antibiyotik tedavisi başlanabilir.
8.	Eğer İYE olan ve tedavi başlanan süt çocuğu ve 2 ay – 2 yaş arası çocuklarda 2 günlük tedaviye rağmen klinik cevap alınmamışsa, antimikrobiyal tedavi tekrar gözden geçirilmeli ve tekrar idrar kültürü için örnek alınmalıdır.
9.	İYE nedeni ile parenteral tedavi başlanan süt çocuğu ve 2 ay – 2 yaş arası çocuklarda, tedavi ağızdan 7 – 14 güne tamamlanabilir.
10.	Antimikrobiyal tedavisi 7 – 14 güne tamamlanmış, idrar sterilizasyonu sağlanmış süt çocuğu ve 2 ay – 2 yaş arası çocuklara, görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmeleri tamamlanana dek önleyici antibiyotik tedavisi verilmelidir.
11.	Antimikrobiyal tedaviye 2 günde cevap vermeyen, İYE olan süt çocuğu ve 2 ay – 2 yaş arası çocuklarda hızla USG yapılmalıdır. Erken ve uygun bir zamanlamada VCUG ve RNC yapılması gerekir. Eğer antimikrobiyal tedaviye cevap alınmışsa USG erken ve uygun bir zamanda yapılmalı; VCUG veya RNC de planlanmalıdır.

## 2.5 ÇALIŞMANIN HİPOTEZİ



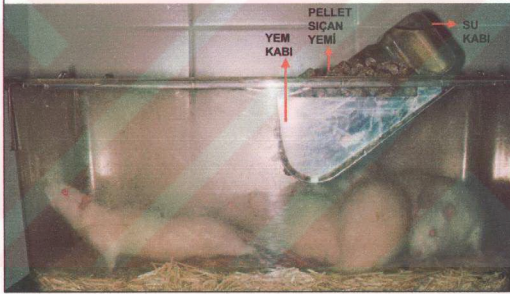
### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12.07.2002 tarih ve 74 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlatıldı.

#### 3.1. Deneysel hayvanları:

Her biri 6-8 haftalık, ortalama ağırlıkları 200-290 g olan, inbreeding yetiştirilen, yedinci (F7) jenerasyon, 56 adet Wistar albino suşu erkek sıçan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarı (DEÜTFDHAL)' ndan elde edildi. Sıçanlar çalışma süresince oda ısısında ( $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) ve 12'şer saatlik gün ışığı/karanlık ortamında tutulup, standart pelet sıçan yemi ile beslendi, suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı. (Resim 1, 2) Sıçanların çalışmadan çıkarılma gerekçeleri: sepsis, lokal enfeksiyon, katabolizmada artış ve kanıtlanmış travma olarak belirlendi.

Resim 1 : BİR SIÇAN GRUBUNUN KAFESTE GÖRÜNÜMÜ

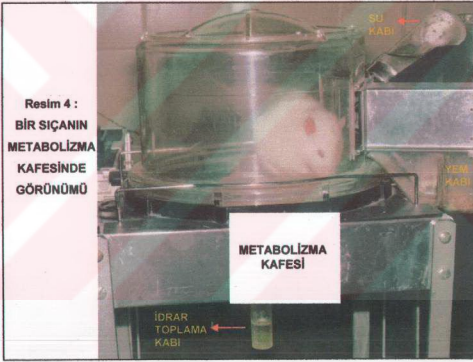


Resim 2: BİR SIÇAN GRUBUNUN KAFESTE GÖRÜNÜMÜ



### 3.2. Yirmidört saatlik idrarların toplanması ve hacim, dansite değerlendirmeleri

Siçanların 24 saatlik idrarları metabolizma kafeslerinde toplandı. (Resim 3,4,5) Toplanan 24 saatlik idrarların hacimleri ölçüldü ve idrar dansite değerlendirmeleri Combur<sup>10</sup>-Test<sup>R</sup> M idrar analiz şeritleri (Boehringer Mannheim, Germany) kullanılarak "dipstick" testi ile yapıldı.





### 3.3. İdrar analizleri ve idrar kültürleri

Sıçanlar sırt ve enseden tutularak steril kaplara idrar yapmaları sağlandı. Bu şekilde alınan orta akım idrarlarında bakteri varlığı ışık mikroskopisi ile değerlendirildi; Combur<sup>10</sup>-Test<sup>R</sup> M idrar analiz şeritleri kullanılarak (Boehringer Mannheim, Germany) "dipstick" testi ile idrarda lökosit esteraz pozitifliği değerlendirmesi yapıldı ve idrar kültürleri için örnek alındı. İdrarda lökosit esteraz "negatif", "1 pozitif (1+ : 10-25 lökosit/ $\mu$ L)", "2 pozitif (2+ : 75 lökosit/ $\mu$ L)", "3 pozitif (3+ : 500 lökosit/ $\mu$ L)" şeklinde değerlendirildi. İdrar kültürleri için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından sağlanan "Eosine Methylene Blue (EMB) agar" ve "Kanlı agar" besi yerleri kullanıldı. İdrar kültürleri 24 saat sonra, sıçanların özelliklerini bilmeyen bir mikrobiyolog tarafından değerlendirildi.

### 3.4. Sıçanlara anestezi uygulanması:

Halotan vücut sıvılarında az eridiği ve anestezi sırasında indüksiyon, uyanma ve derlenme çok hızlı olduğundan, bu çalışmada sıçanların anestezi halotan ile sağlandı. Uygulama sırasında sıçanlar %100 oksijen almakta iken, %2-3 konsantrasyonda halotan inhalasyonu ile anestezi indüksiyonu sağlanıp, yüz maskesi ile %0.5-1.5 konsantrasyonda halotan inhalasyonu ile anestezinin devamlılığı sağlandı (92). Girişimsel işlemler tamamlandıktan sonra halotan ve oksijen inhalasyonu kesilip, sıçanlar yan yatırılarak uyanıncaya kadar derlenmeleri izlendi.

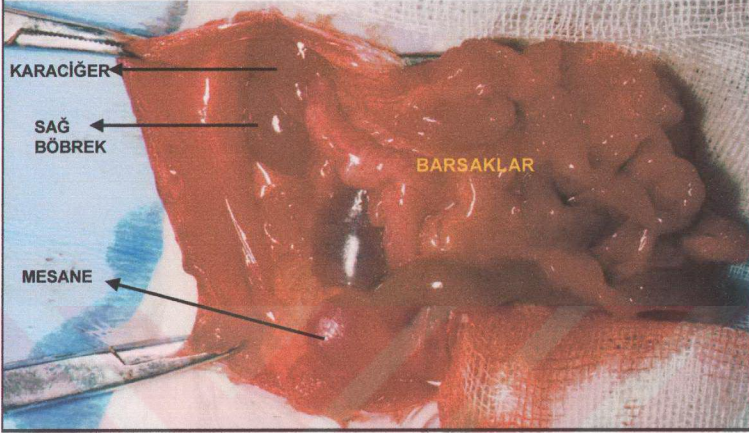
### 3.5. *Escherichia coli* (*E. Coli*) solüsyonu:

Daha önce tanımlandığı şekilde, yoğunluğu  $10^{10}$  bakteri/mL olan P-pilili *Escherichia coli* suşu (ATCC 25922) içeren bakteri solüsyonu Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakterioloji Laboratuvarı'nda kullanılacağı günlerde logaritmik üreme fazında olacak şekilde hazırlandı (93, 80). Plasebo olarak serum fizyolojik (%0,9 NaCl) solüsyonu kullanıldı.

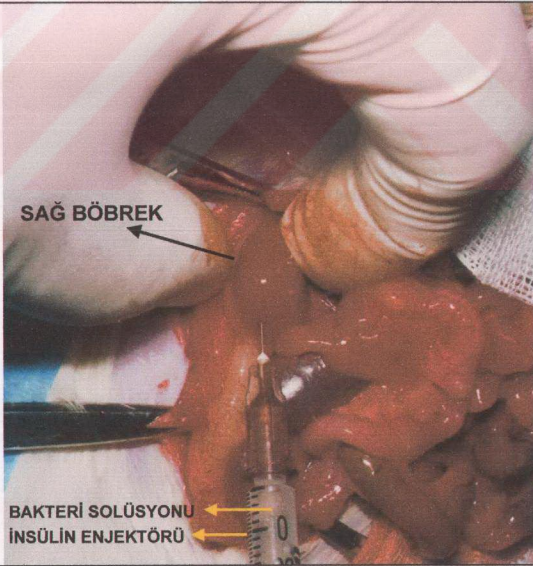
### 3.6. Piyelonefrit ve sistit modellerinin oluşturulması:

*Piyelonefrit modeli:* Sıçanlar halotan anestezi altında iken karın ön duvarı önce %70'lik etanol, ardından batikon (Batticon<sup>TM</sup>) ile silinip vertikal abdominal insizyon ile karın ön duvarı açıldı (Resim 7). Her iki böbreğe günlük hazırlanan  $10^{10}$  bakteri/mL *Escherichia coli* (ATCC 25922 suşu) içeren bakteri solüsyonundan 0.1 mL önceden tanımlandığı şekilde injekte edildi (80). Böbrek parankimine insülin enjektörü ile kaudalden kraniyale doğru longitudinal olarak girildi, enjektörün iğnesi geriye doğru çekilirken 0.1 mL bakteri solüsyonu korteks ve medullaya yavaşça verildi (Resim 7).

**Resim 6: BİR SIÇANIN KARIN ÖN DUVARI VERTİKAL ABDOMİNAL İNSİZYON İLE AÇILDIĞINDA BÖBREK VE MESANENİN GÖRÜNÜMÜ**

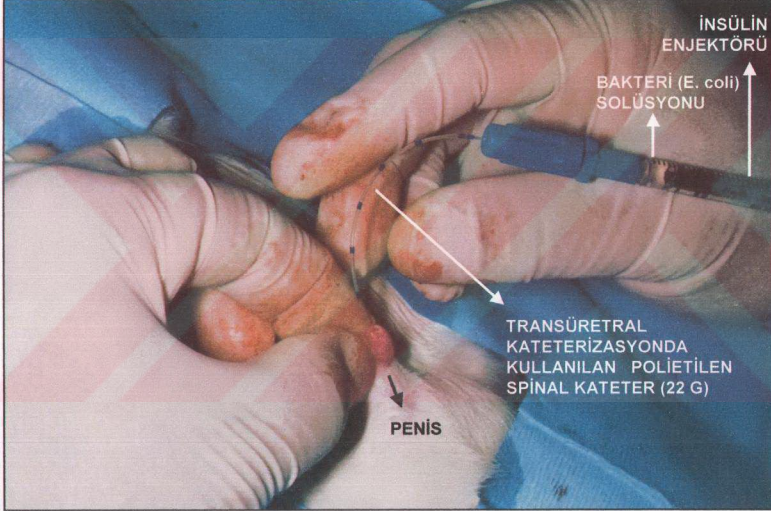


**Resim 7: BİR SIÇANIN SAĞ BÖBREĞİNE KAUDALDEN KRANİYALE DOĞRU BAKTERİ (Escherichia coli) SOLÜSYONU İNJEKSİYONU**



**Sistit modeli:** Sıçanlar halotan anestezisi altında iken %70'lik etanol ile periüretal bölge sterilize edildikten sonra 13 cm uzunluğunda, 22G polietilen (Portex™) spinal kateter kullanılarak transüretal yoldan mesaneye ulaşıldı ve günlük hazırlanan  $10^{10}$  bakteri/mL *Escherichia coli* (ATCC 25922 suşu) içeren bakteri solüsyonundan 0.3 mL mesaneye verildi (94) (Resim 8). Ancak sadece sistit oluşturulması amaçlandığı için üretra açıklığı önceden tanımlandığı şekilde (94) kolloid ile kapatılmadı. Bir gün sonra alınan idrar kültüründe *Escherichia coli* üremesi olmayan sıçanlara aynı işlem ikinci defa uygulanarak sistit modelleri oluşturuldu.

**Resim 8: BİR SIÇANIN MESANESİNE ÜRETRAL KATETERİZASYON İLE BAKTERİ (*Escherichia coli*) SOLÜSYONU VERİLMESİ**



### 3.7. Desmopressin asetat (1-deamino-8-D-arginine-vasopressin: DDAVP)

Desmopressin asetat – DDAVP - (Minirin® 4µg/ml ampul, ER-KİM İlaç Sanayi ve Ticaret AŞ, İzmir, Türkiye) ER-KİM İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. kurumu tarafından sağlandı. Antidiüretik etki oluşturmak için sıçanlara verilecek DDAVP dozu 2 µg sabit doz (1 mol DDAVP = 1183.2 g; 2nmol yaklaşık 2µg) olarak belirlendi ve intramusküler olarak uygulandı. (95-98). Plasebo olarak serum fizyolojik (%0,9 NaCl) solüsyonu kullanıldı.

### 3.8. Intramusküler serum fizyolojik veya DDAVP uygulaması:

Sıçanların arka bacak musculus semimembranosus ve musculus semitendinosus kasları arasından dik açılı ile girilerek, antienüretik dozda DDAVP (2 µg/doz = 0.5 mL) veya eşit hacimde serum fizyolojik (0.5 mL) intramusküler (im) injekte edildi.

### 3.9. Sıçanlardan kan örneklerinin alınması:

Sıçanların kan örnekleri halotan anestezisi altında feda edilme işlemi sırasında abdominal venden (vena cava caudalis) venosection ile (yaklaşık 5-8 mL) alındı. Grup III, IV, VII, VIII' deki sıçanların, serum fizyolojik veya DDAVP injeksiyonlarının yedinci günü tamamlandıktan sonra alınan kan örnekleri halotan anestezisi altında kuyrukları ılık su ile ıslatıldıktan sonra kuyruk veninden (vena caudalis), yaklaşık 1mL olacak şekilde alındı.

### 3.10. Sıçanların serum kreatinin düzeylerinin ölçülmesi:

Serum kreatinin düzeyleri, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı' nda, Hitachi P-800 (Roche Diagnostic) otoanalizöründe, pikrik asidin alkali ortamda kreatinin ile verdiği reaksiyona dayanan "Jaffe" metodu kullanılarak ölçüldü. (99)

### 3.11. Grupların oluşturulması ve çalışmanın yürütülmesi

Çalışmanın başlangıcında metabolizma kafeslerinde tüm sıçanların 24 saatlik idrarları toplanıp günlük idrar hacimleri ve dansite değerlendirmeleri yapıldı. Yine çalışmanın başlangıcında idrar analizi yapıldı ve idrar kültürleri için örnekler alındı. İdrar kültürlerinde üreme olmayan sıçanlar çalışmaya alındı. Her birinde 7 adet sıçan olmak üzere, 8 sıçan grubu oluşturuldu. (Tablo 12)

**Grup I:** Sıçanlar halotan anestezisi altında iken "orta-hat abdominal insizyon" ile böbreklere ulaşıldı. Günlük hazırlanmış  $10^{10}$  bakteri/mL yoğunluktaki bakteri solüsyonundan 0.1 ml, her iki böbrek parankimine, korteks ve medullaya injekte edildi (80). İnjesiyondan 24 saat sonra alınan idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi olanlar plasebo grubu oluşturdu ve 7 gün süre ile günlük 0.5 mL im. SF injeksiyonu uygulandı. Serum fizyolojik injeksiyonunun birinci, üçüncü, beşinci ve yedinci günlerinde sıçanların 24 saatlik idrarları toplandı, yine aynı günlerin sonunda idrar analizleri ve kültürleri tekrarlandı.

**Grup II:** Sıçanlar halotan anestezisi altında iken "orta-hat abdominal insizyon" ile böbreklere ulaşıldı. Günlük hazırlanmış  $10^{10}$  bakteri/mL yoğunluktaki bakteri solüsyonundan 0.1 ml, her iki böbrek parankimine, korteks ve medullaya injekte edildi (80). İnjesiyondan 24 saat sonra alınan idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi olanlar

çalışma grubunu oluşturdu ve 7 gün süre ile günlük 2 µg / doz (0.5 mL) im. DDAVP injeksiyonu uygulandı. Desmopressin injeksiyonunun birinci, üçüncü, beşinci ve yedinci günlerinde sıçanların 24 saatlik idrarları toplandı, yine aynı günlerin sonunda idrar analizleri ve idrar kültürleri tekrarlandı.

**Grup III:** Sıçanlar halotan anestezisi altında iken "orta-hat abdominal insizyon" ile böbreklere ulaşıldı. Günlük hazırlanmış  $10^{10}$  bakteri/mL yoğunluktaki bakteri solüsyonundan 0.1 ml, her iki böbrek parankimine, korteks ve medullaya injekte edildi (80). İnjesiyondan 24 saat sonra alınan idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi olanlar plasebo grubu oluşturdu ve 7 gün süre ile günlük 0.5 mL im. SF injeksiyonu uygulandı. Serum fizyolojik injeksiyonunun birinci, üçüncü, beşinci, yedinci, 14., 21. ve 28. günlerinde sıçanların 24 saatlik idrarları toplandı, yine aynı günlerin sonunda idrar analizleri ve idrar kültürleri tekrarlandı.

**Grup IV:** Sıçanlar halotan anestezisi altında iken "orta-hat abdominal insizyon" ile böbreklere ulaşıldı. Günlük hazırlanmış  $10^{10}$  bakteri/mL yoğunluktaki bakteri solüsyonundan 0.1 ml, her iki böbrek parankimine, korteks ve medullaya injekte edildi (80). İnjesiyondan 24 saat sonra alınan idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi olanlar çalışma grubunu oluşturdu ve 7 gün süre ile günlük 2 µg / doz (0.5 mL) im. DDAVP injeksiyonu uygulandı. Desmopressin injeksiyonunun birinci, üçüncü, beşinci, yedinci, 14., 21. ve 28. günlerinde sıçanların 24 saatlik idrarları toplandı, yine aynı günlerin sonunda idrar analizleri ve idrar kültürleri tekrarlandı.

**Grup V:** Sıçanlar halotan anestezisi altında iken üretral kateterizasyon ile günlük hazırlanan  $10^{10}$  bakteri/mL yoğunluktaki bakteri solüsyonundan 0.3 ml mesaneye verildi (94). Bakteri verilmesinden 24 saat sonra alınan idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi olanlar plasebo grubu oluşturdu ve 7 gün süre ile günlük 0.5 mL im. SF injeksiyonu uygulandı. Serum fizyolojik injeksiyonunun birinci, üçüncü, beşinci ve yedinci günlerinde sıçanların 24 saatlik idrarları toplandı, yine aynı günlerin sonunda idrar analizleri ve idrar kültürleri tekrarlandı.

**Grup VI:** Sıçanlar halotan anestezisi altında iken üretral kateterizasyon ile günlük hazırlanan  $10^{10}$  bakteri/mL yoğunluktaki bakteri solüsyonundan 0.3 ml mesaneye verildi (94). Bakteri verilmesinden 24 saat sonra alınan idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi olanlar çalışma grubunu oluşturdu ve 7 gün süre ile günlük 2 µg / doz (0.5 mL) im DDAVP injeksiyonu uygulandı. Desmopressin injeksiyonunun birinci,

üçüncü, beşinci ve yedinci günlerinde sıçanların 24 saatlik idrarları toplandı, yine aynı günlerin sonunda idrar analizleri ve idrar kültürleri tekrarlandı.

**Grup VII:** Sıçanlar halotan anestezisi altında iken üretral kateterizasyon ile günlük hazırlanan  $10^{10}$  bakteri/mL yoğunluktaki bakteri solüsyonundan 0.3 ml mesaneye verildi (94). Bakteri verilmesinden 24 saat sonra alınan idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi olanlar plasebo grubu oluşturdu ve 7 gün süre ile günlük 0.5 mL im. SF injeksiyonu uygulandı. Serum fizyolojik injeksiyonunun birinci, üçüncü, beşinci, yedinci, 14., 21. ve 28. günlerinde sıçanların 24 saatlik idrarları toplandı, yine aynı günlerin sonunda idrar analizleri ve idrar kültürleri tekrarlandı.

**Grup VIII:** Sıçanlar halotan anestezisi altında iken üretral kateterizasyon ile günlük hazırlanan  $10^{10}$  bakteri/mL yoğunluktaki bakteri solüsyonundan 0.3 ml mesaneye verildi (94). Bakteri verilmesinden 24 saat sonra alınan idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi olanlar çalışma grubunu oluşturdu ve 7 gün süre ile günlük 2 µg / doz (0.5 mL) im DDAVP injeksiyonu uygulandı. Desmopressin injeksiyonunun birinci, üçüncü, beşinci yedinci, 14., 21. ve 28. günlerinde sıçanların 24 saatlik idrarları toplandı, yine aynı günlerin sonunda idrar analizleri ve idrar kültürleri tekrarlandı.

**Tablo 12:** Çalışmadaki sıçan gruplarının özellikleri

GRUP	Grupların özellikleri	7 gün süre ile intramusküler SF veya DDAVP uygulaması	Sıçanların sakrifiye edilme zamanı
Grup I	1 haftalık pyelonefrit modeli	im SF injeksiyonu (plasebo)	SF injeksiyonunun 7.günü tamamlandıktan sonra
Grup II		im DDAVP injeksiyonu	DDAVP injeksiyonunun 7.günü tamamlandıktan sonra
Grup III	4 haftalık pyelonefrit modeli	im SF injeksiyonu (plasebo)	SF injeksiyonunun 28.günü tamamlandıktan sonra
Grup IV		im DDAVP injeksiyonu	DDAVP injeksiyonunun 28.günü tamamlandıktan sonra
Grup V	1 haftalık sistit modeli	im SF injeksiyonu (plasebo)	SF injeksiyonunun 7.günü tamamlandıktan sonra
Grup VI		im DDAVP injeksiyonu	DDAVP injeksiyonunun 7.günü tamamlandıktan sonra
Grup VII	4 haftalık sistit modeli	im SF injeksiyonu (plasebo)	SF injeksiyonunun 28.günü tamamlandıktan sonra
Grup VIII		im DDAVP injeksiyonu	DDAVP injeksiyonunun 28.günü tamamlandıktan sonra

Bakteri solüsyonunun böbreklere veya mesaneye verilmesinden 24 saat sonra alınan idrar örneklerinde etken patojen *E. coli* üremesi olanlar çalışmaya alındı, üreme olmayanlar çalışma dışı bırakılıp yeterli sayıda denek elde edilene dek işlemler her bir grup için tekrarlandı.

### **3.12. Sıçanların feda edilmesi, böbrek ve mesane dokularının çıkarılması:**

Grup I, II, V, VI' deki sıçanlar SF veya DDAVP uygulamasının 7. günü sonunda feda edilirken; idrar yolu enfeksiyonlarında desmopressinin etkisini araştırmada, skar oluşumunu değerlendirebilmek için grup III, IV, VII, VIII' deki sıçanlar SF veya DDAVP uygulamasının 28. günü sonunda feda edildi. Sıçanlar halotan anestezisi altında iken, daha önce tanımlandığı şekilde, karın ön duvarı önce alkol, ardından batikon ile silinip orta hat vertikal abdominal insizyon ile karın ön duvarı açıldı ve abdominal venden (vena cava caudalis) venosection ile 5-8 mL kan alınıp hipovolemi yaratılarak sıçanlar feda edildi (80). Takiben her iki böbrek ve mesane dokuları histopatolojik inceleme için çıkarıldı. Çıkarılan böbrek ve mesane dokularının ağırlıkları elektronik tartı ile tartıldı ve dokular %10' luk formalin solüsyonuna alındı

### **3.13. Histopatolojik İnceleme:**

Formalin ile sabitlenmiş doku örnekleri, olguların içinde oldukları grubun özelliklerini bilmeyen bir patolog tarafından, makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi. Formalinde fikse ,ortadan kesilmiş bulunan sağ ve sol böbrek dokularından medulladan geçerek en geniş yüzey alanının izlendiği 2 mm kalınlığındaki iki kesit rutin doku takibi için ayrıldı. Mesane dokusu ise en uzun aksı boyunca kesilerek, materyalin tümü ikiye bölünerek takibe alındı.

Rutin doku takibi aşamalarından sonra tüm doku bloklarından hazırlanan 4 mikron ( $\mu\text{m}$ ) kalınlığındaki kesitlere "Hematoxylin & Eosin" (H&E) ve modifiye "Masson's Trichrome" (mMT) boyaı uygulandı.

Mesane dokularında değişici epiteli bazı alanlarda infiltrate eden epitel altında daha belirgin topluluklar oluşturan lenfositten zengin enflamasyon saptanmış ve H&E boyalı kesitlerde mesane enflamasyonu semikantitatif olarak skorlanmıştır (100).

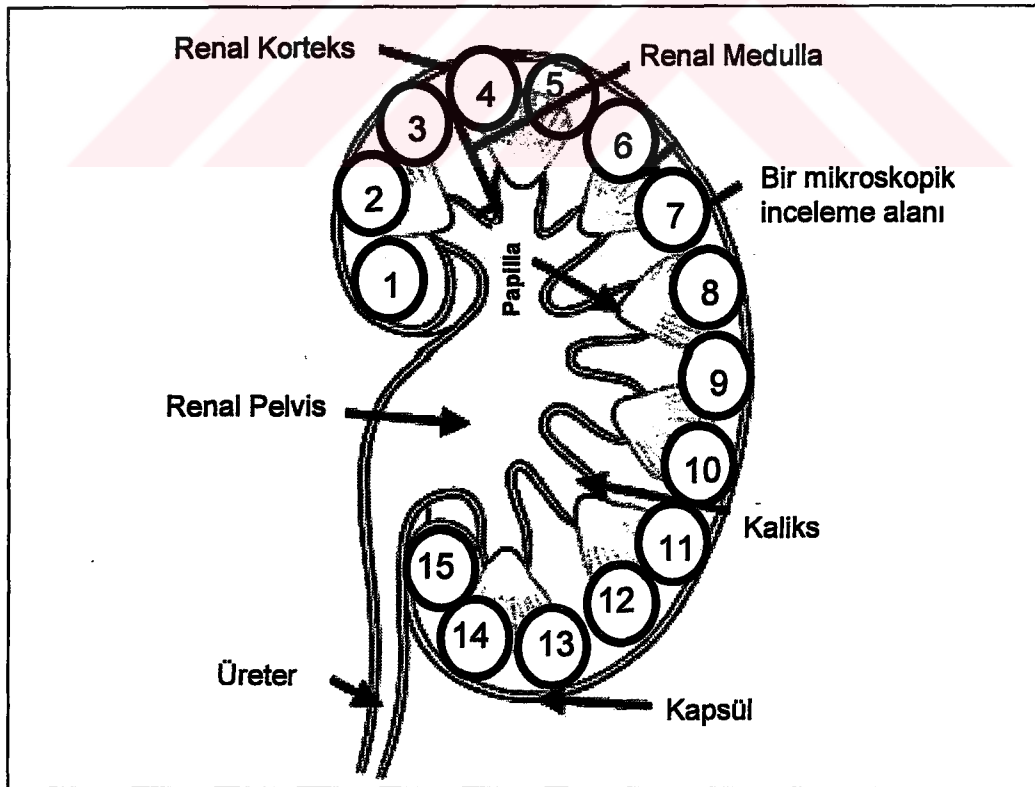
Buna göre:

- 0** : Enflamasyon yok
- 1** : Hafif enflamasyon
- 2** : Orta enflamasyon
- 3** : Şiddetli enflamasyon

Böbrek dokularında enflamasyon H&E boyalı kesitlerde, interstisyel fibrozis ise mMT boyalı kesitlerde değerlendirildi. Renal enflamasyon ve fibrozis, diffüz olmayıp, korteksten medullaya uzanan kama tarzında izlendi. Tüm yüzeydeki enflamasyona semikantitatif olarak skor verilmesi sağlıklı bulunmadığı için, enflamasyonun kapladığı alanı ve şiddetini içeren bir skorlama gerçekleştirildi. Bu şekilde histopatolojik bulguların yaygınlık ve yoğunluğunun çarpımı ile skor elde edilmesi yöntemi farklı durumlar için kullanılmaktadır (101). Bu araştırmada ayrıntılı veri elde edilmesi amacıyla, belirtilen yöntem modifiye edilerek aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

Işık mikroskopunda incelenen kesitlerde öncelikle tüm doku yüzeyi farklı büyütmelemlerde tarandı. Daha sonra x10 objektif ile korteks ve yüzeyel medullayı içeren alanlar birbirini takip eden şekilde komşu alanlar prensibi ile ışık mikroskopik olarak incelendi (Şekil 10). Tüm böbrek kesitlerinde toplam alan sayısı 15 olarak belirlendi (Şekil 10). Toplam her iki böbrek kesit yüzünde böylelikle 30 alan değerlendirilmiş oldu.

**Şekil 10:** Işık mikroskopisi ile böbrek kesitinin incelenen 15 alanın şematik görünümü





Her alanda enflamasyonun yoğunluğuna göre 0-4 arası skor verildi. Buna göre:

- 0 : Enflamasyon yok
- 1 : Hafif enflamasyon
- 2 : Orta enflamasyon
- 3 : Şiddetli enflamasyon
- 4 : Çok şiddetli enflamasyon (diffüz veya abse benzeri)

Yine her sahada enflamasyonun kapladığı alana göre bir skor verildi. Buna göre enflamasyon yaygınlık skorlaması (Şekil 11):

- 0 : Enflamasyon yok
- 1 : Enflamasyon tüm sahanın & 25 den azını kaplıyorsa ,
- 2 : Enflamasyon tüm alanın % 25-50 sini kaplıyorsa,
- 3 : Enflamasyon tüm alanın %50-75 ini kaplıyorsa ,
- 4 : Enflamasyon tüm alanın % 75' den fazlasını kaplıyorsa.

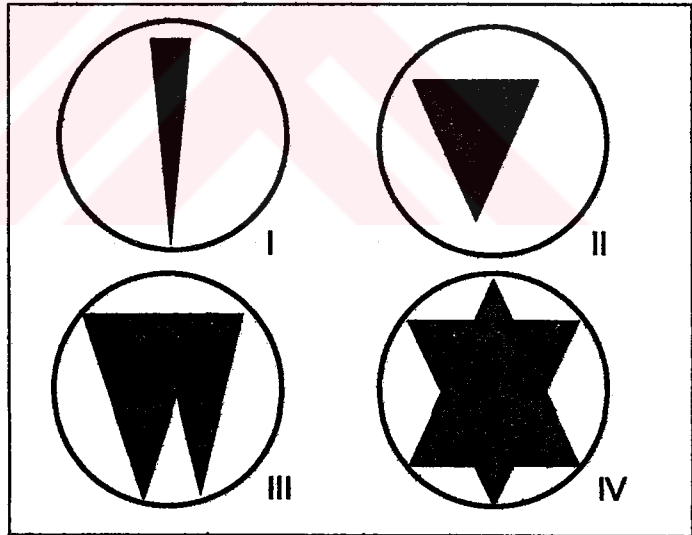
**Şekil 11:** Herbir mikroskopik alanın değerlendirilmesinde semikantitatif alan değerlendirme şeması

I: Işık mikroskopide inceleme alanının <%25' i

II: Işık mikroskopide inceleme alanının %25 - 50' si

III: Işık mikroskopide inceleme alanının %50 - 75' i

IV: Işık mikroskopide inceleme alanının >%75' i



Böylelikle her bir alan için  $0 \times 0 = 0$ ' dan,  $4 \times 4 = 16$ ' ya kadar bir değer elde edildi. Toplam enflamasyon skorunun bulunması için her iki böbrek yüzeyindeki tüm veriler toplandı. Toplam 30 alan değerlendirildiği için skorlar toplamı 30' a bölünerek böbrek enflamasyon skoru elde edildi. Elde edilen skor 0-16 arası bir sayı olarak bulundu.

İnterstisyel fibrozis ise mMT kesitlerde incelendi. Herbir böbrek yüzeyinde 15 alan incelendi ve bu defa fibrozisin kapladığı alana skor verildi. Buna göre böbrek fibrozis skorlaması:

- 0 : Fibrozis yok
- 1 : Fibrozis tüm alanın %25' den azını kaplıyorsa,
- 2 : Fibrozis tüm alanın %25-50' sini kaplıyorsa,
- 3 : Fibrozis tüm alanın %50-75' ini kaplıyorsa,
- 4 : Fibrozis tüm alanın %75' den fazlasını kaplıyorsa.

Buna göre her iki böbrek kesitinden, toplam 30 alandan sağlanan, her bir alan için 0 ile 4 arasında değişen skorlar toplanıp, toplam 30' a bölünerek sonuçta böbrek fibrozis skoru elde edildi.

Mesane doku örneklerinde fibrozis varlığı yine mMT boyalı kesitlerde incelendi.

- 0 : Fibrozis yok
- 1 : Fibrozis var

### 3.14. İstatistiksel değerlendirme:

Çalışmadan sağlanan verilerin istatistiksel değerlendirmeleri "SPSS 11.0 for Windows" bilgisayar istatistik programı ile yapıldı.

Çalışmanın başlangıcında ortalama 24 saatlik idrar volümü ve idrar dansitesi verilerinin gruplar arasında karşılaştırılması "Kruskal-Wallis varyans analizi" ile yapıldı. Çalışma süresince ortalama 24 saatlik idrar volümü, idrar dansitesi, idrar kültürlerinde *E. coli* üreme sonuçları (cfu/mL), 7. gün ve 28. gün ortalama serum kreatinin değerlerinin gruplar arasında günlere göre karşılaştırılması "Mann-Whitney U testi" ile yapıldı. Grupların böbrek ve mesane histopatolojik skorlarının karşılaştırılmasında da "Mann-Whitney U testi" kullanıldı.

İzlem süresince sıçan gruplarının 24 saatlik ortalama idrar volümü, ortalama idrar dansitesi ve idrar kültüründe *E. coli* üremesi koloni sayımlarının grup içinde günlere göre seyrinin değerlendirilmesi "Friedman varyans analizi" ile; bu verilerin grup içinde günler arası ikili karşılaştırmaları ve ayrıca 7. ve 28. gün serum kreatinin değerlerinin karşılaştırmaları "Wilcoxon işaretli sıralar testi" ile yapıldı.

Gruplarının çalışma süresince idrarda lökosit esteraz pozitifliği ve idrar mikroskopisinde bakteri varlığının gruplar arasında karşılaştırılması "Fisher kesin ki-kare testi" ile yapıldı. Grupların idrar volüm ve dansite ilişkisi; idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi koloni sayımlarının idrar volüm ve dansitesi ile ilişkisi; histopatolojik skorların idrar volüm, idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi koloni sayımları ve serum kreatinin değerleri ile ilişkisi "Korelasyon analizi" ile değerlendirildi, "Spearman korelasyon katsayısı" göz önüne alındı.

#### 4. BULGULAR:

Grup V' deki 3 numaralı; Grup IV' deki 1 ve 4 numaralı sıçanların başlangıç idrar kültürlerinde sırasıyla  $1 \times 10^5$  cfu/mL,  $2 \times 10^2$  cfu/mL ve  $1 \times 10^5$  cfu/mL *E. coli* üremesi olduğundan bu sıçanların verileri değerlendirme dışı bırakıldı.

Sonuçları değerlendirmeye alınan, her biri 6-8 haftalık olan, yedinci jenerasyon, 53 adet erkek, albino Wistar türü sıçanın ortalama ağırlıkları  $226.88 \pm 29.61$  g idi.

Grupların ilk 7 günlük verileri değerlendirilirken, çalışmanın ilk haftasında aynı işlemlerin uygulandığı sıçan grupları Tablo 13' de gösterildiği şekilde birleştirildi.

**Tablo 13:** İlk hafta verilerinin değerlendirilmesinde sıçan gruplarının birleştirilmesi.

GRUPLAR	7 gün süre ile intramusküler SF veya DDAVP uygulaması
GRUP I ve GRUP III	SF injeksiyonu (im) yapılan piyelonefrit grupları
GRUP II ve GRUP IV	DDAVP injeksiyonu (im) yapılan piyelonefrit grupları
GRUP V ve GRUP VII	SF injeksiyonu yapılan (im) sistit grupları
GRUP VI ve GRUP VIII	DDAVP injeksiyonu (im) yapılan sistit grupları

Grup II' deki 1 ve 5 numaralı sıçanlar çalışmanın ikinci gününde öldü. Gruba dahil edilen iki yeni sıçan ile çalışma tekrarlandı. Değerlendirmeye alınan veriler bu yeni sıçanlara aittir.

Grup II' deki 5 numaralı sıçan çalışmanın 6. günü akşamı öldü. Böbrek ve mesane doku örnekleri alındı ancak 7. gün idrar ve kan örnekleri mevcut değil.

Grup III' deki 1 numaralı sıçan, 8. günün sabahı, kreatinin değerleri bakılmak üzere kan alınma işlemi sırasında verilen anestezi sonrası öldü.

Grup IV' deki 5 numaralı sıçan çalışmanın 7. günü akşamı öldü. İdrar tahlili ve idrar kültürü yapılamadı, kan ve doku örnekleri alınamadı.

Grup VI' daki 7 numaralı sıçan çalışmanın 7. gününde öldü. Kan ve doku örnekleri alındı, idrar örnekleri alınamadı.

Ölen sıçanlara otopsi yapılmadığından ölüm nedenleri bilinmemektedir.

#### 4.1. GRUPLARIN 24 SAATLİK İDRAR VOLÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sıçan gruplarının izlem süresince günlere göre ortalama idrar volümleri Tablo 14' de verildi. Başlangıç ve ilk hafta değerlendirmeleri Tablo 13' de oluşturulan sıçan gruplarına göre; 14, 21 ve 28. gün değerlendirmeleri dört haftalık grupların verilerine göre yapıldı.

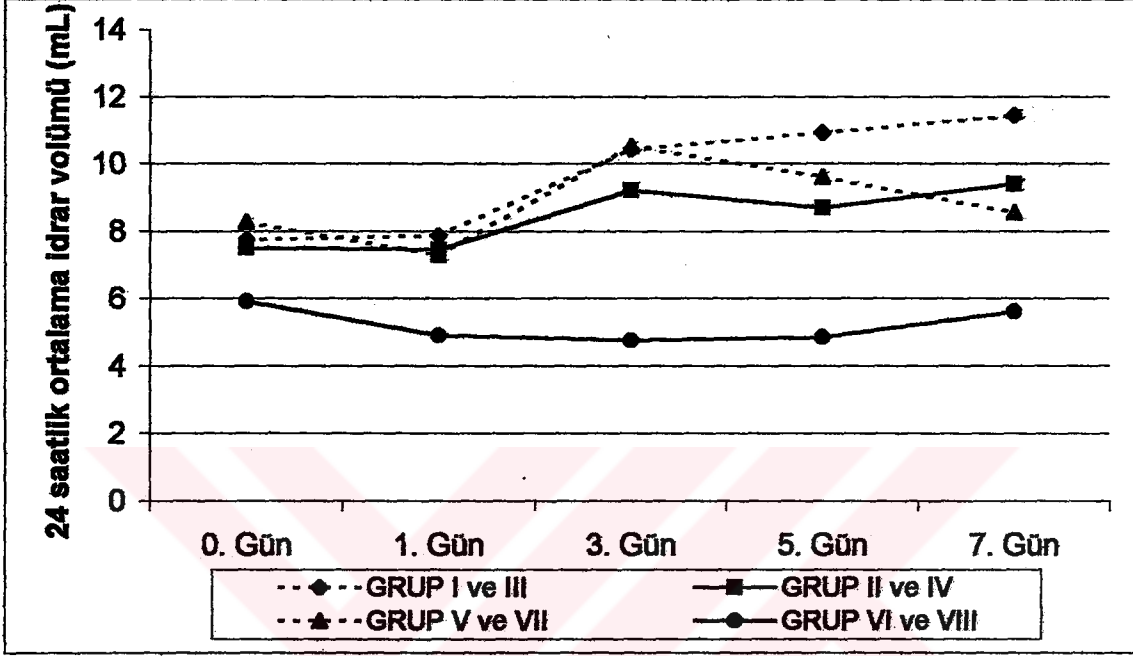
**Tablo 14:** Sıçan gruplarının günlere göre 24 saatlik ortalama idrar volümleri

		24 SAATLİK ORTALAMA İDRAR VOLÜMLERİ (mL)											
Gruplar	Gr I (n:7)	Gr III (n:7)	Gr I ve III (n:14)	Gr II (n:7)	Gr IV (n:5)	Gr II ve IV (n:12)	Gr V (n:6)	Gr VII (n:7)	Gr V ve VII (n:13)	Gr VI (n:7)	Gr VIII (n:7)	Gr VI ve VIII (n:14)	
Başlangıç	5.88 ± 1.43 (8.8-4.2)	9.62 ± 3.42 (14.0-5.2)	7.75 ± 3.18 (14.0-4.2)	7.61 ± 3.64 (14.0-2.0)	7.32 ± 1.33 (8.4-5.2)	7.49 ± 2.81 (14.0-2.0)	9.10 ± 2.64 (11.2-4.0)	7.57 ± 2.41 (11.5-5.0)	8.27 ± 2.53 (11.5-4.0)	5.11 ± 1.35 (8.0-4.0)	6.71 ± 1.66 (8.8-4.8)	5.91 ± 1.67 (8.8-4.0)	
1. gün	5.88 ± 1.43 (8.8-4.2)	9.85 ± 1.34 (12.0-8.0)	7.87 ± 2.45 (12.0-4.2)	8.21 ± 2.61 (13.0-5.0)	6.36 ± 1.85 (8.6-4.0)	7.44 ± 2.42 (13.0-4.0)	10.0 ± 1.58 (12.0-7.2)	4.92 ± 1.36 (7.0-3.0)	7.28 ± 2.99 (12.0-3.0)	5.54 ± 2.10 (10.0-3.5)	4.25 ± 0.96 (5.5-3.0)	4.90 ± 1.70 (10.0-3.0)	
3. gün	11.42 ± 3.40 (15.0-7.0)	9.44 ± 2.29 (12.2-6.5)	10.43 ± 2.97 (15.0-6.5)	10.12 ± 2.73 (13.2-5.0)	7.9 ± 1.67 (9.0-5.0)	9.20 ± 2.53 (13.2-5.0)	13.93 ± 2.24 (18.0-12.0)	7.60 ± 4.07 (16.0-4.5)	10.52 ± 4.60 (18.0-4.5)	4.61 ± 1.80 (7-2.5)	4.87 ± 1.43 (6.8-3.0)	4.74 ± 1.57 (7.0-2.5)	
5. gün	14.42 ± 2.43 (18.0-10.0)	7.42 ± 2.48 (11.5-3.4)	10.92 ± 4.33 (18.0-3.4)	8.67 ± 4.44 (12.5-0.2)	8.7 ± 4.22 (16.0-5.2)	8.68 ± 4.15 (16.0-0.2)	11.58 ± 2.03 (14.5-9.0)	7.92 ± 2.83 (13.0-5.0)	9.61 ± 3.05 (14.5-5.0)	5.20 ± 0.86 (6.2-4.2)	4.47 ± 1.22 (6.0-2.5)	4.83 ± 1.08 (6.2-2.5)	
7. gün	12.71 ± 3.98 (20.0-8.0)	10.15 ± 1.47 (13.0-8.5)	11.43 ± 3.17 (20.0-8.0)	10.88 ± 5.5 (18.0-4.8)	7.60 ± 2.40 (11.0-5.0)	9.39 ± 4.51 (18.0-4.8)	9.43 ± 1.42 (11.5-7.2)	7.78 ± 3.46 (14.0-4.0)	8.54 ± 2.75 (14.0-4.0)	5.60 ± 2.34 (10.0-3.2)	5.62 ± 1.47 (7.8-1.0)	5.61 ± 1.83 (10.0-3.2)	
	<b>Grup III (n : 6)</b>			<b>Grup IV (n : 4)</b>		<b>Grup VII (n : 7)</b>				<b>Grup VIII (n : 7)</b>			
14. Gün	11.8 ± 1.56 <sup>a</sup> (13.5-9.0)			7.92 ± 2.21 <sup>a</sup> (10.0-5.0)		8.22 ± 2.25 (12.0-5.0)				7.54 ± 1.36 (9.6-6)			
21. Gün	9.98 ± 2.49 (14.0-7.0)			10.75 ± 2.98 (15.0-8.0)		7.64 ± 3.13 (12.0-3.5)				9.65 ± 4.48 (18-4.5)			
28. Gün	9.43 ± 5.41 (20.0-5.2)			8.60 ± 1.42 (9.8-7.0)		8.28 ± 3.66 (14.0-5.0)				12.92 ± 4.93 (20.0-9.0)			

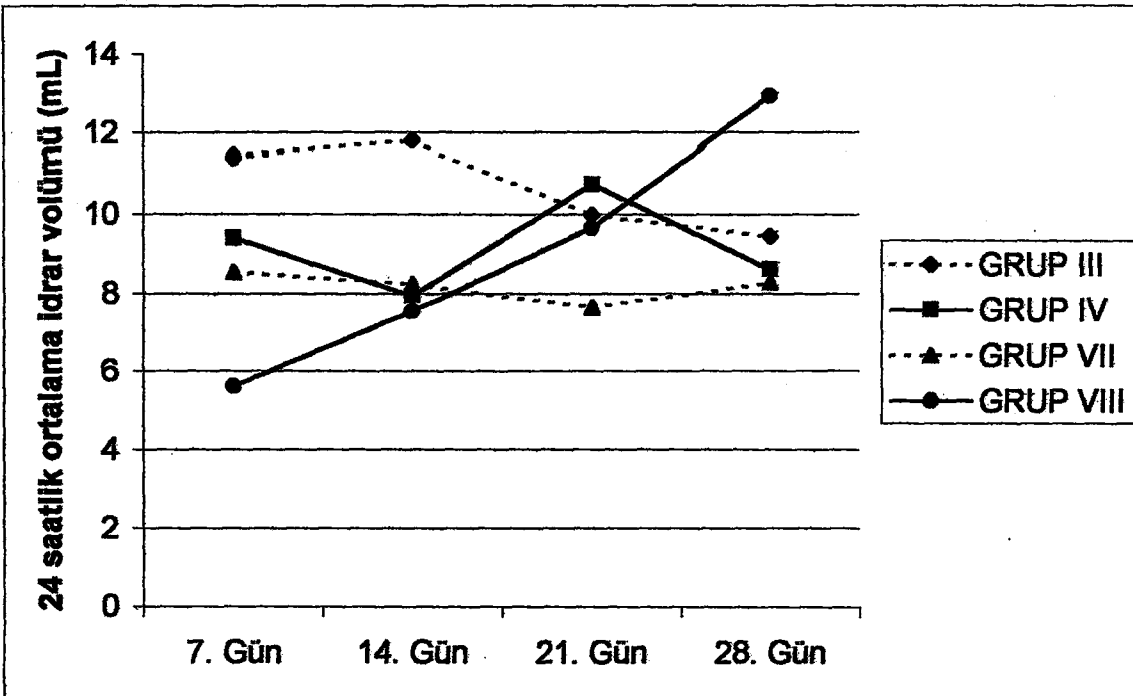
Değerler: Ortalama ± standart sapma (S) (en yüksek–en düşük)

Çalışma süresince grupların günlere göre ortalama idrar volümlerini gösteren grafik 1 ve grafik 2 aşağıda verilmiştir.

**Grafik 1:** Sıçan gruplarının ilk hafta izleminde günlere göre 24 saatlik ortalama idrar volümleri



**Grafik 2:** Dört hafta izlenen sıçan gruplarının çalışma süresince günlere göre 24 saatlik ortalama idrar volümleri



Çalışmanın başlangıcında 24 saatlik ortalama idrar volümleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. ( $X^2_{K-W} = 7.695$ ,  $SD=3$ ,  $p=0.053$ ).

#### **4.1.1. Günlere göre grupların ortalama idrar volümlerinin karşılaştırılması:**

**4.1.1.1.** Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit (Grup I ve III) ve DDAVP uygulanan piyelonefrit (Grup II ve IV) gruplarının 24 saatlik ortalama idrar volümleri karşılaştırıldığında: 1, 3, 5 ve 7. gün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı (sırasıyla: M-W U= 72.000,  $p= 0.536$ ; M-W U= 69.000,  $p= 0.439$ ; M-W U= 59.500,  $p= 0.207$ ; M-W U= 47.000,  $p= 0.100$ ).

Dört hafta izlenen Grup III ve Grup IV' ün 14, 21 ve 28. günlerdeki 24 saatlik ortalama idrar volümleri karşılaştırıldığında: 14. gün gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu (M-W U= 2.500,  $p= 0.042$ ); 21 ve 28. günlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmadı (sırasıyla M-W U= 10.000,  $p=0.666$ ; M-W U= 9.000,  $p= 0.521$ ).

**4.1.1.2.** Serum fizyolojik uygulanan sistit (Grup V ve VII) ve DDAVP uygulanan sistit (Grup VI ve VIII) grupları karşılaştırıldığında: 1, 3, 5 ve 7. gün 24 saatlik ortalama idrar volümü DDAVP uygulanan sistit grubunda, SF uygulanan sistit grubundan anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırasıyla M-W U= 46.500,  $p= 0.029$ ; M-W U= 22.000,  $p= 0.000$ ; M-W U= 13.500,  $p= 0.000$ ; M-W U= 33.500,  $p= 0.007$ ).

Dört hafta izlenen Grup VII ve Grup VIII' in 14, 21 ve 28. günlerdeki 24 saatlik ortalama idrar volümleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı (sırasıyla M-W U= 20.500,  $p= 0.609$ ; M-W U= 20.500,  $p= 0.608$ ; M-W U= 10.000,  $p= 0.063$ ).

**4.1.1.3.** Desmopressin uygulanan piyelonefrit (Grup II ve IV) ve sistit (Grup VI ve VIII) grupları karşılaştırıldığında: 1, 3, 5 ve 7. günlerde 24 saatlik ortalama idrar volümü DDAVP uygulanan sistit grubunda, piyelonefrit grubundan anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırasıyla M-W U= 27.000,  $p= 0.003$ ; M-W U= 11.000,  $p= 0.000$ ; M-W U= 23.500,  $p= 0.001$ ; M-W U= 29.500,  $p= 0.013$ ).

Dört hafta izlenen Grup IV ve Grup VIII' in 14, 21 ve 28. günlerdeki 24 saatlik ortalama idrar volümleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak

anamlı düzeyde farklılık saptanmadı (M-W U= 12.000, p= 0.705; M-W U= 13.000, p= 0.849; M-W U= 4.000, p= 0.857)

**4.1.1.4. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit (Grup I ve III) ve sistit (Grup V ve VII) gruplarının 24 saatlik ortalama idrar volümleri karşılaştırıldığında:** 1, 3 ve 5. gün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmazken (sırasıyla M-W U= 79.500, p= 0.576; M-W U= 89.500, p= 0.942; M-W U= 73.000, p= 0.382); 7. gün gruplar anlamlı farklılık bulundu (M-W U= 43.500, p= 0.021).

Dört hafta izlenen Grup III ve Grup VII' nin 14, 21 ve 28. günlerdeki 24 saatlik ortalama idrar volümleri karşılaştırıldığında: 14. gün gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu (M-W U= 6.000, p= 0.031); 21 ve 28. günlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla M-W U= 11.000, p= 0.153; M-W U= 17.000, p= 0.567).

**4.1.2. İlk hafta izlem süresince grup içinde günlere göre 24 saatlik ortalama idrar volümlerinin seyrinin değerlendirilmesi:**

**4.1.2.1. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup I ve III) başlangıç, 1, 3, 5 ve 7. günlerdeki 24 saatlik ortalama idrar volümleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $X^2_{F-V} = 10.706$ , SD= 4, p= 0.030).**

Verilerde eğim izlendiğinden, ikili karşılaştıma sonuçları değerlendirilirken "Bonferroni düzeltmesi" kullanılmadı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda: başlangıç ve 3. gün; başlangıç ve 7. gün; 1. ve 7. gün 24 saatlik ortalama idrar volümleri arasında anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla p= 0.026, p= 0.016, p= 0.014).

Bunun dışında günler arasında 24 saatlik ortalama idrar volümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermedi.

**4.1.2.2. Desmopressin uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup II ve Grup IV) başlangıç, 1, 3, 5 ve 7. günlerdeki 24 saatlik ortalama idrar volümleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ( $X^2_{F-V} = 6.899$ , SD= 4, p= 0.141)**

**4.1.2.3. Serum fizyolojik uygulanan sistit grubunun (Grup V ve Grup VII) başlangıç, 1, 3, 5 ve 7. günlerdeki 24 saatlik ortalama idrar volümleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $X^2_{F-V} = 11.067$ ,  $SD = 4$ ,  $p = 0.026$ ).**

Verilerde eğim izlendiğinden, ikili karşılaştıma sonuçları değerlendirilirken "Bonferroni düzeltmesi" kullanılmadı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda: 1. ve 3. gün; 1. ve 5. gün 24 saatlik ortalama idrar volümleri arasında anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla  $p = 0.003$ ,  $p = 0.004$ ).

Bunun dışında günler arasında 24 saatlik ortalama idrar volümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermedi.

**4.1.2.4. Desmopressin uygulanan sistit grubunun (Grup VI ve Grup VIII) başlangıç, 1, 3, 5, 7. günlerdeki 24 saatlik ortalama idrar volümleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ( $X^2_{F-V} = 6.561$ ,  $SD = 4$ ,  $p = 0.161$ )**

**4.1.3. Dört haftalık izlem süresince grup içinde günlere göre 24 saatlik ortalama idrar volümlerinin seyirinin değerlendirilmesi:**

**4.1.3.1. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup III) başlangıç, 1, 3, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki 24 saatlik ortalama idrar volümleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $X^2_{F-V} = 8.034$ ,  $SD = 7$ ,  $p = 0.330$ ).**

**4.1.3.2. Desmopressin uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup IV) başlangıç, 1, 3, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki idrar volümleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $X^2_{F-V} = 12.710$ ,  $SD = 7$ ,  $p = 0.079$ ).**

**4.1.3.3. Serum fizyolojik uygulanan sistit grubunun (Grup VII) başlangıç, 1, 3, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki idrar volümleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $X^2_{F-V} = 14.302$ ,  $SD = 7$ ,  $p = 0.046$ ).**

Verilerde eğim izlendiğinden, ikili karşılaştıma sonuçları değerlendirilirken "Bonferroni düzeltmesi" kullanılmadı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda: 1. ve 14. gün; 1. ve 28. gün 24 saatlik ortalama idrar volümleri arasında anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla  $p = 0.018$ ,  $p = 0.018$ ). Bunun dışında günler arasında 24 saatlik ortalama idrar volümleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.



**4.1.3.4. Desmopressin uygulanan sistit grubunun (Grup VIII) başlangıç, 1, 3, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki idrar volümleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. ( $X^2_{F-V} = 38.210$ ,  $SD = 7$ ,  $p = 0.000$ ).**

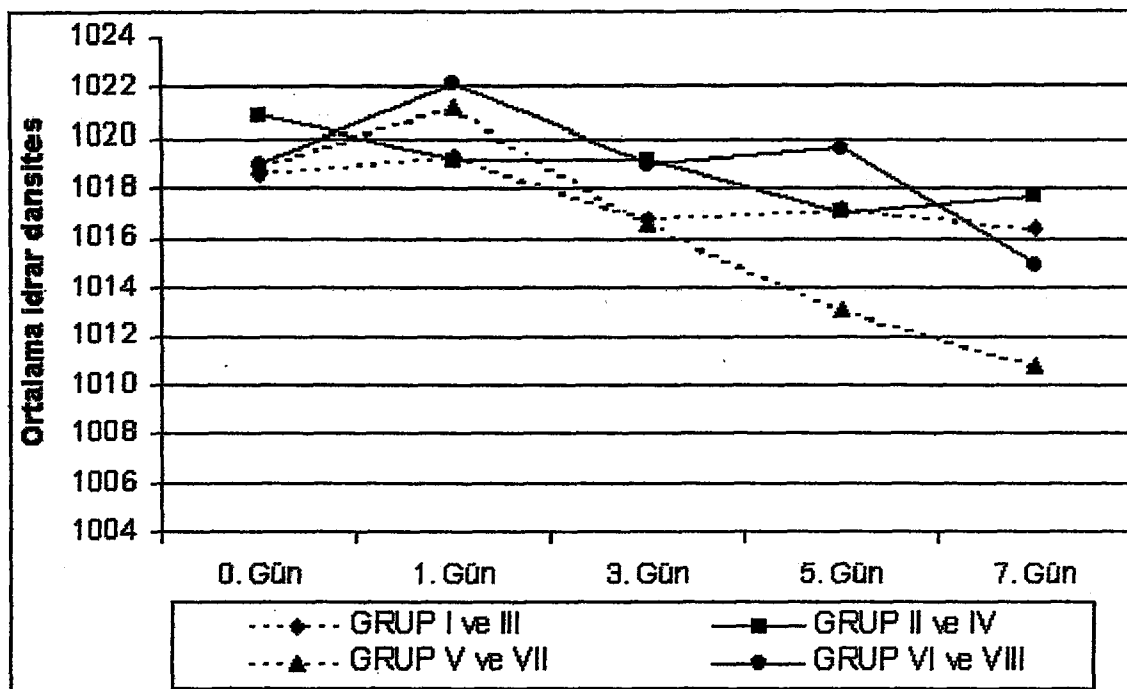
Verilerde eğim izlendiğinden, ikili karşılaştıma sonuçları değerlendirilirken "Bonferroni düzeltmesi" kullanılmadı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda: başlangıç ve 28. gün ( $p = 0.018$ ); 1. gün ile 14, 21 ve 28. günler arasında (sırasıyla  $p = 0.018$ ,  $p = 0.018$ ,  $p = 0.018$ ); 3. gün ile 14, 21 ve 28. günler arasında (sırasıyla  $p = 0.028$ ,  $p = 0.018$ ,  $p = 0.018$ ); 5. gün ile 14, 21 ve 28. günler arasında (sırasıyla  $p = 0.018$ ,  $p = 0.018$ ,  $p = 0.018$ ); 7. gün ile 21, 28. günler arasında (sırasıyla  $p = 0.018$ ,  $p = 0.018$ ); 14. ve 28. gün ( $p = 0.028$ ); 21. ve 28. gün ( $p = 0.028$ ) arasında 24 saatlik ortalama idrar volümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdi.

Bunun dışında günler arasında 24 saatlik ortalama idrar volümlerinin ikili karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi

## 4.2. GRUPLARIN İDRAR DANSİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sıçan gruplarının izlem süresince günlere göre ortalama idrar dansiteleri Tablo 15' da verildi. Çalışma süresince grupların günlere göre ortalama idrar dansitelerini gösteren grafik 3 ve grafik 4 aşağıda verilmiştir.

**Grafik 3: Sıçan gruplarının ilk hafta izleminde günlere göre ortalama idrar dansiteleri**

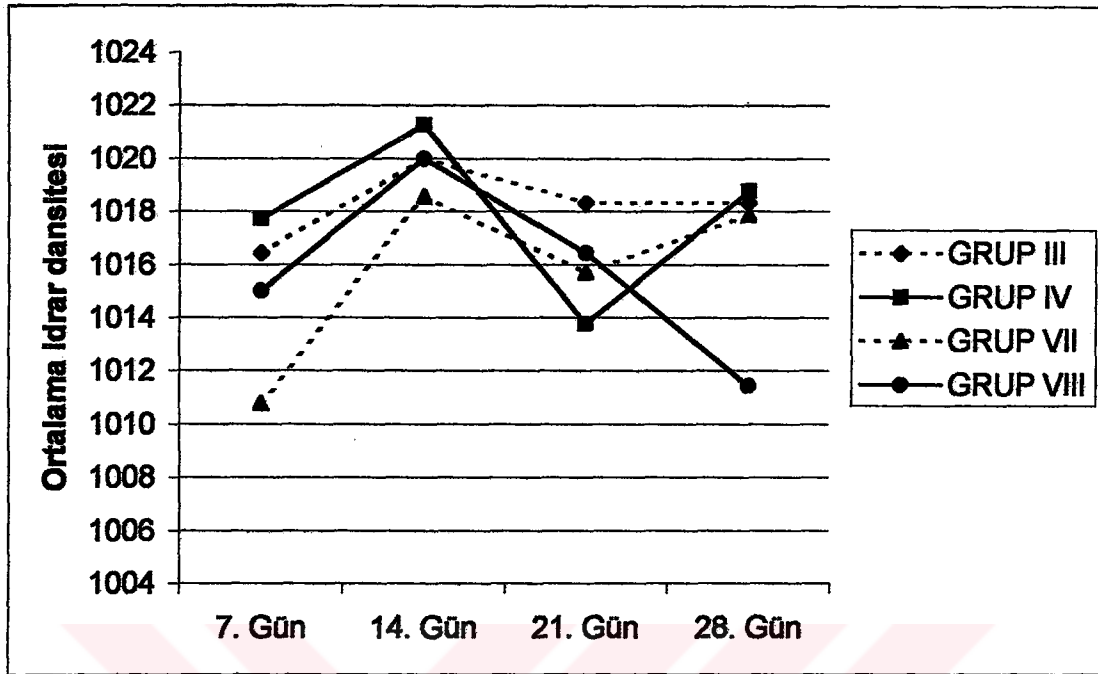


**Tablo 15: Sıçan gruplarının günlere göre ortalama idrar dansiteleri**

ORTALAMA İDRAR DANSİTELERİ												
	Gr I (n:7)	Gr II (n:7)	Gr I ve III (n:14)	Gr III (n:7)	Gr IV (n:5)	Gr II ve IV (n:12)	Gr V (n:6)	Gr VI (n:7)	Gr V ve VII (n:13)	Gr VI (n:7)	Gr VIII (n:7)	Gr VI ve VIII (n:14)
Başlangıç	1019.38±5.24 (1010-1025)	1017.85±2.67 (1015-1020)	1018.57±4.12 (1010-1025)	1017.85±2.67 (1015-1020)	1022.00±2.73 (1020-1025)	1020.83±2.88 (1015-1025)	1019.16±5.84 (1015-1030)	1018.57±5.56 (1010-1025)	1018.84±5.45 (1010-1030)	1022.14±3.93 (1015-1025)	1015.71±6.72 (1005-1025)	1018.92±6.25 (1005-1025)
1. gün	1019.38±5.24 (1010-1025)	1019.28±1.88 (1015-1020)	1019.28±3.85 (1010-1025)	1019.28±1.88 (1015-1020)	1018.00±2.73 (1015-1020)	1019.16±5.57 (1015-1030)	1017.50±2.73 (1015-1020)	1024.28±1.88 (1020-1025)	1021.15±4.16 (1015-1025)	1020.0 ±7.63 (1005-1025)	1024.28±1.88 (1020-1025)	1022.14±5.78 (1005-1025)
3. gün	1016.42±3.77 (1010-1020)	1017.14±2.67 (1015-1020)	1016.78±3.16 (1010-1020)	1017.14±2.67 (1015-1020)	1020.00±3.53 (1015-1025)	1019.16±4.68 (1015-1030)	1011.66±2.58 (1010-1015)	1020.71±4.49 (1015-1025)	1016.53±5.91 (1010-1025)	1021.42±4.75 (1015-1025)	1016.42±6.90 (1010-1030)	1018.92±6.25 (1010-1030)
5. gün	1015.71±3.45 (1010-1020)	1018.57±4.75 (1010-1025)	1017.14±4.25 (1010-1025)	1018.57±4.75 (1010-1025)	1018.00±2.73 (1015-1020)	1017.08±6.20 (1010-1030)	1013.33±2.58 (1010-1015)	1012.85±5.66 (1005-1020)	1013.07±4.34 (1005-1020)	1017.85±4.87 (1010-1025)	1021.42±5.56 (1015-1030)	1019.64±5.35 (1010-1030)
7. gün	1014.28±5.34 (1005-1020)	1018.57±3.77 (1015-1025)	1016.42±4.97 (1005-1025)	1018.57±3.77 (1015-1025)	1019.00±2.23 (1015-1020)	1017.72±4.10 (1010-1025)	1010.83±2.04 (1010-1015)	1010.71±4.49 (1005-1020)	1010.76±3.44 (1005-1020)	1011.66±5.16 (1005-1020)	1017.85±3.93 (1015-1025)	1015.00±5.40 (1005-1025)
	<b>Grup III (n : 6)</b>	<b>Grup IV (n : 4)</b>	<b>Grup V (n : 11)</b>	<b>Grup VI (n : 7)</b>	<b>Grup VII (n : 7)</b>	<b>Grup VIII (n : 7)</b>						
14. Gün	1020.00 ± 3.16 (1015-1025)	1021.25 ± 2.50 (1020-1025)		1018.57 ± 3.77 (1015-1025)	1020.00 ± 6.45 (1010-1030)							
21. Gün	1018.33 ± 2.58 (1015-1020)	1013.75 ± 2.50 (1010-1015)		1015.71 ± 5.34 (1010-1025)	1016.42 ± 6.90 (1010-1030)							
28. Gün	1018.33 ± 2.58 (1015-1020)	1018.75 ± 2.50 (1015-1020)		1017.85 ± 3.93 (1015-1025)	1011.42 ± 6.90 (1005-1025)							

Değerler: Ortalama ± standart sapma (S) (en düşük – en yüksek)

**Grafik 4:** Dört hafta izlenen sıçan gruplarının çalışma süresince günlere göre ortalama idrar dansiteleri



Başlangıç ve ilk hafta değerlendirmeleri Tablo 13' de oluşturulan sıçan gruplarına göre, 14, 21 ve 28. gün değerlendirmeleri dört haftalık grupların verilerine göre yapıldı.

Başlangıç ortalama idrar dansite değerleri gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark göstermedi ( $\chi^2_{k-w} = 2.118$ ,  $SD=3$ ,  $p=0.548$ ).

#### 4.2.1. Günlere göre grupların ortalama idrar dansitelerinin karşılaştırılması:

4.2.1.1. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit (Grup I ve III) ve DDAVP uygulanan piyelonefrit (Grup II ve IV) gruplarının ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında: 1, 3, 5 ve 7. günlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı (sırasıyla M-W U= 70.000,  $p= 0.434$ ; M-W U= 62.500,  $p= 0.224$ ; M-W U= 78.500,  $p= 0.767$ ; M-W U= 66.500,  $p= 0.538$ )

Dört hafta izlenen Grup III ve Grup IV' ün 14, 21 ve 28. günlerdeki ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında: 14 ve 28. gün gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken (sırasıyla M-W U= 9.500,  $p= 0.510$ , M-W U= 11.000,  $p= 0.789$ ); 21. gün gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu (M-W U= 3.000,  $p= 0.034$ ).

**4.2.1.2. Serum fizyolojik uygulanan sistit (Grup V ve VII) ve DDAVP uygulanan sistit (Grup VI ve VIII) gruplarının ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında 1 ve 3. günlerde DDAVP uygulanan grupta, SF uygulanan gruptan anlamlı düzeyde yükseklik bulunmazken (sırasıyla M-W U= 70.500, p= 0.325; M-W U= 71.000, p= 0.350); 3 ve 5. günlerde ortalama idrar dansitesi DDAVP uygulanan sistit grubunda, SF uygulanan sistit grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla M-W U= 32.500, p=0.003; M-W U= 42.500, p=0.029)**

Dört hafta izlenen Grup VII ve Grup VIII' in 14, 21 ve 28. günlerdeki ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında: 14 ve 21. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken (M-W U= 20.500, p= 0.590; M-W U= 24.000, p= 0.946); 28. gün gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu (M-W U= 8.500, p=0.035).

**4.2.1.3. Desmopressin uygulanan piyelonefrit (Grup II ve IV) ve sistit (Grup VI ve VIII) gruplarının ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında: 1, 3, 5 ve 7. günlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. (sırasıyla M-W U= 49.000, p= 0.059, M-W U= 81.000, p= 0.872, M-W U= 61.000, p= 0.221, M-W U= 49.500, p= 0.181)**

Dört hafta izlenen Grup IV ve Grup VIII' in 14, 21 ve 28. günlerdeki ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında: gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (sırasıyla M-W U= 12.000, p= 0.679, M-W U= 11.500, p= 0.602, M-W U= 4.500, p= 0.066)

**4.2.1.4. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit (Grup I ve III) ve sistit (Grup V ve VII) gruplarının ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında: 1. ve 3. günlerde piyelonefrit grubunda sistit grubuna göre ortalama idrar dansitesinde düşüklük bulunmazken (M-W U= 68.000, p= 0.280; M-W U= 84.000, p= 0.756); 5. ve 7. gün ortalama idrar dansitesi plasebo piyelonefrit grubunda, plasebo sistit grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (M-W U= 48.000, p=0.038; M-W U= 31.000, p=0.003)**

Dört haftalık SF uygulanan piyelonefrit (Grup III) ve sistit (Grup VII) gruplarının 14, 21 ve 28. günlerdeki ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında: 14, 21 ve 28. günlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı (sırasıyla M-W U= 16.000, p= 0.429, M-W U= 13.000, p= 0.225, M-W U= 18.000, p= 0.633)

#### **4.2.2. İlk hafta izlem süresince günlere göre ortalama idrar dansitelerinin seyirinin grup içinde değerlendirilmesi:**

**4.2.2.1.** Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup I ve Grup III) başlangıç, 1, 3, 5 ve 7. günlerdeki ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ( $X^2_{F-V} = 6.077$ ,  $SD = 4$ ,  $p = 0.193$ ).

**4.2.2.2.** Desmopressin uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup II ve Grup IV) başlangıç, 1, 3, 5, 7. günlerdeki ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $X^2_{F-V} = 11.772$ ,  $SD = 4$ ,  $p = 0.019$ ).

Verilerde eğim izlendiğinden, ikili karşılaştıma sonuçları değerlendirilirken "Bonferroni düzeltmesi" kullanılmadı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda: başlangıç ve 7. gün ortalama idrar dansiteleri arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p = 0.035$ ). Bunun dışında günler arasında ortalama idrar dansiteleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.

**4.2.2.3.** Serum fizyolojik uygulanan sistit grubunun (Grup V ve Grup VII) başlangıç, 1, 3, 5, 7. günlerdeki ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. ( $X^2_{F-V} = 28.957$ ,  $SD = 4$ ,  $p = 0.000$ ).

Yapılan ikili karşılaştırmalarda: başlangıç ve 7. gün ( $p = 0.002$ ); birinci gün ve 3, 5, 7. gün ( sırasıyla,  $p = 0.006$ ,  $p = 0.002$ ,  $p = 0.002$ ) ortalama idrar dansiteleri arasında anlamlı farklılık bulundu. Bunun dışında günler arasında ortalama idrar dansiteleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.

**4.2.2.4.** Desmopressin uygulanan sistit grubunun (Grup VI ve Grup VIII) başlangıç, 1, 3, 5, 7. günlerdeki ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $X^2_{F-V} = 11.292$ ,  $SD = 4$ ,  $p = 0.023$ ).

Verilerde eğim izlendiğinden, ikili karşılaştıma sonuçları değerlendirilirken "Bonferroni düzeltmesi" kullanılmadı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda: birinci ve 7. gün; 5. ve 7. gün ortalama idrar dansiteleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla  $p = 0.024$ ,  $p = 0.025$ ). Bunun dışında günler arasında ortalama idrar dansiteleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.

### **4.2.3. Dört haftalık izlem süresince grup içinde günlere göre idrar dansitelerinin seyirinin değerlendirilmesi:**

**4.2.3.1.** Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup III) başlangıç, 1, 3, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ( $X^2_{F-V} = 4.351$ ,  $SD = 7$ ,  $p = 0.739$ ).

**4.2.3.2.** Desmopressin uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup IV) başlangıç, 1, 3, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $X^2_{F-V} = 15.824$ ,  $SD = 7$ ,  $p = 0.027$ ).

Verilerde eğim izlendiğinden, ikili karşılaştıma sonuçları değerlendirilirken "Bonferroni düzeltmesi" kullanılmadı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda: 21. ve 28. gün ortalama idrar dansiteleri arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p = 0.046$ ). Bunun dışında günler arasında ortalama idrar dansiteleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.

**4.2.3.3.** Serum fizyolojik uygulanan sistit grubunun (Grup VII) başlangıç, 1, 3, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki idrar dansiteleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $X^2_{F-V} = 27.123$ ,  $SD = 7$ ,  $p = 0.000$ ).

Verilerde eğim izlendiğinden, ikili karşılaştıma sonuçları değerlendirilirken "Bonferroni düzeltmesi" kullanılmadı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda: 1. gün ile 14, 21, 28. günlerin (sırasıyla  $p = 0.023$ ,  $p = 0.033$ ,  $p = 0.034$ ); 7. gün ile 14, 28. günlerin (sırasıyla  $p = 0.016$ ,  $p = 0.015$ ) ortalama idrar dansiteleri arasında anlamlı farklılık bulundu. Bunun dışında günler arasında ortalama idrar dansiteleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.

**4.2.3.4.** Desmopressin uygulanan sistit grubunun (Grup VIII) başlangıç, 1, 3, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki idrar dansiteleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $X^2_{F-V} = 19.023$ ,  $SD = 7$ ,  $p = 0.008$ ).

Verilerde eğim izlendiğinden, ikili karşılaştıma sonuçları değerlendirilirken "Bonferroni düzeltmesi" kullanılmadı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda: başlangıç ve 14. gün ( $p = 0.014$ ); 1. gün ile 21, 28. gün (sırasıyla  $p = 0.040$ ,  $p = 0.026$ ); 5. ve 21. gün ( $p = 0.034$ ) ortalama idrar dansiteleri arasında anlamlı farklılık bulundu. Bunun dışında günler arasında ortalama idrar dansiteleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.

#### 4.3. DESMOPRESSİN UYGULANAN GRUPLARIN İDRAR VOLÜM VE DANSİTELERİNİN İLİŞKİSİ

Piyelonefrit gruplarının (Grup II ve Grup IV) ilk hafta DDAVP uygulandığı sürece idrar volüm ve dansiteleri arasında sadece 5. günde negatif yönde, güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ( $\rho = -0.650$ ,  $p = 0.022$ ).

Sistit gruplarının (Grup VI ve Grup VIII) ilk hafta DDAVP uygulandığı sürece idrar volüm ve dansiteleri arasında sadece birinci günde negatif yönde, güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ( $\rho = -0.735$ ,  $p = 0.003$ ).

Yapılan korelasyon analizlerinin sonuçları Tablo 16' da verilmiştir.

**Tablo 16:** Desmopressin uygulanan grupların idrar volüm ve dansitelerinin ilişkisi

Gruplar	Günler	n	p	Spearman korelasyon katsayısı ( $\rho$ )
Grup II ve IV	1. gün	12	0.406	- 0.264
	3. gün	12	0.090	- 0.511
	5. gün	12	0.022	- 0.650
	7. gün	11	0.155	- 0.459
Grup VI ve VIII	1. gün	14	0.003	- 0.735
	3. gün	14	0.659	- 0.129
	5. gün	14	0.645	+ 0.135
	7. gün	13	0.881	- 0.046

#### 4.4. "DIPSTICK" TESTİ İLE İDRARDA LÖKOSİT ESTERAZ POZİTİFLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sıçan gruplarının çalışma süresince "dipstick" testi ile idrarda lökosit esteraz pozitifliği sonuçları günlere göre Tablo 17'de verilmiştir.

Başlangıta "dipstick" testi ile idrarda lökosit esteraz pozitifliği sonuçları gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir ( $X^2_{K-W} = 4.257$ ,  $SD=3$ ,  $p=0.235$ ).

Tablo 17: Siçan gruplarının "dipstick" testi ile idrarda lökosit esteraz pozitifliği

	Gruplar	Grup I ve Grup III % (n:7) *	Grup II ve Grup IV % (n:12)	Grup V ve Grup VII % (n:13)	Grup VI ve Grup VIII % (n:14)	Toplam % (n:46)
Başlangıç İdrarda Lökosit esteraz pozitifliği	negatif	85.7 (n:6)	58.3 (n:7)	76.9 (n:10)	50 (n:7)	65.2 (n:30)
	1 pozitif	14.3 (n:1)	41.7 (n:5)	23.1 (n:3)	35.7 (n:5)	30.4 (n:14)
	2 pozitif	-	-	-	14.3 (n:2)	4.3 (n:2)
	3 pozitif	-	-	-	-	-
	Toplam	100	100	100	100	100
1.gün İdrarda Lökosit esteraz pozitifliği	negatif	-	-	-	7.1 (n:1)	2.2 (n:1)
	1 pozitif	28.6 (n:2)	16.7 (n:2)	30.8 (n:4)	35.7 (n:5)	28.3 (n:13)
	2 pozitif	57.1 (n:4)	25 (n:3)	38.5 (n:5)	35.7 (n:5)	37 (n:17)
	3 pozitif	14.3 (n:1)	58.3 (n:7)	30.8 (n:4)	21.4 (n:3)	32.6 (n:15)
	Toplam	100	100	100	100	100
3.gün İdrarda Lökosit esteraz pozitifliği	negatif	-	-	-	7.1 (n:1)	2.2 (n:1)
	1 pozitif	42.9 (n:3)	25 (n:3)	53.8 (n:7)	42.9 (n:6)	41.3 (n:19)
	2 pozitif	57.1 (n:4)	58.3 (n:7)	15.4 (n:2)	14.3 (n:2)	32.6 (n:15)
	3 pozitif	-	16.7 (n:2)	30.8 (n:4)	35.7 (n:5)	23.9 (n:11)
	Toplam	100	100	100	100	100
5.gün İdrarda Lökosit esteraz pozitifliği	negatif	42.9 (n:3)	8.3 (n:1)	7.7 (n:1)	50 (n:7)	26.1 (n:12)
	1 pozitif	14.3 (n:1)	41.7 (n:5)	61.5 (n:8)	35.7 (n:5)	41.3 (n:19)
	2 pozitif	14.3 (n:1)	41.7 (n:5)	7.7 (n:1)	14.3 (n:2)	19.6 (n:9)
	3 pozitif	28.6 (n:2)	8.3 (n:1)	23.1 (n:3)	-	13 (n:6)
	Toplam	100	100	100	100	100
7.gün İdrarda Lökosit esteraz pozitifliği	negatif	-	40 (n:4)	46.2 (n:6)	46.2 (n:6)	37.1 (n:16)
	1 pozitif	28.6 (n:2)	40 (n:4)	23.1 (n:3)	53.8 (n:7)	37.2 (n:16)
	2 pozitif	28.6 (n:2)	20 (n:2)	15.4 (n:2)	-	14 (n:6)
	3 pozitif	42.9 (n:3)	-	15.4 (n:2)	-	11.6 (n:5)
	Toplam	100	100 (n:10) <sup>o,x</sup>	100	100 (n:13) <sup>o</sup>	100 (n:43)
	<b>Gruplar</b>	<b>Grup III % (n:6)</b>	<b>Grup IV % (n:4)</b>	<b>Grup VII % (n:7)</b>	<b>Grup VIII % (n:7)</b>	<b>Toplam % (n:24)</b>
14.gün İdrarda Lökosit esteraz pozitifliği	negatif	83.3 (n:5)	25 (n:1)	85.7 (n:6)	-	50 (n:12)
	1 pozitif	16.7 (n:1)	50 (n:2)	-	14.3 (n:1)	16.7 (n:4)
	2 pozitif	-	25 (n:1)	14.3 (n:1)	85.7 (n:6)	33.3 (n:8)
	3 pozitif	-	-	-	-	-
	Toplam	100	100	100	100	100
21.gün İdrarda Lökosit esteraz pozitifliği	negatif	33.3 (n:2)	-	42.9 (n:3)	42.9 (n:3)	33.3 (n:8)
	1 pozitif	50 (n:3)	100 (n:4)	14.3 (n:1)	28.6 (n:2)	41.7 (n:10)
	2 pozitif	16.7 (n:1)	-	42.9 (n:3)	28.6 (n:2)	25 (n:6)
	3 pozitif	-	-	-	-	-
	Toplam	100	100	100	100	100
28.gün İdrarda Lökosit esteraz pozitifliği	negatif	50 (n:3)	50 (n:2)	28.6 (n:2)	14.3 (n:1)	33.3 (n:8)
	1 pozitif	50 (n:3)	50 (n:2)	57.1 (n:4)	71.4 (n:5)	58.3 (n:14)
	2 pozitif	-	-	-	-	-
	3 pozitif	-	-	14.3 (n:1)	14.3 (n:1)	8.3 (n:2)
	Toplam	100	100	100	100	100

\* : Grup I' in idrar analiz şeritleri ile idrarda lökosit esteraz değerlendirmesi yapılmamış olduğundan bu grup değerlendirme dışı bırakıldı.



#### 4.4.1. İdrar analiz şeritleri ile lökosit esteraz pozitifliği ve negatifliğinin gruplar arasında karşılaştırılması:

4.4.1.1. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit (Grup I ve III) ve DDAVP uygulanan piyelonefrit (Grup II ve IV) gruplarının "dipstick" testi ile lökosit esteraz pozitifliği sonuçları karşılaştırıldığında: başlangıçta, 5. ve 7. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $X^2 = 1.534$ , Fisher Kesin Testi  $p= 0.333$ ;  $X^2 = 3.170$ , Fisher Kesin Testi  $p= 0.117$ ;  $X^2 = 3.662$ , Fisher Kesin Testi  $p= 0.103$ ). Birinci ve üçüncü günlerde gruplardaki sıçanların %100' ünde "dipstick" testi ile idrarda lökosit esteraz pozitif sonuçlandı

Dört hafta izlenen Grup III ve Grup IV' ün 14, 21 ve 28. günlerde "dipstick" testi ile lökosit esteraz pozitifliği sonuçlarının karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $X^2 = 3.403$ , Fisher Kesin Testi  $p= 0.190$ ;  $X^2 = 1.667$ , Fisher Kesin Testi  $p= 0.467$ ;  $X^2 = 0.000$ , Fisher Kesin Testi  $p= 1.000$ )

4.4.1.2. Serum fizyolojik uygulanan sistit (Grup V ve VII) ve DDAVP uygulanan sistit (Grup VI ve VIII) gruplarının "dipstick" testi ile lökosit esteraz pozitifliği sonuçları karşılaştırıldığında: başlangıçta, 1, 3 ve 7. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $X^2 = 2.095$ , Fisher Kesin Testi  $p= 0.236$ ;  $X^2 = 0.964$ , Fisher Kesin Testi  $p= 1.000$ ;  $X^2 = 0.964$ , Fisher Kesin Testi  $p= 1.000$ ;  $X^2 = 0.000$ , Yates düzeltmesi  $p= 1.000$ ). Beşinci gün "dipstick" testi ile idrarda lökosit esteraz pozitifliği SF uygulanan sistit grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $X^2 = 5.787$ , Fisher Kesin Testi  $p= 0.033$ ).

Dört hafta izlenen Grup VII ve Grup VIII' in 14, 21 ve 28. günlerde "dipstick" testi ile idrarda lökosit esteraz pozitifliği sonuçları karşılaştırıldığında: 14. gün idrarda lökosit esteraz pozitifliği DDAVP uygulanan sistit grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ( $X^2 = 10.500$ , Fisher Kesin Testi  $p= 0.005$ ); 21 ve 28. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $X^2 = 0.000$ , Fisher Kesin Testi  $p= 1.000$ ;  $X^2 = 0.424$ , Fisher Kesin Testi  $p= 1.000$ )

#### 4.5. İDRAR İDRARDA MİKROSKOPİSİNDE BAKTERİ VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İdrar mikroskopisinde bakteri varlığının günlere göre değerlendirilmesinin sonuçları Tablo 18' de verildi. Başlangıçta hiçbir sıçanın idrar mikroskopisinde bakteri izlenmedi.

**Tablo 18 : İdrar mikroskopisinde idrarda bakteri varlığının değerlendirilme sonuçları**

	<b>Gruplar</b>	<b>Grup I ve Grup III % (n:14)</b>	<b>Grup II ve Grup IV % (n:12)</b>	<b>Grup V ve Grup VII % (n:13)</b>	<b>Grup VI ve Grup VIII % (n:14)</b>	<b>Toplam % (n:53)</b>
<b>Başlangıçta İdrarda bakteri</b>	Yok	100 (n:14)	100 (n:12)	100 (n:13)	100 (n:14)	100 (n:53)
	Var	-	-	-	-	-
	Toplam	100	100	100	100	100
<b>1.gün İdrarda bakteri</b>	Yok	35.7 (n:5)	16.7 (n:2)	53.8 (n:7)	71.4 (n:10)	45.3 (n:24)
	Var	64.3 (n:9)	83.3 (n:10)	46.2 (n:6)	28.6 (n:14)	54.7 (n:29)
	Toplam	100	100	100	100	100
<b>3.gün İdrarda bakteri</b>	Yok	50 (n:7)	33.3 (n:4)	53.8 (n:7)	71.4 (n:10)	52.8 (n:28)
	Var	50 (n:7)	66.7 (n:8)	46.2 (n:6)	28.6 (n:4)	47.2 (n:25)
	Toplam	100	100	100	100	100
<b>5.gün İdrarda bakteri</b>	Yok	42.9 (n:6)	58.3 (n:7)	76.9 (n:10)	100 (n:14)	69.8 (n:37)
	Var	57.1 (n:8)	41.7 (n:5)	23.1 (n:3)	-	30.2 (n:16)
	Toplam	100	100	100	100	100
<b>7.gün İdrarda bakteri</b>	Yok	57.1 (n:8)	50 (n:5)	84.6 (n:11)	100 (n:13)	74.4 (n:37)
	Var	42.9 (n:6)	50 (n:5)	15.4 (n:2)	-	26 (n:13)
	Toplam	100	100 (n:10)	100	100 (n:13)	%100 (n:50)
	<b>Gruplar</b>	<b>Grup III % (n:6)</b>	<b>Grup IV % (n:4)</b>	<b>Grup VII % (n:7)</b>	<b>Grup VIII % (n:7)</b>	<b>Toplam % (n:24)</b>
<b>14.gün İdrarda bakteri</b>	Yok	83.3 (n:5)	100 (n:4)	85.7 (n:6)	100 (n:7)	91.7 (n:22)
	Var	16.7 (n:1)	-	14.3 (n:1)	-	8.3 (n:2)
	Toplam	100	100	100	100	100
<b>21.gün İdrarda bakteri</b>	Yok	100 (n:6)	75 (n:3)	100 (n:7)	100 (n:7)	95.8 (n:23)
	Var	-	25 (n:1)	-	-	4.2 (n:1)
	Toplam	100	100	100	100	100
<b>28.gün İdrarda bakteri</b>	Yok	100 (n:6)	100 (n:4)	100 (n:7)	100 (n:7)	100 (n:24)
	Var	-	-	-	-	-
	Toplam	100	100	100	100	100

#### 4.5.1. İdrar mikroskopisinde bakteri varlığının gruplar arasında karşılaştırılması:

4.5.1.1. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit (Grup I ve III) ve DDAVP uygulanan piyelonefrit (Grup II ve IV) gruplarının 1, 3, 5 ve 7. gün idrar mikroskopisinde bakteri varlığı sonuçları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $X^2 = 1.192$ , Fisher' in Kesin Testi  $p = 0.391$ ;  $X^2 = 0.735$ , Yates düzeltmesi  $p = 0.646$ ;  $X^2 = 0.619$ , Yates düzeltmesi  $p = 0.694$ ;  $X^2 = 0.120$ , Fisher' in Kesin Testi  $p = 1.000$ ).

Dört hafta izlenen Grup III ve Grup IV' ün 14 ve 21. gün idrar mikroskopisinde bakteri varlığı sonuçları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $X^2 = 0.741$ , Fisher' in Kesin Testi  $p = 1.000$ ;  $X^2 = 1.667$ , Fisher' in Kesin Testi  $p = 0.400$ ); 28. gün hiçbir sıçanın idrar mikroskopisinde bakteri görülmedi.

4.5.1.2. Serum fizyolojik uygulanan sistit ve DDAVP uygulanan sistit gruplarının 1, 3, 5 ve 7. gün idrar mikroskopisinde bakteri varlığı sonuçları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $X^2 = 0.894$ , Fisher' in Kesin Testi  $p = 0.440$ ;  $X^2 = 0.894$ , Fisher' in Kesin Testi  $p = 0.440$ ;  $X^2 = 3.635$ , Yates düzeltmesi  $p = 0.098$ ;  $X^2 = 2.167$ , Fisher' in Kesin Testi  $p = 0.480$ ).

Dört hafta izlenen Grup III ve Grup IV' ün 14 ve 21. gün idrar mikroskopisinde bakteri varlığı sonuçları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $X^2 = 1.077$ , Fisher' in Kesin Testi  $p = 1.000$ ); 21 ve 28. gün hiçbir sıçanın idrar mikroskopisinde bakteri görülmedi.

#### 4.6. SIÇAN GRUPLARININ İDRAR KÜLTÜRLERİNDE *Escherichia coli* ÜREMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Grup IV' de 1 ve 4 numaralı, Grup V' de 3 numaralı sıçanların başlangıç idrar kültürlerinde sırasıyla  $2 \times 10^2$  cfu/mL,  $1 \times 10^5$  cfu/mL ve  $1 \times 10^5$  cfu/mL *E. coli* üremesi olduğundan bu sıçanların verileri değerlendirme dışı bırakıldı. Başlangıç idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi olmayan sıçanlar çalışmaya alındı. İdrar kültürlerinde etken patojen *E. coli* üremelerinin tümü anlamlı kabul edildi.

Grupların izlem süresince idrar kültürlerindeki ortalama *E. coli* üremelerinin sonuçları Tablo 19'da verilmiştir.

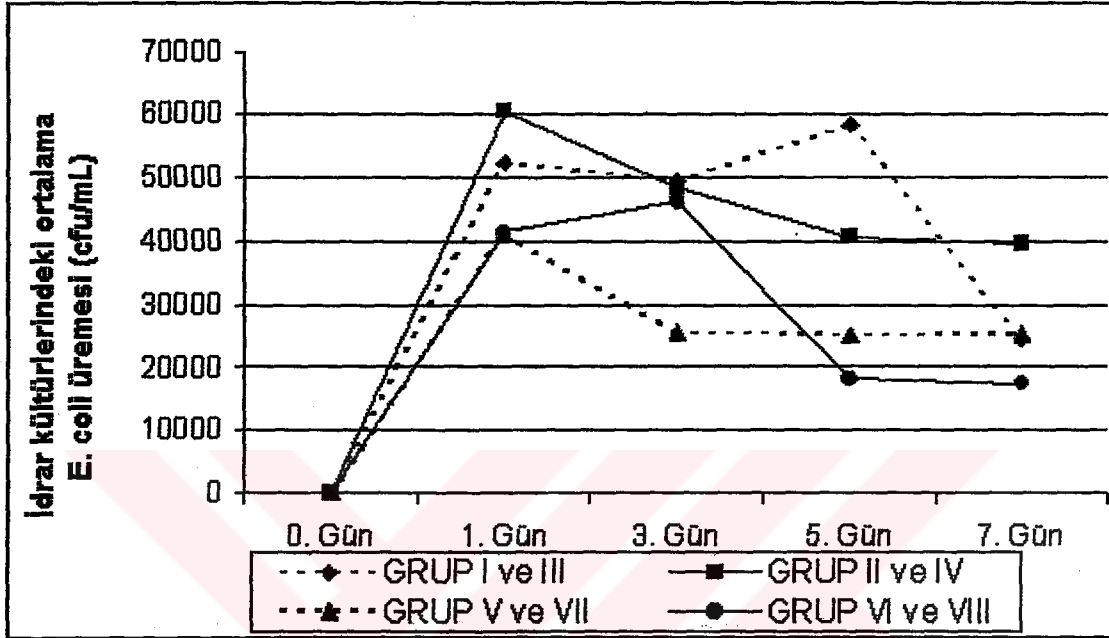
**Tablo 19: Siçan gruplarının günlere göre idrar kültürlerinde ortalama *E. coli* üreme sonuçları**

İDRAR KÜLTÜRLERİNDE ORTALAMA <i>E. coli</i> ÜREME SONUÇLARI (cfu/mL)												
Gruplar	Gr I (n:7)	Gr III (n:7)	Gr I ve III (n:14)	Gr II (n:7)	Gr IV (n:5)	Gr II ve IV (n:12)	Gr V (n:6)	Gr VII (n:7)	Gr V ve VII (n:13)	Gr VI (n:7)	Gr VIII (n:7)	Gr VI ve VIII (n:14)
Başlangıç	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
1. gün	0.04x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (4x10 <sup>2</sup> - 8x10 <sup>3</sup> )	1x10 <sup>5</sup> ± 0.0 (1x10 <sup>5</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.52x10 <sup>5</sup> ± 0.49x10 <sup>5</sup> (4x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.60x10 <sup>5</sup> ± 0.49x10 <sup>5</sup> (5x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.51x10 <sup>5</sup> ± 0.52x10 <sup>5</sup> (2x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.60x10 <sup>5</sup> ± 0.49x10 <sup>5</sup> (2x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.52x10 <sup>5</sup> ± 0.52x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.31x10 <sup>5</sup> ± 0.46x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.41x10 <sup>5</sup> ± 0.48x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.21x10 <sup>5</sup> ± 0.34x10 <sup>5</sup> (5x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.61x10 <sup>5</sup> ± 0.48x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>4</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.41x10 <sup>5</sup> ± 0.45x10 <sup>5</sup> (5x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )
3. gün	0.24x10 <sup>5</sup> ± 0.37x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.74x10 <sup>5</sup> ± 0.43x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>4</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.49x10 <sup>5</sup> ± 0.46x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.31x10 <sup>5</sup> ± 0.46x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.72x10 <sup>5</sup> ± 0.40x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>4</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.48x10 <sup>5</sup> ± 0.47x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.34x10 <sup>5</sup> ± 0.51x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.18x10 <sup>5</sup> ± 0.36x10 <sup>5</sup> (5x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.25x10 <sup>5</sup> ± 0.42x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.32x10 <sup>5</sup> ± 0.45x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.59x10 <sup>5</sup> ± 0.50x10 <sup>5</sup> (3x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.48x10 <sup>5</sup> ± 0.48x10 <sup>5</sup> (4x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )
5. gün	0.58x10 <sup>5</sup> ± 0.42x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.58x10 <sup>5</sup> ± 0.52x10 <sup>5</sup> (3x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.58x10 <sup>5</sup> ± 0.46x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.38x10 <sup>5</sup> ± 0.45x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.44x10 <sup>5</sup> ± 0.51x10 <sup>5</sup> (5x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.40x10 <sup>5</sup> ± 0.45x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.16x10 <sup>5</sup> ± 0.40x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.32x10 <sup>5</sup> ± 0.46x10 <sup>5</sup> (5x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.25x10 <sup>5</sup> ± 0.42x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.19x10 <sup>5</sup> ± 0.35x10 <sup>5</sup> (2x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.16x10 <sup>5</sup> ± 0.36x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.18x10 <sup>5</sup> ± 0.34x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )
7. gün	0.31x10 <sup>5</sup> ± 0.46x10 <sup>5</sup> (5x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.17x10 <sup>5</sup> ± 0.36x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.24x10 <sup>5</sup> ± 0.41x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.45x10 <sup>5</sup> ± 0.45x10 <sup>5</sup> (2x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.31x10 <sup>5</sup> ± 0.45x10 <sup>5</sup> (5x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.39x10 <sup>5</sup> ± 0.43x10 <sup>5</sup> (2x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.06x10 <sup>5</sup> ± 0.04x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.46x10 <sup>5</sup> ± 0.50x10 <sup>5</sup> (5x10 <sup>2</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.25x10 <sup>5</sup> ± 0.42x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.19x10 <sup>5</sup> ± 0.39x10 <sup>5</sup> (1x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>5</sup> )	0.16x10 <sup>5</sup> ± 0.37x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.17x10 <sup>5</sup> ± 0.36x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )
	<b>Grup III (n : 6)</b>	<b>Grup IV (n : 4)</b>	<b>Grup VII (n : 7)</b>	<b>Grup VIII (n : 7)</b>	<b>Grup V (n : 6)</b>	<b>Grup II ve IV (n : 10)</b>	<b>Grup VI (n : 7)</b>	<b>Grup V ve VII (n : 13)</b>	<b>Grup VIII (n : 7)</b>	<b>Grup VI (n : 7)</b>	<b>Grup VIII (n : 7)</b>	<b>Grup VI ve VIII (n : 13)</b>
14. Gün	0.35x10 <sup>5</sup> ± 0.50x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.05x10 <sup>5</sup> ± 0.02x10 <sup>5</sup> (3x10 <sup>3</sup> - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.17x10 <sup>5</sup> ± 0.36x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.30x10 <sup>5</sup> ± 0.47x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )
21. Gün	0.17x10 <sup>5</sup> ± 0.40x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.25x10 <sup>5</sup> ± 0.49x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.04x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.17x10 <sup>5</sup> ± 0.36x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.30x10 <sup>5</sup> ± 0.47x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )
28. Gün	0.16x10 <sup>5</sup> ± 0.40x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.04x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.04x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.17x10 <sup>5</sup> ± 0.36x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.30x10 <sup>5</sup> ± 0.47x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>5</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )	0.02x10 <sup>5</sup> ± 0.03x10 <sup>5</sup> (0 - 1x10 <sup>4</sup> )

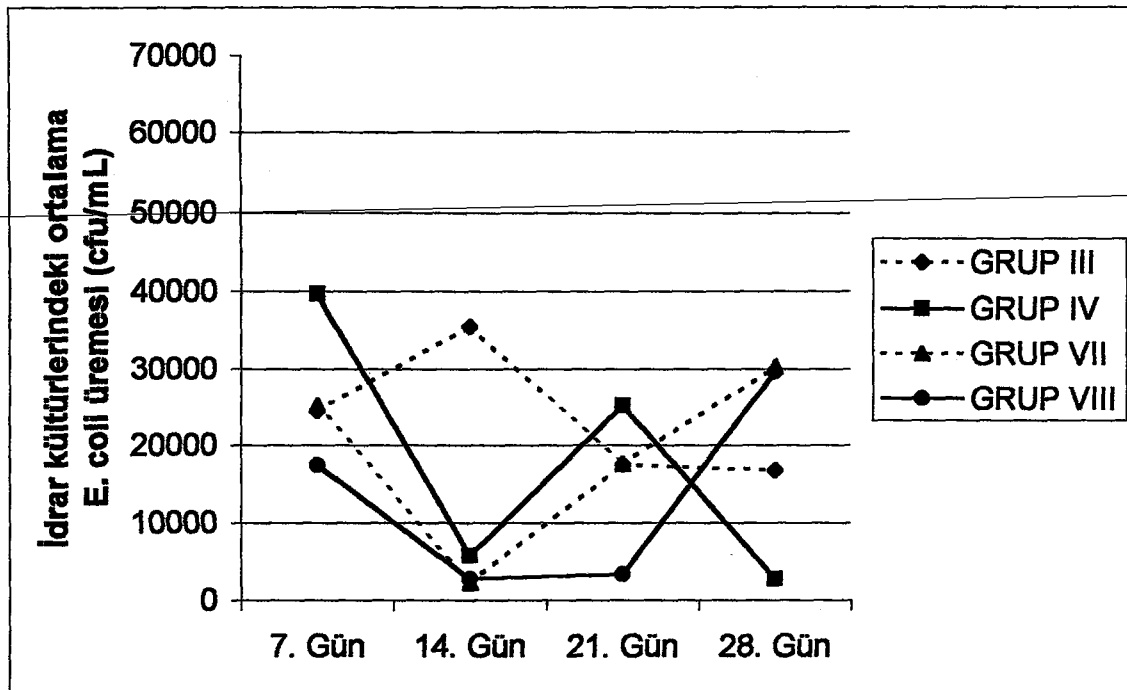
Değerler: ortalama ± standart sapma (en düşük - en yüksek)

Çalışma süresince grupların günlere göre ortalama idrar kültürlerinde ortalama *E. coli* üremelerini (cfu/mL) gösteren Grafik 5 ve Grafik 6 aşağıda verilmiştir.

**Grafik 5:** Sıçan gruplarının ilk hafta izleminde günlere göre idrar kültürlerinde ortalama *E. coli* üremeleri (cfu/mL)



**Grafik 6:** Dört hafta izlenen sıçan gruplarının çalışma süresince günlere göre idrar kültürlerinde ortalama *E. coli* üremeleri (cfu/mL)



#### 4.6.1. Günlere göre grupların idrar kültürlerinde ortalama *E. coli* üreme sonuçlarının karşılaştırılması

4.6.1.1. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit (Grup I ve III) ve DDAVP uygulanan piyelonefrit (Grup II ve IV) gruplarının 1, 3, 5 ve 7. gün idrar kültürlerindeki ortalama *E. Coli* üreme sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla M-W U= 75.000, p= 0.613; M-W U= 80.500, p= 0.851; M-W U= 71.500, p= 0.502; M-W U= 39.500, p= 0.069)

Dört hafta izlenen Grup III ve Grup IV' ün 14, 21 ve 28. gün sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla M-W U= 12.000, p= 1.000; M-W U= 8.500, p= 0.423; M-W U= 11.000, p= 0.820).

4.6.1.2. Serum fizyolojik uygulanan sistit (Grup V ve VII) ve DDAVP uygulanan sistit (Grup VI ve VIII) gruplarının 1, 3, 5 ve 7. gün idrar kültürlerindeki ortalama *E. Coli* üreme sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla M-W U= 70.500, p= 0.297; M-W U= 56.000, p= 0.082; M-W U= 78.000, p= 0.523; M-W U= 79.500, p= 0.795)

Dört hafta izlenen Grup VII ve Grup VIII' in 14, 21 ve 28. gün sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla M-W U= 21.500, p= 0.681; M-W U= 22.500, p= 0.792; M-W U= 24.000, p= 0.948)

4.6.1.3. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit (Grup I ve III) ve SF uygulanan sistit (Grup V ve VII) gruplarının 1, 3, 5 ve 7. gün idrar kültürlerindeki ortalama *E. Coli* üreme sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla M-W U= 78.500, p= 0.525; M-W U= 52.000, p= 0.052; M-W U= 52.000, p= 0.051; M-W U= 83.000, p= 0.695)

Dört hafta izlenen Grup III ve Grup VII' nin 14, 21 ve 28. gün sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla M-W U= 10.500, p= 0.122; M-W U= 16.500, p= 0.483; M-W U= 13.000, p= 0.237)

4.6.1.4. Desmopressin uygulanan piyelonefrit (Grup II ve IV) ve DDAVP uygulanan sistit (Grup VI ve VIII) gruplarının 1, 3 ve 5. gün idrar kültürlerindeki ortalama *E. Coli* üreme sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken (sırasıyla M-W U= 79.000, p= 0.782; M-W U= 84.000, p= 1.000 M-W U= 53.000, p= 0.105); 7. gün gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu (M-W U= 24.500, p= 0.011).

Dört hafta izlenen Grup IV ve Grup VIII' in 14, 21 ve 28. gün sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (M-W U= 6.000, p= 0.122; M-W U= 14.000, p= 1.000; M-W U= 10.000, p= 0.434)

#### **4.6.2. İlk hafta izlem süresince grup içinde günlere göre idrar kültürlerinde *Escherichia coli* üremesini (cfu/mL) seyirinin değerlendirilmesi:**

**4.6.2.1.** Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup I ve Grup III) 1, 3, 5 ve 7. günlerde idrar kültürlerindeki *E. Coli* üremeleri (cfu/mL) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ( $X^2_{F-V}= 4.160$ , SD= 3, p= 0.245).

**4.6.2.2.** Desmopressin uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup II ve Grup IV) 1, 3, 5 ve 7. günlerde idrar kültürlerindeki *E. Coli* üremeleri (cfu/mL) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ( $X^2_{F-V}= 0.365$ , SD= 3, p= 0.947).

**4.6.2.3.** Serum fizyolojik uygulanan sistit grubunun (Grup V ve Grup VII) 1, 3, 5, 7. günlerde idrar kültürlerindeki *E. Coli* üremeleri (cfu/mL) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ( $X^2_{F-V}= 4.252$ , SD= 3, p= 0.235).

**4.6.2.4.** Desmopressin uygulanan sistit (Grup VI ve Grup VIII) grubunun 1, 3, 5 ve 7. günlerde idrar kültürlerindeki *E. Coli* üremeleri (cfu/mL) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. ( $X^2_{F-V}= 13.267$ , SD= 3, p= 0.004). Yapılan ikili karşılaştırmalarda 7. gün ve 3. gün idrar kültürlerindeki ortalama *E. coli* üreme sonuçları arasında anlamlı farklılık bulundu (p= 0.007). Bunun dışında günler arasında idrar kültür sonuçları istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.

#### **4.6.3. Dört haftalık izlem süresince günlere göre idrar kültürlerinde ortalama *E. coli* üremesini (cfu/mL) grup içinde seyirinin değerlendirilmesi:**

**4.6.3.1.** Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup III) başlangıç, 1, 3, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki idrar kültür sonuçları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $X^2_{F-V}= 17.979$ , SD= 6, p= 0.006).

Verilerde eğim izlendiğinden, ikili karşılaştıma sonuçları değerlendirilirken "Bonferroni düzeltmesi" kullanılmadı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda: birinci gün ile 21, 28. gün (p=0.034, p=0.039); 3. gün ile 21, 28. gün (p= 0.040, p= 0.044); 5. gün ile 21, 28. gün (p= 0.042, p= 0.042) idrar kültür sonuçları arasında anlamlı farklılık bulundu. Bunun dışında günler arasında idrar kültür sonuçları istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.

**4.6.3.2.** Desmopressin uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup IV) başlangıç, 1, 3, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki idrar kültür sonuçları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $X^2_{F.V} = 8.911$ ,  $SD = 6$ ,  $p = 0.179$ ).

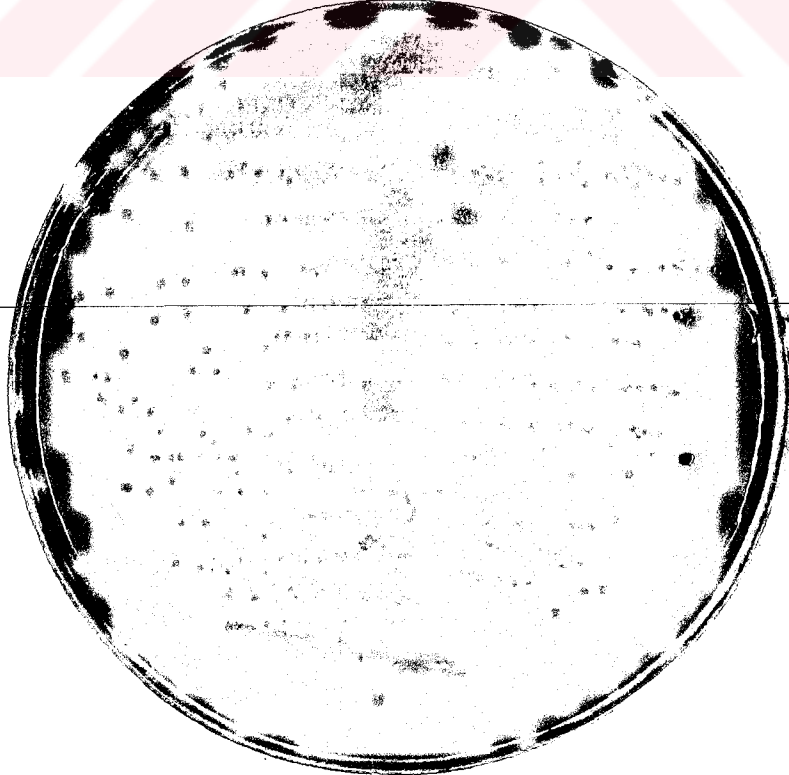
**4.6.3.3.** Serum fizyolojik uygulanan sistit grubunun (Grup VII) başlangıç, 1, 3, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki idrar kültür sonuçları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $X^2_{F.V} = 12.136$ ,  $SD = 6$ ,  $p = 0.059$ ).

**4.6.3.4.** Desmopressin uygulanan sistit grubunun (Grup VIII) başlangıç, 1, 3, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki idrar kültür sonuçları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $X^2_{F.V} = 15.321$ ,  $SD = 6$ ,  $p = 0.018$ ).

Verilerde eğim izlendiğinden, ikili karşılaştıma sonuçları değerlendirilirken "Bonferroni düzeltmesi" kullanılmadı. Yapılan ikili karşılaştırmalarda: birinci gün ile 14, 21. gün ( $p = 0.027$ ,  $p = 0.028$ ); 3. gün ile 14, 21. gün ( $p = 0.042$ ,  $p = 0.027$ ) idrar kültür sonuçları arasında anlamlı farklılık bulundu. Bunun dışında günler arasında idrar kültür sonuçları istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.

Resim 9' da sıçanlardan birinin EMB agardaki idrar kültüründe  $10^5$  cfu/mL *E. coli* üremesi görülmektedir.

**Resim 9:** EMB ( Eosine Methylene Blue) Agarda  $10^5$  cfu/mL *E. coli* üremesi





#### **4.7. GRUPLARIN İDRAR KÜLTÜRLERİNDEKİ *E. coli* ÜREME SONUÇLARI İLE İDRAR VOLÜM VE DANSİTE DEĞERLERİNİN İLİŞKİSİNİN GÜNLERE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ:**

##### **4.7.1. Piyelonefrit gruplarının izleminde idrar volüm ve dansite değerlerinin idrar kültüründe *E. coli* üreme sonuçları ile ilişkisi**

- Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit grubunda (Grup I ve III) 1. gün idrar volümleri ile idrar kültüründe *E. coli* üreme sonuçları arasında pozitif yönde, çok güçlü ve anlamlı bir korelasyon bulundu ( $\rho = 0.782$ ,  $p = 0.001$ ).
- Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit grubunda (Grup I ve III) 3. gün idrar volümleri ile idrar kültüründe *E. coli* üreme sonuçları arasında negatif yönde, güçlü ve anlamlı bir korelasyon bulundu ( $\rho = - 0.581$ ,  $p = 0.029$ ).
- Desmopressin uygulanan piyelonefrit grubunda (Grup II ve IV) 7. gün idrar dansiteleri ile idrar kültüründe *E. coli* üreme sonuçları arasında negatif yönde, güçlü ve anlamlı bir korelasyon bulundu ( $\rho = - 0.652$ ,  $p = 0.027$ ).

Bunun dışında piyelonefrit gruplarının (Grup I, II, III, IV) ilk hafta izleminde idrar volüm ve dansite değerleri ile idrar kültüründe *E. coli* üreme sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 20)

Dört haftalık piyelonefrit gruplarının (Grup III, IV) izleminde 14, 21, 28. günlerde idrar volüm ve dansite değerleri ile idrar kültüründe *E. coli* üreme sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 20)

##### **4.7.2. Sistit gruplarının izleminde idrar volüm ve dansite değerlerinin idrar kültüründe *E. coli* üreme sonuçları ile ilişkisi**

Sistit gruplarının (Grup V, VI, VII, VIII) ilk hafta izleminde idrar volüm ve dansite değerleri ile idrar kültüründe *E. coli* üreme sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 21)

Dört haftalık sistit gruplarının (Grup VII, VIII) izleminde 14, 21, 28. günlerde idrar volüm ve dansite değerleri ile idrar kültüründe *E. coli* üreme sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 21)

**Tablo 20: Piyelonefrit gruplarının izleminde idrar volüm ve dansite değerlerinin idrar kültüründe *E. coli* üreme koloni sayımları ile ilişkisi**

Gruplar	Günler		İdrar kültürlerindeki <i>E. coli</i> üreme sonuçları			
			Spearman rho	p	İdrar kültürü veri sayısı (n)	Anlamlı p değeri
Grup I ve III Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit grupları	1. gün	İdrar volümü (n:14)	0.782	0.001	14	< 0.01
		İdrar dansitesi (n:14)	-0.185	0.527	14	
	3. gün	İdrar volümü (n:14)	-0.581	0.029	14	< 0.05
		İdrar dansitesi (n:14)	-0.118	0.687	14	
	5. gün	İdrar volümü (n:14)	-0.007	0.981	14	
		İdrar dansitesi (n:14)	0.004	0.990	14	
	7. gün	İdrar volümü (n:14)	0.243	0.403	14	
		İdrar dansitesi (n:14)	-0.077	0.794	14	
	14. gün	İdrar volümü (n:6)	-0.279	0.592	6	
		İdrar dansitesi (n:6)	0.000	1.000	6	
	21. gün	İdrar volümü (n:6)	-0.169	0.749	6	
		İdrar dansitesi (n:6)	-0.122	0.817	6	
28. gün	İdrar volümü (n:6)	-0.759	0.080	6		
	İdrar dansitesi (n:6)	0.220	0.675	6		
Grup II ve IV DDAVP uygulanan piyelonefrit grupları	1. gün	İdrar volümü (n:12)	-0.371	0.235	12	
		İdrar dansitesi (n:12)	0.172	0.594	12	
	3. gün	İdrar volümü (n:12)	-0.276	0.385	12	
		İdrar dansitesi (n:12)	-0.208	0.517	12	
	5. gün	İdrar volümü (n:12)	-0.183	0.569	12	
		İdrar dansitesi (n:12)	-0.223	0.487	12	
	7. gün	İdrar volümü (n:12)	0.369	0.295	12	
		İdrar dansitesi (n:11)	-0.692	0.027	10	< 0.05
	14. gün	İdrar volümü (n:4)	-0.316	0.684	4	
		İdrar dansitesi (n:4)	0.000	1.000	4	
	21. gün	İdrar volümü (n:4)	-0.500	0.500	4	
		İdrar dansitesi (n:4)	0.000	1.000	4	
28. gün	İdrar volümü (n:4)	0.389	0.611	4		
	İdrar dansitesi (n:4)	0.544	0.456	4		

n: veri sayısı

**Tablo 21:** Sistit gruplarının izlemde idrar volüm ve dansite değerlerinin idrar kültüründe *E. coli* üreme koloni sayımları ile ilişkisi :

Gruplar	Günler		İdrar kültüründe <i>E. coli</i> üremesi			
			Spearman rho	p	İdrar kültürü veri sayısı (n)	Anlamlı p değeri
Grup V ve Grup VII Serum fizyolojik uygulanan sistit grupları	1. gün	İdrar volümü (n:13)	0.159	0.604	13	
		İdrar dansitesi (n:13)	- 0.083	0.789	13	
	3. gün	İdrar volümü (n:13)	0.336	0.262	13	
		İdrar dansitesi (n:13)	0.056	0.855	13	
	5. gün	İdrar volümü (n:13)	- 0.273	0.366	13	
		İdrar dansitesi (n:13)	- 0.121	0.695	13	
	7. gün	İdrar volümü (n:13)	- 0.414	0.160	13	
		İdrar dansitesi (n:13)	- 0.200	0.513	13	
	14. gün	İdrar volümü (n:7)	0.236	0.610	7	
		İdrar dansitesi (n:7)	- 0.319	0.485	7	
	21. gün	İdrar volümü (n:7)	- 0.434	0.330	7	
		İdrar dansitesi (n:7)	0.392	0.384	7	
	28. gün	İdrar volümü (n:7)	0.422	0.346	7	
		İdrar dansitesi (n:7)	0.183	0.695	7	
Grup VI ve Grup VIII DDAVP uygulanan sistit grupları	1. gün	İdrar volümü (n:14)	- 0.025	0.931	14	
		İdrar dansitesi (n:14)	0.200	0.494	14	
	3. gün	İdrar volümü (n:14)	0.066	0.822	14	
		İdrar dansitesi (n:14)	0.283	0.327	14	
	5. gün	İdrar volümü (n:14)	- 0.249	0.391	14	
		İdrar dansitesi (n:14)	0.106	0.717	14	
	7. gün	İdrar volümü (n:13)	- 0.137	0.656	13	
		İdrar dansitesi (n:13)	- 0.192	0.529	13	
	14. gün	İdrar volümü (n:7)	0.815	0.025	7	
		İdrar dansitesi (n:7)	0.192	0.680	7	
21. gün	İdrar volümü (n:7)	0.346	0.448	7		
	İdrar dansitesi (n:7)	- 0.133	0.776	7		
28. gün	İdrar volümü (n:7)	0.047	0.921	7		
	İdrar dansitesi (n:7)	0.654	0.111	7		

n: veri sayısı

#### 4.8. SIÇAN GRUPLARININ SERUM KREATİNİN DEĞERLERİ

Tablo 13' de oluşturulmuş siçan gruplarının 7. gün ortalama serum kreatinin değerleri Tablo 22' de; dört haftalık grupların 7. ve 28. gün ortalama serum kreatinin değerleri Tablo 23' de verilmiştir.

**Tablo 22: Siçan gruplarının yedinci gün ortalama serum kreatinin değerleri**

GRUPLAR	7. GÜN SERUM KREATİNİN (mg/dL)	
	Ortalama ± standart deviasyon (S)	En düşük ve en yüksek değerler
Grup I ve III (n : 14)	0.62 ± 0.006	0.51 – 0.75
Grup II ve IV (n : 10) <sup>α</sup>	0.56 ± 0.004	0.45 – 0.62
Grup V ve VII (n : 13) <sup>β</sup>	0.67 ± 0.007	0.52 – 0.74
Grup VI ve VIII (n : 14)	0.61 ± 0.004	0.44 – 0.69
Toplam (n : 51) <sup>α,β</sup>	0.62 ± 0.007	0.45 – 0.75

n : Siçan sayısı

<sup>α</sup> : Grup II' deki 5 numaralı ve Grup IV' deki 5 numaralı siçanlar sırasıyla 6. günün ve 7. günün sonunda öldü, kan örnekleri alınamadı. Grup IV' deki 1 ve 4 numaralı siçanların başlangıç idrar kültürlerinde sırasıyla  $2 \times 10^2$  cfu/mL ve  $1 \times 10^5$  cfu/mL *E. coli* üremesi olduğundan verileri değerlendirme dışı bırakıldı.

<sup>β</sup> : Grup V' deki 3 numaralı siçanın başlangıç idrar kültürlerinde  $1 \times 10^5$  cfu/mL *E. coli* üremesi olduğundan verileri değerlendirme dışı bırakıldı.

**Tablo 22: Dört haftalık siçan gruplarının 7. ve 28. gün ortalama serum kreatinin değerleri**

GRUPLAR	7. GÜN SERUM KREATİNİN (mg/dL)		28. GÜN SERUM KREATİNİN (mg/dL)	
	Ortalama ± standart deviasyon (S)	En düşük ve en yüksek değer	Ortalama ± standart deviasyon (S)	En düşük ve en yüksek değer
Grup III (n:7)	0.62 ± 0.005	0.58 – 0.74	0.64 ± 0.002 (n : 6) <sup>β</sup>	0.60 – 0.68
Grup IV (n : 4) <sup>δ</sup>	0.55 ± 0.001	0.53 – 0.57	0.71 ± 0.008	0.59 – 0.78
Grup VII (n:7)	0.70 ± 0.004	0.63 – 0.74	0.62 ± 0.007	0.50 – 0.72
Grup VIII (n:7)	0.58 ± 0.003	0.54 – 0.65	0.69 ± 0.006	0.57 – 0.75
Toplam (n:25) <sup>δ</sup>	0.62 ± 0.006	0.53 – 0.74	0.66 ± 0.007 (n : 24) <sup>β,δ</sup>	0.50 – 0.78

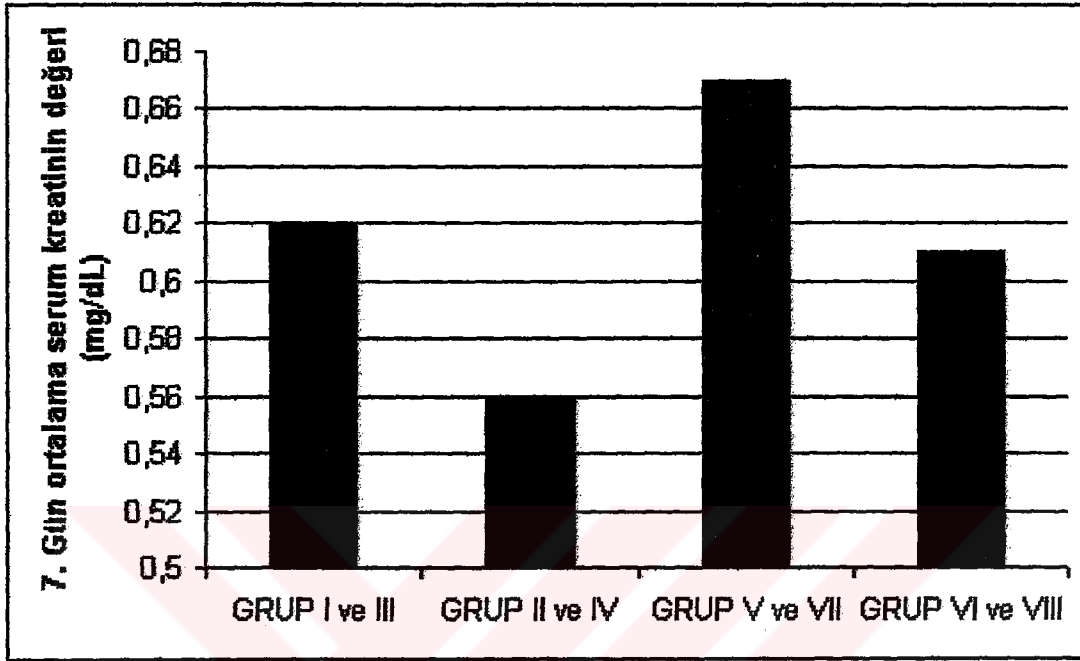
n : Siçan sayısı

<sup>β</sup> : Grup III' deki 1 numaralı siçan 8. günde anestezi sonrası öldü.

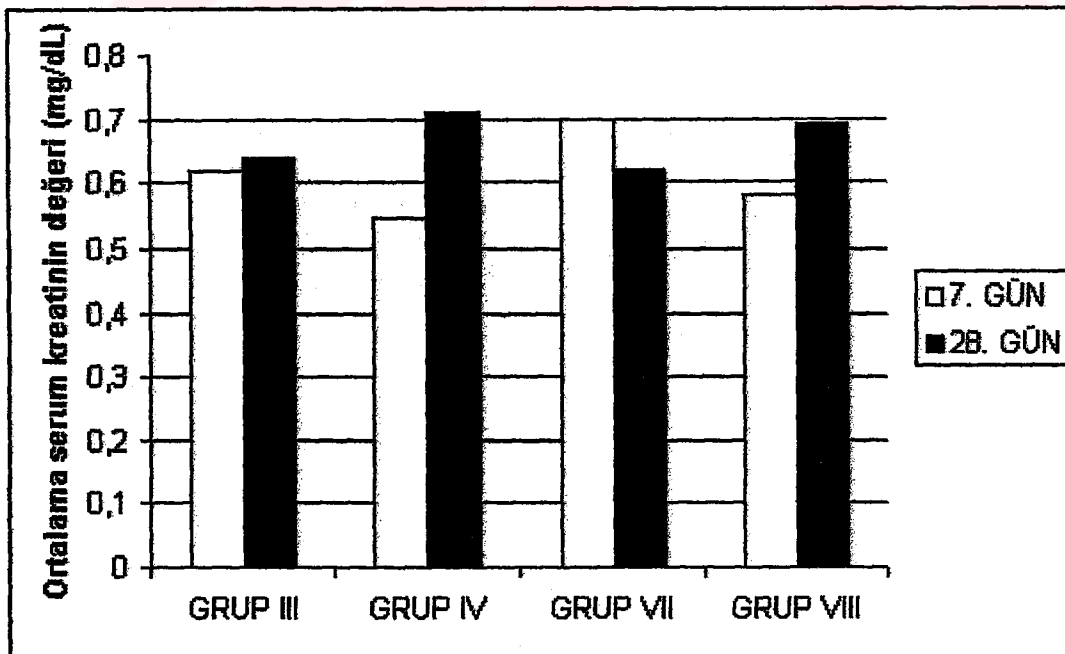
<sup>δ</sup> : Grup IV' deki 5 numaralı siçan 7. günün sonunda öldü, kan örneği alınamadı. Grup IV' deki 1 ve 4 numaralı siçanların başlangıç idrar kültürlerinde sırasıyla  $2 \times 10^2$  cfu/mL ve  $1 \times 10^5$  cfu/mL *E. coli* üremesi olduğundan verileri değerlendirme dışı bırakıldı.

Grupların 7. ve 28. gün ortalama serum kreatinin değerlerini gösteren Grafik 7 ve Grafik 8 aşağıda verilmiştir.

**Grafik 7:** Grupların 7. gün ortalama serum kreatinin değerleri



**Grafik 8:** Dört hafta izlenen grupların 7. ve 28. gün ortalama serum kreatinin değerleri



#### **4.8.1. Sıçan gruplarının 7. gün ortalama serum kreatinin değerlerinin karşılaştırılması**

**4.8.1.1. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit (Grup I ve III) ve DDAVP uygulanan piyelonefrit (Grup II ve IV) gruplarının 7. gün ortalama serum kreatinin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık bulundu (M-W U= 33.000, p=0.029).**

Dört hafta izlenen Grup III ve Grup IV' ün 28. gün ortalama serum kreatinin değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. (M-W U= 6.000, p=0.199)

**4.8.1.2 Serum fizyolojik uygulanan sistit (Grup V ve VII) ve DDAVP uygulanan sistit (Grup VI ve VIII) gruplarının 7. gün ortalama serum kreatinin değerlerinin karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı (M-W U= 39.000, p=0.011).**

Dört hafta izlenen Grup VII ve Grup VIII' in 28. gün ortalama serum kreatinin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (M-W U= 11.500, p=0.094).

**4.8.1.3. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit (Grup I ve III) ve SF uygulanan sistit (Grup V ve VII) gruplarının 7. gün ortalama serum kreatinin değerlerinin karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (M-W U= 51.500, p=0.055).**

Dört hafta izlenen Grup III ve Grup VII' nin 28. gün ortalama serum kreatinin değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (M-W U= 14.500, p=0.351).

**4.8.1.4. Desmopressin uygulanan piyelonefrit (Grup II ve IV) ve DDAVP uygulanan sistit (Grup VI ve VIII) gruplarının 7. gün ortalama serum kreatinin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (M-W U= 31.500, p=0.024).**

Dört hafta izlenen Grup IV ve Grup VIII' in 28. gün ortalama serum kreatinin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (M-W U= 9.000, p=0.340)

#### **4.8.2. Dört haftalık sıçan gruplarının 7. ve 28. gün ortalama serum kreatinin değerlerinin karşılaştırılması (Tablo 28)**

**4.8.2.1. Dört hafta izlenen SF uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup III) 7. ve 28. gün ortalama serum kreatinin değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p= 0.345).**

**4.8.2.2.** Dört hafta izlenen DDAVP uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup IV) 7. ve 28. gün ortalama serum kreatinin değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p= 0.068$ )

**4.8.2.3.** Dört hafta izlenen SF uygulanan sistit grubunun (Grup VII) 7. ve 28. gün ortalama serum kreatinin değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p= 0.028$ ).

**4.8.2.4.** Dört hafta izlenen DDAVP uygulanan sistit grubunun (Grup VIII) 7. ve 28. gün ortalama serum kreatinin değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p= 0.028$ ).

#### **4.9. GRUPLARIN HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sekiz gruptan değerlendirmeye alınan sıçanların sağ böbrek, sol böbrek ve mesane ağırlıkları, böbrek inflamasyon ve fibrozis, mesane inflamasyon skorları Tablo 23' de verildi.

Çalışmaya alınan hiçbir sıçanın mMT boyalı mesane kesitlerinde fibrozis izlenmedi.

##### **4.9.1. Histopatolojik skorların SF ve DDAVP uygulanan gruplar arasında karşılaştırılması:**

**4.9.1.1.** Serum fizyolojik ve DDAVP uygulanan bir haftalık piyelonefrit gruplarının (Grup I ve II) böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları arasında fark saptanmadı (sırasıyla M-W U= 30.000,  $p=0.834$ ; M-W U= 27.500,  $p=0.635$ ; M-W U= 29.000,  $p=0.699$ ).

**4.9.1.2.** Serum fizyolojik ve DDAVP uygulanan dört haftalık piyelonefrit gruplarının (Grup III ve IV) böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları arasında fark saptanmadı (sırasıyla M-W U= 11.000,  $p=0.571$ ; M-W U= 12.000,  $p=0.705$ ; M-W U= 12.500,  $p=0.717$ ).

**4.9.1.3.** Serum fizyolojik ve DDAVP uygulanan bir haftalık sistit gruplarının (Grup V ve VI) böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları arasında fark saptanmadı (sırasıyla M-W U= 13.000,  $p=0.159$ ; M-W U= 17.500,  $p=0.280$ ; M-W U= 17.500,  $p=0.280$ ).

**4.9.1.4.** Serum fizyolojik ve DDAVP uygulanan dört haftalık sistit gruplarının (Grup VII ve VIII) böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon

skorları arasında fark saptanmadı (sırasıyla M-W U= 18.000, p=0.298; M-W U= 24.500, p=1.000; M-W U= 21.000, p=0.317).

**Tablo 24:** Sıçanların ortalama sağ ve sol böbrek, mesane ağırlıkları; böbrek inflamasyon ve fibrozis, mesane inflamasyon skorları.

GRUPLAR	Böbrek ağırlığı (g)		Mesane ağırlığı (g)	BÖBREK İNFLAMASYON SKORU	BÖBREK FİBROZİS SKORU	MESANE İNFLAMASYON SKORU
	Sağ	Sol				
Grup I (n: 8) <sup>o</sup>	0.90 ± 0.11 * (0.80-1.10)**	0.87 ± 0.12 * (0.70-1.00)**	0.18 ± 0.12 * (0.20 - 0.20)**	2.45 ± 1.54 * (0.79 - 4.96) **	0.45 ± 0.31 * (0.13 - 1.06) **	0,87 ± 0.64 * (0.00 - 2.00) **
Grup II (n: 7)	0.90 ± 0.16 * (0.70-1.10)**	0.84 ± 0.00 * (0.70-1.00)**	0.16 ± 0.00 * (0.10 - 0.20)**	2.35 ± 1.50 * (0.03 - 3.87) **	0.36 ± 0.28 * (0.33 - 0.83) **	0.71 ± 0.49 * (0.00 - 1.00) **
Grup III (n: 6) <sup>o</sup>	0.91 ± 0.00 * (0.80-1.00)**	0.90 ± 0.10 * (0.70-1.00)**	0.16 ± 0.00 * (0.10 - 0.20)**	2.18 ± 1.27 * (0.63 - 3.76) **	0.49 ± 0.41 * (0.06 - 0.99) **	1.00 ± 0.00 * (0.00 - 1.00) **
Grup IV (n: 4) <sup>αβ</sup>	0.80 ± 0.12 * (0.70-0.90)**	0.85 ± 0.13 * (0.70-1.00)**	0.18 ± 0.00 * (0.10 - 0.20)**	1.72 ± 1.35 * (0.40 - 3.60) **	0.28 ± 0.13 * (0.13 - 0.43) **	1.00 ± 0.82 * (0.00 - 2.00) **
Grup V (n: 6) <sup>†</sup>	0.93 ± 0.15 * (0.80-1.20)**	0.90 ± 0.13 * (0.80-1.10)**	0.12 ± 0.00 * (0.10 - 0.20)**	0.16 ± 0.36 * (0.00 - 0.90) **	0.003 ± 0.008 * (0.00 - 0.20) **	0.17 ± 0.41 * (0.00 - 1.00) **
Grup VI (n: 7)	0.87 ± 0.14 * (0.60-1.00)**	0.86 ± 0.00 * (0.70-1.00)**	0.21 ± 0.00 * (0.10- 0.30)**	0.005 ± 0.001 * (0.00 - 0.03) **	0.00 ± 0.00 * (0.00 - 0.00) **	0.00 ± 0.00 * (0.00 - 0.00) **
Grup VII (n: 7)	0.93 ± 0.13 * (0.80-1.20)**	0.96 ± 0.13 * (0.80-1.20)**	0.27 ± 0.00 * (0.20 - 0.40)**	0.001 ± 0.003 * (0.00 - 0.09) **	0.005 ± 0.001 * (0.00 - 0.03) **	0.14 ± 0.38 * (0.00 - 1.00) **
Grup VIII (n: 7)	1.07 ± 0.00 * (1.0-1.20)**	1.04 ± 0.00 * (0.90-1.20)**	0.27 ± 0.00 * (0.20 - 0.30)**	0.004 ± 0.006 * (0.00 - 0.17) **	0.004 ± 0.001 * (0.00 - 0.03) **	0.00 ± 0.00 * (0.00 - 0.00) **
Toplam (n : 52) <sup>α,β,†</sup>	0.92 ± 0.13 * (0.6 - 1.2)**	0.90 ± 0.12 * (0.7 - 1.2)**	0.20 ± 0.00 * (0.10 - 0.40)**	1.10 ± 1.45 * (0.0 - 4.96) **	0.20 ± 0.29 * (0.0 - 1.06) **	0.46 ± 0.57 * (0.0 - 2.00) **

n : sıçan sayısı

\* : Ortalama ± standart sapma (S)

\*\* : En düşük – en yüksek değerler

<sup>o</sup> : Grup III' deki 1 numaralı sıçan anestezi sonrası 8. günün sabahı öldüğü için böbrek ve mesane ağırlıkları, histopatolojik skorları Grup I' e dahil edilerek değerlendirildi.

<sup>α</sup> : Grup IV' deki 1 ve 4 numaralı sıçanların başlangıç idrar kültürlerinde sırasıyla  $2 \times 10^2$  cfu/mL ve  $1 \times 10^5$  cfu/mL *E. coli* üremesi olduğundan verileri değerlendirme dışı bırakıldı.

<sup>β</sup> : Grup IV' deki 5 numaralı sıçan çalışmanın 7. günün sonunda öldü doku örnekleri alınamadı.

<sup>†</sup> : Grup V' deki 3 numaralı sıçanın başlangıç idrar kültürlerinde  $1 \times 10^5$  cfu/mL *E. coli* üremesi olduğundan verileri değerlendirme dışı bırakıldı.

Histopatolojik inceleme sırasında Grup I' deki 6 numaralı , Grup II' deki 7 numaralı sıçanların böbreklerinden birinde piyonefroz saptandı.



#### **4.9.2. Histopatolojik skorların bir ve dört haftalık gruplar arasında karşılaştırılması**

**4.9.2.1.** Bir ve dört haftalık SF uygulanan piyelonefrit gruplarının (Grup I ve III) böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları arasında fark saptanmadı (sırasıyla M-W U= 22.000, p=0.796; M-W U= 22.500, p=0.846; M-W U= 21.000, p=0.589).

**4.9.2.2.** Desmopressin uygulanan bir ve dört haftalık piyelonefrit gruplarının (Grup II ve IV) böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları arasında fark saptanmadı (sırasıyla M-W U= 10.000, p=0.450; M-W U= 12.500, p=0.776; M-W U= 11.000, p=0.506).

**4.9.2.3.** Bir ve dört haftalık SF uygulanan sistit gruplarının (Grup V ve VII) böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları arasında fark saptanmadı (sırasıyla M-W U= 14.000, p=0.221; M-W U= 20.000, p=0.820; M-W U= 20.500, p=0.909).

**4.9.2.4.** Desmopressin uygulanan bir ve dört haftalık sistit gruplarının (Grup VI ve VIII) böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları arasında fark saptanmadı (sırasıyla M-W U= 16.500, p=0.200; M-W U= 21.000, p=0.317; M-W U= 24.500, p=1.000).

#### **4.9.3. Histopatolojik skorların piyelonefrit ve sistit grupları arasında karşılaştırılması**

**4.9.3.1.** Bir haftalık SF uygulanan piyelonefrit ve plasebo sistit grupları (Grup I ve V) karşılaştırıldığında grupların histopatolojik skorları arasında anlamlı farklılık saptandı; piyelonefrit grubunda böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis skorları anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, mesane inflamasyon skorları anlamlı olarak yüksek bulunmadı. (sırasıyla M-W U= 1.000, p=0.001; M-W U= 1.500, p=0.001; M-W U= 9.500, p=0.059)

**4.9.3.2.** Desmopressin uygulanan bir haftalık piyelonefrit ve sistit grupları (Grup II ve VI) karşılaştırıldığında grupların histopatolojik skorları arasında anlamlı farklılık saptandı; piyelonefrit grubunda böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (sırasıyla M-W U= 0.500, p=0.001; M-W U= 0.000, p=0.001; M-W U= 7.000, p=0.026)

**4.9.3.3. Dört haftalık SF uygulanan piyelonefrit ve plasebo sistit (Grup III ve VII) grupları karşılaştırıldığında grupların histopatolojik skorları arasında anlamlı farklılık saptandı; piyelonefrit grubunda böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları anlamlı düzeyde yüksek bulundu.(sırasıyla M-W U= 0.000, p=0.001; M-W U= 0.000, p=0.001; M-W U= 3.000, p=0.008)**

**4.9.3.4. Desmopressin uygulanan dört haftalık piyelonefrit ve sistit grupları (Grup IV ve VIII) karşılaştırıldığında grupların histopatolojik skorları arasında anlamlı farklılık saptandı; piyelonefrit grubunda böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (sırasıyla M-W U= 0.000, p=0.006; M-W U= 0.000, p=0.006; M-W U= 3.500, p=0.042)**

#### **4.9.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMELER İLE ASCENDAN PİYELONEFRİT SAPTANAN SIÇANLAR**

Grup V' de 2, 6, 7 numaralı; Grup VI' da 3 numaralı; Grup VII' de 1 numaralı; Grup VIII' de 2, 4, 5 numaralı sıçanların histopatolojik incelemelerde böbrek dokularında piyelonefrit ile uyumlu bulgular izlenmiştir. Bu sıçanların böbrek inflamasyon ve fibrozis skorları, mesane inflamasyon skorları Tablo 25' de verilmiştir.

**Tablo 25: Sistit gruplarında olup piyelonefrit saptanan sıçanların histopatolojik skorları**

Grup ve sıçan numarası	Böbrek inflamasyon skoru	Böbrek fibrozis skoru	Mesane inflamasyon skoru
<b>Grup V</b>			
2 numaralı sıçan	0.033	0.000	0.000
6 numaralı sıçan	0.900	0.199	1.000
7 numaralı sıçan	0.033	0.000	0.000
<b>Grup VI</b>			
3 numaralı sıçan	0.033	0.000	0.000
<b>Grup VII</b>			
1 numaralı sıçan	0.099	0.033	0.000
<b>Grup VIII</b>			
2 numaralı sıçan	0.033	0.000	0.000
4 numaralı sıçan	0.166	0.033	0.000
5 numaralı sıçan	0.066	0.000	0.000

Ayrıca piyelonefrit gruplarından da Grup I' de 6, Grup II' de 5, Grup III' de 6, Grup IV' de 5 sayıda histopatolojik olarak sistit saptandı.

#### **4.9.5. Böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları ile idrar volüm, "dipstick" testi ile idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi koloni sayımları ve serum kreatin değerleri ilişkisinin değerlendirilmesi**

Grup I' in "dipstick" testi ile idrarda lökosit esteraz değerlendirmesi yapılmamış olduğundan histopatolojik skorlar ile korelasyonuna bakılamadı.

Verilerin niteliği nedeniyle Grup III' ün mesane inflamasyon skorları ile idrar volüm, idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültüründe *E. coli* üremesi koloni sayımları, serum kreatinin değeri arasında korelasyon analizi yapılamadı.

Verilerin niteliği nedeniyle, Grup VI' nın böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları ile idrar volüm, idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültüründe *E. coli* üremesi koloni sayımları ve serum kreatin değerleri arasında korelasyon analizi yapılamadı.

Verilerin niteliği nedeniyle Grup VIII' in mesane inflamasyon skorları ile idrar volüm, idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültüründe *E. coli* üremesi koloni sayımları ve serum kreatin değerleri arasında korelasyon analizi yapılamadı.

Bunların dışında yapılan korelasyon analizleri sonucu aşağıda verilmiştir.

Piyelonefrit gruplarının hiçbirinde (Grup I, II, III, IV) böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları ile idrar volüm, idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi koloni sayımları, serum kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. (Tablo 26)

Sistit gruplarının (Grup V, VI, VII, VIII) hiçbirinde böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları ile idrar volüm, idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi koloni sayımları, serum kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. (Tablo 27)

**Tablo 26:** Piyelonefrit gruplarının böbrek inflamasyon, fibrozis ve mesane inflamasyon skorları ile idrar volüm, idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültür sonuçları, serum kreatinin ilişkisi

			Böbrek inflamasyon skoru		Böbrek fibrozis skoru		Mesane inflamasyon skoru	
			Spearman rho	p değeri	Spearman rho	p değeri	Spearman rho	p değeri
GRUP I	7. GÜN (p<0.01 anlamlı)	İdrar volüm	rho= - 0.291	p= 0.527	rho= - 0.255	p= 0.582	rho= - 0.476	p= 0.280
			n:7		n:7		n:7	
		İdrar kültürü <i>E. coli</i> üremesi	rho= - 0.127	p= 0.786	rho= - 0.436	p= 0.328	rho= 0.136	p= 0.771
			n:7		n:7		n:7	
Serum kreatinin	rho= 0.429	p= 0.337	rho= 0.679	p= 0.094	rho= 0.267	p= 0.562		
	n:7		n:7		n:7			
GRUP II	7. GÜN (p<0.05 anlamlı)	İdrar volüm	rho= - 0.371	p= 0.468	rho= 0.232	p=0.858	rho= 0.621	p= 0.188
			n:6		n:6		n:6	
		Lökosit esteraz pozitifliği	rho= - 0.278	p= 0.594	rho= - 0.172	p=0.744	rho= - 0.447	p= 0.374
			n:6		n:6		n:6	
		İdrar kültürü <i>E. coli</i> üremesi	rho= 0.353	p= 0.492	rho= 0.627	p=0.183	rho= 0.746	p= 0.088
			n:6		n:6		n:6	
Serum kreatinin	rho= 0.580	p= 0.228	rho= - 0.044	p=0.934	rho= - 0.315	p= 0.543		
	n:6		n:6		n:6			
GRUP III	28. GÜN (p<0.01 anlamlı)	İdrar volüm	rho= - 0.029	p= 0.957	rho= 0.143	p=0.787	rho= -	p= -
			n:6		n:6		n:6	
		Lökosit esteraz pozitifliği	rho= 0.098	p= 0.854	rho= - 0.098	p=0.854	rho= -	p= -
			n:6		n:6		n:6	
		İdrar kültürü <i>E. coli</i> üremesi	rho= 0.030	p= 0.954	rho= - 0.213	p=0.686	rho= -	p= -
			n:6		n:6		n:6	
Serum kreatinin	rho= - 0.029	p= 0.957	rho= - 0.116	p=0.827	rho= -	p= -		
	n:6		n:6		n:6			
GRUP IV	28. GÜN	İdrar volüm	rho= 0.738	p= 0.262	rho= 0.211	p=0.789	rho= 0.833	p= 0.167
			n:4		n:4		n:4	
		Lökosit esteraz pozitifliği	rho= - 0.894	p= 0.225	rho= - 0.258	p=0.742	rho= 0.816	p= 0.184
			n:4		n:4		n:4	
		İdrar kültürü <i>E. coli</i> üremesi	rho= - 0.211	p= 0.789	rho= 0.316	p=0.684	rho= 0.000	p= 1.000
			n:4		n:4		n:4	
Serum kreatinin	rho= - 0.200	p= 0.800	rho= - 0.800	p=0.200	rho= 0.632	p= 0.368		
	n:4		n:4		n:4			

n: veri sayısı

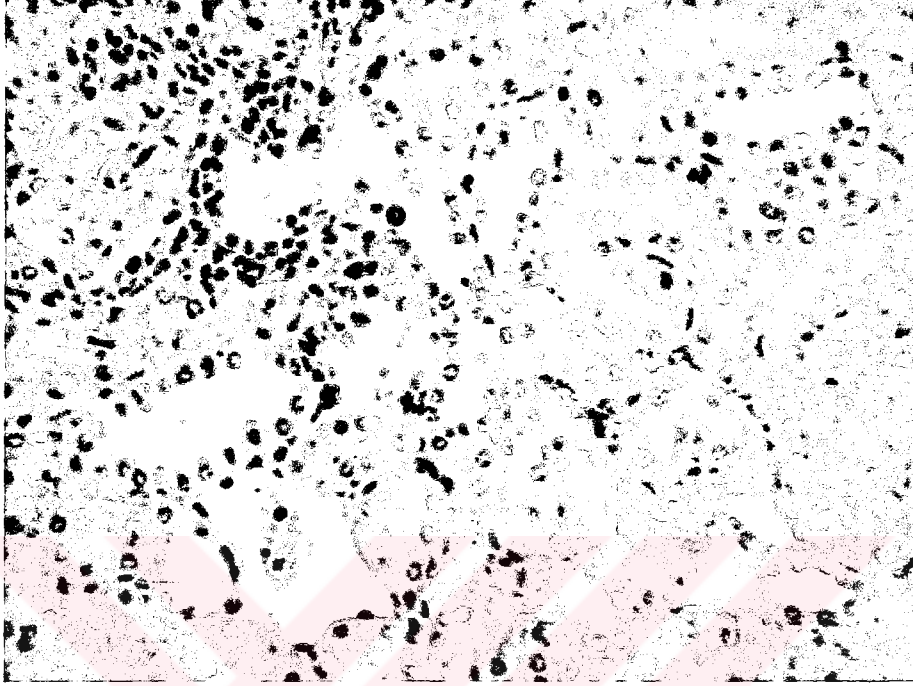
**Tablo 27:** Sistit gruplarının böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları ile idrar volüm, idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültür sonuçları ve serum kreatinin ilişkisi

			Böbrek inflamasyon skoru		Böbrek fibrozis skoru		Mesane inflamasyon skoru	
			Spearman rho	p değeri	Spearman rho	p değeri	Spearman rho	p değeri
GRUP V	7. GÜN (p<0.01 anlamlı)	İdrar volüm	rho= 0.093	p= 0.862	rho= - 0.393	p= 0.441	rho= - 0.393	p= 0.441
			n:6		n:6		n:6	
		Lökosit esteraz pozitifliği	rho= 0.424	p= 0.402	rho= 0.200	p= 0.704	rho= 0.200	p= 0.704
			n:6		n:6		n:6	
İdrar kültüründe <i>E. coli</i> üremesi	rho= - 0.483	p= 0.331	rho= - 0.424	p= 0.402	rho= - 0.424	p= 0.402		
	n:6		n:6		n:6			
Serum kreatinin	rho= 0.679	p= 0.138	rho= 0.393	p= 0.441	rho= 0.393	p= 0.441		
	n:6		n:6		n:6			
GRUP VI	7. GÜN	İdrar volüm	rho= 0.393	p= 0.441	rho= -	p= -	rho= -	p= -
			n:6		n:6		n:6	
		Lökosit esteraz pozitifliği	rho= - 0.200	p= 0.704	rho= -	p= -	rho= -	p= -
			n:6		n:6		n:6	
İdrar kültüründe <i>E. coli</i> üremesi	rho= - 0.539	p= 0.269	rho= -	p= -	rho= -	p= -		
	n:6		n:6		n:6			
Serum kreatinin	rho= 0.309	p= 0.500	rho= -	p= -	rho= -	p= -		
	n:6		n:6		n:6			
GRUP VII	28. GÜN (p<0.01 anlamlı)	İdrar volüm	rho= 0.618	p= 0.139	rho= 0.618	p= 0.139	rho= - 0.618	p= 0.139
			n:7		n:7		n:7	
		Lökosit esteraz pozitifliği	rho= 0.114	p= 0.808	rho= 0.114	p= 0.808	rho= 0.471	p= 0.286
			n:7		n:7		n:7	
İdrar kültüründe <i>E. coli</i> üremesi	rho= 0.520	p= 0.232	rho= 0.520	p= 0.232	rho= - 0.569	p= 0.182		
	n:7		n:7		n:7			
Serum kreatinin	rho= - 0.309	p= 0.500	rho= - 0.309	p= 0.500	rho= - 0.618	p= 0.139		
	n:7		n:7		n:7			
GRUP VIII	28. GÜN	İdrar volüm	rho= 0.552	p= 0.199	rho= 0.520	p= 0.232	rho= -	p= -
			n:7		n:7		n:7	
		Lökosit esteraz pozitifliği	rho= 0.369	p= 0.416	rho= 0	p= 1.000	rho= -	p= -
			n:7		n:7		n:7	
İdrar kültüründe <i>E. coli</i> üremesi	rho= - 0.192	p= 0.679	rho= - 0.105	p= 0.823	rho= -	p= -		
	n:7		n:7		n:7			
Serum kreatinin	rho= 0.189	p= 0.685	rho= - 0.206	p= 0.658	rho= -	p= -		
	n:7		n:7		n:7			

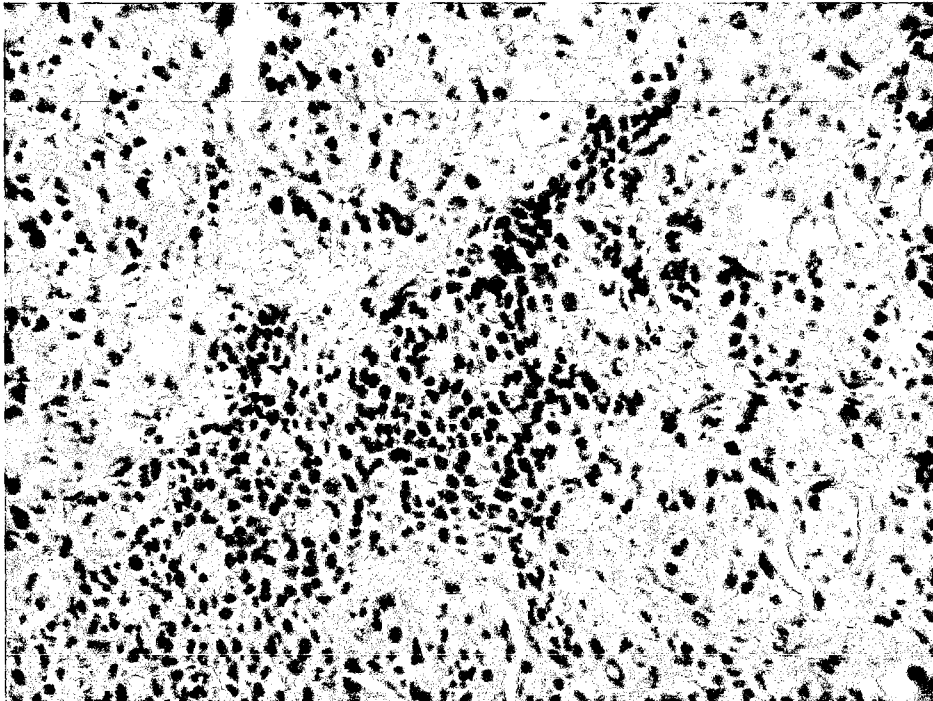
n: veri sayısı

Aşağıda böbrek ve mesane histopatolojik kesit örnekleri verilmiştir (Resim10 - 15).

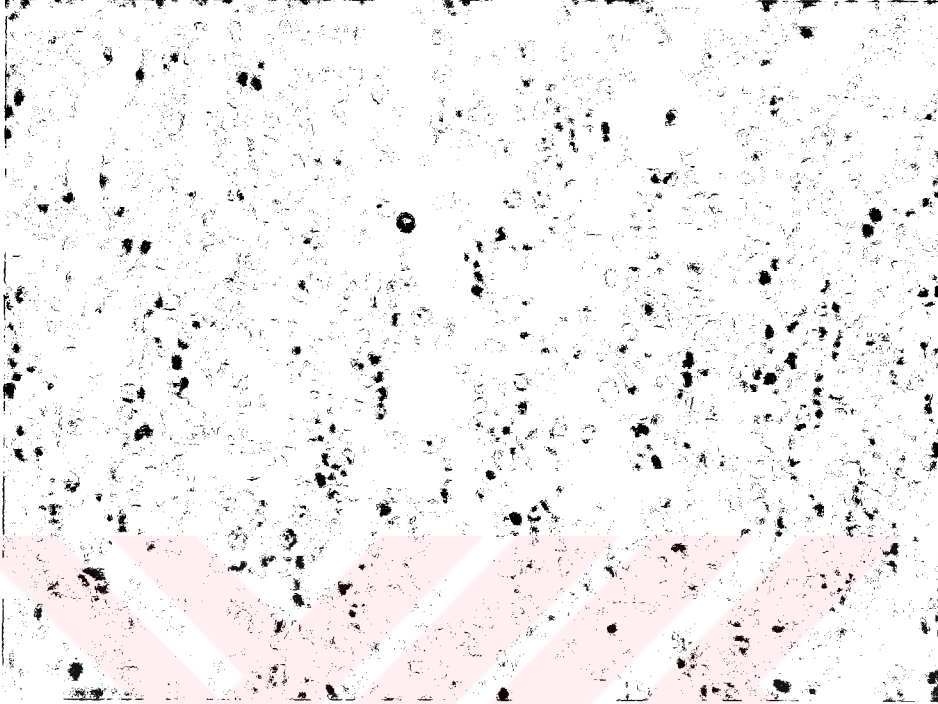
**Resim 10:** Hematoxylin & Eosin (H&E) ile boyanmış böbrek kesiti inceleme alanı H&E ile boyanmış böbrek kesitinde inceleme alanının < %25' inde (enflamasyon yaygınlık skoru 1), orta derecede (enflamasyon yoğunluk skoru 2) enflamasyon izlenmektedir. Bu inceleme alanında böbrek enflamasyon skoru 2 ( $2 \times 1 = 2$ ) olarak bulunmuştur.



**Resim 11:** Hematoxylin & Eosin (H&E) ile boyanmış böbrek kesiti inceleme alanı H&E ile boyanmış böbrek kesitinde inceleme alanının %50-75' inde (enflamasyon yaygınlık skoru 3), şiddetli (enflamasyon yoğunluk skoru 3) enflamasyon izlenmektedir. Bu inceleme alanında böbrek enflamasyon skoru 9 ( $3 \times 3 = 9$ ) olarak bulunmuştur.



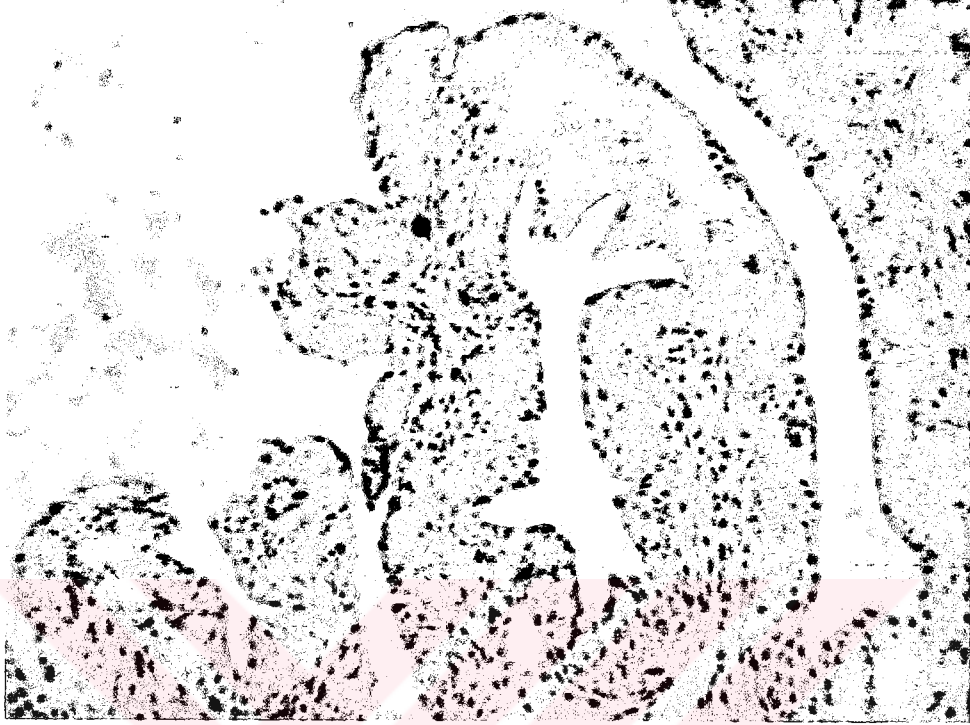
**Resim 12:** Hematoxylin & Eosin (H&E) ile boyanmış böbrek kesiti inceleme alanı  
H&E ile boyanmış böbrek kesitinde inceleme alanının > %75' inde (enflamasyon yaygınlık skoru 4), çok şiddetli (enflamasyon yoğunluk skoru 4) enflamasyon izlenmektedir. Bu inceleme alanında böbrek enflamasyon skoru 16 ( $4 \times 4 = 16$ ) olarak bulunmuştur.



**Resim 13:** Modifiye "Masson's Trikrom" (mMT) ile boyanmış böbrek kesiti inceleme alanı  
mMT ile boyanmış böbrek kesitinde inceleme alanının %25 – 50 ' sini kaplayan (böbrek fibrozis skoru 2) mavi renkte fibrozis alanları izlenmektedir.



**Resim 14:** Hematoxylin & Eosin (H&E) ile boyanmış mesane kesiti inceleme alanı  
H&E ile boyanmış mesane kesiti inceleme alanında hafif enflamasyon izlenmektedir.  
Mesane enflamasyon skoru (1) olarak değerlendirilmiştir.



**Resim 15:** Hematoxylin & Eosin (H&E) ile boyanmış mesane kesiti inceleme alanı  
H&E ile boyanmış mesane kesiti inceleme alanında hafif enflamasyon izlenmektedir.  
Mesane enflamasyon skoru (3) olarak değerlendirilmiştir.





## 5. TARTIŞMA:

Enürezis, idrar yolu enfeksiyonları (İYE) ve işeme bozuklukları çocukluk çağında sık karşılaşılan problemler olup; etiyojoloji, tanı ve tedavi yaklaşımları açısından bağlantıları vardır. Noktürnal enürezis ve İYE' nin görüldüğü yaş grubu benzerlik göstermektedir. Enüretik çocuklarda bakteriüri insidansı yüksektir ve varlığı araştırılmalıdır (1).

*Noktürnal enürezis (NE)* mesane kontrolünün beklendiği yaşta (en geç 4 - 5 yaş) gece, uykuda irade dışı idrar kaçırma olarak tanımlanır ve %75-80' i primerdir (1-9). Primer NE patogenezinde pek çok faktör rol oynamaktadır. Bazı enüretik çocuklarda, geceleri ADH salınımının beklenenden düşük olmasının poliüri ile sonuçlanması patogeneizde sorumlu tutulan nedenlerden biridir (1-9, 36). Gece boyunca yeterli serum ADH seviyesinin sağlanması ve oluşacak idrar miktarının azaltılması amaçlanarak, gece tek doz ADH analogu kullanımı *NE* farmakolojik tedavileri arasındadır (1-9).

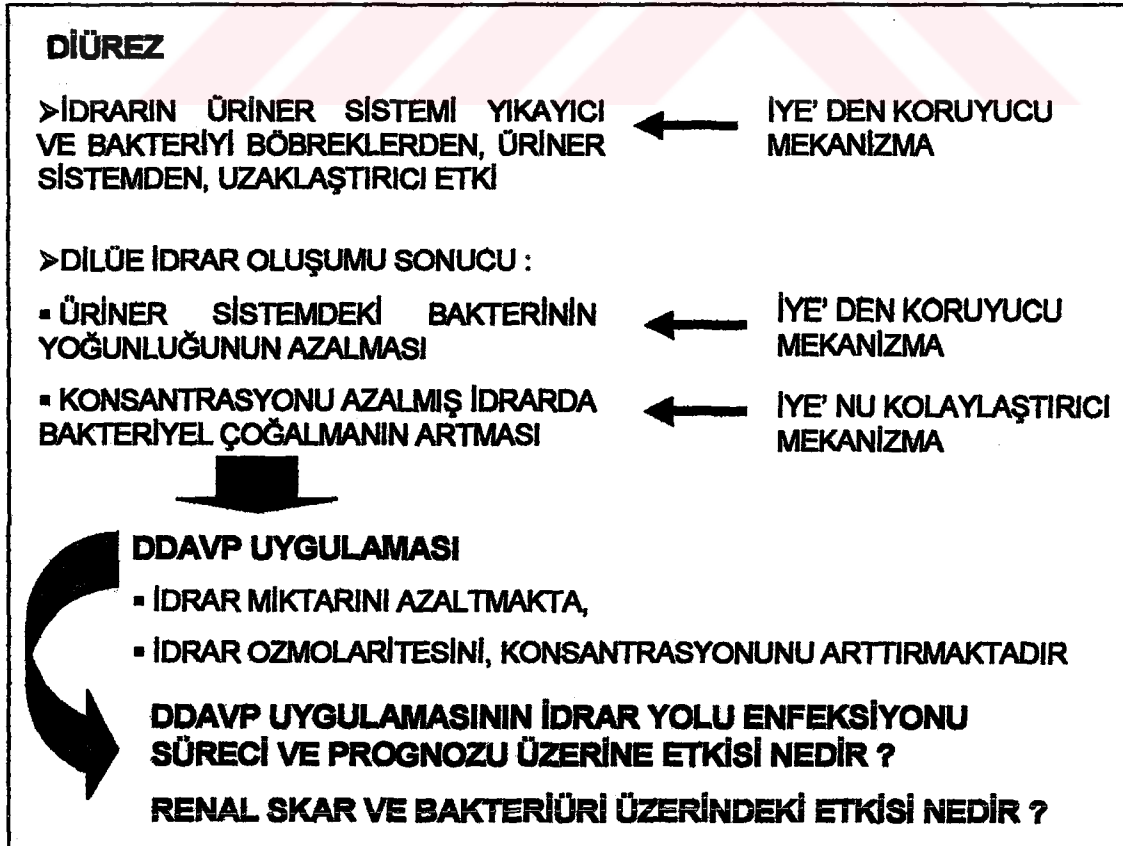
Desmopressin asetat (DDAVP: 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin) ADH' nın sentetik bir analogudur ve ADH gibi böbrekte  $V_2$  tipi reseptörler üzerinden etki göstermektedir.  $V_2$  tipi AVP reseptörleri böbrek distal tübül ve toplayıcı kanal hücrelerinin membranında bulunur, antidiüretik etkiden sorumludur. Bu reseptörlerin uyarılması ile sitoplazma içinde bulunan, su kanalı molekülü (AQP 2) içeren veziküllerin apikal membrana hareketi, apikal membrana katılımı ve fonksiyon görür duruma gelmesi sağlanır; ayrıca hücre çekirdeğinde AQP 2 ekspresyonu artar (11,38-44, 47) (Şekil 6). Bu sayede böbrek toplayıcı kanallarının suya geçirgenliği, suyun geri emilimi artar, diürez önlenir, konsantre idrar oluşumu sağlanır.

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) bakteriüri ile karakterize olup ateşli süt çocuğu ve küçük çocukların sık karşılaşılan bakteriyel hastalığıdır. En sık izole edilen üriner patojenler enterik gram negatif bakteriler, özellikle de %80-90 oranında *Escherichia coli* (*E. coli*)' dir. Mekanik, hidrodinamik, bakteriyel tutunmayı önleyici, reseptör ilişkili ve immünolojik pek çok faktör konağın İYE duyarlılığını etkilemektedir.

Diürez ile üriner patojenlerin böbreklerden ve üriner sistemden uzaklaştırılması konağın önemli savunma mekanizmasıdır. Yeterli boşaltılmayan mesane İYE için önemli yatkınlık nedenlerinden biridir. (13-25) Diürez ile bakteriyel inokulum dilue olmakta ve üriner sistemden uzaklaştırılması sağlamaktadır, ki bol sıvı alımı ve sık

idrar yapma İYE tedavi yaklaşımlarındandır. (15, 25) Ancak diürez ile idrarın dilüe olması bakterinin üremesini arttırmaktadır. Kemirgenlerin idrarı konsantre ve antibakteriyel nitelikte olup osmolalitesi 1000 – 2000 mOsm/kg arasında değişmektedir. İnsanlarda ise idrar osmolalite yüksekliğinin önemi daha azdır, çünkü insanlarda idrar osmolalitesi nadiren 800mOsm/kg' ı aşar. Escherichia coli üremesinin uç noktadaki idrar pH değerleri ve yüksek osmolalitede önlendiği gösterilmiştir. Konsantre idrar bakterinin idrarda üremesini önleyici doğal bir savunma mekanizması iken, gece idrar yapılmıyor olması bakterinin üriner sistemdeki inkübasyon süresini uzatmaktadır. (25)

Enürezis noktürna' nın ortaya çıktığı yaş grubunda tekrarlayan İYE' ları da beklenmektedir. Desmopressin asetat gece yatmadan önce çocuğa verildiğinde, gece boyunca (10- 12 saat) idrar hacmi azaltmakta ve daha konsantre idrar oluşumunu sağlamaktadır (1-12). Ancak DDAVP uygulaması idrar volümünü azaltıp, idrar konsantrasyonunu artırıp, çocuğun gece idrar yapmasını önlerken, İYE süreci üzerinde etkilerinin ne olduğu, prognozu nasıl etkilediği bilinmemektedir. Çalışmanın hipotezi aşağıda tekrar verilmiştir.



Bu çalışmada çocukluk çağı İYE' larında en sık izole edilen üriner patojenlerden olan *E. coli* kullanılarak sıçanlarda oluşturulan, kısa ve uzun dönem, deneysel piyelonefrit ve sistit modellerinde; ADH analogu olan DDAVP kullanımının İYE üzerindeki etkilerinin biyokimyasal, mikrobiyolojik ve histopatolojik veriler ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Kullanılan *Escherichia coli* (ATCC 25922) suşu P-pili bulunduran ve bu sayede üriner sistemde tırmanma özelliği göstererek piyelonefrit oluşturabilen bir üriner patojendir (93).

Çocuklarda NE tedavisinde kullanılan DDAVP sabit dozda uygulanmaktadır. DDAVP nazal sprey, yatmadan önce iki saat içinde 10 veya 20 µg / doz; DDAVP tablet, yatmadan bir saat önce 0.2 mg / doz başlanmakta; alınan cevaba göre doz arttırılmaktadır (1-9). Desmopressin' in noktürnal enürezis tedavisinde kullanımına benzer bir model oluşturulması ve idrar miktarının 8-12 saat süreyle azaltılması amaçlandığından, bu çalışmada sıçanlara günde tek doz DDAVP uygulanmıştır. Antidiüretik etki oluşturmak için sıçanlara verilecek DDAVP dozu daha önce tanımlandığı şekilde intramusküler 2 µg sabit doz olarak belirlenmiştir. (95 –98)

Bu çalışmada sıçanlarda DDAVP kullanımının etkinliğini değerlendirmede 24 saatlik idrar volümü ve "dipstick" testi ile idrar dansitesi bakılmış, idrar osmolaritesi ise teknik imkansızlık nedeniyle bakılamamıştır.

### 5.1. SIÇAN GRUPLARINDA DESMOPRESSİN ETKİNLİĞİNİN 24 SAATLİK İDRAR VOLÜM VE İDRAR DANSİTE SONUÇLARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ :

Antidiüretik hormon analogu olan DDAVP böbreklerde distal ve toplayıcı tübül hücrelerinin bazolateral membrandaki V2-tipi AVP reseptörleri üzerinden, hücre içi veziküllerdeki AQP-2' nin apikal membrana katılımını sağlayarak ve çekirdekteki AQP-2 gen ekspresyonunu arttırarak, böbrek tübüllerinde suyun geri emilimini sağlamakta ve idrar volümünü azaltıp, idrar osmolaritesini ve idrar dansitesi yükseltmektedir. (11,38-44, 47) Tablo 28' de sıçan gruplarının özellikleri hatırlatılmıştır

**Tablo 28: Sıçan Grupları**

	Piyelonefrit grubu		Sistit grubu	
	1 hafta izlem	4 hafta izlem	1 hafta izlem	4 hafta izlem
<b>SF verilen</b>	Grup I	Grup III	Grup V	Grup VII
<b>DDAVP verilen</b>	Grup II	Grup IV	Grup VI	Grup VIII

### 5.1.1. PİYELONEFRİT GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ :

Desmopressin uygulanan piyelonefrit grubu (Grup II ve IV) ve SF uygulanan piyelonefrit grubu (Grup I ve III) sıçanların 24 saatlik ortalama idrar volümleri ve idrar dansiteleri ilk hafta izlem süresince gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Desmopressin etkisi ile idrar volümlerinde azalma, idrar dansitelerinde yükselme olmadı. Desmopressin böbrek distal ve toplayıcı tübül hücrelerinin bazolateral membranındaki V<sub>2</sub> tipi AVP reseptörleri üzerinden, hücre içi sitoplazmik veziküllerde bulunan AQP-2' nin apikal membrana katılımını sağlayarak ve çekirdekteki AQP-2 gen ekspresyonunu artırarak antidiüretik etki gösterdiğinden; piyelonefritte böbrekte inflamasyon, böbrek tübül hücrelerinde hasar geliştiğinden; piyelonefrit grubu sıçanlarda DDAVP etkisi görülmemesinin DDAVP' e hedef organ duyarsızlığı gelişmesi ile açıklanabileceği düşünüldü. Bu bulgunun, piyelonefrite bağlı böbrekte gelişen intrinsek hasar sonucu idrarın konsantre edilme yeteneğinin kaybı ve idrar volümünde artış gelişmesi ile de açıklanabileceği düşünüldü. Üst üriner sistem enfeksiyonu varlığında tübül disfonksiyon sonucu böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğinin bozulduğu bilinmekte ve bu veri İYE' nu lokalize etmede kullanılmaktadır (14,16,18, 102). Piyelonefrit varlığında idrarın konsantre edilme yeteneğindeki bozukluğu değerlendirmek üzere su kısıtlama testi veya intranasal DDAVP testi yapıldığında idrar dansitesi ve osmolaritesinde yükselme görülmediği bilinmektedir (14, 102, 103).

Desmopressin uygulaması 7. günde kesildikten sonra, her ikisi de piyelonefrit grubu olan Grup III ve Grup IV' deki sıçanların 14, 21, 28. gün idrar kültürlerinde *E. coli* üremeleri, koloni sayımları farklılık göstermezken, 21 ve 28. gün 24 saatlik idrar volümlerinin, 14 ve 28. gün idrar dansitelerinin farklı bulunmaması beklenen bir bulgu idi. Karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde 14. gün idrar volümleri ve 21. gün idrar dansitelerinin gruplar arasında farklılık göstermesi ise rastlantısal bir bulgu olarak değerlendirildi.

Öne sürülen nedensellik doğru olsa idi, her ikisine de SF uygulanan piyelonefrit ve sistit grupları karşılaştırıldığında, piyelonefrit grubunda ortalama idrar volümlerinin sistit grubundan yüksek, idrar dansitelerinin ise düşük bulunması gerekirdi. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit (Grup I ve III) ve sistit (Grup V ve VII) gruplarının 24 saatlik ortalama idrar volümleri çalışmanın 1, 3, 5, 21 ve 28.

günlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık göstermezken; 7 ve 14. günlerde piyelonefrit grubunda sistit grubundan daha yüksek bulundu. Piyelonefrit etkisi ile gelişen idrar konsantrasyon defektinin 7, 14. günlerde ancak ortaya çıktığı düşünüldü. Dört haftalık sistit grubunda (Grup VII) bir sıçanda piyelonefrit geliştiği bilindiği ve tek sıçanın verilerinin, tüm grubun veri ortalamasını çok değiştirmeyeceği düşünüldüğünden, piyelonefrit grubunun (Grup I ve III) izleminde gelişen ortalama idrar volümü artışının böbreklerde gelişen intrensek hasara bağlı poliüri ilişkili olabileceği ve 21, 28. günlerde piyelonefrit ve sistit grupları arasında farklılık bulunmamasının Grup III' de böbreklerdeki inflamasyon derecesinin değişmesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Sıçanların doku tanılarının günlük olmayıp sadece çalışmanın sonunda değerlendirilmiş olması böyle bir yorum yapılmasını güçleştirmektedir. Bu yorum spekülatif olabilir ve 21, 28. günlerde SF uygulanan piyelonefrit ve sistit gruplarında idrar volüm farklılığı bulunmaması rastlantısal bir bulgu da olabilir.

İlk 7 gün süresince her ikisine de DDAVP uygulanmış olan piyelonefrit (Grup II ve IV) ve sistit (Grup VI ve VIII) grupları karşılaştırıldığında 24 saatlik ortalama idrar volümlerinin ilk hafta izlem süresince sistit grubunda piyelonefrit grubundan düşük bulunup; DDAVP uygulaması kesildikten sonra dört haftalık izleminde gruplar arası farklılık göstermemesi de piyelonefritte intrinsik böbrek hasarı ve DDAVP' e hedef organ duyarsızlığı geliştiği görüşünü desteklemektedir. Desmopressin uygulanan sistit gruplarında (Grup VI ve VIII) 4 sıçanda piyelonefrit geliştiği bilinmekte ancak günlük doku tanısı olmadığından, bunun ne zaman geliştiği bilinmemektedir.

Her ikisine de SF uygulanan piyelonefrit (Grup I ve III) ve sistit (Grup V ve VII) gruplarının ortalama idrar dansiteleri 1 ve 3. günlerde gruplar arasında farklı bulunmadı; 5 ve 7. günlerde piyelonefrit grubunda daha yüksek bulundu. Her ikisine de DDAVP uygulanan piyelonefrit (Grup II ve IV) ve sistit (Grup VI ve VIII) grupları karşılaştırıldığında ilk hafta DDAVP etkisi sistit grubunda günlük ortalama idrar volümlerini etkilemiş ve gruplar arası farklılık yaratmışken; 1, 3, 5, ve 7. günlerdeki idrar dansiteleri gruplar arasında farklı bulunmadı. Ayrıca gerek Grup III ve VII' nin, gerekse Grup IV ve VIII' in 14, 21 ve 28. günlerde idrar dansiteleri gruplar arasında karşılaştırıldığında farklılık izlenmedi. Sıçan gruplarının idrar dansitelerindeki çelişkili sonuçlar, çalışmanın başlangıcında henüz İYE modelleri oluşturulmadan veya

DDAVP uygulamasına başlanmadan önce tüm sıçanların bakılan idrar dansitelerinin en az 1010, en fazla 1030 bulunmuş olması ve literatürde sıçanların normal idrar dansite sınırlarının 1040 – 1070 arasında olduğunun bildirilmiş olması (108); bu çalışmada uygulandığı üzere sıçanların idrar dansitelerinin değerlendirilmesinde “dipstick” testinin kullanılmasının hassas bir yöntem olmadığını, istatistiksel farkı ortaya çıkaracak sonuçlar sağlamadığını düşündürmüştür.

Desmopressin uygulanan piyelonefrit grubunda ilk hafta izlemde idrar volüm ve dansite sonuçları arasında 5. günde anlamlı, diğer günlerde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon izlendi. Ancak bu korelasyonun anlamlı çıkmayışı, idrar dansitesinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntem ile ilgili şüpheler nedeniyle izah edilememektedir. Eğer bu negatif korelasyon anlamlı olsa idi, piyelonefrit varlığında DDAVP uygulamasının idrar dansite artışı yaratacak kadar volüm azalması yapmadığı söylenebilirdi. Bu bulgu da piyelonefrit varlığında DDAVP' e hedef organ duyarsızlığı geliştiği görüşünü destekler nitelikte değerlendirilebilirdi.

Desmopressin uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup II ve IV) ilk hafta izlemi ve Grup IV' ün dört haftalık izlemi süresince günler arasında idrar volümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da az miktarda yükselme izlendi. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit grubunun (Grup I ve III) ilk hafta izlem süresince 24 saatlik ortalama idrar volümleri 3 ve 7. günlerde çalışmanın başlangıcına ve birinci güne göre daha yüksek bulundu ve bu bulgu intrinsek böbrek hasarına bağlı poliüri ile ilişkilendirildi. Grup III' ün 2, 3, 4. hafta izlemlerinde ise 24 saatlik ortalama idrar volümleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak antidiüretik hormon analogu uygulanan piyelonefrit gruplarında, ilk hafta izlemde 24 saatlik ortalama idrar volümlerinin SF uygulananlara göre farklı bulunmamasının, hem piyelonefrit sonucu intrinsek böbrek hasarı, tübüler disfonksiyon ve idrarın konsantre edilme yetisinde kayıp, hem de DDAVP' e hedef organ duyarsızlığı gelişmiş olması ile açıklanabileceği görüşüne varılmıştır. Yedinci günde DDAVP uygulaması kesildikten sonra da beklendiği şekilde gruplar arasında farklılık izlenmemiş, 14. günde idrar volümlerindeki fark rastlantısal olarak değerlendirilmiştir.

### 5.1.2. SİSTİT GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ :

Serum fizyolojik uygulanan sistit (Grup V ve VII) ve DDAVP uygulanan sistit (Grup VI ve VIII) gruplarının ilk hafta izlemde 24 saatlik ortalama idrar volümleri karşılaştırıldığında, DDAVP uygulanan grupta istatistiksel anlamlı düşüklük bulunması tek doz uygulanan DDAVP' nin 8 – 12 saatlik bir etki ile böbreklerden su geri emilimini arttırmasına ve günlük idrar oluşumunu azaltmasına bağlı beklenen bir bulgu olarak değerlendirildi. Desmopressin uygulaması 7. günde kesildikten sonra SF uygulanan (Grup VII) ve DDAVP uygulanan (Grup VIII) sistit gruplarının 14, 21 ve 28. gün ortalama idrar volümleri arasında anlamlı farklılık bulunmaması da yine beklenen bir bulgu olarak değerlendirildi.

Grafik 1' de görüldüğü üzere sistit grubu olan Grup VI ve VIII' de DDAVP uygulaması ile ilk hafta izlemde 24 saatlik ortalama idrar volümlerinde, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da başlangıca göre düşüş izlendi. Yedinci günde DDAVP uygulaması kesildikten sonra Grup VIII' in dört haftalık verileri değerlendirildiğinde günlük ortalama idrar volümlerinin 14, 21 ve 28. günlerde kademeli bir artış gösterdiği görüldü. DDAVP uygulaması kesildikten sonra Grup VIII' de günlük idrar volümünün artış göstermesi, çalışmanın birinci haftasında izlenen DDAVP etkisini destekler bir bulgu olarak değerlendirildi. Grup VIII' deki sıçanların 28. gün böbrek histopatolojik değerlendirmelerine bakıldığında 3 sıçanda piyelonefrit saptandı. Belirtilen günlerdeki günlük idrar volümü artışının hem DDAVP etkisinin ortadan kalkması, hem de piyelonefrite bağlı gelişen intrinsek böbrek hasarı sonucu oluşan günlük idrar volümü artışı ile açıklanabileceği düşünöldü.

Desmopressin uygulanan sistit grubu (Grup VIII) içinde 14, 21 ve 28. gün ortalama idrar volümleri ascendan piyelonefrit gelişen (n:3) ve gelişmeyen (n:4) sıçanlar arasında karşılaştırıldığında: piyelonefrit gelişenlerde, piyelonefrit gelişmeyenlerden yüksek bulunmadı (sırasıyla MW- U: 4.000, p= 0.629; MW- U: 0.000, p= 0.057; MW- U: 2.500, p= 0.229). Grup VIII' in kendi içinde yapılan bu istatistiksel değerlendirmelerde sıçan sayısının az olmasının alınan sonucun güvenilirliğini azaltıcı olduğu düşünöldü. Bu grupta histopatolojik değerlendirme ile ascendan piyelonefrit izlenen sıçanlarda, sadece sistit olan sıçanlara göre günlük idrar volümünün istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 14. günde daha düşük; 21 ve 28. günlerde ise daha yüksek olduğu görüldü. Sıçanların 4 haftalık izlem süresince

aralıklı böbrek biyopsileri yapılmamış olduğundan, piyelonefritin kaçınıcı günde geliştiği saptanamadı ve bu gruptaki idrar volümü artışının, böbrek hasarı sonucu gelişecek poliüriye bağlı olabileceği görüşününün ekarte edilemeyeceği düşünöldü.

Serum fizyolojik uygulanan sistit grubunun (Grup V ve VII) ilk hafta, Grup VII' nin 4 haftalık izlem sonuçları linear olarak değeriendirildiğinde 3, 5, 14 ve 28. günlerde ortalama idrar volümleri birinci günden yüksek bulundu. Grup V' deki üç sıçanın, Grup VII' deki bir sıçanın böbrek histopatolojik değeriendirmelerinde böbrek inflamasyonu izlendiğinden 3 ve 5. günlerdeki günlük idrar volümü artışının bu dört sıçanda gelişen ascendan piyelonefrite bağlı poliüri ile açıklanabileceği düşünöldü. Bu durumda 7. gündeki 24 saatlik idrar volümlerinin birinci günden farklı bulunmaması rastlantısal bir bulgu olarak değeriendirildi. Grup V ve VII içinde piyelonefrit gelişen (n:4) ve gelişmeyen (n:9) sıçanın birinci hafta izlemde idrar volümleri birbirleriyle karşılaştırıldığında ascendan piyelonefrit gelişen sıçanlarda gelişmeyenlere göre 1 ve 3. günlerde istatistiksel olarak anlamlı olmayan (sırasıyla MW- U: 11.500, p= 0.330; MW- U: 13.000, p= 0.503), 5 ve 7. günlerde ise istatistiksel olarak anlamlı olan (sırasıyla MW- U: 4.500, p= 0.034; MW- U: 4.000, p= 0.034) yükseklik bulundu. İzlemde sıçanların aralıklı böbrek biyopsileri yapılmadığından piyelonefritin kaçınıcı günde geliştiği saptanamadı. Serum fizyolojik uygulanan sistit grubunun (Grup V ve VII) ilk hafta verilerinin linear değeriendirme sonuçlarına geri dönersek: 3. ve 5. gün idrar volümlerinin birinci güne göre yüksek bulunmasında ascendan piyelonefrit sonucu gelişecek poliüri görüşünün nedensellik gösterebileceği düşünöldü. Ondört ve 28. günlerde ise Grup VII' de ascendan piyelonefrit gelişen (n:1) ve gelişmeyen (n: 6) sıçanların 24 saatlik ortalama idrar volümleri birbirinden farklılık göstermedi (MW- U: 0.000, p= 0.134; MW- U: 0.000, p= 0.130). Ancak piyelonefrit gelişen sıçan sayısının az olması nedeniyle, istatistiksel değeriendirmenin güvenilirliği yeterli bulunmadı. Grup VII' de 14 ve 28. günlerde birinci güne göre idrar volümlerinin yüksek bulunması rastlantısal bir sonuç olarak değeriendirildi.

Grupların idrar dansite sonuçları aşağıda yorumlanmaya çalışıldıysa da, daha önce belirtildiği üzere sıçanların idrar dansitelerini değeriendirmede "dipstick" testinin kullanımının yeterince hassas bir yöntem olmadığı düşünölmektedir.

Desmopressin uygulanan sistit grubu (Grup VI ve VIII) ve SF uygulanan sistit grubunun (Grup V ve VII) günlük idrar dansiteleri karşılaştırıldığında DDAVP



uygulanan grupta 1 ve 3. gün istatistiksel olarak anlamlı olmayan, 5 ve 7. günlerde ise istatistiksel olarak anlamlı olan yükseklik bulundu ve DDAVP uygulamasının sonucu beklenen bir bulgu olarak değerlendirildi. Desmopressin uygulaması 7. günde kesildikten sonra Grup VII ve Grup VIII' in ortalama idrar dansiteleri beklendiği üzere 14, 21. günlerde gruplar arasında farklılık göstermedi, 28. günde ise Grup VIII' de anlamlı bir düşüklük izlendi. Grup VIII' deki 3 sıçanda, Grup VII' deki bir sıçanda ascendan piyelonefrit geliştiği göz önüne alınırsa, bu sıçanlarda ascendan piyelonefrit sonucu idrarın konsantre edilme yetisinin bozulmasının, Grup VIII' in ortalama idrar dansitesinin daha düşük bulunmasına yol açabileceği düşünülebilir. Ancak Grup VIII' de ascendan piyelonefrit gelişen (n:3) ve gelişmeyen (n:4) sıçanların 28. gün ortalama idrar dansiteleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamış (MW U: 6.000, p= 1.000) ve Grup VIII' in 28. gün idrar dansitesinin Grup VII' den daha düşük bulunmasının rastlantısal bir sonuç olduğu düşünülmüştür. Sıçan sayısının yetersizliği bu istatistiksel değerlendirmenin güvenilirliğini azaltmaktadır.

Sistit grubunun (Grup VI ve VIII) ilk hafta DDAVP uygulandığı sürece idrar volüm ve dansite sonuçları arasında birinci gün negatif yönde, güçlü ve anlamlı bir korelasyon izlenmesi ( $\rho = - 0.735$ ,  $p=0.003$ ); 3 ve 7. günlerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yine negatif korelasyon izlenmesi (sırasıyla  $\rho = - 0.129$ ,  $p=0.659$ ,  $\rho = - 0.046$ ,  $p=0.881$ ) DDAVP' nin idrar volümünü azaltırken, idrar dansitesini artırıcı bir etki yapmasına bağlı bir bulgu olarak değerlendirildi. Beşinci gün pozitif korelasyon bulunması, 3 ve 7. günlerde korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmayışının 14 sıçandan oluşan bu grupta 4 sıçanda ascendan piyelonefrit gelişmiş olması ile açıklanabileceği düşünüldü.

Sistit gruplarından DDAVP uygulanan (Grup VI ve VIII) ve SF uygulanan (Grup V ve VII) grupların her ikisinde de dörder sıçanda ascendan piyelonefrit gelişmiş olması DDAVP uygulamasının ascendan piyelonefrit gelişmesini etkilemediğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak sistit gruplarının ilk hafta antidiüretik hormon analogu uygulaması süresince SF uygulananlara göre, 24 saatlik idrar volümleri azalmış; DDAVP uygulaması 7. günde kesildikten sonra ise gruplar arasında farklılık izlenmemiştir. Bu bulgular sıçanlarda oluşturulan sistit modellerinde DDAVP uygulamasının, böbrek

distal ve toplayıcı tübülleri üzerindeki antidiüretik etkisinin beklenen sonucu olarak değerlendirilmiştir. Günler arasındaki değişimler, sıçanların bireysel farklılıkları ve tabloya piyelonefrit eklenmesindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

Geriye dönüp bakıldığında DDAVP uygulaması 8-12 saat süreyle idrar oluşumunu azaltıcı etki gösterdiğinden, tek doz DDAVP uygulandığında 24 saatlik idrar volümlerinin  l lmesinin ilaç etkisini değerlendirmede efektif bir ölçüm olamayacağı, antidiüretik etkiyi değerlendirmede 12 saat aralarla idrar volümlerinin ölçülmesi ve sıçanların tartılmasının sonuçları değerlendirmede daha fazla yarar sağlayabileceği d ş n lm şt r. Ancak DDAVP' nin 8-12 saat süren antidiüretik etkisi sonlandığında, günün geriye kalan saatlerinde böbreklerin kompanzatuvar etki ile idrar volümünü artırıp artırmadıkları sorusuna cevap arandığında literatürde buna ilişkin bir bilgi bulunmamıştır. Her ne kadar bazı çocuklarda geceleri ADH' nin yetersiz salınımına bağlı olarak NE geliştiği düşünülse de; klinikte DDAVP uygulanan çocuklarda gündüzleri idrar volümlerinde artış görülmemektedir. Ayrıca 12 saat aralarla tartı ölçümleri yapıldığı takdirde aradaki farkın hassasiyeti düşük olacağından ve ilaç etkisini değerlendirmede bu y temin yeterince duyarlı olmayacağı d ş n lm şt r. Sonuçta sıçanların günlük idrar volüm ölçümlerinin yapılmış olması doğru bir yaklaşım, günlük vücut ağırlıklarının tartılmamış olması ise veri eksiki olarak değerlendirilmiştir.

Bu alışmada DDAVP' nin çocukluk ağı NE tedavisinde kullanımına benzer bir model oluşturulması amaçlandığından intermittan DDAVP uygulaması yapılmıştır. Uzun süreli ve devamlı desmopressin uygulamaları veya uygunsuz ADH salınımı tablosunda ise önce sıvı retansiyonu ve hiponatremi geliştiği, takiben vazopressin uygulamasına rağmen su atılımının arttığı ve bunun "*vasopressin escape*" fenomeni olarak adlandırıldığı bilinmektedir. Vazopressin' in antidiüretik etkisinden böbreğin kaçış fenomeni kritik homeostatik bir süreç olup, uzun süreli ve uygunsuz ADH etkisi varlığında böbrek toplayıcı tübüllerinde vazopressine bağlı su emiliminin tersi bir etki sağlamakta, oluşturulan idrar volümü artmakta ve osmolaritesi azalmaktadır. Bu fenomen ilk defa 1959' da tanımlanmış ve yıllar içinde bunu açıklamaya yönelik pek çok teori  ne sürülmüştür, örnekleri: 1- toplayıcı kanal hücrelerinin su geçirgenliğinde azalma, 2- kortikomeduller ozmotik gradientte zayıflama, 3- renal prostaglandin E2  retiminde artış, 4- renal hemodinamik değişiklikler, renal arter perfüzyon basıncının

artması sonucu basınç diürezisi gelişmesi gibi (104). Bu fenomenin böbrek toplayıcı tübüllerinde selektif olarak AQP 2 ekspresyonunun azalması ile ilişkili olduğunu düşündürür çalışmalar; AQP 2 ekspresyonunun düzenlenmesinde vazopressin bağımlı ve bağımsız mekanizmaların, hücre içi mekanizmaların (hücre içi siklik AMP' nin) rol aldığını düşündürür çalışmalar bulunmaktadır (104-106). Ayrıca yine bu fenomeni açıklamada vazopressin uygulamasının renal tübül hücrelerindeki V<sub>2</sub> reseptörlerinde "down regülasyon" yaptığı ve AVP bağlanmasını azalttığı (ligand bağımlı reseptör desensitizasyonu) da gösterilmiştir (104, 107). Sürekli DDAVP uygulaması varlığında "escape fenomeni" nedeniyle, antidiüretik etkiyi değerlendirmede idrar volümünün kullanılmasının, ilacın etkinliğini gösterdiğine dair bir bulgu önamayacağı düşünölmüştür.

## **5.2. GRUPLARIN İDRARDA LÖKOSİT ESTERAZ POZİTİFLİĞİ, BAKTERİ VARLIĞI VE İDRAR KÜLTÜRÜ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çalışma süresince sıçan gruplarının "dipstick" testi ile idrarda lökosit esteraz pozitifliği sonuçları bulgularda verilmiştir. Bu çalışmada idrarda lökosit esteraz pozitifliği inflamasyonun izlemdeki göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Piyelonefrit gruplarında çalışmanın bir ve üçüncü günlerinde sıçanların tümünde idrarda lökosit esteraz pozitif sonuçlanmış; başlangıç, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerde ise DDAVP veya SF uygulanan sıçanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sistit gruplarında başlangıç, 1, 3, 7, 21 ve 28. günlerde DDAVP veya SF uygulanan sıçanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamış; 5. gün SF uygulanan sistit grubunda ve 14. gün DDAVP uygulanan sistit grubunda idrarda lökosit esteraz pozitifliğinin daha yüksek bulunması rastlantısal bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmanın başlangıcında alınan orta akım idrarlarının mikroskopik değerlendirmesinde hiçbir sıçanın idrarında bakteri görülmemiş; Çalışma süresince de gerek SF veya DDAVP uygulanan piyelonefrit gruplarının, gerekse SF veya DDAVP uygulanan sistit gruplarının idrar mikroskopisinde bakteri varlığı sonuçları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmadaki tüm sıçanlardan, alınan orta akım idrarları ile idrar kültürleri yapılmıştır. Tüm sıçanların çalışmanın başlangıcında kontrol idrar kültürleri alınıp *E. coli* üremediği gösterilmiş; ardından böbrek veya mesanelerine bakteri solüsyonu

(*E. coli*) verilmiş ve bundan sonra yapılan idrar kültürlerinde *E. coli* üremeleri koloni sayımı ile değerlendirilmiştir. İdrar kültürlerindeki *E. coli* üremesi koloni sayımları, gruplar arası karşılaştırmada kullanılacağı için değerlendirmeye alınmıştır. Sıçanlarda kanıtlanmış İYE için mevcut bir bakteri koloni sayımı literatürde bulunmadığından ve tüm sıçanların başlangıçta etken patojen *E. coli*'nin üremediğini gösterir kontrol idrar kültürleri bulunduğundan, çalışma süresince alınan idrar kültürlerinde üreyen *E. coli*'nin tüm koloni sayımları anlamlı kabul edilmiştir. İdrar kültürlerinde gram pozitif bakteri üremeleri ise kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

Desmopressin uygulaması ile antidiüretik etki sonucu idrar volümü azalırken, idrarın üriner sistemi yıkayıcı etkisinin azalacağı ve İYE' nu olumsuz yönde etkileyebileceği düşünüldü. Ancak sıçanların idrar kültürlerinde günlere göre ortalama *E. coli* üremesi koloni sayımları gruplar arasında karşılaştırıldığında: DDAVP ve SF uygulanan piyelonefrit gruplarının gerek bir haftalık izleminde, gerekse dört haftalık izleminde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı; aynı şekilde DDAVP ve SF uygulanan sistit gruplarının gerek bir haftalık izleminde, gerekse dört haftalık izleminde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Sonuç olarak DDAVP uygulamasının idrar kültürlerindeki *E. coli* üreme sonuçlarını, koloni sayısını etkilemediği görüşüne varıldı.

Grupların *E. coli* üremesi koloni sayımları günlere göre kendi içlerinde linear olarak değerlendirildiğinde: DDAVP uygulanan sistit grubunda 7. gün 3. günden, 14 ve 21. günlerde 1 ve 3. günlerden anlamlı olarak daha düşük; SF uygulanan piyelonefrit grubunda 21 ve 28. günlerde 1 ve 5. günlerden anlamlı olarak daha düşük *E. coli* koloni sayımları olduğu görüldü. Bu bulgular izlemde İYE' nun gerilemesi ile ilişkilendirildi. Diğer linear değerlendirme sonuçları günler arasında farklılık göstermedi.

Sıçanlara uygulanan 2µg/doz DDAVP' nin yarattığı volüm ve dansite değişikliklerinin, piyelonefrit ve sistit gruplarındaki sıçanlarda, idrarda lökosit esteraz pozitifliğini, idrarda bakteri varlığını ve konsantrasyonunu, idrar kültürlerindeki *E. coli* üreme koloni sayımlarını etkilemediği görüldü. Serum fizyolojik uygulanan piyelonefrit grubunun 1 ve 3. gün, DDAVP uygulanan piyelonefrit grubunun 7. gün idrar volüm ve dansitelerinin idrar kültürlerinde *E. coli* koloni sayımları ile korelasyonu ise rastlantısal bir bulgu olarak değerlendirildi.

### **5.3. GRUPLARIN SERUM KREATİNİN VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:**

Sekiz sıçan grubunda 7. günde belirlenen en yüksek ve en düşük serum kreatinin değerleri 0.75 mg/dL ve 0.44 mg/dL; dört hafta izlenen dört sıçan grubunda 28. günde belirlenen en yüksek ve en düşük serum kreatinin değerleri 0.78 mg/dL ve 0.50 mg/dL bulundu. Literatürde sıçanlar için bildirilmiş normal serum kreatinin değerleri 0.4 – 1.4 mg/dL ve 0.2 – 0.8 mg/dL göz önüne alındığında, bu çalışmadaki tüm sıçanların 7. ve 28. gün serum kreatinin değerlerinin normal sınırlar içinde olduğu görüldü (108, 109).

Piyelonefrit grubu sıçanlarda böbrek dokusundaki inflamasyon, tübüler disfonksiyon sonucu idrarın konsantre edilme yetisinde kayıp olması ve bunun günlük idrar volümlerine yansması beklenen bir bulgudur (102). Ancak buna eşlik eden serum kreatinin artışı gözlenmemiştir. İdrar yolu enfeksiyonlarında önceden alta yatan bir böbrek hasarı bulunmadıkça ve piyelonefrit komplike olmadıkça serum kreatinin ve BUN değerlerinin normal sınırlarda olduğu; ancak ağır ve ileri derecede piyelonefritin geç bulgusu olarak, böbrekteki hastalık ilerlediğinde, glomeruler filtrasyon hızı ve renal kan akımı azaldığında serum kreatinin ve BUN düzeylerinde yükselme olduğu bilinmektedir (102, 110).

Olgularda serum kreatinin düzeyinin yükselmemesinin nedeni primer patolojinin tübüllerde sınırlı kalması ve glomeruler yapının korunması ile açıklanabilir. Ancak çalışmada bunu değerlendirmek üzere renal histopatoloji değerlendirilmemişti. İdrar yolu enfeksiyonu varlığında DDAVP uygulanan gruplarda 7. ve 28. gün serum kreatinin düzeylerinde patolojik bir yükselme saptanmaması, DDAVP uygulamasının böbrek fonksiyonlarını bozmadığına dair önemli bir bulgu olarak değerlendirildi.

### **5.4. GRUPLARIN HİSTOPATOLOJİK BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çalışmadaki sıçanların hiçbirinin mMT boyalı mesane dokusu kesitlerinde fibrozis görülmedi. Böbrek inflamasyon, böbrek fibrozis ve mesane inflamasyon skorları gruplar arasında karşılaştırıldığında: gerek bir haftalık, gerekse dört haftalık piyelonefrit gruplarının histopatolojik skorları DDAVP ve SF uygulanan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Benzer şekilde gerek bir haftalık, gerekse dört haftalık sistit gruplarının histopatolojik skorları DDAVP ve SF uygulanan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Bu veriler doğrultusunda, piyelonefrit veya sistit

varlığında 2 µg sabit dozda DDAVP uygulamasının doku düzeyinde histopatolojik bulguları etkilemediği sonucuna varıldı.

Çalışma planlanırken İYE varlığında uzun süreli izlemde böbrekte piyelonefrite bağlı gelişebilecek skar, fibrozis dokusunun değerlendirilmesi amaçlanmıştı. Bu nedenle dört hafta süreyle izlenen gruplar oluşturulmuştu. Ancak DDAVP uygulanan bir haftalık ve dört haftalık sistit grupları arasında, bir haftalık ve dört haftalık piyelonefrit grupları arasında histopatolojik skorlar anlamlı farklılık göstermedi. Benzer şekilde SF uygulanan bir ve dört haftalık sistit grupları arasında, bir ve dört haftalık piyelonefrit grupları arasında histopatolojik skorlar anlamlı farklılık göstermedi. Fibrozis skorlarının bir ve dört haftalık gruplar arasında farklı bulunmamasının, bu çalışmada skar, fibrozis dokusunun değerlendirilmesi amaçlanarak belirlenen, 4 haftalık sürenin yetersizliği ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Belki bu süre 4 haftadan daha uzun belirlense idi, böbrek fibrozis skorları kısa ve uzun süre izlenen gruplar arasında farklı bulunabilirdi.

Çalışmada İYE modellerinin oluşturulmasında taşıdığı P-pili sayesinde üriner sistemde tımanma özelliği gösteren *E. coli* (ATCC 25922) suşunun kullanılmasının beklenen sonucu olarak (93), sistit grubu sıçanların bazılarında ascendan piyelonefrit bulguları saptandı. Üretral sonda kullanılarak mesanelerine bakteri solüsyonu verilen sistit gruplarında: Grup V' de 2, 6, 7 numaralı; Grup VI' da 3 numaralı; Grup VII' de 1 numaralı; Grup VIII' de 2, 4, 5 numaralı sıçanların histopatolojik incelemelerde böbrek dokularında piyelonefrit ile uyumlu bulgular izlendi. Desmopressin uygulanan (Grup VI ve VIII) ve SF uygulanan (Grup V ve VII) sistit gruplarının her ikisinde de dörder sıçanda piyelonefrit gelişmiş olması, sistit varlığında DDAVP uygulamasının ascendan piyelonefrit gelişmesini etkilemediğini düşündürmüştür.

Serum fizyolojik uygulanan bir haftalık piyelonefrit (Grup I ) ve sistit (Grup V) gruplarının histopatolojik skorları karşılaştırıldığında, Grup V' de 3 sıçanda ascendan piyelonefrit saptanmış olsa da piyelonefrit grubunda (Grup I ) böbrek inflamasyon ve fibrozis skorları anlamlı olarak daha yüksek, mesane inflamasyon skoru ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulundu. Serum fizyolojik uygulanan dört haftalık piyelonefrit (Grup III) ve sistit (Grup VII) grupları karşılaştırıldığında böbrek inflamasyon, fibrozis ve mesane inflamasyon skorları piyelonefrit grubunda daha yüksek bulundu. Desmopressin uygulanan gerek bir haftalık piyelonefrit (Grup II) ve sistit (Grup VI) grupları, gerekse dört haftalık piyelonefrit (Grup IV) ve sistit (Grup VIII) grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında böbrek inflamasyon, böbrek

fibrozis ve mesane inflamasyon skorları piyelonefrit gruplarında, sistit gruplarından daha yüksek bulundu. Sistit gruplarında ascendan piyelonefrit gelişen sıçanlar bulunsa da SF veya DDAVP uygulanan piyelonefrit gruplarında böbrek inflamasyon ve fibrozis skorlarının sistit gruplarından yüksek bulunması beklenen bir bulgu idi. Çalışmada İYE modellerinin oluşturulmasında kullanılan P-pilili *E. coli* (ATCC 25922) suşunun sistit modellerinde ascendan piyelonefrit yapabildiği gibi, piyelonefrit modellerinde de üriner sistemde böbreklerden aşağıya doğru ilerlerken sistit yapabildiği görüldü.

Piyelonefrit ve sistit gruplarının histopatolojik skorlarının, idrar volüm, idrar kültürlerinde *E. coli* üreme koloni sayımları ve serum kreatinin değerleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde hiçbir grupta anlamlı korelasyon saptanmadı. Bunun sonucunda DDAVP uygulamasının İYE varlığında biyokimyasal parametreleri etkilemediği görüşüne varıldı. Sıçanların feda edildikleri dönemde histopatolojik bulgular ve idrarda lökosit esteraz pozitifliği arasında korelasyon bulunmamasının, doku iyileşmesi ve fibrotik doku hakimiyeti ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Sıçanların aralıklı biyopsileri olmadığından ara dönemlerde bakılan lökosit esteraz pozitifliği ile histopatolojik skorlar karşılaştırılmadı.

Çalışma sırasında ölen sıçanlara otopsi yapılmamış olduğundan ölüm nedenleri belirlenemedi ve bu bir veri eksikliği olarak değerlendirildi.

Çalışmada sıçanlarda İYE (piyelonefrit veya sistit) modelleri oluşturulduktan sonra DDAVP uygulanarak, ilacın İYE süreci ve prognozu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Eğer bu ön çalışmada DDAVP' nin sıçanlardaki piyelonefrit ve sistit modellerinde İYE süreci üzerinde etkileri saptansa idi; bundan sonraki bir çalışmada enfeksiyonsuz zeminde önce sıçanlara DDAVP verilmeye başlanıp, antidiüretik etki sağlandıktan sonra mesaneye bakteri solüsyonu verilerek İYE modelleri oluşturulup, DDAVP kullanımının üriner sistemde bakterinin tutunması ve enfeksiyon oluşması üzerine kolaylaştırıcı etki yaratıp yaratmadığı araştırılabilir. Ancak yapılan bu ön çalışmada, DDAVP' nin mevcut piyelonefrit ve sistit zeminde biyokimyasal veriler, idrar kültürlerinde bakteri üremesi ve koloni sayımları, histopatolojik bulgular üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmesi, tanımlanan alternatif çalışmaya olan ihtiyacı ortadan kaldırmıştır.

## 6. SONUÇLAR :

### 1. Deneyin literatür ile uyumlu olduğunu belirleyen sonuçlar:

- Antidiüretik hormon analogu (DDAVP) uygulanan piyelonefrit gruplarının 24 saatlik idrar volümleri, SF uygulananlar ile karşılaştırıldığında hem ilk hafta izlemi süresince, hem de 7. günde DDAVP uygulaması kesildikten sonra farklılık göstermemiştir. İdrar volümlerinde 14. günde izlenen farklılık rastlantısal bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.
- Antidiüretik hormon analogu (DDAVP) uygulanan sistit gruplarının 24 saatlik ortalama idrar volümleri SF uygulananlara göre ilk hafta izlemi süresince düşük bulunmuş; DDAVP uygulaması 7. günde kesildikten sonra ise farklılık göstermemiştir.
- Her ikisine de DDAVP uygulanmış piyelonefrit ve sistit grupları karşılaştırıldığında 24 saatlik idrar volümleri ilk hafta izlemde sistit grubunda piyelonefrit grubundan düşük bulunmuş; DDAVP uygulaması 7. günde kesildikten sonra ise gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

Sıçanlarda oluşturulan sistit modellerinde DDAVP uygulamasının böbrek distal ve toplayıcı tübülleri üzerindeki antidiüretik etkisinin beklenen sonucu olarak DDAVP verildiği sürece 24 saatlik idrar volümleri azalmış; DDAVP uygulaması 7. günde kesildikten sonra ise farklılık izlenmemiştir. Günler arasındaki değişimlerin, sıçanların bireysel farklılıkları ve tabloya piyelonefrit eklenmesindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Sıçanlarda oluşturulan piyelonefrit modellerinde ilk hafta DDAVP uygulandığı sürece DDAVP etkisinin görülmemesi piyelonefrite bağlı intrensek böbrek hasarı, tübüler disfonksiyon ve DDAVP' e hedef organ duyarsızlığı sonucunda idrarın konsantre edilme yeteneğinde kayıp gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir.

- Sıçanlarda deneysel İYE modellerinin oluşturulmasında kullanılan P – pilili *Escherichia coli* (ATCC 25922) suşunun sistit modellerinde aşağıdan yukarıya doğru tırmanarak ascendan piyelonefrit yapabildiği gibi, piyelonefrit modellerinde de üriner sistemde böbreklerden aşağıya doğru ilerlerken sistit yapabildiği görülmüştür.



**2. Deneyin literatür ile uyumsuz sonuçları:**

- Sıçan grupların idrar dansite sonuçları çelişkili ve literatür ile uyumsuz bulunmuş. Bu da çalışmada sıçanların idrar dansitelerinin değerlendirilmesinde kullanılan "dipstick" testinin yeterince hassas bir yöntem olmadığını düşündürmüştür.

**3. Deney ile elde edilen, literatürde bulunmayan yeni sonuçlar:**

- Sıçanlarda oluşturulan deneysel piyelonefrit ve sistit modellerinde ADH analogu (2 µg/doz DDAVP) uygulaması, SF uygulaması ile karşılaştırıldığında çalışma süresince:
  - "dipstick" testi ile idrarda lökosit esteraz pozitifliği sonuçlarını etkilememiş.
  - direk mikroskopide idrarda bakteri görülmesini etkilememiş.
  - idrar kültürlerinde *E. coli* üreme koloni sayımlarını etkilememiştir.
- Antidiüretik hormon analogu (DDAVP) uygulanan piyelonefrit ve sistit grubu sıçanların gerek ilk haftanın sonunda , gerekse dört haftanın sonunda bakılan serum kreatinin değerleri normal sınırlarda bulunmuş ve sıçanlarda İYE varlığında antidiüretik dozda (2 µg/doz) DDAVP uygulamasının, serum kreatinin düzeyini yükseltecek kadar böbrek fonksiyon bozukluğu yaratmadığı sonucuna varılmıştır.
- Antidiüretik hormon analogu (DDAVP) uygulaması, SF uygulaması ile karşılaştırıldığında gerek ilk haftanın sonunda , gerekse dört haftanın sonunda feda edilen piyelonefrit ve sistit grubu sıçanlarda böbrek inflamasyon ve fibrozis skorları, mesane inflamasyon skorları arasında farklılık yaratmamıştır. Çalışmadaki hiçbir sıçanda mesane dokusunda fibrozis izlenmemiştir.
- Piyelonefrit veya sistit gruplarının hiçbirinde histopatolojik skorların idrar volüm, idrarda lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültürlerinde *E. coli* üremesi koloni sayımları, serum kreatinin değerleri ile anlamlı korelasyon göstermediği saptanmıştır.

- Sistit gruplarından DDAVP uygulanan ve SF uygulanan grupların her ikisinde de dörder sıçanda ascendan piyelonefrit gelişmiş olması DDAVP uygulamasının ascendan piyelonefrit gelişmesini etkilemediğini düşündürmüştür.



**7. KAYNAKLAR:**

- 1- Elder JS. Voiding dysfunction: Nocturnal enuresis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 16<sup>th</sup> ed. Pennsylvania, The W.B. Saunders Company; 2000. p. 1642-1643.
- 2- Rushton HG. Wetting and functional voiding disorders. Urol Clin North Am 1995; 22 (1):75-93.
- 3- Jalkut MW, Lerman SE, Churchill BM. Enuresis. Ped Clin North Am 2001; 48(6): 1461-1488.
- 4- Lawless MR, McElderry DH. Nocturnal Enuresis: Current Concepts. Pediatr Rev 2001; 22(12): 399-406.
- 5- Koff SA. Enuresis. In: Walsh P, Retik A Jr, editors. Campbell's Urology. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, The W.B. Saunders Company; 1998. p. 2055-2068.
- 6- Schmitt BD. Nocturnal enuresis. Pediatr Rev 1997; 18(6): 183-191.
- 7- Rhuston HG. Nocturnal enuresis: Epidemiology, evaluation, and currently available treatment options. J Pediatr 1989; 114(4): 691-696.
- 8- Wan J, Greenfield S. Enuresis and common voiding abnormalities. Ped Clin North Am 1997; 44(5): 1117-1131.
- 9- McLorie GA, Husmann DA. Incontinence and enuresis. Ped Clin North Am 1987; 34(5): 1159-1174.
- 10- Glazener CMA, Evans JHC. Desmopressin for nocturnal enuresis in children Cochrane Database Syst Rev 2002; (3): CD002112.
- 11- Kayaalp SO: Hipotalamus ve hipofiz hormonları: Arka hipofiz hormonları. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi farmakoloji Kitabı içinde Ed: SO. Kayaalp, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti, 9. baskı, Sıhhiye, Ankara 2000; 1446-1456.
- 12- Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin. Ann Int Med 1985; 103: 228-239.
- 13- Kavukçu S, Türkmen M. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında patogenez, tanı ve profilaksi. Galenos Nisan 1998; 24-31.
- 14- Düzova A, Saatçi Ü. İdrar yolu enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi 1999; 20(3):329-345.
- 15- Roberts JA. Factors predisposing to urinary tract infections in children. Pediatr Nephrol 1996; 10: 517-522.

- 16- Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, editors. *Pediatric Nephrology*. 4<sup>th</sup> ed. Baltimore: The Lipincott Williams & Wilkins; 1999.p.835-850.
- 17- Elder JS. Urinary tract infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16<sup>th</sup> ed. Pennsylvania, The W.B. Saunders Company; 2000. p. 1621-1625.
- 18- Shortliffe LMD. Urinary tract infections in infants and children. In: Walsh P, Retik A Jr, editors. *Campbell's Urology*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, The W.B. Saunders Company; 1998. p. 1681-1707.
- 19- Chon CH, Lai FC, Shotliffe LMD. Pediatric urinary tract infections. *Ped Clin North Am* 2001; 48(6): 1441-1459.
- 20- Santen SA, Altieri MF. Pediatric urinary tract infection. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19(3): 675-690.
- 21- Shaw KN, Gorelick MH. Urinary tract infection in the pediatric patient. *Ped Clin North Am* 1999; 46(6): 1111-1124.
- 22- Johnson CE. New advances in childhood urinary tract infections. *Ped Rev* 1999; 20(10): 335-343.
- 23- Rushton HG. Urinary tract infections in children. *Ped Clin North Am* 1997; 44(5): 1133-1169.
- 24- Karinski KM. Urinary tract infections. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, editors. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 10<sup>th</sup> ed. Missouri: Mosby-Year Book; 1998. p. 605-619.
- 25- Kunin CM. Role of the host defense. In: Kunin CM, editors. *Detection, prevention and management of urinary tract infections*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987. p. 299-323.
- 26- Güneş D, Kavukçu S. İdrar yolları epiteli, renal tübül epiteli kadar yetenekli midir ? *Türk Nefroloji Diyaliz Transplantasyon Dergisi* 2002; 11(2): 74-79.
- 27- Lewis SA. Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F867-F874.
- 28- Hurst RE, Zebrowski R. Identification of proteoglycans present at high density on bovine and human bladder luminal surface. *J Urol* 1994; 152: 1641-1644.
- 29- Parsons CL, Boychuk D, Jones S. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *J Urol* 1990; 143: 139-142.

- 30- Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. Urinary system. In: Junquera LC; Carneiro J, Kelley RO, editors. *Basic Histology*. 6<sup>th</sup> ed. San Mateo, CA: Appleton & Lange; 1989. p.368-389.
- 31- Snell RS. The Pelvis: Part II. The pelvic cavity. In: Snell RS, editor. *Clinical anatomy for medical students*. 4<sup>th</sup> ed. United States of America: The Little, Brown and Company; 1992. p. 341-381.
- 32- Ganong WF. Formation & excretion of urine: Renal function & micturition. In Ganong WF, editor. *Review of Medical Physiology*. 20<sup>th</sup> ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies; 2001. p. 675-703.
- 33- Atala A, Bauer SB. Bladder dysfunction. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, editors. *Pediatric Nephrology*. 4<sup>th</sup> ed. Baltimore: The Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 913.
- 34- Von Gontard A, Manuer-Mucke K, Plücker J, Berner W, Lehmkuhl G. Clinical behavioral problems in day- and night- wetting children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 662-667.
- 35- Von Gontard A, Schaumburg H, Hollmann E, et al. The genetics of enuresis: a review. *J Urol* 2001; 166: 2438-2443.
- 36- Hjalms K. Nocturnal enuresis: basic facts and new horizons. *Eur Urol* 1998; 33(suppl 3): 53-57.
- 37- Robertson GL. Antidiuretic hormone, normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(3):671-694.
- 38- Robertson GL. Disorders of water metabolism. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4<sup>th</sup> ed. Iowa, USA; Iowa State University Press, Blackwell Science Company; 2001. p. 193-221.
- 39- Berl T, Schrier RW. Disorders of water metabolism. In: Schrier RW, editor. *Renal and Electrolyte disorders*. 4<sup>th</sup> ed. The United States of America: The Little, Brown and Company; 1992. p. 1-87.
- 40- Ganong WF. Central regulation of visceral function. In: Ganong WF, editor. *Review of Medical Physiology*. 20<sup>th</sup> ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division
- 41- Schafer JA. Regulation of body fluid osmolality. In Johnson LR, editor. *Essential Medical Physiology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1998. p. 367-381.

- 42- Rose BD. Effect of hormone on renal function: Antidiuretic hormone and water balance. In: Rose BD, editor. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 3<sup>rd</sup> ed. The United States of America:1989. p. 157-166.
- 43- Schalatter E, Sands JM. Editorial: Diuretic and antidiuretic hormones. *Cardiovascular Research*. 2001; 51: 371.
- 44- Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor mediated effects. *Cardiovascular Research* 2001; 51: 372-390.
- 45- Sticker EM, Sved AF. Controls of vasopressin secretion and thirst: similarities and dissimilarities in signals. *Physiology & Behavior* 2002; 77: 731-736.
- 46- Wong LL, Verbalis JG. Systemic diseases associated with disorders of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:121-140.
- 47- Bichet DG. Vasopressin receptors in health and disease. *Kidney Int* 1996; 49:1706-1711.
- 48- Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002; 82(1):205-244.
- 49- Soylu A, Kavukçu S. Böbrek su kanalları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2000; 1: 4-7.
- 50- Hays RM. Cellular and molecular events in the action of antidiuretic hormone. *Kidney Int* 1996; 49:1700-1705.
- 51- Knepper MA, Wade JB, Terris J, et al. Renal aquaporins. *Kidney Int* 1996; 49:1712-1717.
- 52- Nielsen S, Marples D, Frokiaer J, et al. The aquaporin family of water channels in kidney: An update on physiology and pathophysiology of aquaporin-2. *Kidney Int* 1996; 49: 1718-1723.
- 53- Deen PMT, Verdijk MAJ, Knoers NVAM, et al. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264:92-95.
- 54- Deen PMT, Dahl N, Caplan MJ. The aquaporin water channel in autosomal dominant primary nocturnal enuresis. *J Urol* 2002; 167:1447-1450.
- 55- Davis I, MacRae Dell K. Editorial: Are aquaporin water channels the "holy grail" of primary nocturnal enuresis? *J Urol* 2002; 167: 1451-1452.
- 56- Norggard JP, Pederson EB, Djurhuss JC. Diurnal antidiuretic hormone levels in enuretics. (abstract) *J Urol* 1985; 134:1029-1031.

- 57- Ritting S, Knudsen UB, Norgaard JP, et al. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. (abstract) *Am J Physiol* 1989; 256: 664-671.
- 58- Steffens J, Netzer M, Işenberg E, et al. Vasopressin deficiency in primary nocturnal enuresis: Results of a controlled prospective study. *Eur Urol* 1993; 24: 366-370.
- 59- Aikawa T, Kasahara T, Uchiyama M. The arginine-vasopressin secretion profile of children with primary nocturnal enuresis. *Eur Urol* 1998; 33(suppl 3): 41-44.
- 60- Eggert P, Müller-Schlüter K, Müller D. Regulation of arginine vasopressin in enuretic children under fluid restriction. *Pediatrics* 1999; 103(2): 452-455.
- 61- Butler R, Stenberg A. Treatment of childhood nocturnal enuresis: an examination of clinically relevant principles. *BJU Int* 2001; 88: 563-571.
- 62- Etele-Hainz A, Artens E, Marberger M. Therapy concept in enuretic children. *Eur Urol* 1998; 33(suppl): 49-52.
- 63- Janknegt RA, Zweers HM, Delaere KP, et al. Oral desmopressin as a new treatment modality for primary nocturnal enuresis in adolescents and adults: a double-blind, randomized, multicentr study. Dutch Enuresis Study Group. *J Urol* 1997; 157(2): 513-517.
- 64- Norgaard JP, Jonler M, Ritting S, Djurhuus JC. A pharmacodynamic study of desmopressin in patients with nocturnal enuresis. *J Urol* 1995; 153(6): 1984-1986.
- 65- Schulman SL, Stokes A, Salzman PM. The efficacy and safety of oral desmopressin in children with primary nocturnal enuresis. *J Urol* 2001; 166: 2427-2431.
- 66- Djurhuus JC, Ritting S. Current trends, diagnosis, and treatment of enuresis. *Eur Urol* 1998; 33(suppl 3): 30-33.
- 67- Rushton HG, Belman AB, Zaontz MR, et al. The influence of small functional bladder capacity and other predictors on the response to desmopressin in the management of monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 1996; 156(2 Pt 2): 651-655.
- 68- Krause S, Hellström AL, Hanson E, et al. Treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis with desmopressin: predictive factors. *BJU Int* 2001; 88: 572-576.
- 69- Schaumburg HL, Ritting S, Djurhuus JC. No relationship between family history of enuresis and response to desmopressin. *J Urol* 2001; 166: 2435-2437.

- 70- van Kerrebroeck PEV. Experience with the long term use of desmopressin for nocturnal enuresis in children and adolescents. *BJU Int* 2002; 89: 420-425.
- 71- Saatçi Ü. İdrar yolu enfeksiyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1994; 34(4): 461-479.
- 72- Şirin A, Emre S, Alpay A et al. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 549-552.
- 73- Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, et al. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994; 124: 513-519.
- 74- American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection: Practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: 843-852 (Errata, *Pediatrics* 1999, 103: 1052, 1999, 104: 118, 2000, 105: 141).
- 75- Hoberman A, Han-Pu C, Keller DM, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123: 17-23.
- 76- Hellstrom AL, Hanson E, Hanson S et al. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991; 66: 232-234.
- 77- Kavukçu S. Recurrent urinary tract infection. In First Annual Aegean Pediatric Nephrology Seminars 16-17 May, 1995, Izmir, Turkey.
- 78- Park JC, Buono D, Smith DK, et al. Urinary tract infections in women with or at risk for Human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187 (3): 581-588.
- 79- Jantausch BA, Criss VR, O'Donnell R, et al. Association of Lewis blood group phenotypes with urinary tract infection in children. *J Pediatr* 1994;124: 863-868.
- 80- Kavukçu S, Soylu A, Türkmen M, Sarioğlu S, Büyükgebiz B, Güre A. The role of vitamin A on preventing renal scarring due to experimental pyelonephritis in rats. *British Journal of Urology* 1999; 83(9): 1055-1059.
- 81- Kavukçu S, Türkmen M, Sevinç N, Soylu A, Derebek E, Büyükgebiz B. Serum vitamin A and  $\beta$ -carotene concentrations and renal scarring in urinary tract infections. *Arch Dis Child* 1998; 78: 271-272.
- 82- Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104: 79-86.



- 83- Soylü A, Şalındağ T, Türkmen M, Çakir N, Kavukçu S. Evaluation of the resistance induction in enteric flora in children caused by oral ampicillin plus sulbactam. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997; 39:833-835.
- 84- Lettgen B, Troster K. Prophylaxis of recurrent urinary tract infections in children. Results of an open, controlled and randomized study about the efficacy and tolerance of cefixime compared to nitrofurantoin. (abstract) *Klin Padiatr* 2002; 214(6): 353-358.
- 85- Pomeranz A, El-Khayam A, Korzets Z, et al. A bioassay evaluation of the urinary antibacterial efficacy of low dose prophylactic antibiotics in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000;164(3 Pt 2):1070-3.
- 86- Seracini D, Materassi M, Danti A. Non-comparative open study of the efficacy and tolerance of cefaclor in the prevention of urinary tract infections in children. (Abstract) *Pediatr Med Chir.* 1996;18(4):383-5.
- 87- Hellerstein S, Nickell E. Prophylactic antibiotics in children at risk for urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(7):506-10. Epub 2002 Jun 15.
- 88- Kraus SJ. Genitourinary imaging in children. *Ped Clin North Am* 2001; 48(6): 1381-1392.
- 89- Shalaby-Rana E, Lowe LH, Blask AN, Majd M. Imaging in pediatric urology. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1065-1088.
- 90- Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Eng J Med* 2003; 348(3): 195-202.
- 91- Stapleton FB. Editorials: Imaging Studies for childhood urinary tract infections. *N Eng J Med* 2003; 348(3): 251-252.
- 92- White WJ, Field KJ: Anesthesia and surgery of laboratory animals. *Vet Clin N Am* 1987;17: 989-1017.
- 93- Baskin H., Doğan Y., Bahar I. H., Yuluğ N. Effect of subminimal inhibitory concentrations of three fluoroquinolones on adherence of uropathogenic strains of *Escherichia coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; 19: 79–82.
- 94- Huang A, Palmer LS, Hom D. Ibuprofen combined with antibiotics suppresses renal scarring due to ascending. *J Urol* 1999;162(4):1396-8
- 95- Elalouf JM, Sari DC, Roinel N, de Rouffignac C. Desensitization of rat renal thick ascending limb cells to vasopressin. (abstract) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988 Apr; 85(7): 2407-11.

- 96- Dublineau I, Pradelles P, de Rouffignac C, Elalouf JM. Desensitization to vasopressin action in the rat kidney medulla: studies on isolated nephron segments. (abstract) *Ren Physiol Biochem*. 1992 Mar-Apr;15(2):57-65.
- 97- Ecelbarger CA, Kim G-H, Terris J, et al. Vasopressin-mediated regulation of epithelial sodium channel abundance in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279(1): F46-F53.
- 98- Desmopressin acetate injection – Ferring pharmaceuticals, Territown, NY 1996 (electronic version) Micromedex Health Care Serves Product information – DDAVP
- 99- Jacobs & Demott Laboratory test handbook with key word index. 5th edition. ISBN: L-930598-42-4
- 100- Saban MR, Saban R, Hammond TG, et al. LPS-sensory peptide communication in experimental cystitis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282(2): F202-10.
- 101- Sökmen S, Lebe B, Sarıoğlu S, Füzün M, Terzi C, Küpelioğlu A, Ellidokuz H. Prognostic value of CD44 expression in colorectal carcinomas. *Anticancer Res*. 2001 Nov-Dec; 21(6A): 4121-6.
- 102- Kunin CM. Diagnostic methods. In: Kunin CM, editor. *Detection, prevention and management of urinary tract infections*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987. p.195-244.
- 103- Abyholm G, Moon E. Intranasal DDAVP-test in the study of renal concentrating capacity in children with recurrent urinary tract infections. (abstract) *Eur J Pediatr*. 1979 Mar 1;130(3):149-54.
- 104- Verbalis JG. Escape from antidiuresis: a good story. *Kidney Int* 2001; 60: 1608-1610.
- 105- Ecelbarger CA, Nielsen S, Olson BR et al. Role of renal aquaporins in escape from vasopressin – induced antidiuresis in rats. *J Clin Invest* 1997; 99 (8): 1852-1863.
- 106- Ecelbarger CA, Chou C-L, Lee AJ et al. Escape from vasopressin – induced antidiuresis: Role of vasopressin resistance of the collecting duct. *Am J Physiol* 1998; 274 (Renal Physiol 43): F1161–F1166.
- 107- Tian Y, Sandberg K, Murase T et al. Vasopressin V<sub>2</sub> receptor binding is down regulated during renal escape from vasopressin induced antidiuresis. *Endocrinology* 2000; 141: 307 – 314.

- 108- Sharp PE, LaRegina MC. Important biological features. In: Suckow MA, editor. The laboratory rat (The laboratory animal pocket reference series). USA: CRC Press LLC; 1998. p. 16.
- 109- Harkness JE, Wagner JE. Biology and husbandry; the rat. In: Harkness JE, Wagner JE, editors. The biology and medicine of rabbits and rodents. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 45-46.
- 110- Roberts JA. Management of pyelonephritis and upper urinary tract infections. Urol Clin North Am 1999; 26(4): 753-763.



Sayı : 7  
Tarih : 12/07/2002  
Toplantı No : 02/1403  
Toplantı Tarihi : 09 Temmuz 2002

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Elemanlarından Dr. Dilek GÜNEŞ'in sorumlu olduğu "Desmopressin'in İdrar Yolu İnfeksiyonlarında Etkisi Nedir" isimli projesi görüşülmüştür. Çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca görülmemiştir. Bilgilerinize arz ederim.

Doç. Dr. Atay ATABEY  
Deney Hayvanı Araştırmaları  
Etik Kurulu Başkanı