

# Üriner Sistem İnfeksiyonu Patogeneğinde Konakçı Savunma Mekanizmalarının Rolü

Ferda Tunçkanat

## Giriş

Üriner sistem infeksiyonunun (ÜSİ) ortaya çıkışında, infekte eden mikroorganizmanın virülansı ve inokulum miktarı kadar, konakçı savunma mekanizmaları da önemli rol oynamaktadır. Üriner sistemde mevcut olan antibakteriyel savunma mekanizmaları, infeksiyon patogenezinde önemli belirleyici faktörleri oluşturmaktadır.

Üriner sistemde yer alan başlıca antibakteriyel savunma mekanizmaları şunlardır:

1. İdrarın antibakteriyel özellikleri
2. Antibakteriyel antiaderans mekanizmalar
3. Fagositik hücreler/inflamatuvar yanıt
4. Üriner sistem mukozasının antibakteriyel özellikleri
5. İmmün mekanizmalar

## İdrarın Antibakteriyel Özellikleri

İdrar, anaerob bakteriler, kapnofil bakteriler gibi nazlı bakteriler dışında kalan mikroorganizmaların üremesi için uygun bir ortam oluşturmaktadır (1,2). Çünkü hem idrarın kimyasal bileşimi buna uygundur; hem de idrardaki hücresel ve humoral savunma mekanizmaları ile kompleman sistemi yetersizdir. Ayrıca idrarın genellikle plazmaya göre hiperozmolar oluşu, lökosit fagositozunu inhibe etmektedir (3). Ancak tüm bunlara rağmen, normal kişilerin idrarı, özellikle de inokulum miktarının az olduğu durumlarda bakteriler üzerinde inhibe edici, hatta öldürücü etki yapabilmektedir (2,4). İdrarda bulunan başlıca inhibitör faktörler yüksek ozmolalite, üre konsantrasyonu, organik asid konsantrasyonu ve pH olarak sıralanabilir. Bunlar içerisinde en önemlisinin üre konsantrasyonu olduğu ortaya konmuştur (2,4). Konsantre idrarın antibakteriyel etkisi önemli ölçüde yüksek üre içeriğine bağlıdır. İdrardaki organik asid konsantrasyonunun yüksek olması da bakteri üremesini inhibe eden bir diğer faktördür (2,4). Keza yüksek ozmolalite, özellikle de düşük pH ile birlikteyse bakteri üremesi üzerinde inhibe edici etki yapmaktadır. İdrar pH'sı 5 civarında olduğu zaman, normalde idrarda bulunan zayıf organik asitler, antibakteriyel etkiye sahip iyonize olmamış şekle dönüşerek bakteri üremesini inhibe etmektedirler.

Belirli klinik koşullarda ya da tedavi sırasında idrarın kimyasal kompozisyonunun değişmesi, idrarın bakteri üremesi üzerindeki etkisini değiştirmektedir. Örneğin diyabetik hastaların idrarında glikoz bulunması, *Escherichia coli* (5), *Candida albicans* (6) gibi üropatojenlerin üremesi için uygun bir ortam hazırlamaktadır. Bu durum diyabetik hastalarda ÜSİ'nin sıklığını ve önemini açıklayabilir. Benzer şekilde kadınların idrarı, ozmolalite ve pH açısından, erkeklerin idrarına göre *E. coli* üremesi için çok daha uygun bir ortam oluşturmaktadır. Hamile kadınların idrarı ise gebeliğin her döneminde pH açısından *E. coli* üremesine çok uygundur.

Erkeklerin prostatik masaj sonrası alınan idrar örneklerinin bakteri üremesi açısından daha inhibitör etkiye sahip olması, prostatik salgının antibakteriyel maddeler içerdiğini düşündürmüştür (7,8). Fair ve arkadaşları (8) bir diğer faktörün çinko tuz-

ları olabileceğini öne sürmüşlerdir. Birçok araştırmacı da kronik prostatitli hastaların prostatik salgılarında çinko düzeylerinin düşük olduğunu rapor etmişlerdir.

Chambers ve Kunin (9), idrardan birtakım ozmoprotektan maddeler izole etmişlerdir. Bunlar "glisin ve prolin betain"lerdir. Bu betainler, böbrekten salgılanmakta ve muhtemelen enterik üropatojen bakterileri, idrarın hiperozmolar etkisinden korumaktadırlar. Bu maddelerin, normalde renal papillalarda, distal tübüler epitelyal hücreleri, idrarın hiperozmolar etkisinden korumak üzere sentez edildiği kabul edilmektedir. Bu maddelerin aynı zamanda bakteriler üzerinde de koruyucu etkisi olduğundan, bu durum neden renal papillaların infeksiyona renal korteksten daha duyarlı olduğunu açıklamaktadır.

İdrar kompozisyonundaki değişiklikler, üriner sistemin diğer bölgelerinde, konakçı savunmaları üzerinde zıt etkilere neden olabilmektedir. Örneğin asidifikasyon renal amonyak yapımını uyarır. Bu da renal dokuda etkin bir fagositoz için şart olan C4'ü inaktive eder. Böylece üriner savunmayı güçlendiren bir faktör olan asidifikasyon, renal savunmayı zayıflatmış olur (10). Diürez ise tersine, üriner antibakteriyel maddeleri dilüe ederek üriner savunmayı azaltırken, aynı zamanda farklı mekanizmalarla böbrek savunmalarını güçlendirmektedir. Örneğin diürez kompleman aktivitesine ve fagositlerin renal parankime göçüne engel olan yüksek medüller ozmolaliteyi ortadan kaldırır (11), keza medüller kan akımını artırarak fagositik hücrelerin ve antibakteriyel maddelerin renal dokuya ulaşmalarını sağlar (12). Bütün bunlara ek olarak diürez mesane boşalmasını artırmak suretiyle mesane savunmalarına da destek olur.

## Antiaderans Mekanizmalar

Üriner sistemde mikroorganizmaya özgü ya da özgü olmayan olmak üzere iki farklı şekilde antiaderans mekanizmasının varlığı söz konusudur. Üriner sistemde bakteriyel tutunma ve dolayısıyla kolonizasyonu önleyen bu mekanizmaların başlıcaları şunlardır: [a] bakteriyel interferans; [b] üriner oligosakaridler; [c] üromukoid (Tamm-Horsfall proteini); [d] mukopolisakarid tabakası; [e] üriner immüoglobülinler; [f] fiziksel etkiler

## Bakteriyel İnterferans

Vagina, uretra ve periüretal bölgenin normal florası üropatojenlerin epitel hücrelerine aderansını ve kolonizasyonunu engellemektedir. Bu engellemede steirik engelleme, reseptör bölgesi için yarışma ve bakteri üremesinin inhibisyonu gibi mekanizmalar rol oynamaktadır.

Vaginal mukoza çok sayıda enterik mikroorganizmanın kontaminasyonuna rağmen, normalde laktobasiller ile kolonizedir. ÜSİ riski taşıyan kadınlarda vaginal mukozanın enterik mikroorganizmalarla kolonize olduğu gösterilmiştir (13,14). Bu durum vaginal ve üroepitelyal hücrelerin *E.coli* aderansına artmış bir kapasite göstermesine bağlanmaktadır (15-17). Bu kapasite artışı muhtemelen genetik faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Çünkü bu kişilerde belirli HLA tiplerine (18) ya da kan gruplarına (19) daha sık olarak rastlanmaktadır. Üroepitelyal hücre yüzeyindeki kan grubu antijenleri ya bakteri tutunmasında reseptör rolü oynamakta, ya da sayıca daha az olan reseptörlere tutunmayı engellemektedirler (20).

### Üriner Oligosakaridler

İdrarda epitel hücrelerine tutunmuş *E.coli*'lerin buradan ayrılmasını sağlayan ve bakteriyel tutunmayı önleyen üriner oligosakaridler tanımlanmıştır (21). Bu çözünebilir oligosakaridler, muhtemelen epitelyal hücre yüzeyindeki şeker yapısındaki reseptörlerin benzeri olup, bakterileri bu şekilde bağlamaktadırlar. Hayvan modellerinde gözlenen bu olgunun klinik önemi henüz bilinmemektedir. Ancak Parkinnen ve arkadaşları (22), bu gözlemleri doğrulayan çalışmalarında, insan idrarında birçok *E.coli* suşu tarafından yapılan tip 1 fimbriyanın majör inhibitörü olan düşük molekül ağırlıklı oligosakaridlerin varlığını göstermişlerdir. Bugüne kadar idrarda P fimbriyanın epitelyal reseptörlere bağlanmasını inhibe eden çözüntür bir oligosakarid gösterilmemiştir. Bu da P fimbriyanın önemli bir bakteriyel virülans faktörü olduğu görüşünü desteklemektedir.

### Üromukoid (Tamm-Horsfall Proteini)

Klinisyenler uzun bir süreden beri üriner bir mukus ya da "slime" maddesinin varlığını bilmektedirler. Bu madde eksfolye üropitelyal hücrelerin üzerine kaplamaktadır, ancak hücrelerle ilişkili değildir. Bu maddeye üromukoid adı verilmiştir. Orskov ve arkadaşları (23), Henle kulpunun asandan lupundan salgılanan Tamm-Horsfall proteini ile bu maddenin aynı olduğunu göstermişlerdir. Bu karmaşık yapıyı glikoproteininin hiçbir biyolojik işlevi gösterilmemiştir, ancak bu maddenin analizi çok miktarda mannoz içerdiğini ortaya koymaktadır. İn vitro çalışmalar, mannoza duyarlı tip 1 fimbria yapan *E.coli* suşlarının üromukoid ile kaplı üropitelyal hücrelere yüksek kapasite ile adere olurken, üromukoid ile kaplı olmayanlara yeteri kadar adere olamadıklarını ortaya koymuştur (24,25). Bunun tersine tip 1 fimbria yapmayı, P fimbria yapan *E.coli* suşları ise seçici olarak üropitelyal hücrelere adere olmakta, ancak üromukoide yetersiz aderans göstermektedirler (26). Tüm bu çalışmaların sonucunda, *E.coli* suşlarının büyük bir çoğunluğu tip 1 fimbria yapabildiğinden, idrarda bulunan serbest üromukoidin, *E.coli* agregasyonunu sağlayarak bu bakterilerin üriner mukozaya aderansını engellediği ve bu şekilde üriner bir savunma mekanizması oluşturduğu kabul edilmektedir.

Sobel ve Kaye (27), yaşlı hastaların idrarındaki serbest üromukoid düzeylerinin düşük olduğunu göstermişler ve yaşlılıkta ÜSİ'ne eğilimin artmasını buna bağlamışlardır. Daha yeni bir çalışmada da (28) üromukoidin antiaderans aktivitesinin ve dolayısıyla koruyucu etkisinin idrarda normal konsantrasyonun üstünde bulunan kalsiyum tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir. Bu nedenle idrardaki kalsiyum miktarını artıran durumlar aderansı ve dolayısıyla ÜSİ olasılığını artırmaktadır.

Üromukoid ayrıca S fimbriayı da bağlamakta ve bu şekilde S fimbria yapan suşların aderans ve hemagglütinasyon aktivitelerini önlemektedir (22).

Üromukoidin *E.coli* hücrelerini özgül olarak bağlamasına rağmen önemli bir antibakteriyel savunma mekanizması oluşturduğuna ilişkin kesin kanıtlar henüz yetersizdir. Örneğin tekrarlayan ÜSİ olan genç kadınlarda üromukoid sekresyonunun yetersiz ya da defektif olduğuna ilişkin bir bulgu saptanamamıştır (29).

### Mukopolisakarid

Hayvan ve insan çalışmaları, mesanede yüzeysel, aside duyarlı, doğal bir antiaderans mekanizmasının varlığını ortaya koymuştur (30,31). Histolojik çalışmalar bunun mukozal transisyonel epitel hücrelerini örten ince bir mukopolisakarid tabaka olduğunu göstermiştir (32). Asid ile muamele bu tabakayı ortadan kaldırmakta, ancak transisyonel epitel hücreleri 24 saat içinde bunu yeniden oluşturmaktadır (30,33). Kimyasal analiz ile bu maddenin glikozaminoglikan yapısında, hidrofilik bir madde olduğu ve bu şekilde su, idrar gibi aköz sıvıları çekerek yüzeyde ince bir film oluşturduğu ortaya konmuştur (32). Bakterilerin hücre yüzeyinde-

ki reseptörlere bağlanabilmeleri için bu tabakaya penetre olmaları gerektiğinden, bu tabaka antiaderans etki gösteren bir savunma mekanizması oluşturmaktadır. Ruggieri ve arkadaşları (34), mukopolisakarid tabakanın serum fizyolojik ekstrelerine bakteri adezyonunu, mesane yüzeyinin antiaderans kapasitesini ölçmek için kullandıkları çalışmalarında, tekrarlayan ÜSİ olan hastalarda mukopolisakarid tabakanın antiaderans potansiyelini, kontrol gruptakine göre daha düşük olarak bulmuşlardır. Ancak tüm bu çalışmalara rağmen mukopolisakarid tabakanın antiaderans etki mekanizmasının ayrıntıları bilinmemektedir.

### Üriner İmmünoglobülinler

Pyelonefritli hastaların idrarında bulunan IgG ve SIgA sınıfından immünoglobülinlerin, *E.coli*'nin in vitro aderansını inhibe ettiği gösterilmiştir (35,36). O somatik antijenine karşı oluşan antikorlar aderansı etkin bir şekilde azaltırken, antikapsüler antikorlar aderans üzerinde daha az etkili olmaktadır (36).

### Fiziksel Etkiler

Üriner sistemde bakteri aderansını önleyen fiziksel etkiler iki şekilde görülmektedir: üropitelyal hücrelerin spontan eksfoliyasyonu sonucunda bakterilerin tutundukları yerden ayrılması ve miktürasyonun mekanik etkisi. İnfekte idrarın miktürasyon ile başlatılması ve taze idrar ile dilüsyonu, infeksiyonun başlamasını ve devamını önleyebilmektedir. Yeni infekte olan idrarın düzenli olarak mesaneden boşaltılması, bakterilerin reseptörlere tutunma olasılığını azaltmaktadır. Miktürasyon sonucu mesanede kalan ince bir idrar tabakası kolonizasyonun sürdürülmesinde yeterli olmaktaysa da, mesane mukozasının antibakteriyel özellikleri bu yüzeysel kontaminasyonu ortadan kaldırmaktadır (37,38). Miktürasyon sırasında mesanede "flushing" olayının mekanik etkileri de bakterilerin mesane ve üretraya aderansını önleyen bir diğer faktördür.

Miktürasyonun mekanik etkisinde üreterlerin rolünden de söz etmek gerekir. Üreteral peristaltizm böbrekten mesaneye olan idrar akımını hızlandırmaktadır. Üreteral peristaltizmin azalması, ÜSİ'ne duyarlılığı artıracaktır. Yapılan çalışmalarda bazı üropatojenlerin üreteral peristaltizmi azaltan kalsiyum iyonoforları yaptıkları gösterilmiştir (39).

Mesane boşalmasının etkinliği vezikoüreteral valfin iyi çalışmasına bağlıdır. Vezikoüreteral valf miktürasyon sırasında infekte idrarın mesaneden üretere kaçmasına engel olur. Ancak normal koşullarda bile mikroorganizmalar idrar akımının tersine, aşağıdan yukarı doğru tırmanabilirler. Vezikoüreteral reflü varsa bu durum artar, ayrıca reflü mesanenin etkin bir şekilde boşalmasına da engel olur.

### Fagositik Hücreler/İnflamatuar Yanıt

ÜSİ sırasında idrarda bol miktarda polimorfonükleer lökosit (PMNL) bulunmasına rağmen, bunlar birincil olarak doku invazyonunu azaltıcı ya da sınırlayıcı rol oynamaktadırlar. İdrardaki PMNL'lerin mesane mukozasına bakteri aderansını ya da mesane kolonizasyonunu önlemede önemli bir rollerinin olmadığı bilinmektedir. İdrarda bulunan PMNL'lerin fagosit fonksiyonlarının ozmolalite, pH ve üre konsantrasyonu gibi faktörler tarafından baskılandığı gösterilmiştir (3). Tip 1 fimbria yapan *E.coli* suşları da PMNL'lerde degranülasyonu indüklemektedir (40).

İnfeksiyon sırasında bakteriler mesane mukozasını invaze ettikten sonra mukozal inflammatuar yanıtı indüklerler. Böylece PMNL'ler önce mukozayı daha sonra da idrarı infiltre etmiş olurlar. Cobbs ve Kaye (38) sıçan mesanesi ile yaptıkları çalışmada bakteri klirensi ile lökositlerin mesane mukozasına göçü arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Bu birçok bakteriyel sistit olgusunun kendisini sınırlayan bir özellik göstermesinde önemli rol oynayan bir bakterisidal savunma mekanizmasıdır.

PMNL'ler benzer şekilde infeksiyonun renal parankimde ya-

ylmasının kontrolünde ve infeksiyonun sınırlandırılmasında da önemli rol oynamaktadırlar. Doku invazyonunun PMNL'ler tarafından önlenmesinde, bunların membranlarında bulunan mannoz radikalleri önem taşımaktadır. Bu mannoz radikalleri birçok üropatojen tarafından yapılan tip 1 fimbria için reseptör rolü oynadığından, bakterilerin fagositler tarafından tanınmasını ve fagositlere tutunmasını sağlayarak nonimmün fagositozu hızlandırmaktadırlar (41). Ancak renal pelvis ya da böbrekten izole edilen bakterilerin bu savunma mekanizmasına uyum gösterdikleri gözlenmektedir. Bu bakteriler doku invazyonunu takiben fazik varyasyon göstererek tip 1 fimbrialarını bırakırlar (42). Fazik varyasyon genetik kontrol altında olup, bakteri virülansını artıran bir olaydır.

#### Üriner Sistem Mukozasının Antibakteriyel Özellikleri

İlk kez Vivaldi ve arkadaşları (43) tavşan mesane mukozası ile yapmış oldukları çalışmada, mesane mukozası üzerine koydukları bakterilerin kaybolduğunu göstermişlerdir. Daha sonraları bu konuda yapılmış olan çalışmaların sınırlı olmasına rağmen, mesanenin intrinsek antibakteriyel bir mekanizma ile bakteri üremesini inhibe ettiği düşünülmektedir. Ancak bu mekanizmanın gerçek nedeni bugün hâlâ açıklığa kavuşmamıştır.

#### Üriner Sistem İmmün Mekanizmaları

Son çalışmalar, genitoüriner sistemin salgısal immün sistemin bir bölümünü oluşturduğunu düşündürmektedir. Farklı türden canlıların üriner sistem dokularında Ia antijenini ekspres eden, çoğu morfolojik olarak derideki Langerhans hücrelerinin benzeri olan hücreler saptanmıştır (44). İnsanlarda bu hücrelere ilişkin bilgiler kısıtlıdır. Üriner sistem infeksiyonu ortaya çıktığında renal tübül epitel hücrelerinin Ia antijenini ekspres ettiği gösterilmiştir (44).

Renal infeksiyon sırasında hem sistemik, hem de lokal antikor yanıtı olmaktadır. Bunun sonucunda idrarda tipe özgü antikorlar saptanmaktadır. Bu antikorlar IgG ve SIgA tipinde olup, lokal olarak böbrekte yapılırlar ve sistemik antikor yanıtı oluşmadan önce idrarda saptanırlar. Üriner antikorlar koruyucu, tanı koydurucu ve hasar oluşturuvcu etkileriyle ÜSİ patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar.

Üriner antikorların renal infeksiyondaki koruyucu rolleri birkaç şekilde olmaktadır. Renal parankimde antikor varlığı, bakteri opsonizasyonunu ve bunların lokal fagositik hücreler tarafından yutulmasını artırmaktadır. Üriner antikorlar başka mekanizmalarla da infeksiyonu önleyici etki yapmaktadırlar. Akut pyelonefritli hastaların idrarından elde edilen antikorlar, infeksiyona neden olan suşun, üroepitelial hücrelere in vitro aderansını azaltmaktadır (36). Bu antiaderan antikorların *E.coli*'nin O, K ve tip 1 ve P fimbria gibi çeşitli antijenlerine karşı gelişen antikorlar olduğu gösterilmiştir (36,45,46). O antijenine karşı gelişen antikorlar olduğu aderans üzerinde daha etkili olmaksaydı da (36) anti K kapsüller antikorların da pyelonefritteki koruyucu rolü deneysel olarak gösterilmiştir (45). Aynı şekilde deneysel çalışmalar, P fimbria ve tip 1 fimbria'ya karşı oluşan antikorların da koruyucu etkiye sahip olduklarını ortaya koymuştur (47,48). Renal infeksiyon sırasında oluşan üriner antikorlar, aynı suş ile gelişebilecek reinfeksiyonun önlenmesinde de rol oynamaktadırlar (45).

Üriner antikorlar koruyucu rollerinin yanı sıra, renal infeksiyon seyri sırasında "antikor ile kaplı bakteri" testinin olumlu sonuç vermesini sağlayarak, üst ÜSİ'nun alt ÜSİ'nden ayrılmasında tanısal bir önem de taşımaktadırlar.

Üriner antikorların mesane infeksiyonlarındaki koruyucu rolü ise daha az aydınlığa kavuşmuş bir konudur. Monoklonal antikorlar kullanılarak, infekte sişan mesane submukozasında IgA sentezleyen lenfositlerin varlığı gösterilmiştir (44). Alt ÜSİ'nde genellikle serolojik yanıt ya çok düşük ya da saptanamayacak düzeylerde olup, bu da infeksiyonun daha yüzeysel olduğunu gösterir.

Alt ÜSİ'nde genellikle üriner antikorların saptanamayacak düzeyde oluşu, "antikor ile kaplı bakteri" testinin olumsuz oluşunun nedenidir. Mesane ve üretra kolonizasyonunda fimbriyanın önemli rolüne rağmen, alt ÜSİ'nde idrarda antifimbrial antikorların bulunmayışı dikkat çekici bir konudur (49). Çünkü bu durum mesaneyi aynı suş ile kolonizasyona ve reinfeksiyona duyarlı kılacaktır. Ancak epidemiyolojik çalışmalar bunun tersini göstermektedir. Ayrıca deneysel çalışmalar da mesane infeksiyonlarının hem üriner hem de sistemik antikor yanıtı ile sonuçlanabileceğini göstermekte ve üriner immüoglobülinlerin renal infeksiyonlar ve mesane infeksiyonlarını önlemede muhtemel bir koruyucu role sahip olduğunu düşündürmektedir (50-52). Svanborg-Eden ve Svennerholm (36)'un çalışmaları da SIgA'nın mesane kolonizasyonunu önlemede önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca ÜSİ'ne neden olan birçok Gram-negatif bakteri türünden IgA'yı parçalayan IgA proteaz'ın izole edilmesi de oldukça ilgi çekicidir (53).

Akut pyelonefrit seyri sırasında sistemik antikor yanıtı da ortaya çıkmaktadır (54). Bu antikorlar O antijenine, K antijenine ve diğer dış membran antijenlerine karşı oluşmaktadır (55,56). Ayrıca akut pyelonefritli takiben serumda bakteriyel ligandlara ve adezinlere karşı da (tip 1 fimbria ve P fimbria gibi) oluşmuş antikorlar saptanmıştır (46,57). İnfeksiyonun erken döneminde IgM antikorları hakim olup, daha sonra IgG ve IgA yanıtı ortaya çıkmaktadır. Lipid A'ya karşı oluşan yüksek titredeki IgG tipi antikorlar renal infeksiyonun ciddiyeti ve renal hasar oluşması ile korelasyon göstermektedir (55,58). Pyelonefritli hastaların serumundaki antifimbrial antikorların rolü ise halen çok anlaşılamamıştır. Svanborg-Eden ve arkadaşları (42), insan PMNL'lerinin tip 1 fimbria yapan bakterileri kolayca bağlarken, P fimbria yapan bakterileri, anti P fimbria antikorlarla opsonize olmadıkça bağlayamadıklarını göstermişlerdir. Bu da serumdaki anti P fimbrial antikorların böbrekteki ve kandaki fagositozu hızlandırdığını düşündürmektedir.

ÜSİ sırasında T lenfositlerin ve hücrel immün yanıtın koruyucu rolüne ilişkin çok daha az şey bilinmektedir (59). İnfeksiyon sırasında üriner sitemde T lenfositlerin varlığını gösteren immüno kimyasal çalışmalar, ya da dolaşımda T hücre aktivasyonunu gösteren hayvan çalışmaları, infeksiyon sırasında hücrel immünitenin koruyucu rolüne ilişkin bir bulgu ortaya koymamışlardır. Klinik olarak da hücrel immünitesi baskılanmış olan, hatta T hücre fonksiyonu olmayan hastalarda ÜSİ sıklığında ya da şiddetinde bir artış saptanamamıştır.

ÜSİ sırasında gelişen immün yanıtın, koruyucu rolüne ek olarak bir de hasar oluşturuvcu etkisi söz konusudur. ÜSİ'nde ortaya çıkan immün yanıt, infeksiyonun şiddetini ve kronikleşme eğilimini artırabilir. Örneğin, Gram-negatif bakterilerde lipid A'ya karşı oluşan serum antikor titrelerinin pyelonefritin ciddiyeti ve renal skar gelişimi ile ilişkisi ortaya konmuştur (58). Ayrıca böbrek, bakteriyel antijenlerin persistansı nedeniyle uzamış bir antijen antikor etkileşimine maruz kalmaktadır. Buna bağlı olarak ortaya çıkan lokal kompleman aktivasyonu ve diğer immüno lojik reaksiyonlar, bakteriyüri sona erdikten sonra bile böbrekte kronik intersitisyel hasara yol açar.

Marget ve Mar (60), kronik pyelonefritte bakteriyel lipid A ve renal parankimal komponentten oluşan antijen kompleksinin ve buna karşı oluşan yüksek titrede antikor yanıtının varlığını göstermişlerdir. Renal pelvisin yeniden lipid A'ya maruz kalması, renal inflamatuvar yanıtın sürmesine ve renal skar gelişmesine yol açmaktadır. Renal infeksiyon sırasında böbrekte ortaya çıkan T hücre infiltrasyonu da kronikleşme ve inflamasyon ile korelasyon göstermektedir. Renal parankimde inflamatuvar yanıtın kronikleşmesi bakteriyel antijenlerin ve antikor yapan mononükleer hücrelerin persistansına bağlanmaktadır. Bu durum deney hayvanlarında canlı mikroorganizmanın kaybolmasından uzun bir süre sonra bile gösterilebilmektedir.

## Kaynaklar

1. Ascher AW, Sussman M, Weiser R. Bacterial growth in human urine. In: O'Grady F, Brumfitt W, eds. *Urinary Tract Infection*. New York: Oxford University Press, 1968: 3-27
2. O'Grady F, Ganci CL, Watson BW. In vitro models simulating conditions of bacterial growth in the urinary tract. In: O'Grady F, Brumfitt W, eds. *Urinary Tract Infection*. New York: Oxford University Press, 1968: 80-8
3. Bryant RE, Sutcliffe MC, Mc Gee ZA. Human polymorphonuclear leukocytes function in urine. *Yale J Biol Med* 1973; 46: 113-24
4. Kaye D. Antibacterial activity of human urine. *J Clin Invest* 1968; 47: 2374-9
5. Levison ME, Pitsakis PG. Effect of insulin therapy on the susceptibility of the diabetic rat to *Escherichia coli* induced pyelonephritis. *J Infect Dis* 1984; 150: 554-60
6. Raffel L, Pitsakis PG, Levison SP, et al. Experimental *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus faecalis* pyelonephritis in diabetic rats. *Infect Immun* 1981; 34: 773-9
7. Stamey TA, Fair WR, Timothy MM. Antibacterial nature of prostatic fluid. *Nature* 1968; 218: 444-7
8. Fair WR, Couch J, Wehner N. The purification and assay of the prostatic antibacterial factor (PAF). *Biochem Med* 1973; 8: 329-39
9. Chambers S, Kunin CM. Isolation of glycine betaine and proline betaine from human urine. Assessment of their role as protective agents for bacteria and the kidney. *J Clin Invest* 1987; 79: 731-7
10. Freedman LR, Beeson PB. Experimental pyelonephritis VIII. The effect of acidifying agents on susceptibility to infection. *Yale J Biol Med* 1961; 33: 318-32
11. Andriole VT, Epstein FH. Prevention of pyelonephritis by water diuresis. Evidence for the role of medullary hypertonicity in promoting renal infection. *J Clin Invest* 1965; 44: 73-9
12. Andriole VT. Acceleration of the inflammatory response of the renal medulla by water diuresis. *J Clin Invest* 1966; 45: 847-54
13. Stamey TA. The role of introital enterobacteria in recurrent urinary infections. *J Urol* 1973; 109: 467-72
14. Pfau A, Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1981; 126: 630-4
15. Fowler JE, Stamey TA. Studies of introital colonization in women with recurrent infections. VII. The of bacterial adherence. *J Urol* 1977; 117: 472-6
16. Schaeffer AJ, Chinieł JS, Duncan JL et al. Mannose sensitive adherence of *Escherichia coli* to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1984; 131: 906-10
17. Svanborg-Eden C, Hagberg L, Hanson LA et al. Adhesion of *Escherichia coli* in urinary tract infection. *CIBA Found Symp* 1981; 80: 161-87
18. Schaeffer AJ, Radvány RM, Chinieł JS. Human leukocyte antigens in women with recurrent urinary infections. *J Infect Dis* 1983; 148: 604
19. Lomberg H, Hanson LA, Jacobsson B, et al. Correlation of P blood group, vesicoureteral reflux and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis. *N Engl J Med* 1983; 308: 1189-92
20. Scheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cado C, et al. Association of Lewis blood group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med* 1989; 320: 773-7
21. Jarvinen A, Sandholm M. Urinary oligosaccharides inhibit adhesion of *E.coli* onto canine urinary tract epithelium. *Invest Urol* 1980; 17: 443-5
22. Parkkinen J, Virkola R, Korhonen TK. Identification of factors in human urine that inhibit the binding of *Escherichia coli* adhesines. *Infect Immun* 1988; 56: 2623-30
23. Orskov I, Ferencz A, Orskov F. Tamm-Horsfall protein or uromucoid is the normal urinary slime that traps type 1 fimbriated *Escherichia coli* [letter]. *Lancet* 1980; 1: 887
24. Chick S, Harber MJ, Mac Kenzie R, et al. Modified method for studying bacterial adhesion to isolated urinary tract epithelial cells and uromucoid. *Infect Immun* 1981; 34: 256-61
25. Reinhart HH, Obedeau N, Sobel JD. Quantitation of Tamm-Horsfall protein binding to uropathogenic *Escherichia coli* and lectins. *J Infect Dis* 1990; 162: 1335-40
26. Svanborg-Eden C, Gotschlich EC, Korhonen TK, et al. Aspects of structure and function of pili on uropathogenic *E.coli* *Prog Allergy* 1983; 33: 189-202
27. Sobel JD, Kaye D. Reduced uromucoid excretion in the elderly [letter]. *J Infect Dis* 1985; 152: 653
28. Sobota AE, Apicella LL. Reduction in the antiadherence activity of Tamm-Horsfall protein with increasing concentration of calcium. *Urol Res* 1991; 19: 177-80
29. Reinhart HH, Obedeau N, Hooton T, et al. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1990; 144: 1185-7
30. Parsons CL, Greenspan C, Mulholland SG. The primary antibacterial defense mechanism of the bladder. *Invest Urol* 1975; 13: 72-8
31. Sobel JD, Vardi Y. Scanning electron microscopy study of *Pseudomonas aeruginosa* in vivo adherence to rat bladder epithelium. *J Urol* 1982; 128: 414-7
32. Parsons CL, Shram SH, Hannon P, et al. Bladder surface mucin: examination of possible mechanism for its antibacterial effect. *Invest Urol* 1978; 16: 196-200
33. Parsons CL, Greenspan C, Moore SW, et al. Role of surface mucin in primary antibacterial defense of bladder. *Urology* 1977; 9: 48-52
34. Ruggieri MR, Levin RM, Hann PM, et al. Defective antiadherence activity of bladder extracts from patients with recurrent urinary tract infection. *J Urol* 1988; 140: 157-9
35. Svanborg-Eden C, Anderson B, Hagberg L, et al. Receptor analogues and antipili antibodies as inhibitors of bacterial attachment in vivo and in vitro. *Ann NY Acad Sci* 1983; 409: 580-92
36. Svanborg-Eden C, Svennerholm AM. Secretory IgA and IgG antibodies prevent adhesion of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun* 1978; 22: 790-7
37. Norden CW, Green GM, Kass EH. Antibacterial mechanisms of the urinary bladder. *J Clin Invest* 1968; 47: 2689-700
38. Cobbs CG, Kaye D. Antibacterial mechanisms in the urinary bladder. *Yale J Biol Med* 1967 TL 40: 93-108
39. Thulesius O, Araj G. The effect of uropathogenic bacteria on ureteral motility. *Urol Res* 1987 TL 15: 273-6
40. Steadman R, Topley N, Jenner DE, et al. Type 1 fimbriated *Escherichia coli* stimulates a unique pattern of degranulation by human polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1988; 56: 815-22
41. Perry A, Ofek I, Silverblatt FJ. Enhancement of mannose-mediated stimulation of human granulocytes by type 1 fimbriae aggregated with antibodies on *Escherichia coli* surfaces. *Infect Immun* 1983; 39: 1332-45
42. Svanborg-Eden C, Bjursten LM, Hull R, et al. Influence of adhesins on the interaction of *Escherichia coli* with human phagocytes. *Infect Immun* 1984; 44: 672-80
43. Vivaldi E, Munoz J, Cotran R. Factors affecting the clearance of bacteria within the urinary tract. In: Kass EH, ed. *Progress in Pyelonephritis*. Philadelphia: FA Davis Co Publishers, 1965: 513-5
44. Hjelm EM. Local cellular immune response in ascending urinary tract infection. Occurrence of T cells, immunoglobulin-producing cells, and Ia-expressing cells in rat urinary tract tissue. *Infect Immun* 1984; 44: 627-32
45. Kaiyser B, Larsson P, Olling S, et al. Protection against acute, ascending pyelonephritis caused by *Escherichia coli* in rats, using isolated capsular antigen conjugated to bovine serum albumin. *Infect Immun* 1983; 39: 142-6
46. Rene P, Silverblatt FJ. Serological response to *Escherichia coli* pili in pyelonephritis. *Infect Immun* 1982; 37: 749-54
47. Silverblatt FJ, Weinstein R, Rene P. Protection against experimental pyelonephritis by antibodies to pili. *Scand J Infect Dis* 1982; 33: 79-82
48. Roberts JA, Hardaway K, Koack B, et al. Prevention of pyelonephritis by immunization with P-fimbriae. *J Urol* 1984; 131: 602-7
49. Rene P, Dinolfo M, Silverblatt FJ. Serum and urogenital antibody response to *Escherichia coli* pili in cystitis. *Infect Immun* 1982; 38: 542-7
50. Uehling DT, Wolf L. Enhancement of the bladder defense mechanism by immunization. *Invest Urol* 1969; 6: 520-6
51. Uehling DT, Mizutani K, Balish E. Effect of immunization on bacterial adherence to uroepithelium. *Invest Urol* 1978; 16: 145-7
52. Hopkins WJ, Uehling DT, Balish E. Local and systemic antibody responses accompany spontaneous resolution of experimental cystitis in cynomolgus monkey. *Infect Immun* 1987; 55: 1951-6
53. Milazzo FH, Delisle GJ. Immunoglobulin A proteases in gram negative bacteria isolated from human urinary tract infections. *Infect Immun* 1984; 43: 11-3

54. Hanson LA, Ahlstedt S, Fasth A, *et al.* Antigens of *Escherichia coli*, human immune response and the pathogenesis of urinary tract infections. *J Infect Dis* 1977; 136: 144-9
55. Salit IE, Hanley J, Clubb L, *et al.* The human antibody response to uropathogenic *Escherichia coli*. A review. *Can J Microbiol* 1988; 34: 312-8
56. Nicolle LE, Ujack E, Brunko J *et al.* Immunoblot analysis of serologic response to outer membrane proteins of *Escherichia coli* in elderly individuals with urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 2087-91
57. De Ree JM, Vanden Basch JF. Serological response to the P fimbriae of uropathogenic *Escherichia coli* in pyelonephritis. *Infect Immun* 1987; 55: 2204-7
58. Mattsby-Baltzer I, Claesson I, Hanson LA, *et al.* Antibodies to lipid A during urinary tract infection. *J Infect Dis* 1981; 144: 319-28
59. Miller TE, North JD. Host response in urinary tract infections. *Kidney Int* 1974; 5: 179-86
60. Marget W, Mar PJ. What is the role of lipid A in the development of pyelonephritis? A hypothesis. *Scand J Urol Nephrol* 1987; 104: 93-6