

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI  
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

**RENAL SKARLAŞMADA  
TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR- $\beta$ 'NİN ÖNEMİ  
VE  
ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİ İLE SKARLAŞMANIN  
ÖNLENMESİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

108068

TEZ DANIŞMANI

**PROF. DR. ALİ ANARAT**

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

108068

**DR. AHMET ÖZEL**

**ADANA - 2001**

L'au'au'au'



# İÇİNDEKİLER

DESTEKLEYEN RESMİ KURULUŞ .....	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
RESİM LİSTESİ .....	V
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	VI
ABSTRACT – KEY WORDS.....	VII
KISALTIMA LİSTESİ.....	VIII
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1 Epidemiyoloji.....	3
2.2 Bakteriler.....	4
2.3 Klinik Belirtiler .....	4
2.4 Görüntüleme Çalışmaları .....	5
2.5 Tanı.....	6
2.6 Tedavi .....	7
2.7 Koruyucu Tedavi.....	8
<b>3. PATOJENEZ.....</b>	<b>8</b>
3.1 Bakteriyel Virülans Faktörleri.....	8
3.2 Konak Savunma Faktörleri .....	9
3.2.1 Perine ve üretraya ait faktörler .....	9
3.2.2 Mesane savunma faktörleri .....	10
3.2.3 Renal faktörler .....	10
3.3 İmmün Mekanizmalar.....	10
<b>4. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONUNUN ETKİLERİ.....</b>	<b>11</b>
4.1 Üriner sistem enfeksiyonunun akut etkileri .....	11
4.2 Üriner sistem enfeksiyonunun kronik etkileri .....	12
<b>5. BÖBREK ZEDELENMESİ .....</b>	<b>13</b>
5.1 Üriner Sistemin Yapısına Ait Faktörler .....	13
5.2 Konak Savunması ve Bakteriye Ait Faktörler .....	14
5.3 İmmün ve İnflamatuar Cevaplar.....	14
5.4 Büyüme Faktörleri.....	15
5.5 Kortikosteroidler .....	17
5.5.1 İnflamatuar araçılar üzerine etkileri.....	17
5.5.2 İnflamatuar hücrelere etkileri .....	17
5.5.3 Vasküler etkileri .....	18
5.5.4 İnflamatuar hücre infiltrasyonu .....	18
<b>6. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>19</b>
6.1 Deney Hayvanları.....	19
6.2 Piyelonefrit Oluşturulması .....	19
6.3 Çalışma Grupları .....	19
6.4 Böbreklerin Alınması.....	20

6.5 Transforming Growth Faktör- $\beta$ Boyanması.....	23
6.6 $\alpha$ -Smooth Muscle Aktin Boyanması .....	23
6.7 Mikroskopik değerlendirme .....	24
6.8 İstatistik.....	24
<b>7. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
7.1 Erken Dönem Bulguları .....	28
7.2 Geç Dönem Bulguları .....	31
<b>8. TARTIŞMA .....</b>	<b>34</b>
<b>9. SONUÇLAR.....</b>	<b>39</b>
<b>10. KAYNAKLAR.....</b>	<b>40</b>
<b>12. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>47</b>



**Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.  
(TF. 98. U. 7 ve TF. 98. 15)**



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Çocuklarda üriner enfeksiyon tedavisinde kullanılan antibiyotikler .....	7
<b>Tablo 2.</b> Üriner sistem enfeksiyonunun akut etkileri .....	12
<b>Tablo 3.</b> Çocuklarda üriner sistem enfeksiyonunun uzun dönem sonuçları .....	13
<b>Tablo 4.</b> Kortikosteroidlerin inflamatuvar araçlar üzerine etkileri .....	17
<b>Tablo 5.</b> Erken dönem fibrozis değerlendirme si .....	28
<b>Tablo 6.</b> Erken dönem mononükleer hücre infiltrasyonu değerlendirme si .....	29
<b>Tablo 7.</b> Erken dönem tübüler atrofi değerlendirme si.....	29
<b>Tablo 8.</b> Erken dönem TGF- $\beta$ değerlendirme si .....	30
<b>Tablo 9.</b> Erken dönem $\alpha$ -SMA değerlendirme si .....	31
<b>Tablo 10.</b> Geç dönem fibrozis değerlendirme si .....	31
<b>Tablo 11.</b> Geç dönem mononükleer hücre infiltrasyonu değerlendirme si .....	32
<b>Tablo 12.</b> Geç dönem tübüler atrofi değerlendirme si.....	32
<b>Tablo 13.</b> Geç dönem TGF- $\beta$ değerlendirme si .....	33
<b>Tablo 14.</b> Geç dönem $\alpha$ -SMA değerlendirme si .....	33

## RESİM LİSTESİ

<b>Resim 1.</b> Böbreğin çıkarılması (PBS infüzyonuna başlamadan önce) .....	21
<b>Resim 2.</b> Kontrol grubu, geç dönem görünümü .....	21
<b>Resim 3.</b> Antibiyotik grubu, geç dönem görünümü .....	22
<b>Resim 4.</b> Antibiyotik ve steroid grubu, geç dönem görünümü .....	22
<b>Resim 5.</b> Fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu ve tübüler atrofi bulguları (Değerlendirme derecesi, 0) .....	25
<b>Resim 6.</b> Fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu ve tübüler atrofi bulguları (Değerlendirme derecesi, 4+) .....	25
<b>Resim 7.</b> Transforming growth faktör- $\beta$ boyanması (Değerlendirme derecesi, 0) .....	26
<b>Resim 8.</b> Transforming growth faktör- $\beta$ boyanması (Değerlendirme derecesi, 3+) .....	26
<b>Resim 9.</b> $\alpha$ -smooth muscle aktin boyanması (Değerlendirme derecesi, 0) .....	27
<b>Resim 10.</b> $\alpha$ -smooth muscle aktin boyanması (Değerlendirme derecesi, 3+) .....	27

## ÖZET

Bu çalışmada 4-6 haftalık Wistar albino ratlarda, böbrek parankimi içerisine doğrudan rat için özgül nefropatojen E. coli O6 K13 H1 verilerek piyelonefrit oluşturuldu. Üç çalışma grubunun herbirisinde 20 rat bulunuyordu.

I. gruba hiçbir tedavi verilmedi.

II. gruba enfeksiyonun 3. gününden başlayarak antibiyotik ( seftriakson, 200 mg/kg/gün, İM, tek dozda, 5 gün süre ile) verildi.

III. gruba aynı antibiyotiğe ek olarak, prednizolon ( 2 mg/kg/gün, cilt altı, tek dozda, 5 gün süre ile ) verildi.

Her gruptaki ratların yarısında 7-9. günlerde ( erken dönem ), yarısında da 31-36. günlerde ( geç dönem ) böbrekler alınarak incelendi. Böbrekler patolojik olarak üç ( fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu ve tübüler atrofi ) ve immünohistokimyasal olarak iki (transforming growth factor- $\beta$  ve  $\alpha$ -smooth muscle actin) parametre açısından değerlendirildi. Erken dönemde, incelenen beş parametrenin tedavi gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu, iki tedavi grubu arasında önemli farklılık olmadığı görüldü. Geç dönemde TGF-  $\beta$  boyanmasının III. grupta, II. gruba göre anlamlı şekilde düşük olması dışında gruplar arasında önemli farklılık olmadığı bulundu. Uygulanan tedavilerin akut dönemde etkili olduğu, ancak uzun dönemde bu etkinin devam etmediği görüldü. Skar oluşumunda TGF- $\beta$  ve  $\alpha$ -SMA'nın rolleri olabileceği ve steroidlerin bu araçlar üzerinden skar azaltıcı antiinflamatuvar etki gösterebileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Üriner sistem enfeksiyonu, böbrek skarlanması, transforming growth faktör- $\beta$ ,  $\alpha$ -smooth muscle actin, antiinflamatuvar tedavi

## **ABSTRACT**

**The role of transforming growth factor- $\beta$  in renal scarring due to experimental pyelonephritis in rats and prevention of renal scarring with antiinflammatory treatment**

The relationship between infection, renal scarring, antiinfective and antiinflammatory therapies and inflammatory mediators of TGF-  $\beta$  and  $\alpha$ -SMA was studied in an experimental model of pyelonephritis in rats.

Pyelonephritis was produced in four to six week-old Wistar albino rats by direct inoculation of a rat nephropathogenic E. Coli type 06 K13 H1. The animals were divided into three groups with 20 rats in each:

Group I received no treatment.

Group II treated with antibiotic only ( cephtriaxone, 200 mg/kg, IM, one daily dose for 5 days ) started on the 3rd day of bacterial challenge.

Group III treated with antibiotic in the same manner as in Group II plus glucocorticoid ( prednisolone, 2 mg/kg, subcutaneously, one daily dose for 5 days ) started on the 3rd day of infection. Half of the rats in each group were sacrificed at 7-9th days ( Early stage ) and the remaining at the 31-36th days after bacterial inoculation ( Later stage ). The kidneys were examined according to three pathological criteria ( fibrosis, mononuclear cellular infiltration and tubular atrophy ) and two immunohistochemical parameters ( TGF-  $\beta$  and  $\alpha$  -SMA ). All of the parameters were found significantly lower in treatment groups than in Group I at the early stage. There were no difference between two treatment groups. At the later stage the only significant finding was the less staining of TGF-  $\beta$  in Group III than in Group II Both treatments were found effective in the acute phase, but these effects did not continue into the later stages. It is suggested that TGF-  $\beta$  and  $\alpha$  -SMA may play a role in renal scarring after pyelonephritis and these cytokines may be mediators of antiinflammatory actions of corticosteroids in scar tissue reduction.

**Key words:** Urinary tract infection, renal scarring, transforming growth factor- $\beta$ ,  $\alpha$ -smooth muscle actin, antiinflammatory treatment

## KISALTMA LİSTESİ

<b>AB</b>	<b>: antibiyotik</b>
<b>Cfu</b>	<b>: koloni oluşturan birim (colony forming unit)</b>
<b>DMSA</b>	<b>: dimerkaptosüksinik asit</b>
<b>GFR</b>	<b>: glomerüler filtrasyon hızı</b>
<b>IL</b>	<b>: interleükin</b>
<b>İRR</b>	<b>: intra renal reflü</b>
<b>İVP</b>	<b>: intra venöz piyelografi</b>
<b>KBY</b>	<b>: kronik böbrek yetmezliği</b>
<b>KS</b>	<b>: kortikosteroid</b>
<b>MNHİ</b>	<b>: mono nükleer hücre infiltrasyonu</b>
<b>PMNL</b>	<b>: polimorfonükleer lökosit</b>
<b>SDBY</b>	<b>: son dönem böbrek yetmezliği</b>
<b><math>\alpha</math>-SMA</b>	<b>: <math>\alpha</math>-smooth muscle actin (düz kas aktini)</b>
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	<b>: transforming growth factor-<math>\beta</math></b>
<b>TNF</b>	<b>: tümör nekrozis faktör</b>
<b>ÜSE</b>	<b>: üriner sistem enfeksiyonu</b>
<b>VCUG</b>	<b>: voiding sistoüretrografi</b>
<b>VUR</b>	<b>: veziko üreteral reflü</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) çocukluk çağının sık görülen hastalıklarındandır. Klinik tablo asemptomatik olabileceği gibi, bazen hafif veya orta derecede bir hastalık, bazen de sepsis ya da akut böbrek yetmezliği şeklinde olabilir. Uzun dönemde ÜSE'nin en korkulan yönü, enfeksiyonun ardından fibrozis gelişmesi ve buna bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında kayıplar oluşmasıdır. Bu fonksiyon kaybı, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmesine yol açacak kadar ileri derecede olabilir. ÜSE'ye bağlı böbrek zedelenmesinin önlenmesinde etkili yaklaşım, enfeksiyonların erken dönemde antibiyotik ile tedavi edilmesidir. Ancak bebeklik ve erken çocukluk çağlarında ÜSE belirti ve bulgularının belirgin olmayışı, bu yaşlarda idrar elde etmedeki zorluklar tam ve tedavide gecikmelere yol açmaktadır. ÜSE klinik olarak kendini belli edecek duruma geldiğinde, erken tedavi şansı çoğunlukla kaçırılmış olmaktadır. Özellikle ilk 1 yaş içerisinde böbreklerin zedelenmelere karşı daha duyarlı olması da erken yaşlarda ÜSE'lere bağlı renal etkilenme tehlikesini artıran önemli bir husustur. Çocuklarda böbrek yetmezliği sebepleri arasında ÜSE'lerin önemli bir yer tuttuğu göze çarpmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) etiolojisinde ÜSE, İngiltere'de %29, ülkemizde ise %32,4-53,1 oranları ile birinci sırada gelmektedir (1-3). Yenidoğan döneminden başlayan ÜSE tarama programlarının düzenli olarak uygulandığı İsveç'te son yıllarda ÜSE'ye bağlı SDBY'nin hiç görülmemesi, bu konunun ne kadar önemli olduğunun bir göstergesidir (1).

ÜSE sonucunda ortaya çıkan böbrek zedelenmesinin oluşumunda bakterilerin böbrek dokusunda bulunmasından çok, konağın bakterilere karşı verdiği inflamatuvar cevabın rol oynadığı düşünceleri giderek ağırlık kazanmaya başlamıştır. Enfeksiyonların erken dönemde antibiyotiklerle tedavi edilmesi böbrek etkilenmesini azaltmak açısından çok önemlidir. Ancak erken ve yeterli tedaviye rağmen, böbrek fonksiyonlarında ağır kayıpların görülebilmesi, ilave tedavilerin araştırılmasını gündeme getirmiştir. Renal zedelenmede yer alan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, renal skar oluşumunu azaltabilecek veya önleyebilecek tedavi yollarına ulaşılmasına yardımcı olabilir.

Transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ), fibrozis sürecinde çok önemli rolleri olan bir inflamasyon aracısı olarak dikkati çekmektedir. Anti inflamatuvar etkili ajanlar yoluyla TGF- $\beta$ 'nın baskılanması, fibrozisi azaltarak, sonuçtaki böbrek fonksiyon kaybının azaltılması ya da önlenmesine yardımcı olabilir.

Bu çalışma, ÜSE'ye bağlı renal hasar oluşmasında konağın inflamatuvar cevabının yerini ve anti-inflamatuvar tedavinin skar oluşumu üzerine etkili olup olmayacağını değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

ÜSE'ler çocuk ve erişkinde sık görülür. Etken çoğunlukla gram negatif enterobakteriler olmakla birlikte, bazen virüs ve mantarlar da ÜSE'ye yol açabilir. Üretradan böbrek dokusuna kadar olan bölümün herhangi bir yeri etkilenebilir. Mesane ve distalindekilere alt ÜSE; üreter, pelvis ve böbreklerin olaya katılmasına ise üst ÜSE denilir. Kalıcı böbrek zedelenmesi sadece üst ÜSE'lerde olur (4,5).

Glomerüller 36. gebelik haftasında gelişmiş durumdadır. Ancak doğumda glomerüller küçüktür ve tam fonksiyonel değildir. Böbreğin büyük kısmı tübüllerden oluşur ve ilk aylardaki hızlı böbrek büyümesi daha çok tübüler uzunluğun artmasına bağlıdır. Böbreğin bu özellikleri, erken yaştaki ÜSE'de ciddi sıvı ve elektrolit problemlerinin görülmesinden sorumlu olabilir (1). Hayatın ilk yılı içerisinde, özellikle yenidoğan döneminde henüz olgunlaşma döneminde olan böbrekler dış etkilere karşı çok duyarlı olup, böbrek zedelenme riski yüksektir (6,7). Bir çalışmada böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın sadece ilk piyelonefrit atağını 3 yaşından önce geçirmiş olanlarda ortaya çıktığı görülmüştür (8). Ayrıca renal skar oluşmasa bile, erken dönemdeki enfeksiyonlar böbrek büyümesinin duraklamasına yol açmaktadır. Böbrek büyümesinin azalması ve parankimal doku kaybı oluşmasında mitozisin inhibisyonu ve apoptozisin hızlanmasının rol oynadığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Yeterli tedavi uygulansa bile, hücre proliferasyonu etkilenmekte, ancak hücre hipertrofisi, böbrek büyümesindeki yetersizliği maskeleyebilmektedir (9,10). Ayrıca ilk piyelonefrit atağı, çoğunlukla ilk yıl içerisinde olmaktadır (5). Erken yaşlarda ÜSE'nin nonspesifik belirtilerle seyretmesi, idrar elde etmedeki zorluklar tanı ve tedavide gecikmelere sebep olmaktadır. Bütün bu faktörler, böbrek zedelenmesinin ilk ÜSE'de oluştuğu görüşü ile birarada değerlendirildiğinde, ÜSE'nin olabildiği kadar erken tanınmasının, böbreklerin korunması açısından ne derecede önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

### 2.1 Epidemioloji

Üriner sistem, dış ortama üretra yoluyla açılan kapalı bir yapıdır. Bazı spesifik immün mekanizmalar ve nonspesifik direnç özellikleri ile korunsa da, ÜSE'ler, solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarından sonra en sık görülen enfeksiyonlardır. Etkenler, konağın normal florasından, genellikle fekal

floradan kaynaklanır. Tam veya tedavi için aletli girişimler de, mikroorganizmaların üriner sistem içine girişine yolaçabilir. Endojen fekal floradaki organizmalar iki yolla böbreğe ulaşabilir. Kan yolu ile oluşan enfeksiyonlar nadir görülür. Stafilokoksik böbrek absesi ve renal tüberküloz oluşumunda, yenidoğan sepsisinin bir parçası olarak gelişen ÜSE’de hematojen yol sorumlu olabilir. Ancak mikroorganizmalar en çok, perine veya prepisyumun kolonizasyonu ardından, üretra, mesane ve ureterler yolu ile böbreklere ulaşır (11).

Üretranın son kısmı dışında, üriner sistem sterildir. Bazı kişilerde bakterilerin üriner sisteme girişi, yerleşme ve çoğalmalarına karşı dirençte bir eksiklik olup, ÜSE sık sık tekrarlar (12). 1 yaşın altında erkeklerde, ÜSE’nin tekrarlama oranı %18, 1 yaşın üzerinde ise %32’dir. Kızlarda ise bu oran, sırasıyla %26 ve %40 olarak bulunmuştur (13). Semptomatik ve asemptomatik bakteriürinin sıklığı, hastanın yaşı ve cinsiyeti yanında, tam metoduna bağlı olarak ta değişir. Yenidoğan döneminde bakteriüri insidansı %1–1,4 arasında olup, erkeklerde kızlara göre 2,8-5,4 kat daha fazladır (5). Altıncı aydan sonra ÜSE sıklığı kızlarda daha fazladır (1).

## 2.2 Bakteriler

ÜSE’lerin çoğunda etken, Enterobakteri’ler olarak bilinen gram negatif aerobik basillerdir. Bunların içerisinde *Escherichia coli* (E: coli), *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Sitrobakter*, *Proteus*, *Providensiya*, *Morganella*, *Serratia* ve *Salmonella* türleri bulunur. ÜSE’lerin %80 kadarını E. coli oluşturur. Bu grubun dışındaki *Pseudomonas* da yine gram negatif aerobik bir basildir. ÜSE etkeni olan *Pseudomonas*’lar çoğunlukla düşük virülansa sahiptir ve konak savunma mekanizmaları normal olduğu sürece dokulara yayılamazlar. Gram pozitif ajanlardan en çok *Stafilokok* ve *Enterokok* türleri görülür. Fekal florada E.coli’ye oranla 100-1000 kat daha çok bulunmalarına rağmen, anaerobik etkenler ÜSE’lerde nadiren görülür (5). Antibiyotik profilaksisi alan tekrarlayan ÜSE’lerde daha çok *Proteus*, *Klebsiella* ve *Enterobakter* türleri sorumlu iken, ürogenital anormallikleri olan ya da aletli girişim yapılan hastalarda *Pseudomonas*, *Serratia* ve *Candida* türleri daha sık görülür (15).

### 2.3 Klinik Belirtiler

Büyük çocuk ve erişkinde sık idrar, dizüri, suprapubik rahatsızlık, enürezis ve daha çok piyelonefriti gösteren titremeler, böğür ağrısı ve bulantı gibi belirtiler, küçük çocuklarda bulunmayabilir veya kolayca gözden kaçabilir. Süt çocuğunda ÜSE belirtileri nonspesifiktir. Ateş en sık görülen belirtidir. Huzursuzluk, beslenememe, kusma ve ishal vakaların yarısından daha azında görülür. Fizik muayenede karında hassasiyet veya distansiyon, sarılık, gelişme geriliği sıklıkla bulunur. Bazen ebeveyn dizüri veya idrardaki kötü kokuyu farkedebilir (1,4,12,14).

Klinik belirtiler ile sistit ve piyelonefrit ayırımı yapmak kolay değildir. Ancak periferik kanda lökositoz ve nötrofili, toksik granülasyon olması, sedimentasyon artışı, C-reaktif protein pozitifliği, düşük idrar dansitesi, idrar sedimentinde lökosit kümeleri görülmesi, idrarda  $\beta$ -2 mikroglobulin artışı, idrarda antikorla kaplı bakteri varlığı ve teknesyum 99-m ile işaretli dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ile yapılan sintigrafide hipoaktif alanların bulunması piyelonefrit lehine olan özelliklerdir (1,12). Yüksek ateşi olan çocuklar, aksi doğrulanıncaya kadar piyelonefrit olarak kabul edilmelidir. Piyelonefritten şüphelenilen 6 aylıktan küçük çocuklarda, kan kültürü de alınması faydalı olabilir (14).

İntravenöz piyelografi (İVP) ile yapılan bir çalışmada, ilk ÜSE atağından sonra vakaların % 6,4'ünde renal skar geliştiği bulunmuştur. Bunların % 58'inde yeterli tedavi ve uygun takibe rağmen skarlanma ilerlemiştir (13). Atak sayısı da böbrek zedelenme riskini artırmaktadır. Tek ÜSE'dan sonra çocukların % 10'dan azında skar görülürken, 4 ya da daha çok ÜSE atağında bu oran % 58'e ulaşmaktadır (16). İlk ÜSE'nin geçirildiği yaş ta skar gelişmesi üzerine etki eder. 2 yaşın altında skar gelişme oranı, daha büyük çocuklara göre 2 kat kadar fazladır ( % 17'ye karşılık % 33) (13). Genel olarak, ÜSE'ye bağlı böbrek zedelenmesinin 5 yaşından sonra azaldığı kabul edilirse de, ileriye dönük çalışmalar, hasta yaşı arttıkça renal skar oranının azalmadığını göstermiş ve yaşa bakılmaksızın, renal sekelin önlenmesi için çaba gösterilmesinin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (17-19).

### 2.4 Görüntüleme Çalışmaları

ÜSE olan çocukların, piyelonefrite zemin hazırlayabilecek anormalliklerin olup olmaması yanında, böbreklerin etkilenme durumu ve derecesinin belirlenmesi

yönlerinden de değerlendirilmeleri gerekir (20). Bunun için ultrasonografi (USG), voiding sistouretrografi (VCUG ), İVP ve DMSA sintigrafi tetkikleri kullanılabilir. Ancak bunların zamanı ve sırası hakkında tartışmalar devam etmektedir. Bu dört incelemenin yapıldığı 58 çocuktan 12'sinde bütün testler normal bulunmuş; VCUG'de VUR olan 36 hastadan sadece sekizinde USG'de dilatasyon görülmüştür. Renal skarlanma olan 20 vakanın sadece dokuzunda USG şüpheli bulgu vermiş, dördünde dilatasyon, yedisinde ise normal bulgular bildirilmiştir. İVP'de çift toplayıcı sistem olanlar, USG ve DMSA'da gözden kaçmıştır. USG, DMSA' da sonradan düzelen akut defektler hakkında hiçbir fikir vermemiştir. Böylece, USG'nin, renal skar ve VUR'un belirlenmesinde güvenilir olmadığı ve tek başına yeterli bir inceleme sağlamadığı sonucuna varılmıştır (21). Akut dönemde görülen reflülerin geçici olabileceği düşüncesi ile VCUG çekimi için 4-6 hafta beklenmesi yaygın bir uygulamadır. Ancak böyle geçici VUR'lar çok nadirdir. Ayrıca böbrek zedelenmesi açısından, akut enfeksiyon döneminde VUR bulunması özellikle önemlidir. Bakteri endotoksinlerine bağlı üreter dilatasyonu, VUR'un olduğundan daha yüksek derecede görünmesine yol açabilir. Yine de hasta semptomatik değil ve idrar kültüründe üreme yoksa, beklenmeden VCUG yapılmalıdır (5,20,22). Bir yaşından önce VCUG'ye öncelik verilebilirse de, 1 yaşından büyüklerde VCUG'nin, DMSA'da skar görülenlerde çekilmesinin daha uygun olacağı bildirilmiştir (23).

## 2.5 Tanı

Tam idrar incelemesi ve idrar kültürü için temiz orta akım idrarının alınması, periüretal floradan bulaşma ihtimaline rağmen, tuvalet eğitimini tamamlamış bir çocukta en çok başvurulan yoldur. Perineye yapışan plastik torbalar ile elde edilen idrarın yorumlanması, yüksek bulaşma riskinden dolayı zordur. Bu idrarda piyürinin varlığı veya yokluğu, ÜSE ile kuvvetli paralellik göstermez. Nitrit indirgenmesi ve lökosit esterazın yokluğu, ÜSE bulunmadığının güçlü işaretleridir (1,12). Kültürde 100000 koloni oluşturan ünite (cfu)/ml'den fazla üreme olması anlamlı kabul edilir. Ancak temiz orta akım idrarında 10000 cfu/ml'den az üremelerin bile önemli olabileceği öne sürülmüştür (24,25). Kateterle alınan idrarda, >10 /ml lökosit ile birlikte, 50000 cfu/ml üzerinde üreme olması akut ÜSE için iyi bir göstergedir (26). Alınan idrarın ilk birkaç mililitresinin atılması, bulaşma riskini azaltır (13).

Suprapubik mesane aspirasyonunda her sayıdaki üreme anlamlı kabul edilir (5,13,14). Çocuklarda piyüri çoğunlukla bulunursa da, bunun yokluğu ÜSE'yi ekarte ettirmez. Nükleer sintigrafi veya suprapubik aspirasyonla doğrulanan piyelonefritli, yüksek ateşli bebeklerin %20 kadarında piyüri görülmediği bulunmuştur (14).

## 2.6 Tedavi

ÜSE'nin erken tedavisi, belirtilerin daha çabuk kaybolması yanında, renal skar ve buna bağlı sekellerin azaltılması yönünden önemlidir (14,27). Bu yüzden özellikle yüksek ateş ve diğer belirtilerle birlikte idrarda nitrit ve lökosit pozitifliği olan, idrarın Gram boyamasında bakteri görülen ve piyürisi bulunan yüksek riskteki hastalarda kültür sonucu beklenirken, hemen antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Ağır hasta görünümünde olan, dehidrate, oral tedavi alamayacak durumdaki ve tedaviye uyumsuz olacak gibi görünen komplike ÜSE'lu hastaların hastanede yatırılarak parenteral yoldan tedaviye alınmaları uygun olur. Buna karşılık, genel durumu iyi, hidrasyonu normal veya hafif derecede azalmış olan, ağızdan sıvı ve ilaç alabilecek durumda olanların ve tedaviye uyumlu hastaların oral veya parenteral yol ile tedavileri evde yapılabilir (28). 1 yaşından küçük hastalarda da, başlangıçta parenteral tedavi tercih edilir. Antibiyotik tedavisine 10-14 gün devam edilir. Ek olarak antipiretik verilebilir. Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Amoksisiline karşı direnç artmış olmakla birlikte, idrarda çok yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi sayesinde, klinik cevap alınabilir (14). Çocuklarda ÜSE tedavisinde kullanılan antibiyotikler Tablo 1'de gösterilmiştir (13,28). Dizüri için asetaminofen gibi sistemik bir analjezik veya üriner analjezik olarak fenazopiridin hidroklorid 12 mg/kg/gün, 3 dozda, yemekten sonra, 48 saati geçmemek üzere kullanılabilir (14).

**Tablo 1. Çocuklarda üriner enfeksiyon tedavisinde kullanılan antibiyotikler**

	İlaç	Kullanım şekli
Oral	Amoksisilin	30-50 mg/kg/gün, 3 dozda
	Kotrimoksazol	8-10 mg/kg/gün, 2 dozda
	Nitrofurantoin	5-7 mg/kg/gün, 4 dozda
	Sülfisoksazol	120-150 mg/kg/gün, 4 dozda
	Sefksim	8 mg/kg/gün, 2 dozda
	Sefaleksim	25-50 mg/kg/gün, 4 dozda
	Lorakarbef	15-30 mg/kg/gün, 2 dozda
Parenteral	Ampisilin	100 mg/kg/gün, 4 dozda
	Gentamisin	7,5 mg/kg/gün, 3 dozda
	Seftriakson	50-100 mg/kg/gün, 1 - 2 dozda
	Sefotaksim	150 mg/kg/gün, 3 dozda

## 2.7 Koruyucu tedavi

Uzun süreli, düşük doz antibiyotik tedavisi ÜSE tekrarlama riskini azaltır. Tekrarlayan ÜSE'li çocuklarda, VUR'lu ve üst sistemde dilatasyonu olanlarda ve böbrek zedelenme riskinin yüksek olduğu 5 yaşından küçük hastalarda tavsiye edilir. Bu yüksek riskli hastalarda profilaktik tedaviye yıllarca devam edilmesi gerekebilir. Tekrarlayan sistitlerde ise, atakların sıklığı ve ağırlık derecesine göre koruyucu tedavi daha kısa süreli olabilir. Trimetoprim veya nitrofurantoin 1-2 mg/kg gece yatarken tek dozda verilmesi etkili bir koruyuculuk sağlar (1,12,28).

E. coli'nin tip 1 pilisindeki FimH adezinine karşı geliştirilen bir aşımın uygulanması ile maymunlarda sistit oluşumunun engellendiği gösterilmiştir (30). Ancak ÜSE'dan korunmada aşı uygulaması için henüz çok erkendir ve E. coli dışındaki mikroorganizmalara karşı da aşuların geliştirilmesi gerekmektedir (29).

## 3. PATOJENEZ

ÜSE oluşumunda bakteriye ait virülans faktörleri ve konağın savunma mekanizmalarının karşılıklı olarak etkileştiği karmaşık bir patojenez sözkonusudur.

### 3.1 Bakteriyel Virülans Faktörleri

Üropatojenik bakteri kavramı, kolon florası içerisindeki belirli türlere işaret eder. Bu, üroepitelde bakteri kolonizasyonunu artırıcı spesifik virülans faktörlerinin varlığına bağlıdır. Bu faktörler yardımı ile bakteriler üriner epitele tutunur, kolonize olur, doku içerisine yayılır ve böylece üretra, mesane veya böbrek parankimi içerisinde inflamasyonu başlatabilir. Adherans faktörleri, kapsül K antijeni, hemolizin yapımı, kolisin yapımı, demiri kullanabilme ve serumun antibakterisit etkisine karşı direnç bugüne kadar tanımlanmış virülans faktörlerinden bazılarıdır. Bütün enfeksiyonlarda ilk adım bakterinin üriner sistem epiteline tutunmasıdır. Dokuya yayılım, inflamasyon ve hücre zedelenmesi sekonder olaylardır (5).

Üropatojenik bakteriler üriner epitel hücreler üzerindeki özel reseptörlere bağlanabilir, bunun yanında elektostatik ve hidrofobik faktörler yoluyla nonspesifik olarak ta bağlanabilirler. Bu tutunmadan sonra virülan bakteriler, üriner sistemde bir yapı anormalliği olmasa bile, üst üriner sisteme doğru çıkabilirler. Üriner sistem epiteline spesifik bağlanmada bakterinin dış zarfı veya kapsülü ya da pili'leri üzerinde bulunan adezinler aracılık eder. Birkaç farklı pili tanımlanmıştır. Bunlardan

P1 kan grubu eritrositlere bağlanabilenleri P-fimbria olarak isimlendirilir. Benzer reseptörler insan üriner epitel hücrelerinde de bulunur. P-fimbria aracılığı ile olan bağlanmada aynı zamanda endotoksin salınımı da gerçekleşir. Piyelonefritlerden izole edilen E. coli'ler arasında P-fimbria'lı olanların oranı %74-94 olarak bulunmuştur. Bu oran, sistitlerde %19-23, asemptomatik bakteriyüride %14-18, fekal izolatlarda ise %7-16 arasındadır (5,12). Hayvan çalışmalarında reflüsü olmayan mesaneye P-fimbriyalı bakteri verilmesi ile %66 oranında piyelonefrit gelişmiş, P-fimbriasız E. coli verilenlerin hiçbirisinde piyelonefrit oluşmamıştır (32).

Bakteri adheransı önemli olmakla birlikte, renal skar gelişmesinde tek faktör değildir. Dokuya yayılım ve inflamasyonda diğer virülans faktörleri ve konak faktörlerinin de rolleri vardır. DMSA sintigrafi ile akut parankim zedelenmesi olan ve olmayan ateşli ÜSE vakalarında, E. coli'lerin P-fimbriyalı olup olmamaları yönünden bir farklılık bulunamamıştır (33). Renal skarlanmanın, P-fimbriyalı E. colilere oranla, E. coli dışındaki bakterilerle daha fazla olduğunu gösteren bulgular da vardır (34-36). Bu çalışmalar, ÜSE'da konak-etken ilişkilerinin karmaşıklığına işaret ederken, akut ÜSE oluşumu için gerekli olan bakteri virülans faktörlerinin, renal skarlanma için gerekli olanlardan farklı olabileceğini de düşündürmektedir.

Diğer virülans faktörlerinden kapsüler K antijeni, bir polisakkarit olup, bakteriyi kompleman lizisinden ve fagositozdan korur. Böbrek dokusunda bakterinin sürekli kalmasına yardımcıdır. Hemolizin renal tübüler hücreleri zedeleyebilen proteindir. Kolisin piyelonefrit yapıcı E. coli'lerin yaptığı bir proteindir ve diğer bakterileri öldürür. Aerobaktin bakterinin demiri bağlama özelliğini artırır. Bu virülans faktörlerinin etkisi ayrı ayrı olmayıp, birbirine eklenme şeklindedir.

### **3.2. Konak Savunma Faktörleri**

ÜSE oluşumunda bakteri virülans özellikleri kadar, konağa ait mekanik, hidrodinamik, antiadheran, reseptöre bağlı ve immünolojik faktörler de önemlidir.

#### **3.2.1 Perine ve üretraya ait faktörler**

ÜSE'ye yolaçan bakterilerin en sık retrograd yolla böbreğe ulaştıkları bilinmektedir. Nadiren bakteriler hematogen yolla böbrek dokusuna gelebilir. Günlük perine kültürlerinin incelenmesi, bakteriyüride önce perinede kolonizasyon olduğunu göstermiştir. Erkek çocuklarda ilk yaş içerisinde prepsiyumda bakteri

kolonizasyonu olmaktadır. İn vitro çalışmalar, P-fimbriyalı E. colilerin prepişiyum mukozaya hücrelerine çok iyi tutunduğunu göstermiştir. İlk 6-12 aydan sonra ÜSE'lerinin kızlarda daha fazla görülmesinde, üretranın daha kısa olması sebebiyle bakterilerin mesaneye daha kolay ulaşabilmelerinin rolü vardır (5).

### 3.2.2. Mesane savunma faktörleri

Mesanenin yüksek bir idrar akımı ile sık sık ve tam olarak boşaltılması, mesane idrarındaki bakteri sayısını önemli derecede azaltmaktadır. Bu yıkama etkisi sadece önleyici değil, aynı zamanda tedavi edici bir etkiye de sahiptir. Mesane duvarının antibakteriyel etkisi bir diğer savunma mekanizmasıdır. Ancak etki derecesi sınırlıdır ve bakteri sayısı çok fazla olursa yetersiz kalır (37). Kabızlık, muhtemelen kolondaki kitle etkisi ile mesane boşalmasını engeller ve mesanede artık idrar kalmasına yol açarak ÜSE oluşmasını kolaylaştırır (38,39). Mesanenin yetersiz boşalması, hidrokinetik savunma etkisini ortadan kaldırmaktadır. VUR ve tıkaçıcı lezyonlarda idrar akımının bozulması belirgindir. İster organik sebeplere, isterse mesane fonksiyon bozukluğuna bağlı olsun, mesanede 5 ml'den fazla artık idrar kalması, enfeksiyon riskini artırmaktadır (13). Bakteriler mesanede yerleştikten sonra, idrar akımına karşı yukarı doğru tırmanmalarına fizik bir engel yoktur. VUR ve üreter dilatasyonu varsa, bu daha kolay olur. Bakteri endotoksinlerinin üreterde dilatasyon yaptığı gösterilmiştir (40). VUR olmasa bile bu, bakterinin böbreğe ulaşmasını kolaylaştırır.

### 3.2.3. Renal faktörler:

Böbreklerin papilla ve medulla bölümleri, kortekse oranla enfeksiyona daha duyarlıdır. Meduller bölgedeki düşük pH, yüksek ozmolalite, düşük kan akımı ve yüksek amonyak konsantrasyonunun etkisi vardır. Bu faktörler lökosit kemotaksisini bozar. Amonyak kompleman 4'ü inaktive eder. Su diürezinin artması, meduller kan akımını artırarak enfeksiyona karşı direnç sağlar. Böbrek kan akımının erişkin değerlerine ulaşması 2 yaş civarında gerçekleşir. Bu süre aynı zamanda renal skarlanma için en duyarlı olan dönemdir (37).

### 3.3 İmmün Mekanizmalar

Akut piyelonefrit sırasında hem lokal böbrek içi, hem de sistemik antikor cevabı oluşur (41,42). Antikorlar O ve K antijenleri ve P-fimbriaya karşı gelişir.

Yenidoğan döneminde 2 aya kadar O antijenine karşı immünglobulin (Ig) G cevabı gösterilemez. Lipid A'ya karşı yüksek titrede IgG cevabı, ağır piyelonefritte, VUR'da ve skar gelişen çocuklarda görülür (37).

Böbrek parankimindeki antikorlar bakterinin opsonizasyon ve fagositozunu artırır. IgG ve IgA'nın komplemanı aktive etmesi, inflamatuvar cevabı artırır. Lokal antikorlar bakterilerin yayılmasını ve böbrek zedelenmesini azaltır. Hayatın erken dönemlerinde bakteriürinin daha uzun süre devam etmesinde, böbrek zedelenmesine ve septisemiye daha açık oluştta antikor yapımının henüz yetersiz oluşunun rolü olabilir (6,43).

Piyelonefritte idrarda IgG ve IgA görülür ve bu serumdaki antikor artışından önce olabilir. Enfeksiyon ardından idrarda antikor görülmesi, aynı bakteri ile yeniden enfeksiyon oluşmasına karşı koruyucu olabilir. Yeni enfeksiyonların % 80'den çoğunun farklı E. coli türlerine bağlı olması da, humoral bağışıklığı destekler. Yenidoğan döneminde idrarda IgA hemen hiç bulunmaz, fakat birkaç hafta içinde hızla artar. Anne sütü alanlarda ise önemli derecede daha yüksektir. Bu yüzden, anne sütü ile beslenen bebeklerde ÜSE daha az görülür (37,44).

#### **4 ÜSE'nin Etkileri**

ÜSE'nin üriner sistem üzerine olan etkilerinden bazıları akut ve geçici iken, bazıları kalıcıdır. Çocuğun yaşı ne kadar küçük olursa, etkiler o derecede ağır olur. ÜSE bazen sistemik hastalığa yol açar. İlk 2 aydaki ÜSE hayatı tehdit edici olabilir.

##### **4.1 ÜSE'nin akut etkileri**

Akut piyelonefritteki inflamasyona bağlı olarak, böbrekte ağrı, ödem ve hiperemi meydana gelir. Böbrek büyüklüğünde ve kan akımında artış olur. Böbrek hacmindeki artış %150 kadar olup, 5 haftaya kadar devam edebilir (45). Böbrekler büyük oranda tübüllerden oluştuğu için, böbrek boyutlarındaki artış daha çok tübüller hücreler ve interstisyumdaki ödeme bağlıdır. Bu değişikliklerin oluşumunda canlı bakteri varlığı, endotoksinler ve inflamatuvar cevabın rolü olabilir (1). Çocuklarda ÜSE'nin akut etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Üriner sistem enfeksiyonunun akut etkileri**

<b>Mesane</b>	<b>Böbrekler</b>
Epitelde ödem ve inflamasyon	Ödem
Piyüri	Kan akımı ve GFR artması
Hematüri	Tübüler hasar, enzimüri, tübüler proteinüri
Sık idrar	Konsantrasyon defekti
Karın ağrısı	Elektrolit bozukluğu
Dizüri	Akut böbrek yetmezliği
İdrar retansiyonu	<b>Sistemik etkiler</b>
Gündüz ve gece idrar kaçırma	Ateş
İdrar akımında değişme	Halsizlik
<b>Üreterler</b>	Letarji
Geçici genişleme	Kilo kaybı, sarılık, kusma, ishal
Geçici VUR	Karında distansiyon
Peristaltizm artması	Sepsis
Üreteritis sistika	Dehidratasyon

#### 4.2 ÜSE'nin kronik etkileri

Enfeksiyonun uzun süreli etkileri küçük çocuklarda daha belirgindir (8). Renal skar ve atrofinin, özellikle VUR varlığında, erken çocukluk çağındaki ÜSE'ye bağlı olduğuna işaret eden çok sayıda bulgu vardır (6). İntrarenal reflü (İRR) olması, tanı ve tedavinin gecikmesi renal zedelenmeyi artıran faktörlerdir (20,28). Çocuklukta gözden kaçan piyelonefrite bağlı ilerleyici renal hasar, ileride KBY veya hipertansiyon gelişmesine yol açabilir. Bir çalışmada ÜSE'ye bağlı fokal böbrek skarlanmasının erişkin dönemde hipertansiyon için %23, SDBY için %10 ve gebelik toksemisi için %13 risk taşıdığı hesaplanmıştır (46). Martinell ve ark. (47) ÜSE olan 111 çocuğun 15 yıllık takibinde % 5,5 oranında hipertansiyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada çocuklukta renal skarı ağır derecede olanlarda GFR'nin daha düşük olduğu ve diastolik kan basıncının daha yüksek olduğu görülmüştür. ÜSE geçiren kızlarda seksüel aktivitenin başlamasından sonra sistit görülme sıklığı artmaktadır. Piyelonefritik skarı olan kızlarda ileride hamilelikte hipertansiyon riski 3,3 kat, preeklampsi riski 7,6 kat artmaktadır (48). VUR ve ÜSE olan çocukların 10-35 yıllık takibinde, %7,5 oranında hipertansiyon ve KBY olduğu görülmüştür (50). Skarlı böbreklerin boyutu, daha küçük olmaktadır. Sağlam kalan böbrek dokusunun büyümesi 20 yaşından sonrasına kadar devam etmektedir. ÜSE ve kan basıncının yüksekliği, renal skarı olan kadınlarda daha fazla görülmektedir.

Bazı reflü nefropatisi vakalarında plazma renin düzeyinin artması, ileride hipertansiyon riskini artıran bir faktördür (51).

Asemptomatik bakteriüri çocuklarda yapılan çalışmalar, radyolojik olarak renal skar varlığının, böbrek boyutlarındaki ve GFR'deki azalma ile beraber olduğunu göstermiştir. Skar olmayanlarda ise, enfeksiyon veya VUR varlığı veya süresi ile ilişkili olmaksızın, böbrek büyüklüğü ve GFR normal bulunmuştur (52,53). Çocuklarda ÜSE'nin kronik etkileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3. Çocuklarda üriner sistem enfeksiyonunun uzun dönem sonuçları**

---

Fokal skarlanma
Azalmış GFR
Yaygın hasar ve yetersiz böbrek büyümesi
Hipertansiyon
Proteinüri
Kronik böbrek yetmezliği
Gebelik komplikasyonları

---

## **5. BÖBREK ZEDELENMESİ**

### **5.1 Üriner Sistemin Yapısına Ait Faktörler**

Böbrek hasarının patojenezisi hakkındaki görüşlerde son otuz yılda büyük değişiklikler oldu. 1960'lı yıllarda asemptomatik bakteriüri ve tekrarlayan sistitler de dahil, bütün ÜSE'lerde renal zedelenme olabileceği düşünülüyordu. 1970'lerde kortikal skarların ancak üriner sistemde tıkanıklık olması, analjezik suiistimali, diabetes mellitus veya hiperürisemi gibi hazırlayıcı durumların varlığında gelişebileceği görüşü hakim oldu. 1950 ve 1960'lı yıllarda VUR'un mesane çıkışındaki engele bağlı olduğu düşüncesi ile mesane boynuna yönelik cerrahi girişimler yoğun olarak uygulandı. 1970'lere doğru üreterovezikal bileşke anormallikleri üzerinde durularak, üreteroneosistostomi uygulamaları öncelik kazandı. Ancak kendikendine düzelen VUR'lar sebebiyle cerrahi tedaviye karşılık, tıbbi tedavi yaklaşımları da tartışılmaya başlandı. 1968'de İRR'nin farkedilmesi önemli bir aşama oldu. Böbreğin orta bölgesinde yer alan basit papillaların kolayca kapanarak piyelotübüler geri akımı önlediği, buna karşılık birleşik papillalarda geri akımın daha kolay gerçekleştiği görüldü. Skarların daha çok birleşik papillaların bulunduğu alt ve üst kutuplarda görülmesi, intrarenal reflütin önemine dikkat

çekiyordu. “ Big Bang “ teorisi ile böbrek zedelenmesinin ilk ÜSE atağında oluştuğu görüşü benimsendi. 1970’lerde renal skarlanma, reflü ve enfeksiyon arasındaki ilişki,  $VUR + IRR + ÜSE = Reflü Nefropatisi$  formülü ile ifade edliyordu (28).

### 5.2 Konak Savunması ve Bakteriye Ait Faktörler

Winberg ve ark.nın (6) çalışması renal skarlanma kavramına değişik bir boyut getirdi. Semptomatik ÜSE olan 600 çocuğun takibinde ağır VUR ve IRR olup, böbrek zedelenmesi olmayan vakalar yanında, hafif ya da hiç VUR olmayıp renal skar gelişen vakaların gözlenmesi, dikkatleri bakteriyel virülans faktörleri ve konak savunma faktörleri üzerine çevirdi. Bakterilerin idrar akımına rağmen üriner sistem epitel hücrelerine tutunabilmesi ve konakta inflamatuvar bir cevap oluşturabilmesi için bazı virülans faktörlerine sahip olması gerektiği anlaşıldı. Bu faktörlerden en önemlileri P-fimbria, kapsüler K antijeni, aerobaktin, kolisin-V, hemolizin olarak bulundu. Kolon florasında % 7-14 oranında olan P-fimbria (+) E. coli’lerin, piyelonefrit etkenleri arasında % 94 oranında bulunması ÜSE oluşumunda virülans faktörlerinin önemini açık bir işareti idi. Bununla birlikte bakteriyel virülans faktörlerinin olup, renal skar gelişiminin olmadığı, bazen de bunun tersi durumların gözlenmesi, konak faktörlerinin önemini gündeme getirdi. VUR gibi hazırlayıcı faktörlerin olmadığı durumlarda virülans faktörlerinin böbrek zedelenmesinde önemli olduğu, buna karşılık VUR, üriner obstrüksiyon, nörojenik mesane gibi bozuklukların olması halinde virülan olmayan bakterilerin de skar gelişmesine yol açabileceği sonucuna varılmıştır (5,28).

### 5.3 İmmün ve İnflamatuvar Cevaplar

Piyelonefritten renal skarlanmaya giden yolda yer alan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Enfeksiyon ajanları, konağın verdiği immünolojik cevap ve inflamatuvar reaksiyonlar suçlanmışsa da, bunların nisbi önemleri henüz bilinmemektedir. Hücre ve doku zedelenmesine karşı konak, başlıca savunma mekanizmaları olan doku onarım cevabı, immün ve inflamatuvar cevapları harekete geçirerek kendini korumaya çalışır. Ancak bu cevapların yetersiz kalması, yanlış yönlenebilirliği ya da aşırı ölçüde olması, fayda yerine zarar verici hale gelebilir (55,56).

Deneysel çalışmalar, bakterilerin ortadan kaldırılmasını sağlayan akut inflamatuvar cevabın aynı zamanda renal dokudaki erken piyelonefritik hasar ve daha

sonraki kalıcı skarlaşmadan sorumlu olduğunu düşündürmektedir (57). Renal skarlaşmayı başlatan olay bakterilerin renal parankime ulaşmalarıdır. Bu bir taraftan immün cevabın oluşmasını, diğer yandan da inflamatuvar reaksiyonları başlatır. Hem canlı hem de ölü bakterilerin immün cevabı başlatabilmelerine karşılık, akut inflamatuvar cevap ancak canlı bakteri varlığında olabilmektedir (58). Ölü bakterilerin renal skarlaşma yapamadıkları göz önüne alınırsa, kalıcı böbrek hasarı oluşumunda akut inflamatuvar cevabın önemi ön plana çıkmaktadır.

Piyelonefritteki akut inflamatuvar cevap, bakteriyel lipopolisakkaritlerin kompleman sistemini aktive etmesi ile başlar. Bu, polimorfonükleer lökositlerin enfeksiyon alanına migrasyonunu sağlar. Hem kompleman depleasyonu, hem de granülosit depleasyonunun renal skarı azalttığı gösterilmiştir (59-61). Granülositlerin bakterileri fagosite edip öldürmeleri ile hem granülosit içine, hem de renal tübül lümenine toksik enzimler salınır ve bunlar böbrek hücrelerini zedeler. Bu olaylar sırasında açığa çıkan süperoksit ve oksijen radikalleri sadece bakterilere değil, granülositler ve çevredeki renal tübül hücrelere de zarar verir (62,63). Tübül hücrelerin ölmesi ile toksik inflamatuvar ajanların interstisyuma geçmesi, böbrek zedelenmesini daha da artırır

İnflamasyon bölgesinde artan granülositler, kapiller damarlarda tıkanmalara ve buna bağlı olarak fokal iskemi alanlarının oluşmasına yol açar. İskemik dokuda, adenosin monofosfatın anaerobik metabolizması ile hipoksantin birikir. Reperfüzyon sırasında, oksijen ve ksantin oksidaz varlığında, hipoksantinden süperoksit ve hidrojen peroksit oluşur. Böylece, iskemik hasarın yanında, bu bölgelerin yeniden perfüzyonu sırasında oksijenlenmenin normale dönmesi ile ortaya çıkan toksik oksijen radikalleri, renal parankimal hücrelerde zedelenmeye yol açar (64-69). Kolşisin ve siklofosfamid ile granülosit sayısının azaltılması, dapson ile granülositlerin bazı toksik metabolitlerinin inaktive edilmesi, renal skar gelişmesini önlemektedir (70,71).

#### **5.4 Büyüme Faktörleri**

Doku homeostazının devamında hücreler arasındaki iletişimi sağlayan sitokin ya da büyüme faktörlerinin önemli bir yeri vardır. Bu sitokinlerin prototipi olan TGF- $\beta$ 'nın doku onarımı kadar skarlaşma ile de ilişkili olduğunu gösteren işaretler vardır (55). TGF- $\beta$ ; gelişim, bağışıklık, inflamasyon, hücre dışı matriks metabolizmasının

düzenlenmesi ve yara iyileşmesinde rol oynar (55,72). Üç izoformundan TGF- $\beta$ 1, en çok bulunanıdır. Üç farklı reseptöre bağlanır. Tip I reseptör TGF- $\beta$ 'nın hücre dışı matriks üzerine olan etkilerine aracılık ederken, tip II reseptör hücre çoğalması ve kemotaksis ile ilgilidir. Tip III reseptör TGF- $\beta$ 'yı diğer iki reseptöre sunmakla görevlidir (73). TGF- $\beta$ 'nın esas kaynağı plateletlerdir. Monosit, makrofaj ve lökositler için kuvvetli kemoatraktan etkisi vardır ve bu hücreler tarafından kendi yapımını da artırır. Hücre dışı matriks yapımını artırarak doku onarımını sağlayan TGF- $\beta$ , iyileşme tamamlandığında hücre dışı matriks ve kendi yapımını durdurmaktadır. TGF- $\beta$ 'nın bu iki yönlü etkisi, "doku onarımının karanlık yüzü" olarak isimlendirilir. Zedelenme bölgesine gelen plateletlerin degranülasyonu ile açığa çıkan TGF- $\beta$ , kan ve böbrek kaynaklı hücrelerden TGF- $\beta$  yapımını uyarır. Mezengial hücrelerin proteoglikan, fibronektin, kollajen ve tenaskin sentezlemelerini artırır. Böylece hücre dışı matriks birikimi olur. Öte yandan, matriks yıkımını sağlayan proteazların düzeyini azaltıp, plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi proteaz inhibitörlerinin düzeyini artırarak hücre dışı matriks yıkımını da engeller. Yara yerindeki inflamasyon, TGF- $\beta$ 'nın immüno-supresif etkisi ile kontrol edilir. Makrofajların interleükin (IL)-1, tümör nekrozis faktör (TNF) ve toksik oksijen radikali üretmelerini inhibe eder. İmmüno-supresif etkisi, siklosporinden onbin kat daha kuvvetlidir. TGF- $\beta$ 'dan yoksun bırakılmış farelerin kontrol edilemeyen inflamatuvar hastalıktan ölmeleri, TGF- $\beta$ 'nın önemine dikkat çekmektedir. Yeni damar oluşmasında da etkili olan TGF- $\beta$ , bu etkisini muhtemelen platelet kaynaklı büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü üzerinden gerçekleştirir (55,72-74).

Yüksek dozlarda hücreler için proliferatif etkisi olan TGF- $\beta$ , düşük miktarlarda ise büyümeyi durdurucu etkiye sahiptir. TGF- $\beta$ 'nın yapımını artırdığı proteoglikanlardan dekorin ve biglikan, aynı zamanda TGF- $\beta$ 'nın inhibitörleridir. Dekorin ve biglikan düzeylerinin artması, hem hücre dışı matriks yapımının arttığı, hem de TGF- $\beta$  etkisinin sınırlandığının göstergeleridir (75). Anti-thy1 glomerülonefrit modelinde, anti-glomerüler bazal membran hastalığı ve aşırı yüklenme proteinürisinde glomerüllerde TGF- $\beta$  yapımının arttığı ve TGF- $\beta$  nötralize edici serum verilmesinin glomerüler fibrozisi azalttığı görülmüştür (55,73,76,77). İdrardaki TGF- $\beta$  düzeyinin renal skarlaşma ile paralel olduğu bulunmuş ve bunun böbrek hastalığı aktivitesinin bir

göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (78). İnce bazal membran hastalığı ve minimal lezyon hastalığı gibi, hücre dışı matriks birikiminin olmadığı hastalıklarda TGF- $\beta$  izoformları normalden farksız iken, immünglobulin A nefropatisi, fokal segmental glomerüloskleroz, kresentik glomerülonefrit, lupus nefriti ve diyabetik nefropati gibi hücre dışı matriksin arttığı durumlarda, glomerüller ve tübülointerstisyel bölgelerde TGF- $\beta$ 'nin önemli derecede arttığı gösterilmiştir (79-81). İnterstisyel fibrozis, tübüller atrofi ve afferent arteiollerde hiyalinozisin eşlik ettiği siklosporin A nefropatisinde de TGF- $\beta$ 'nin rol oynadığını gösteren bulgular vardır (82).

Düz kas aktinlerinden (SMA) olan  $\alpha$ -SMA, fibroblast aktivasyonunun bir göstergesidir. Bu aktifleşmiş hücreler çoğalıp, hücre dışı matriks bileşiklerini sentezleyebilirler ve interstisyel fibrozis gelişmesinde önemli derecede rol oynarlar. İnterstisyel fibroblast aktivasyonunda, TGF- $\beta$ 'nin aracılığı da etkilidir (73,83-85).

## 5.5 Kortikosteroidler (KS)

### 5.5.1. İnflamatuar araçlar üzerine etkileri

İnflamatuar strese karşı vücudun savunma araçlarından birincisi endojen glukokortikoidlerdir. Vücuttaki hemen her hücrede KS reseptörü bulunur. KS'lerin bu reseptörlere bağlanması, dokuya has bir şekilde yüzlerce genin ekspresyonunu düzenleyebilir. Bu etki bir genin aktivasyonu şeklinde olurken, bir başka genin inhibisyonu şeklinde de ortaya çıkabilir (Tablo 4).

**Tablo 4. Kortikosteroidlerin inflammatuar araçlar üzerine etkileri**

İlgili genin inhibisyonu	İlgili genin aktivasyonu
IL-1, IL-6, IL-8 TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör Elastaz, kollajenaz Plazminojen aktivatör Siklooksijenaz Nitrik oksit sentetaz	Plazminojen aktivatör inhibitör Vazokortin, lipokortin Nötral endopeptidaz Hormonlar ve sitokinler için reseptörler

### 5.5.2 İnflamatuar hücrelere etkileri

KS'ler dolaşan nötrofil sayısını artırırken, diğer lökositler, lenfosit alt grupları ve bazofil sayılarını azaltır. Lenfosit proliferasyonu ve sitokin yapımını azaltır. Monosit ve doku makrofaj cevaplarını inhibe ederek, sitokin yapımı ve arşidonik asit metabolitlerini azaltır. Genel olarak granülosit fonksiyonları, KS'lere daha dirençlidir.

Nötrofillerde kemotaksis, fagositoz ve araşidonic asit metabolitlerinin yapımı KS'lerden etkilenmez. Ancak KS'ler bazı sitokinlerin, nötrofil, eozinofil gibi bazı hücreler üzerine olan uyarıcı etkilerini inhibe edebilir.

### 5.5.3 Vasküler etkileri

İnflamasyon bölgesinde kan akımı ve damar geçirgenliğinin artması, burada inflamatuvar hücre ve plazma proteinlerinin birikmesini sağlar. Doku ödemi ile immünoglobulinler, kompleman ve pıhtılaşma proteinleri plazmadan doku aralığına geçerek inflamatuvar reaksiyonları etkiler. Prostoglandin, endotel kaynaklı relaxing faktör, TNF- $\alpha$ , IL-1 gibi bazı araçların etkisi ile damar çapı ve geçirgenliği artabilir. KS'ler hem bu araçlar üzerinden hem de doğrudan damar geçirgenliğini azaltır.

### 5.5.4 İnflamatuvar hücre infiltrasyonu

KS'ler, inflamatuvar lökositlerin inflamasyon bölgesine geçmesini önler. Bu, kemoatraktanlar ve endoteli aktive edici sitokinlerin azaltılması yoluyla olur. KS'ler lökosit kemotaksisini ve endotel hücrelere adheransını engellemez, lökositlerin endotelden geçişini inhibe edebilir. IL-1, IL-4, TNF gibi bazı sitokinler, endotel hücreleri aktive ederek lökosit adheransını artırır ve daha sonra lökositlerin inflamasyon bölgesine geçmesini sağlayabilir. KS'ler, IL-1 ve TNF salınmasını azaltarak, lökositlerin damardışına çıkmasını engelleyebilir. KS'ler nöropeptidler aracılığı ile olan damar geçirgenlik artışı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu da azaltabilir. KS'lerin nötral endopeptidaz enzimi aktivitesini artırarak P maddesi gibi endojen nöropeptidlerin düzeyini azaltması, nöron aracılı inflamatuvar cevabı azaltır. Bakterilerin öldürülmesi ve virüslere karşı nötralizan antikor yapılması gibi immün ve inflamatuvar reaksiyonların çoğu, KS'lerden etkilenmez. Buna karşılık, inflamasyonda yer alan bir çok hücre üzerine inhibitör etkileri sebebiyle KS'ler, enfeksiyon riskini fazla artırmadan, kuvvetli anti inflamatuvar etkiye sahiptir (86,87).

## 6. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalında; Fizyoloji, Mikrobiyoloji ve Patoloji Anabilim Dalları ile Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezi'nin katkıları ile gerçekleştirildi.

### 6.1 Deney Hayvanları

Çalışmada Wistar albino ratlar kullanıldı. Yaşları 4-6 hafta arasında olan ratların ağırlıkları 146 ile 182 g arasında idi. Hayvanlar oda ısısında, 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık olacak şekilde tutulup, normal rat diyeti ve serbest miktarda çeşme suyu ile beslendiler. Cerrahi işlemler sırasında eter inhalasyonu ve intraperitoneal klorpromazin + ketamin anestezisi uygulandı.

### 6.2 Piyelonefrit Oluşturulması

Rat için nefropatojenik olan E. coli tip O6 K13 H1 kullanıldı (10). Karın cildi insizyonu yapılarak sol böbrek açığa çıkarıldıktan sonra, serum fizyolojik içerisinde,  $1,8 \times 10^9$  cfu bakteri bulunan solusyondan 50 µl ( 90 milyon cfu ) insülin enjektörü ile böbrek ortasından girilerek üst kutuba doğrudan verildi. Ön çalışmada literatür bilgileri doğrultusunda 7,5 milyon cfu'den başlamak üzere, farklı yoğunluklarda bakteri verilerek piyelonefrit oluşturulmaya çalışıldı. Ancak bu doz ve daha yüksek dozlarda 1 ve 4. haftalarda sonlandırılan ratlarda histolojik olarak piyelonefrit oluşturulamadığı, en az  $1,8 \times 10^9$  cfu ile 1. ve 4. haftalarda piyelonefrit oluşturulabildiği görüldü.

### 6.3 Çalışma Grupları

Her birisinde 20 rat bulunan üç grup oluşturuldu.

**I.Grup:** Kontrol grubu olup, piyelonefrit oluşturulduktan sonra diğer gruplarla aynı şartlarda tutularak beslendi. Hiçbir tedavi uygulanmaksızın aynı süreler sonunda aynı işlemler uygulanarak böbrekler çıkarıldı.

**II.Grup:** Antibiyotik (AB) grubu. Piyelonefrit oluşturulmasından sonraki 72. saatten başlamak üzere, antibiyotik tedavisi uygulandı. Tedavide seftriakson, 200 mg/kg/

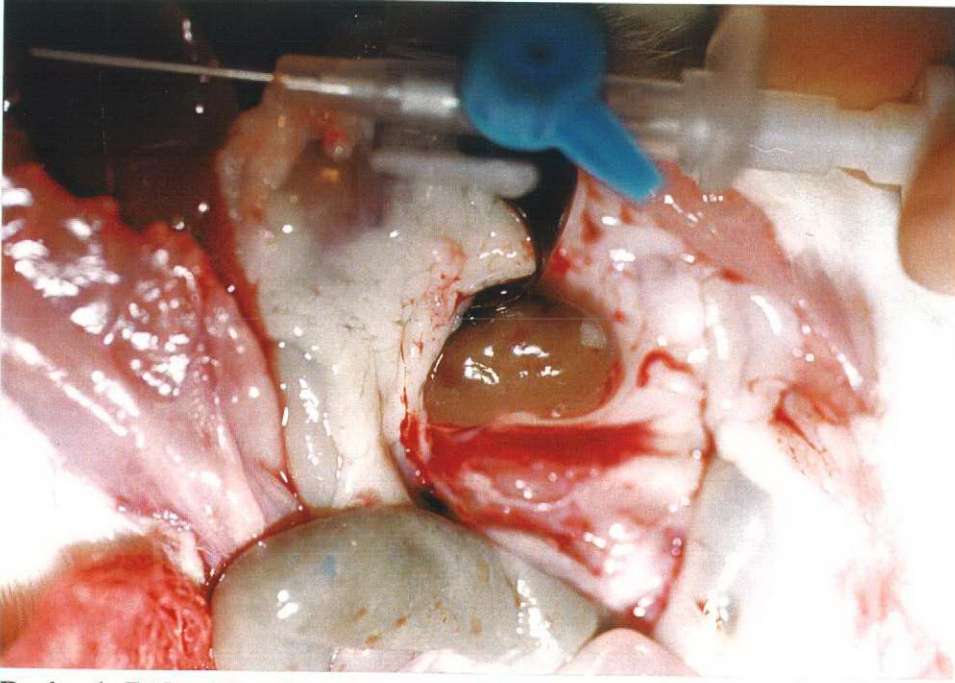
dozunda, günlük tek enjeksiyon şeklinde, intramusküler yoldan verildi. Antibiyotik tedavisine 5 gün süre ile devam edildi.

**III Grup:** Antibiyotik + steroid (AB+STR) grubu. Piyelonefrit oluşturulmasından sonraki 72. saatten başlamak üzere, seftriakson, 200 mg/kg dozunda, günlük tek enjeksiyon şeklinde, intramusküler yoldan 5 gün süre ile verildi. Bu tedaviye ek olarak, 3. günden itibaren prednizolon 2 mg/kg dozunda, cilt altı yolla, günlük tek dozda, 5 gün süre ile uygulandı.

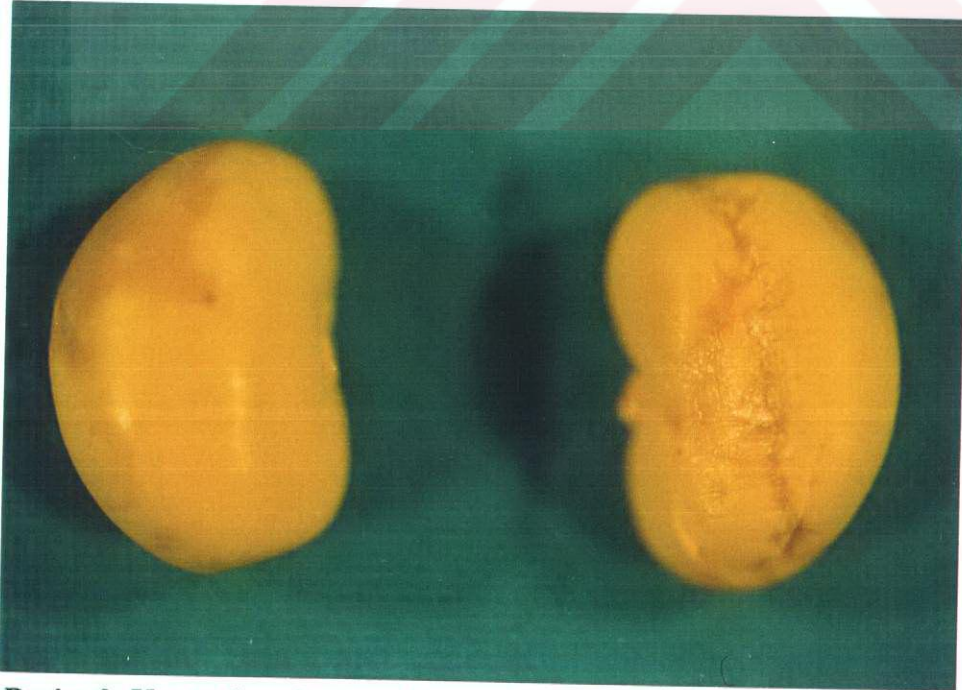
Her gruptaki ratların yarısında 7-9. günde, diğer yarısında da 31-36.günlerde çalışma sonlandırıldı.

#### **6.4 Böbreklerin Alınması**

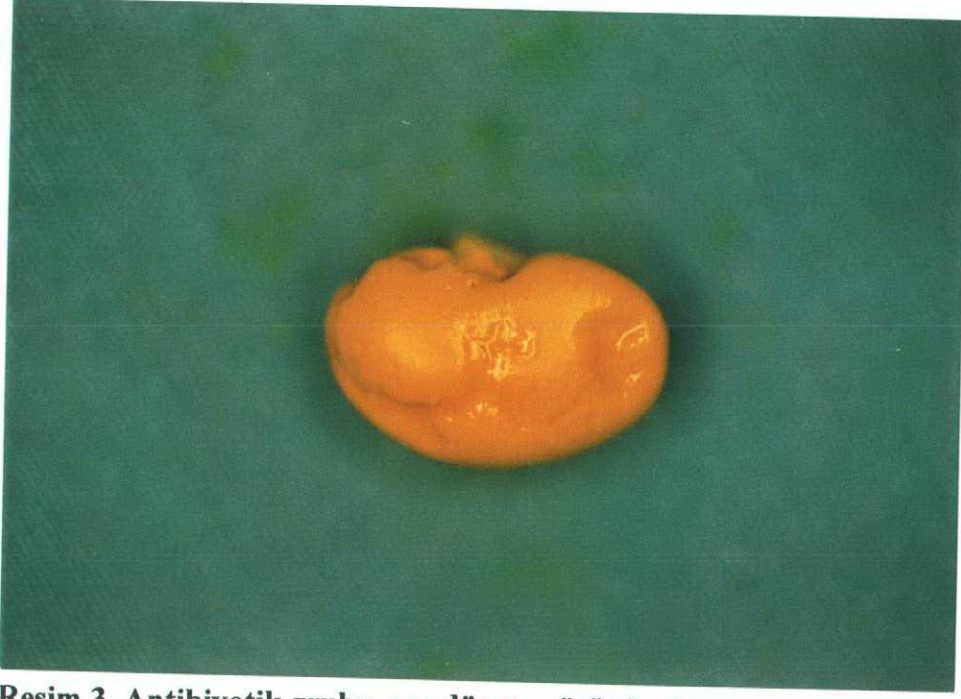
Doku düzeyinde TGF- $\beta$ 'nın değerlendirilebilmesi için, böbrekler daha önce tanımlanan yöntemle çıkarıldı (78). Eter + nembotal anestezisi yapıldıktan sonra, tek bir orta hat insizyonu ile göğüs ve karın boşlukları açıldı (Resim 1). Sol ventriküle girilerek, fosfat buffer solusyonu (PBS) (0,15 M NaCl, 0,01 fosfat tamponu, pH 7,2) infüzyonu yapıldı. Böbrekler tamamen beyazlaşmaya kadar PBS verilmesine devam edildi. Daha sonra, karotid arter yoluyla, yaklaşık 2 saat süre ile %4 formalin infüzyonu yapıldı. Alınan böbrekler Bouin solusyonu içerisinde 4 saat bekletildi (Resim 2, 3, 4). Daha sonra %70 etanol ile yıkandı, dereceli etanol solusyonlarından geçirilerek dehidrate edildi ve parafin içine gömülerek bekletildi. Çalışma gününde böbrekler deparafinize edildikten sonra ışık mikroskobu ile ve immünohistokimyasal olarak TGF- $\beta$  ve  $\alpha$ -SMA için boyanarak değerlendirildi.



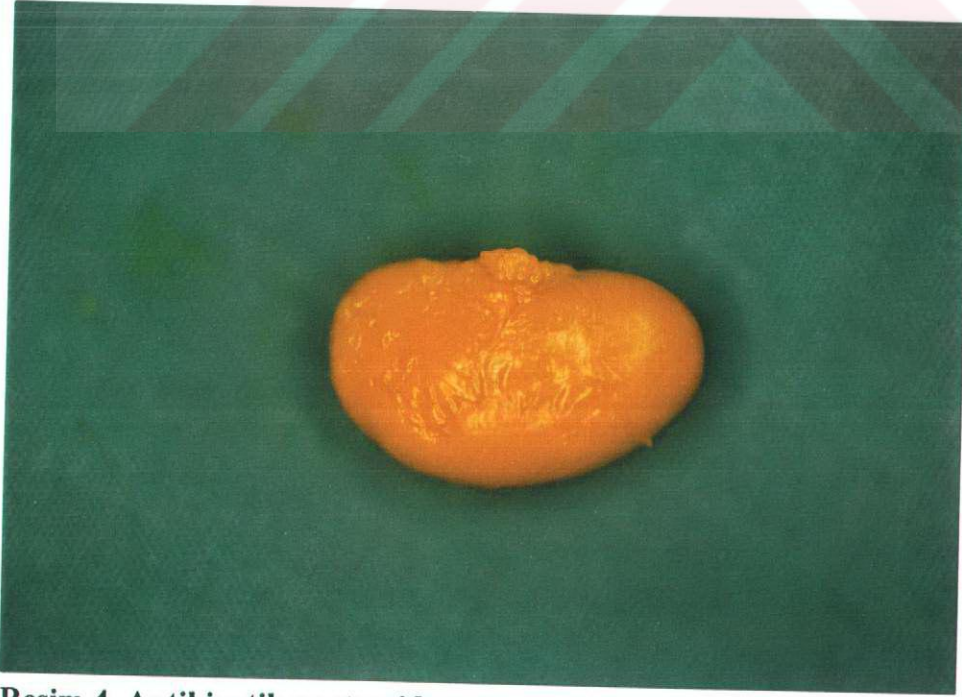
**Resim 1. Böbreğin çıkarılması (PBS infüzyonuna başlamadan önce)**



**Resim 2. Kontrol grubu, geç dönem görünümü (Sağda normal, solda skarlı böbrek)**



**Resim 3. Antibiyotik grubu, geç dönem görünümü**



**Resim 4. Antibiyotik ve steroid grubu, geç dönem görünümü**

### 6.5 TGF- $\beta$ boyanması:

Santa-Cruz firmasından alınan Rabbit Polyclonal IgG yapısındaki antikorlar (Kod no. E069) 1/40 dilüsyonda kullanıldı.

1. İlk olarak dokular deparafinize edildi.
2. PBS'de (pH 7,4) yıkandı ve 10 dakika bekletildi.
3. Asid üre damlatıldı ve 30 dakika bekletildi.
4. Önce distile su ve ardından PBS'den geçirildi ve mikrodalga fırında citrat buffer (pH 6,0) içinde 5 dakika tutuldu.
5. Oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra, PBS ile yıkamp silindi.
6. Primer antikor TGF- $\beta$ 1 bir damla damlatıldı ve 120 dakika beklendi, PBS ile yıkandı.
7. Biotinylated sekonder antikor (Lipshaw Immunon, kod no. 485000) damlatıldı ve 30 dakika beklenip, PBS ile yıkandı.
8. Strept Avidin Peroxidase reagent (Lipshaw Immunon, kod no. 485000) damlatıldı ve 30 dakika beklenip, PBS ile yıkandı.
9. AEC kromojen solüsyonu (Dako, kod no. 0696 AEC substrate system) damlatıldı ve 20 dakika bekletildi, çeşme suyu ile yıkandı.
10. Mayer hematoksilen boyasında 2 dakika tutuldu, ardından çeşme suyunda mavileştirilip gliserin jel ile kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

### 6.6 $\alpha$ -SMA boyanması

Biogenex concentrated monoclonal mouse Anti-actin (Kod no. Mu128uc) antikoru, 1/50 dilüsyonda kullanıldı.

1. İlk olarak dokular deparafinize edildi.
2. PBS'de (pH 7,4) yıkandı ve 10 dakika bekletildi.
3. Tripsin uygulandı ve 20 dakika bekletildi.
4. Önce distile su ve ardından PBS'den geçirildi ve mikrodalga fırında citrat buffer (pH 6,0) içinde 5 dakika tutuldu.
5. Oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra, PBS ile yıkamp silindi.
6. Primer antikor  $\alpha$ -SMA bir damla damlatıldı ve 120 dakika beklendi, PBS ile yıkandı.

7. Biotinylated sekonder antikor (Lipshaw Immunon, kod no. 485000) damlatıldı ve 30 dakika beklenip, PBS ile yıkandı.
8. Strept Avidin Peroxidase reagent (Lipshaw Immunon, kod no. 485000) damlatıldı ve 30 dakika beklenip, PBS ile yıkandı.
9. AEC kromojen solüsyonu (Dako, kod no. 0696 AEC substrate system) damlatıldı ve 20 dakika bekletildi, çeşme suyu ile yıkandı.
10. Mayer hematoksilen boyasında 2 dakika tutuldu, ardından çeşme suyunda mavileştirilip gliserin jel ile kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

### 6.7 Mikroskopik değerlendirme

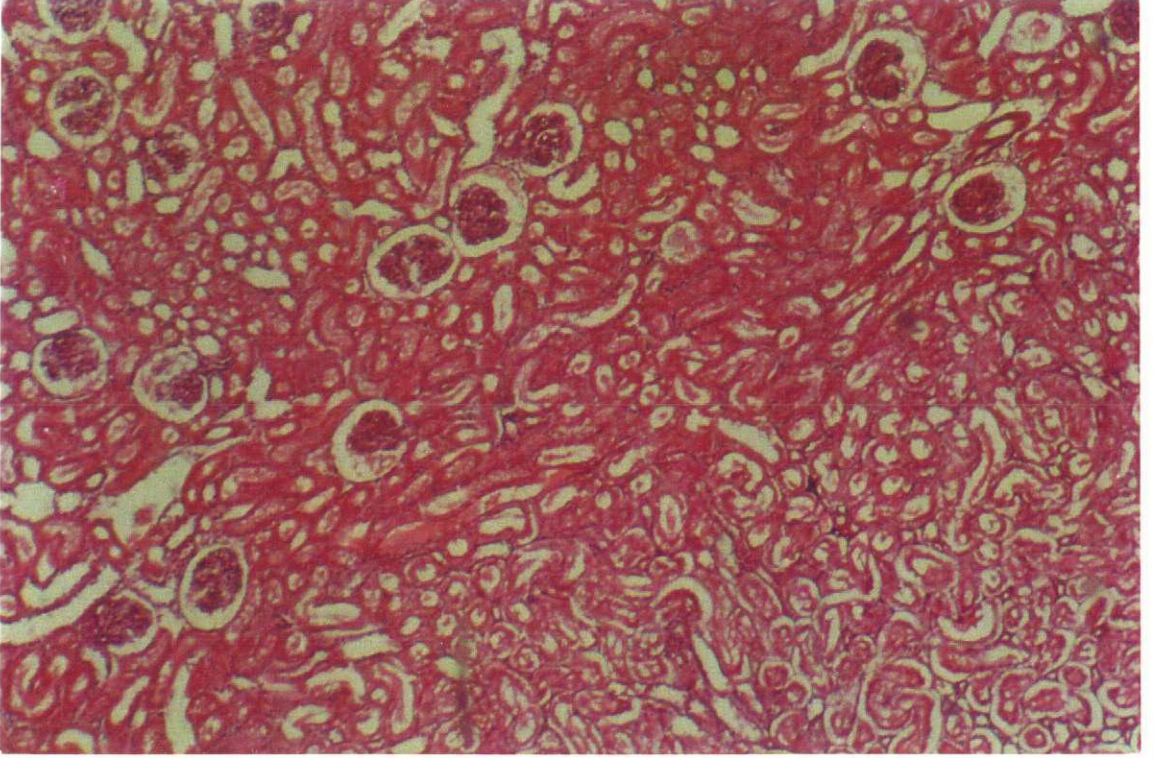
Histolojik kesitler Hematoksilen-Eosin ve Masson's trikrom ile boyanarak, ışık mikroskopunda, birbirinden ve çalışmadan habersiz iki ayrı patoloğ tarafından değerlendirildi.

Işık mikroskopisi: Fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu (MNHI) ve tübüller atrofi yönünden bulguların yoğunluğuna göre, 0'dan (bulgu yok), 4+'ya (çok ağır bulgular) kadar semikantitatif skorlama yapıldı (Resim 5, 6).

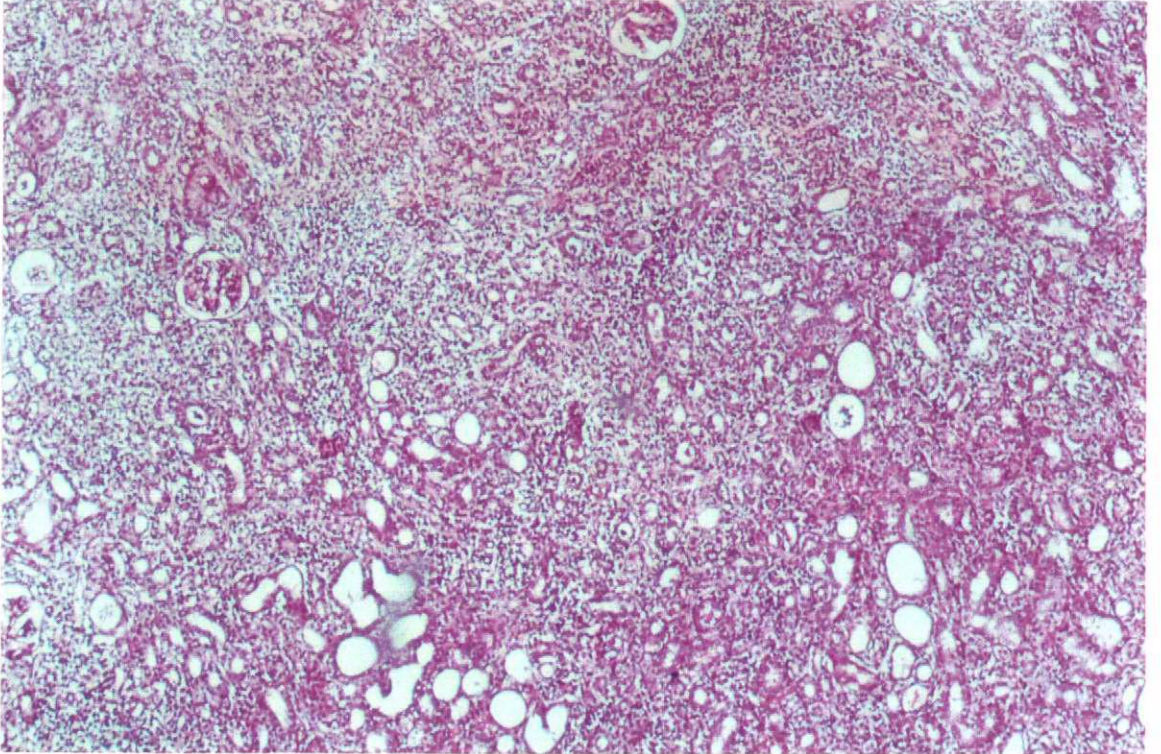
TGF- $\beta$  ve  $\alpha$ -SMA için hazırlanan preparatlar da aynı şekilde iki ayrı patoloğ tarafından incelenip, immünohistokimyasal boyanma yoğunluklarına göre 0'dan 4+'ya kadar semikantitatif olarak değerlendirildi (Resim 7, 8, 9, 10).

### 6.8 İstatistik değerlendirme

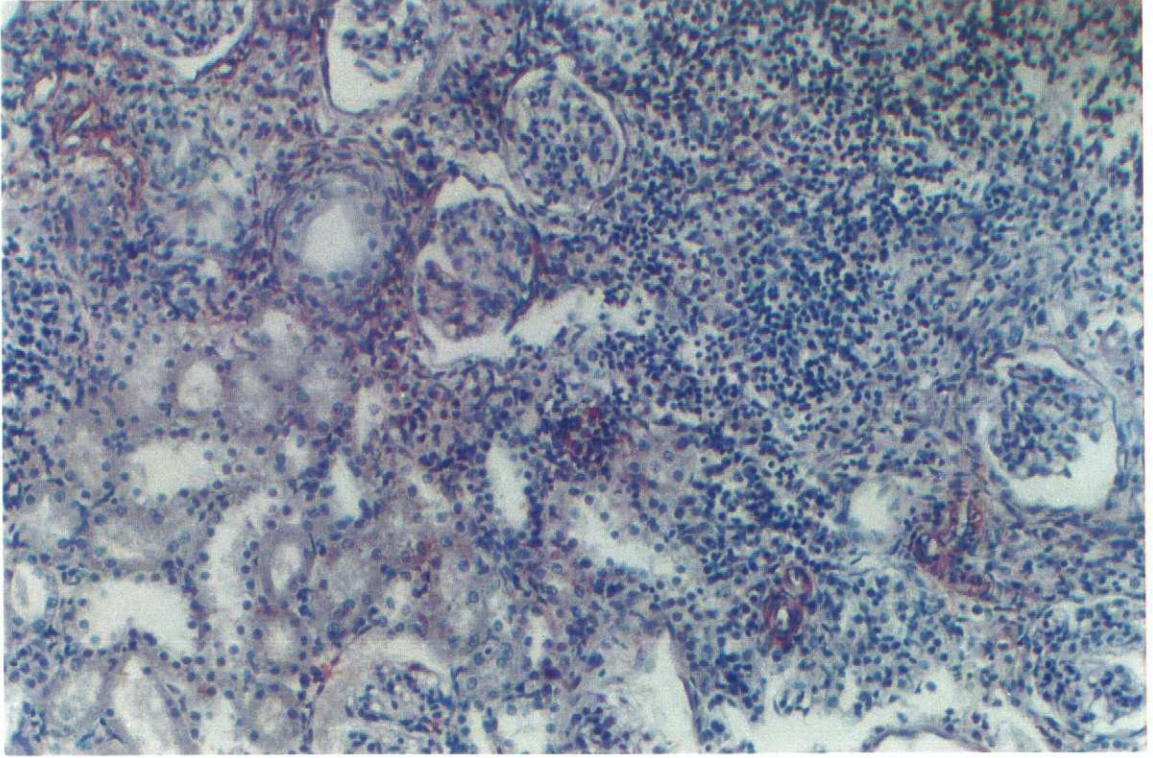
Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmesi, SPSS for Windows 8.0 programı yardımı ile yapıldı. Nonparametrik değerlerin karşılaştırılmasında üç grup arasındaki ilişki Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi, iki grup arasındaki ilişki ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Önemlilik sınırı olarak  $p < 0,05$  değeri alındı.



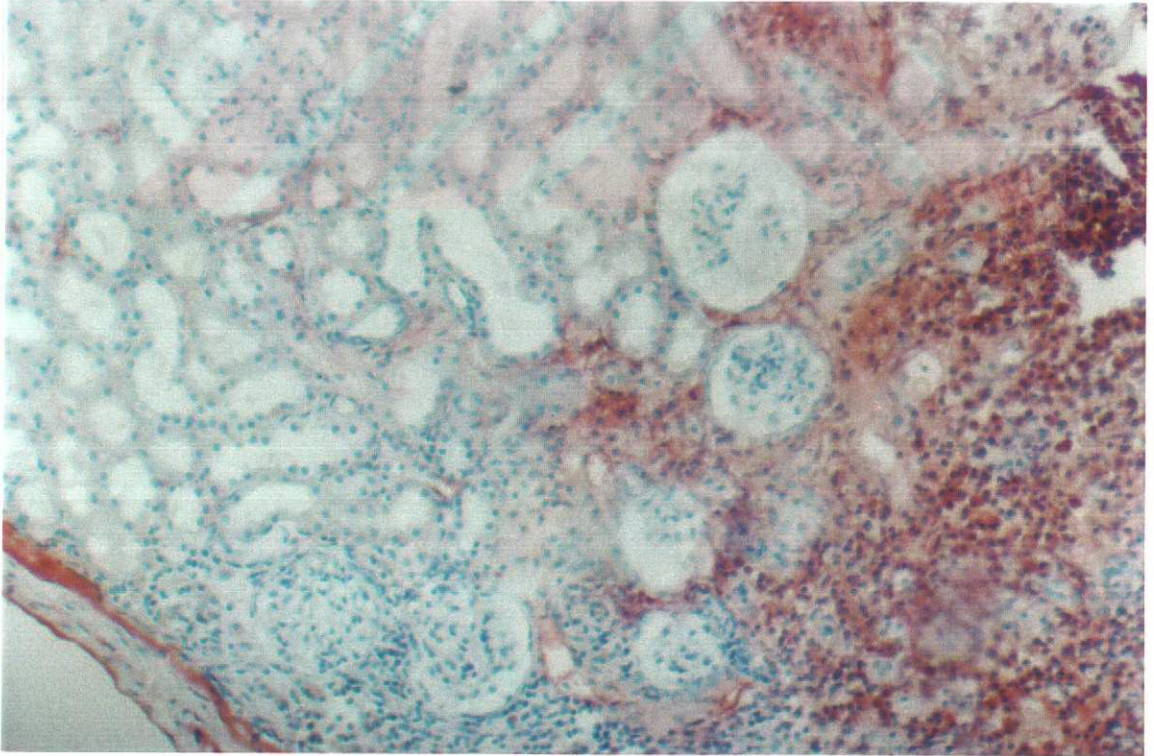
**Resim 5. Fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu ve tübüler atrofi bulguları  
(Değerlendirme derecesi, 0)**



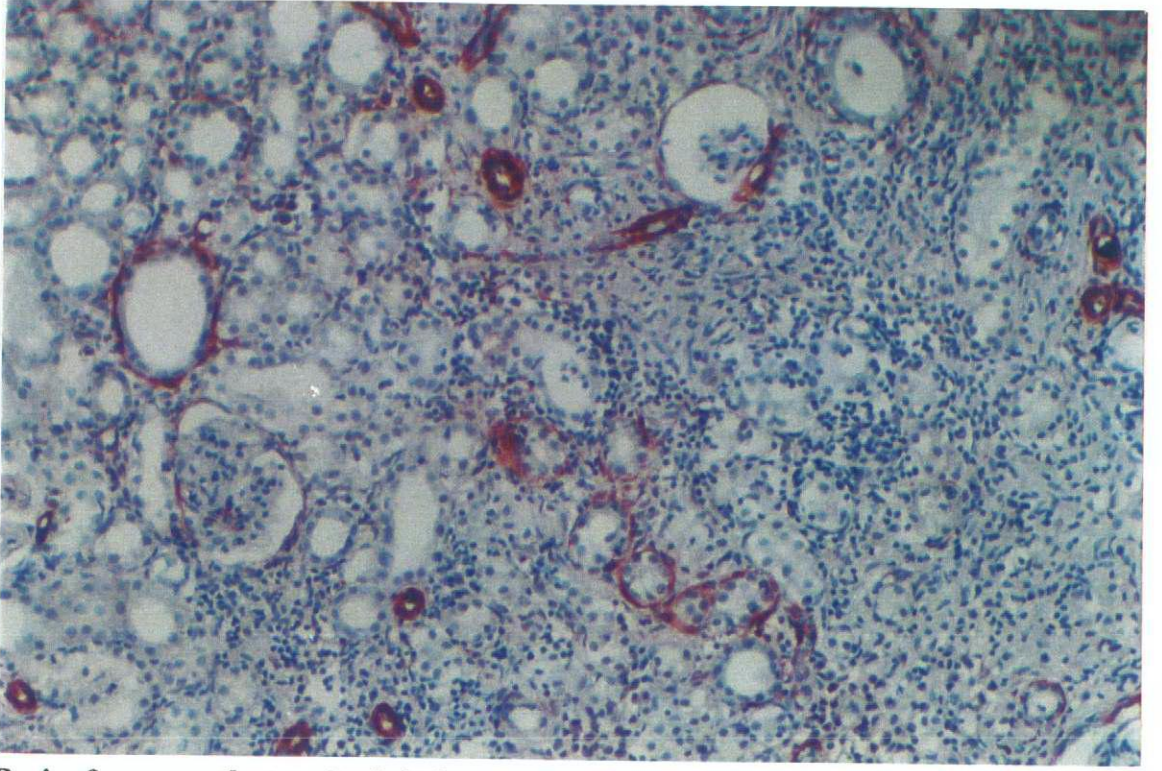
**Resim 6. Fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu ve tübüler atrofi bulguları  
(Değerlendirme derecesi, 4+)**



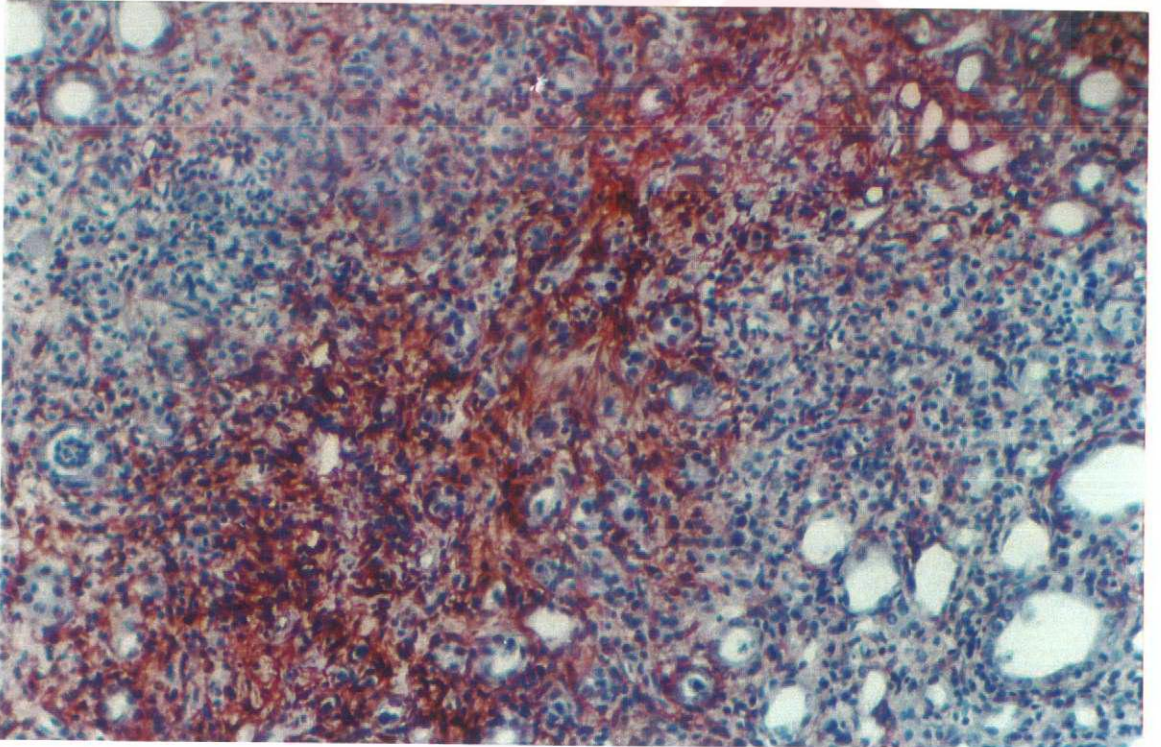
**Resim 7. Transforming growth faktör- $\beta$  boyanması (Değerlendirme derecesi, 0)**



**Resim 8. Transforming growth faktör- $\beta$  boyanması (Değerlendirme derecesi, 3+)**



**Resim 9.  $\alpha$ -smooth muscle aktin boyanması (Değerlendirme derecesi, 0)**



**Resim 10.  $\alpha$ -smooth muscle aktin boyanması (Değerlendirme derecesi, 3+)**

## 7. BULGULAR

Böbrek etkilenmesini değerlendirmek için deneyin sonlandırılmasına göre erken ve geç dönemdeki ışık mikroskopi bulguları (fibrozis, MNHİ, tübüler atrofi, TGF- $\beta$  ve  $\alpha$ -SMA) her derecedeki rat sayısı belirlenerek nonparametrik testlerin uygulanmasına hazır tablolar oluşturuldu. Erken ve geç dönem bulguları kendi aralarında ayrı ayrı karşılaştırıldı.

### 7.1 Erken Dönem Bulguları

**Fibrozis:** Tedavi verilmeyen kontrol grubunda 10 ratın sekizinde 3+ fibrozis görülürken, AB grubunda altı ratta 2+ fibrozis görüldü. AB+STR grubunda, diğer gruplardan farklı olarak dört ratta hiç fibrozis gözlenmedi. Tek yönlü varyans analizinde üç grup arasında anlamlı farklılık bulundu. Bu farklılığın, Mann-Whitney U testi uygulandığında, kontrol ve AB ile, kontrol ve AB+STR grupları arasındaki farktan kaynaklandığı ( $p < 0,05$ ), AB ve AB+STR grupları arasında önemli fark olmadığı görüldü (Tablo 5).

**Tablo 5. Erken dönem fibrozis değerlendirilmesi**

Gruplar	Sayı	Fibrozis derecesi, rat sayısı				
		0	+	++	+++	++++
Kontrol	10	0	1	1	8	0
AB	10	0	3	6	1	0
AB+STR	9	4	1	1	3	0

Kontrol – AB  $p < 0,05$

Kontrol – AB+STR  $p < 0,05$

AB – AB+STR  $p > 0,05$

**MNHİ:** Tedavisiz kontrol grubunda 10 ratın altı tanesinde 4+ yoğunlukta hücre infiltrasyonu vardı. Buna karşılık AB grubunda 10 ratın beşinde 2+ değer görüldü. AB+STR grubunda ise, dokuz ratın beşinde 1+ hücre yoğunluğu bulundu. Üç grup arasındaki fark önemli bulundu. Kontrol grubu ile tedavi grupları arasında anlamlı fark varken, iki tedavi grubu arasında önemli farklılık yoktu (Tablo 6).

**Tablo 6. Erken dönem MNHİ değerlendirmesi**

Gruplar	Sayı	MNHİ derecesi, rat sayısı				
		0	+	++	+++	++++
Kontrol	10	0	1	2	1	6
AB	10	0	2	5	3	0
AB+STR	9	0	5	1	3	0

Kontrol – AB p < 0,05

Kontrol – AB+STR p < 0,05

AB – AB+STR p > 0,05

**Tübüler atrofi:** Hiç tedavi verilmeyen grupta 10 rattan yedi tanesinde 4+ derecede tübüler atrofi olduğu görüldü. Bu oran sadece antibiyotik ile tedavi edilenler arasında 10 ratın üçünde 3+ ve beşinde 2+ derecede idi. Antibiyotiğe ek olarak steroid de verilen grupta ise dokuz ratın birinde hiç atrofi bulgusu görülmezken, üç tanesinde 1+, iki tanesinde de 2+ derecede atrofi olduğu görüldü. Üç grup arasında önemli fark vardı. Bu farklılığın kontrol ve tedavi grupları arasındaki farktan ileri geldiği, ancak iki tedavi grubu arasındaki farkın önemsiz bulundu (Tablo 7).

**Tablo 7. Erken dönem tübüler atrofi değerlendirmesi**

Gruplar	Sayı	Tübüler atrofi derecesi, rat sayısı				
		0	+	++	+++	++++
Kontrol	10	0	1	2	0	7
AB	10	0	2	5	3	0
AB+STR	9	1	3	2	3	0

Kontrol – AB p < 0,05

Kontrol – AB+STR p < 0,05

AB – AB+STR p > 0,05

**TGF- $\beta$  boyanması:** Sadece enfeksiyon oluşturulan kontrol grubunda 10 ratın altısında 3+ yoğunlukta boyanma vardı. Sadece antibiyotik verilenlerde dokuz ratın ikisinde 3+ ve dördünde 2+ dercede boyanma görüldü. Tedaviye steroidin eklendiği dokuz adet rat arasında ise, dört tanesinde hiç boyanma yok iken, üç tanesinde ise ancak 1+ boyanma olduğu belirlendi. Üç grup arasında önemli farklılık bulundu. Kontrol grubu ile AB+STR grubu arasındaki fark önemli iken, kontrol grubu ile AB grubu ve iki tedavi grubu arasındaki fark önemsiz idi (Tablo 8).

AB grubundaki bir ratın preparatındaki problem nedeniyle TGF- $\beta$  boyanması değerlendirilemedi.

**Tablo 8. Erken dönem TGF- $\beta$  değerlendirmesi**

Gruplar	Sayı	TGF- $\beta$ boyanma derecesi, rat sayısı				
		0	+	++	+++	++++
Kontrol	10	1	1	2	6	0
AB	9	1	2	4	2	0
AB+STR	9	4	3	1	1	0

Kontrol – AB  $p > 0,05$   
Kontrol – AB+STR  $p < 0,05$   
AB – AB+STR  $p > 0,05$

*Handwritten note: Hızlıca var AB ile yoku*

**$\alpha$ -SMA boyanması:** Tedavi verilmeyen 10 ratın altı tanesinde 3+ boyanma varken, sadece antibiyotik verilenlerde beş vakada 2+ yoğunlukta boyanma bulundu. Buna karşılık tedaviye steroidin eklendiği grupta dokuz ratın birinde hiç boyanma yokken, beş tanesinde ancak 1+ derecesinde boyanma gözlemlendi. Üç grup arasında anlamlı farklılık bulundu. Kontrol grubu ile tedavi grupları arasında önemli farklılık varken, iki tedavi grubu arasında önemli farklılık yoktu (Tablo 9).

**Tablo 9. Erken dönem  $\alpha$ -SMA değerlendirmesi**

Gruplar	Sayı	$\alpha$ -SMA boyanma derecesi, rat sayısı				
		0	+	++	+++	++++
Kontrol	10	0	1	3	6	0
AB	10	2	2	5	1	0
AB+STR	9	1	5	3	0	0

Kontrol – AB  $p < 0,05$

Kontrol – AB+STR  $p < 0,05$

AB – AB+STR  $p > 0,05$

## 7.2. Geç Dönem Bulguları

**Fibrozis:** Tedavi verilmeyen sekiz ve sadece antibiyotik verilen 10 rattan, ikişer ratta 2+, birer ratta 4+ yoğunluğunda fibrozis gözlemlendi. Tedaviye steroidin eklendiği grupta iki ratta hiç fibrozis yoktu, bir ratta 1+ fibrozis, dört ratta 2+ fibrozis vardı. Tek yönlü varyans analizinde üç grup arasında istatistik olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 10).

**Tablo 10. Geç dönem fibrozis değerlendirmesi.**

Gruplar	Sayı	Fibrozis derecesi, rat sayısı				
		0	+	++	+++	++++
Kontrol	8	1	2	2	2	1
AB	10	0	3	4	2	1
AB+STR	9	2	1	4	2	0

Kontrol – AB – AB+STR  $p > 0,05$

**MNHİ:** Tedavi verilmeyen sekiz ratın dört tanesinde 2+ yoğunluta hücre infiltrasyonu varken, yalnız antibiyotik verilenlerin altısında 1+, AB+STR grubunda

ise yine beş vakada 1+, dört vakada ise 2+ boyanma vardı. Üç grubun karşılaştırmasında aralarında önemli farklılık olmadığı görüldü (Tablo 11).

**Tablo 11. Geç dönem MNHİ değerlendirmesi**

Gruplar	Sayı	<u>MNHİ derecesi, rat sayısı</u>				
		0	+	++	+++	++++
Kontrol	8	0	3	4	0	1
AB	10	0	6	3	0	1
AB+STR	9	0	5	4	0	0

Kontrol – AB – AB+STR  $p > 0,05$

**Tübüler atrofi:** Tedavisiz kontrol grubunda üç ratta 1+, sadece antibiyotik verilenlerde altı ratta 1+ ve antibiyotiğe steroid eklenenlerde beş ratta 1+ derecede tübüler atrofi gözlemlendi. Üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmadığı görüldü (Tablo 12).

**Tablo 12. Geç dönem tübüler atrofi değerlendirmesi**

Gruplar	Sayı	<u>Tübüler atrofi derecesi, rat sayısı</u>				
		0	+	++	+++	++++
Kontrol	8	0	3	3	1	1
AB	10	0	6	1	2	1
AB+STR	9	0	5	4	0	0

Kontrol – AB – AB+STR  $p > 0,05$

**TGF- $\beta$  boyanması:** İlaçsız kontrol grubundaki sekiz ratın ikisinde 3+ boyanma görüldü. Antibiyotik verilenlerden birinde 3+ boyanma varken, tedaviye steroid eklenenlerden altı ratta 1+ boyanma görüldü, üç ratta ise hiç boyanma gözlemlenmedi. Üç grup arasında önemli fark bulundu. Bu farklılığın, sadece AB ve

AB+STR grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü. Kontrol ve AB+STR grupları arasındaki fark, eğer önemlilik sınırı 0,1 alınırsa anlamlı idi (  $p = 0,07$ ), (Tablo 13).

**Tablo 13. Geç dönem TGF- $\beta$  değerlendirilmesi**

Gruplar	Sayı	TGF- $\beta$ boyanma derecesi, rat sayısı				
		0	+	++	+++	++++
Kontrol	8	1	4	1	2	0
AB	10	0	6	3	1	0
AB+STR	9	3	6	0	0	0

Kontrol - AB  $p > 0,05$

Kontrol - AB+STR  $p = 0,07$

AB - AB+STR  $p > 0,05$



*fark var*

**$\alpha$ -SMA boyanması:** Tedavi verilmeyen grupta bir, antibiyotik tedavisi yapılanlarda üç, tedaviye steroid eklenenlerde dört vakada hiç  $\alpha$ -SMA boyanması görülmedi. Ancak tek yönlü varyans analizinde incelenen üç grup arasında önemli farklılık olmadığı gözlemlendi (Tablo 14).

**Tablo 14. Geç dönem  $\alpha$ -SMA değerlendirilmesi**

Gruplar	Sayı	$\alpha$ -SMA boyanma derecesi, rat sayısı				
		0	+	++	+++	++++
Kontrol	8	1	4	3	0	0
AB	10	3	2	3	2	0
AB+STR	9	4	4	1	0	0

Kontrol - AB - AB+STR  $p > 0,05$

## 8. TARTIŞMA

Piyelonefriti takiben ortaya çıkan böbrek skarlaşması, böbrek fonksiyonlarının kaybolması ile SDBY gelişmesinde önemli bir yere sahiptir. ABD’de böbrek nakli yapılan çocuklarda, primer böbrek hastalığının en sık sebepleri arasında reflü nefropatisi 4. sırada yer almaktadır (88). Gelişmiş ülkelerde KBY’nin önde gelen nedenleri arasında konjenital böbrek hastalıkları, obstrüktif üropatiler ve fokal segmental glomerülosklerozis gibi primer glomerüler hastalıklar bulunmakla birlikte, İngiltere’de ÜSE’ye bağlı olanların %29 oranına ulaşması dikkat çekicidir (1,88). Ülkemizde de KBY etiolojisinde reflü nefropatisi %32,4 oranı ile ilk sırada gelmektedir (3). Renal skarlanmaya bağlı olarak glomerüler filtrasyon, efektif plazma akımı, proksimal ve distal tübüller fonksiyonların etkilenmesi, böbrek fonksiyonlarının bozulmasına yol açar (89).

ÜSE’nin erken döneminde yapılan uygun antibiyotik tedavisinin, böbrek zedelenmesini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (19,90). Erişkinlerde ÜSE’ye bağlı renal zedelenmenin daha az görülmesinde, spesifik belirtiler sayesinde enfeksiyonun erken tanınıp tedavi edilmesinin rolü büyüktür. Ayrıca çocuktaki gelişmekte olan böbreğe göre, erişkin böbreği, zedelenmelere karşı daha dayanıklı olabilir.

Böbrek hasarının önlenmesi için, tedaviye en erken ne zaman başlanması gerektiği tam olarak belirlenebilmiş değildir. Glauser’in (91) ratlarda yaptığı çalışmada, 3. günden geç olmamak üzere verilen antibiyotik tedavisinin, böbrek zedelenmesini önemli ölçüde önleyebildiği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, koruyucu olabilmesi için antibiyotik tedavisinin ilk 24 saat içinde başlanması gerektiği görülmüştür (27). Buna karşılık Miller ve Philips’in (92) benzer çalışmaları ise, 4. güne kadar başlanan tedavinin bile etkili olabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda erken dönemde incelenen patolojik bulgulardan fibrozis, MNHİ ve tübüler atrofinin, tedavi gruplarında ilaçsız kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunması, 72. saatte başlanan antibiyotik tedavisinin etkili olduğunun bir işareti olabilir. Uzun dönemde ise TGF- $\beta$  dışındaki değerlendirmeler, tedavi gruplarında daha düşük olmakla beraber, istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedavinin erken dönemdeki olumlu etkilerinin, uzun dönemde

görülmemesi, bu hayvan modelinde, piyelonefrit için 5 günlük tedavi süresinin yetersiz kalmasından dolayı olabilir.

Çocuklarda ÜSE belirtilerinin çoğunlukla diğer enfeksiyonlarda da görülmesi, idrar elde edilmesindeki zorluklar ve benzeri sebeplerle, tedaviye hemen başlama şansı oldukça azalmaktadır. ÜSE olan 641 çocuğun incelenmesinde, ilk enfeksiyonun hemen tanınıp tedavi edilmesinde renal skar gelişme oranı % 4,5 iken, ilk tedavinin gecikmesi durumunda bu oranın % 17'ye çıktığı görülmüştür (6). Bundan başka, hem klinik hem de deneysel çalışmalar, erken antibiyotik tedavisi ve uygun takibe rağmen, akut dönemde DMSA anormalliği olan vakaların % 40 kadarında uzun dönemde de renal skarların devam ettiğini göstermektedir (93,94). Bu yüzden, ÜSE olan çocuklarda uygun antibiyotik tedavisi yanında renal skarlanmayı azaltabilecek yardımcı tedavi yollarının da araştırılması gereği ortaya çıkmaktadır.

ÜSE'nin başlamasında ilk adım olan üriner sistem epiteline bakteri adheransının önlenmesinin, böbrek zedelenmesini azaltabileceği düşünülmüştür. Roberts ve ark. (47), P-fimbriaya karşı immünizasyon yapılması ile oluşan antikorların bakteri tutunmasını engellediğini göstermişlerdir. Benzer şekilde, P-fimbriaları önceden inaktive edilen E.coli ile oluşturulan piyelonefritte renal hasar daha az olmaktadır (95) Ancak antijenik yapıların çok fazla sayıda olması, immünizasyon yolu ile ÜSE'lerin önlenmesine büyük bir engel oluşturmaktadır.

Konu ile ilgili çalışmalar, piyelonefrit sonrasında oluşan kalıcı nefron kaybından sorumlu olan faktörün bakterilerle değil, fakat enfeksiyon sırasında oluşan inflamatuvar süreçle ilgili olduğunu göstermektedir (32,70) . Kompleman sisteminin aktivasyonu ve kemotaksis ile polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu ardından opsonizasyon ile fagositoz, bakterilerin temizlenmesini sağlar. Ancak bu olaylar sırasında damar içinde granülosit kümelenmesine bağlı fokal iskemik alanlar oluşur ve reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin etkisiyle parankim dokusunda zedelenme olur. Fagositozis ile PMNLlerdeki solunum patlaması bakterilerin öldürülmelerini sağlarken, lizozomal enzimlerin boşalması, süperoksit salınması, serbest oksijen moleküllerinin oluşması da doku hasarlanmasına yol açar (5). Önemli derecede bir inflamasyon olmadığı sürece,

nötrofil lizozomlarından enzim salınımı olsa ve oksidan maddeler açığa çıksa bile, bunlar, dolaşan enzim inhibitörleri tarafından inaktive edilir. Ağır bir inflamasyon varlığında ise, uyarılmış nötrofillerden oksidan moleküllerin etrafa verilmesi, enzim inhibitörlerini etkisiz hale getirir ve mikroorganizmaların yanısıra konak hücreleri ve bağ dokusunda da zedelenme oluşur. İlave olarak bakteriyel lipopolisakkaritler ve hemolizin gibi virülans faktörleri de nötrofil kaynaklı araçlar ile sinerjizm içerisinde hücre zarları ve hücre dışı matriksin yıkılmasına yol açar (94).

Böbrek zedelenmesinin ortaya çıkışında nötrofillerin yerini değerlendirmek için yapılan çalışmalar önemli ipuçları vermiştir. Ratlarda kolşisin ile lökosit migrasyonunun inhibe edilmesi, siklofosamid ile nötrojeni oluşturulması, ÜSE'den sonra kalıcı skar gelişmesini azaltmaktadır (60,61,71). Maymunlarda ksantin oksidaz enzimini inhibe eden allopürinolün antibiyotikle birlikte verilmesi, nötrofillerdeki solunum patlaması ve reperfüzyona bağlı hasarı azaltarak böbreklerin korunmasına yardımcı olmaktadır (89). Süperoksit dismutaz ve bir askorbik asit türevi olan CV3611 ile serbest oksijen moleküllerinin inaktive edilmeleri de benzer şekilde renal skarlanmayı engellemektedir (96). Nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlardan olup, nötrofil kemotaksisini ve siklooksijenaz enzimini inhibe eden ibuprofenin, ratlarda ÜSE'nun 72. saatinden itibaren antibiyotik ile beraber verilmesinin enfeksiyona bağlı skar oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (97). Antioksidan bir madde olan ebselen ve yine vitamin A ve vitamin E verilerek yapılan hayvan çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (98-100).

Ancak inflamatuvar süreçte yer alan hücreler, sinerjistik olarak farklı yollardan etkilerini sürdürebilir. Böylece belirli bir yol kapansa bile, diğer taraflardan inflamatuvar olaylar işlemeye devam edebilir. Bu yüzden, inflamasyonun genel olarak baskılanmasının daha etkili olacağı düşünülebilir. KS'ler, inflamatuvar, epitel ve vasküler hücrelere etkileri, inflamasyon araçları olan birçok sitokin üzerindeki inhibe edici etkileri yoluyla kuvvetli antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (86,87). Bu teorik avantajları, KS'lerin renal zedelenmenin önlenmesinde faydalı olabileceklerini akla getirmektedir. Ratlarda mesane içine E. coli HM32 türü verilerek oluşturulan asendan piyelonefrit modelinde, 6. saatte başlanan antibiyotik tedavisi ile 16 böbreğin hiçbirisinde skar görülmezken, 72. saatte antibiyotik

tedavisinin başladığı 16 böbreğin 7'sinde skar gelişimi önlenememiştir. Tedaviye 72. saatte başlanılan ratlardan, sadece antibiyotik verilenlerde 18 böbreğin 7'sinde skar gelişirken, antibiyotiğin steroidle birlikte verildiği grupta 20 böbreğin yalnızca 1'inde skar görülmüştür. Yazarlar, tedavinin geciktiği durumlarda antibiyotik ile birlikte KS verilmesinin faydalı olduğu sonucuna varmışlardır (101). Pohl ve ark. (94)'nın yapmış olduğu deneysel çalışmada ise, akut piyelonefritte DMSA ile tespit edilen etkilenmenin böbreğin % 66'sından fazla olduğu ağır enfeksiyon grubunda renal skarlanma riskinin en yüksek olduğu ve bu ağır enfeksiyon grubunda antibiyotik ile birlikte verilen steroid tedavisinin renal skarlanmayı önlemede etkili olduğu görülmüştür.

Literatürdeki ilgili çalışmalarda böbrek skarlanma derecesi bir tanesi dışında makroskopik görünüme göre skorlama yapılarak belirlenmiştir. Sadece bu çalışmada, patolojik değişiklikler, tübüller ve interstisyel mononükleer ve polimorfontükleer hücre infiltrasyonu, pelvik infiltrat, tübüller atrofi, fibrozis, glomerüller ve subkapsüler tutulum gibi özellikler yönünden değerlendirilmiştir (89). Çalışmamızda renal skarlanma patolojik olarak fibrozis, MNHİ ve tübüller atrofi olarak üç parametre üzerinden ayrı ayrı skorlanarak değerlendirilmiştir. Erken dönem bulgularının incelenmesinde, her üç parametre de tedavi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunurken, iki tedavi grubu arasında fark görülmemiştir. Beş günlük antibiyotik tedavisine eklenen kortikosteroid tedavisi, fibrozis, MNHİ ve tübüller atrofi yönlerinden sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Erken dönem bulgularından farklı olarak, geç dönemde hem antibiyotik hem de ek olarak steroid verilen gruplarda renal skar oluşumunun azalmaması, çalışmada uygulanan tedavi sürelerinin yeterli olmadığına bir göstergesi olabilir. Geç dönemde, TGF- $\beta$  boyanmasının steroid eklenen grupta, sadece antibiyotik alan gruba göre anlamlı şekilde düşük olması, steroid tedavi süresinin daha uzun olması durumunda diğer parametrelerde de önemli değişiklikler olabileceğini akla getirmektedir.

Literatürdeki çalışmalarda skar gelişiminin önlenemesinin mekanizmaları açık değildir. KS'lerin, inflamasyonun birçok aracısı üzerindeki inhibitör etkileri iyi bilinmektedir (86). Doku onarımında çok önemli rolleri olan TGF- $\beta$ 'nın

steroidlerden etkilenmesi mümkündür. Hücre dışı matriks artışı ile birlikte giden çoğu böbrek hastalığında TGF- $\beta$ 'nin rolü hakkındaki bulgular giderek artmaktadır (75-82). Bununla beraber, ÜSE'da böbrek dokusunda TGF- $\beta$ 'nin incelendiği bir çalışmaya raslanılamamıştır. ÜSE'na bağlı böbrek zedelenmesinde TGF- $\beta$ 'nin yerinin araştırılması, ayrıca TGF- $\beta$ 'nin KS'lerden etkilenip etkilenmediğinin incelenmesi yönlerinden çalışmamız, literatürdekilerden farklılık göstermektedir. Erken dönemde kontrol grubuna göre, geç dönemde de tek başına antibiyotik verilenlere göre steroid eklenen grupta TGF- $\beta$  boyanmasının daha az olması, KS'lerin antiinflamatuvar etkilerinin aracı veya aracılardan birisinin TGF- $\beta$  olabileceğini akla getirmektedir.

Yara iyileşmesi ve doku fibrozisinin patojenezisinde miyofibroblastlar önemli rol oynar. Subtotal nefrektomi yapılan ratlarda glomerülosklerozis, tübülointerstisyel fibrozis ve vasküler sklerozis gelişiminde bu hücrelerin yer aldığı gösterilmiştir (84). Miyofibroblastların bir ürünü olan  $\alpha$ -SMA, glomerüller ve tübüler radyasyon zedelenmesinin önemli bir aracısıdır (102). Kronik renal transplant atılımında, fibrozis ve kollajen depolanmasına paralel olarak,  $\alpha$ -SMA boyanmasının arttığı bulunmuştur (83). Nefrotoksik serum nefritinde,  $\alpha$ -SMA'nın sonradan gelişecek tübülointerstisyel skarlaşmanın kuvvetli bir habercisi olduğu bildirilmiştir (85). Deneysel piyelonefrit modelinde;  $\alpha$ -SMA artışının enfeksiyonun 3. gününde en yüksek düzeye çıktığı ve 24. güne kadar giderek azaldığı; akut dönemde geçici bir miyofibroblast artışının olduğu gösterilmiştir (103). Çalışmamızda  $\alpha$ -SMA'nın erken dönemde tedavi gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunması, ÜSE'na bağlı renal skar oluşumunda  $\alpha$ -SMA'nın da bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

## 9. SONUÇLAR

Bu çalışmada TGF- $\beta$  ve  $\alpha$ -SMA'nın ÜSE'daki yerleri ilk defa incelenmiştir. Her iki maddenin de, ÜSE'ye bağlı renal skar oluşumunda rol oynayabilecekleri ve KS'lerin skar azaltıcı antiinflamatuvar etkilerinin araçları olabilecekleri görülmüştür.

Piyelonefrit oluşturulan ratlarda, tedavisiz grup ile antibiyotik ve antibiyotik+steroid verilen gruplar arasında:

1. Erken dönemde fibrozis, MNHİ ve tübüler atrofi, tedavi verilen gruplarda, verilmeyen gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu.
2. Erken dönemde immünohistokimyasal olarak incelenen TGF- $\beta$  boyanma derecesi, antibiyotik+steroid grubunda tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı olarak daha az bulundu.
3. Erken dönemde immünohistokimyasal olarak incelenen  $\alpha$ -SMA boyanma derecesi, tedavi verilen gruplarda tedavisiz kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu.
4. Geç dönemde fibrozis, MNHİ ve tübüler atrofi yönünden tedavi verilen ve verilmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.
5. Geç dönemde TGF-  $\beta$  boyanması, antibiyotikle birlikte steroid verilen grupta, sadece antibiyotik verilen gruba göre anlamlı şekilde düşük bulundu.
6. Geç dönemde  $\alpha$ -SMA boyanması yönünden üç grup arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi.

## 10. KAYNAKLAR

1. **Jones KV.** Urinary tract infection in infancy and childhood. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG. Eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2<sup>nd</sup>.Ed., Oxford: Oxford University Press; 1998: 1261-1276.
2. **Cura A.** Türkiye'de çocuk hemodiyalizin sosyo-ekonomik yönü. Düzenleyenler: Mir S, Cura A. *Çocuk Hemodiyaliz Kitabı*, mezuniyet sonrası eğitim yayını, Ege Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, 1994: 214-225.
3. **Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F.** Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol*, 1995, 9(5): 549-552.
4. **Kher KK, Leichter HE.** Urinary tract infection. In: Kher KK, Makker SP. Eds. *Clinical Pediatric Nephrology*, New York: McGraw-Hill, 1992: 277-321.
5. **Rushton HG.** Urinary tract infections in children. *Pediatr Clin North Am*, 1997; 44: 1133-1169.
6. **Winberg J, Bollgren I, Kallenius G, Möllby R, Svenson SB.** Clinical pyelonephritis and focal renal scarring. *Ped Clin North Am*, 1982; 29 (4): 801-814.
7. **Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Winberg J, Oden A.** Renal growth after neonatal urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*, 1987; 1 (3): 269-275.
8. **Berg UB, Johansson SB.** Age as a main determinant of renal functional damage in urinary tract infection. *Arch Dis Child*, 1983; 58 (12): 963-969.
9. **Hannerz L, Celsi G, Eklöf AC, Olling S, Wikstad I, Aperia A.** Ascending pyelonephritis in young rats retards kidney growth. *Kidney Int*, 1989; 35: 1133-1137.
10. **Serlachius E, Sundelin B, Eklöf AC, Jahnke M, Laestadius Å, Aperia A.** Pyelonephritis provokes growth retardation and apoptosis in infant rat renal cortex. *Kidney Int*, 1997; 51: 1855-1862.
11. **Sussman M.** Microbiology and defences of the urinary tract. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG. Eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2<sup>nd</sup>.Ed., Oxford: Oxford University Press; 1998: 1213-1230.
12. **Hansson S, Jodal U.** Urinary tract infection. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Eds. *Pediatric Nephrology*. 4<sup>th</sup>. Ed., Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1999: 835-850.
13. **Lindert KA, Shortliffe LMD.** Evaluation and management of pediatric urinary tract infections. *Urol Clin North Am*, 1999; 26 (4): 719-728.
14. **Shaw KN, Gorelick MH.** Urinary tract infection in the pediatric patient. *Ped Clin North Am*, 1999; 46 (6): 1111-1124.
15. **Mangiarotti P, Pizzini C, Fanos V.** Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review. *J Chemother*, 2000; 12 (2): 115-123.
16. **Jodal U.** The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am*, 1987; 1: 713-729.
17. **Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E.** Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet*, 1997; 349: 17-19.

18. **Weiss RA.** Update on childhood urinary tract infections and reflux. *Semin Nephrol*, 1998; 18 (3): 264-269.
19. **Smellie JM, Ransley PG, Normand ICS, Prescod N, Edwards D.** Development of new renal scars: a collaborative study. *Br Med J*, 1985; 290: 1957-1960.
20. **Shalaby-Rana E, Lowe LH, Blask AN, Majd M.** Imaging in pediatric urology. *Ped Clin North Am*, 1997; 44 (5): 1065-1089.
21. **Smellie JM, Rigden SP, Prescod NP.** Urinary tract infection: a comparison of four methods of investigation. *Arch Dis Child*, 1997; 77 (4): 369-370.
22. **Craig JC, Knight JF, Sureshkumar P, Lam A, Onikul E, Roy LP.** Vesicoureteric reflux and timing of micturating cystourethrography after urinary tract infection. *Arch Dis Child*, 1997; 76 (3): 275-277.
23. **Gleeson FV, Gordon I.** Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child*, 1991, 66 (11): 1282-1283.
24. **Stam WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK.** Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med*, 1982; 307 (8): 463-468.
25. **Bollgren I, Engstrom CF, Hammarlind M, Kallenius G, Ringertz H, Svenson SB.** Low urinary counts of P-fimbriated *Escherichia coli* in presumed acute pyelonephritis. *Arch Dis Child*, 1984; 59 (2): 102-106.
26. **Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M.** Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr*, 1994; 124 (4): 513-519.
27. **Slotki IN, Asscher AW.** Prevention of scarring in experimental pyelonephritis in the rat by early antibiotic therapy. *Nephron*, 1982; 30: 262-268.
28. **Hellerstein S.** Urinary tract infections-Old and new concepts. *Ped Clin North Am*, 1995; 42 (6): 1433-1457.
29. **Reid G.** Potential preventive strategies and therapies in urinary tract infection. *World J Urol*, 1999; 17 (6): 359-363.
30. **Langermann S, Mollby R, Burlein JE, Palaszynski SR, Auguste CG, DeFusco A, Strouse R, et al.** Vaccination with FimH adhesin protects cynomolgus monkeys from colonization and infection by uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis*, 2000; 181 (2): 774-778.
31. **Roberts JA, Kaack MB, Baskin G, Svenson SB.** Prevention of renal scarring from pyelonephritis in nonhuman primates by vaccination with a synthetic *Escherichia coli* serotype O8 oligosaccharide-protein conjugate. *Infect Immun*, 1993; 61 (12): 5214-5218.
32. **Roberts JA, Suarez GM, Kaack B, Kallenius G, Svenson SB.** Experimental pyelonephritis in the monkey. VII. Ascending pyelonephritis in the absence of vesicoureteral reflux. *J Urol*, 1985; 133 (6): 1068-1075.

33. **Majd M, Rushton HG, Jantusch B, Wiedermann BL.** Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr*, 1991; 119 (4): 578-585.
34. **Lomberg H, de Man P, Svanborg Eden C.** Bacterial and host determinants of renal scarring. *APMIS*, 1989; 97 (3): 193-199.
35. **Lomberg H, Hellstrom M, Jodal U, Leffler H, Lincoln K, Svanborg Eden C.** Virulence-associated traits in *Escherichia coli* causing first and recurrent episodes of urinary tract infection in children with or without vesicoureteral reflux. *J Infect Dis*, 1984; 150 (4): 561-569.
36. **Lomberg H, Hellstrom M, Jodal U, Orskov I, Svanborg Eden C.** Properties of *Escherichia coli* in patients with renal scarring. *J Infect Dis*, 1989; 159 (3): 579-582.
37. **Cattell WR, Jones KV.** Host factors in the pathogenesis of urinary tract infection. . In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG. Eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2<sup>nd</sup>.Ed., Oxford: Oxford University Press; 1998: 1230-1240.
38. **Yazbeck S, Schick E, O'Regan S.** Relevance of constipation to enuresis, urinary tract infection and reflux. A review. *Eur Urol*, 1987; 13 (5): 318-321.
39. **O'Regan S, Yazbeck S, Schick E.** Constipation, bladder instability, urinary tract infection syndrome. *Clin Nephrol*, 1985; 23 (3): 152-154.
40. **Roberts JA.** Experimental pyelonephritis in the monkey. III. Pathophysiology of ureteral malfunction induced by bacteria. *Invest Urol*, 1975; 13 (2): 117-120.
41. **Hanson LA, Ahlstedt S, Fasth A, Jodal U, Kaijser B, Larsson P, Lindberg U, et al.** Antigens of *Escherichia coli*, human immune response, and the pathogenesis of urinary tract infections. *J Infect Dis*, 1977; 136 Suppl: S144-149.
42. **Salit IE, Hanley J, Clubb L, Fanning S.** The human antibody response to uropathogenic *Escherichia coli*: a review. *Can J Microbiol*, 1988; 34 (3): 312-318.
43. **Roberts JA, Ricker P.** Experimental pyelonephritis in the monkey. VI. Infection of infants versus adults. *Invest Urol*, 1978; 16 (2): 128-130.
44. **Pisacane A, Graziano L, Mazzarella G, Scarpellino B, Zona G.** Breast-feeding and urinary tract infection. *J Pediatr*, 1992; 120 (1): 87-89.
45. **Johansson B, Troell S, Berg U.** Renal parenchymal volume during and after acute pyelonephritis measured by ultrasonography. *Arch Dis Child*, 1988; 63 (11): 1309-1314.
46. **Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J.** Development of hypertension and uremia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J*, 1989; 299: 703-706.
47. **Martinell J, Janson GL, Jagenburg R, Sivertsson R, Claesson I, Jodal U.** Girls prone to urinary infections followed into adulthood. Indices of renal disease. *Pediatr Nephrol*, 1996; 10: 139-142.

48. **McGladdery SL, Aparicio S, Jones KV, Roberts R, Sacks SH.** Outcome of pregnancy in an Oxford-Cardiff cohort of women with previous bacteriuria. *Q J Med*, 1992; 83 (303): 533-539.
49. **Mansfield JT, Snow BW, Cartwright PC, Wadsworth K.** Complications of pregnancy in women after childhood reimplantation for vesicoureteral reflux: an update with 25 years followup. *J Urol*, 1995; 154: 787-790.
50. **Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN.** Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol*, 1998; 12: 727-736.
51. **Jardim H, Shah V, Savage JM, Barratt TM, Dillon MJ.** Prediction of blood pressure from plasma renin activity in reflux nephropathy. *Arch Dis Child*, 1991; 66 (10): 1213-1216.
52. **Claesson I, Jacobson B, Jodal U, Winberg J.** Compensatory kidney growth in children with urinary tract infection and unilateral renal scarring: an epidemiologic study. *Kidney Int*, 1981; 20 (6): 759-764.
53. **Jones KV, Ascher AW, Jones VER, Mattholie K, Leach K, Thomson GM.** Glomerular filtration rate in schoolgirls with covert bacteriuria. *Br Med J*, 1982; 285 (6351): 1307-1310.
54. **Rolleston GL, Maling TMJ, Hodson CJ.** Intrarenal reflux and scarred kidney. *Arch Dis Child*, 1974; 49 (7): 531-539.
55. **Border WA, Noble NA.** Transforming growth factor-beta in glomerular injury. *Exp Nephrol*, 1994; 2: 13-17.
56. **Beşbaş N.** Böbrek zedelenmesi ve büyüme faktörleri. Yurdakök M, Coşkun T. *Pediatric - Yeni Bilgiler Yeni Görüşler*, Ankara: Güneş Kitabevi; 1995: 551-559.
57. **Roberts JA.** Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. *Am J Kidney Dis*, 1991; 17 (1): 1-9.
58. **Roberts JA, Domingue GJ, Martin LN, Kim JC.** Immunology of pyelonephritis in the primate model: live versus heat-killed bacteria. *Kidney Int*, 1981; 19 (2): 297-305.
59. **Roberts JA, Roth JK Jr, Domingue G, Lewis RW, Kaack B, Baskin G.** Immunology of pyelonephritis in the primate model. VI. Effect of complement depletion. *J Urol*, 1983; 129 (1): 193-196.
60. **Miller TE, Findon G, Cawley S, Clarke I.** Cellular basis of host defence in pyelonephritis. II. Acute infection. *Br J Exp Path*, 1986; 67: 191-200.
61. **Miller TE, Findon G, Cawley S.** Cellular basis of host defence in pyelonephritis. I. Chronic infection. *Br J Exp Path*, 1986; 67: 13-23.
62. **Roberts JA.** Norwich-Eaton lectureship. Pathogenesis of nonobstructive urinary tract infections in children. *J Urol*, 1990; 144: 475-479.
63. **Roberts JA.** Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in the monkey: a review. *J Urol*, 1992; 148: 1721-1725.
64. **Roberts JA, Roth JK Jr, Domingue G, Lewis RW, Kaack B, Baskin G.** Immunology of pyelonephritis in the primate model. V. Effect of superoxide dismutase. *J Urol*, 1982; 128 (6): 1394-4000.

65. **Robers JA, Kaack MB, Fussell EN, Baskin G.** Immunology of pyelonephritis. VII. Effect of allopurinol. *J Urol*, 1986; 136 (4): 960-963.
66. **Kaack MB, Dowling KJ, Patterson GM, Roberts JA.** Immunology of pyelonephritis. VIII. *E. coli* causes granulocytic aggregation and renal ischemia. *J Urol*, 1986; 136 (5): 1117-1122.
67. **Androulakakis PA, Ransley PG, Risdon RA, Sorger K, Hohenfellner R.** Microvascular changes in the early stage of reflux pyelonephritis. An experimental study in the pig kidney. *Eur Urol*, 1987; 13 (4): 219-223.
68. **McCord JM.** Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*, 1985; 312 (3): 159-163.
69. **Weiss SJ.** Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med*, 1989; 320 (6): 365-376.
70. **Glauser MP, Meylan P, Bille J.** The inflammatory response and tissue damage. The example of renal scars following acute renal infection. *Pediatr Nephrol*, 1987; 1 (4): 615-622.
71. **Matsumoto T, Mizuone Y, Sakamoto N, Kumazawa J.** Suitability of colchicine and superoxide dismutase for the suppression of renal scarring following an infection with bacteria showing mannose-sensitive pili. *Nephron*, 1990; 56: 130-135.
72. **Pelton RW, Saxena B, Jones M, Moses HL, Gold LI.** Immunohistochemical localization of TGF-B1, b2, and b3 in the mouse embryo: Expression patterns suggest multiple roles during embryonic development. *J Cell Biol*, 1991; 115 (4): 1091-1105.
73. **Savill J, Rees AJ.** Mechanisms of glomerular injury. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG. Eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2<sup>nd</sup>.Ed., Oxford: Oxford University Press; 1998: 403-439.
74. **Border WA, Ruoslahti E.** Transforming growth factor-b in disease: The dark side of tissue repair. *J Clin Invest*, 1992; 90: 1-7.
75. **Border WA, Noble NA, Yamamoto T, Harper JR, Yamaguchi Y, Pierschbacher MD, Ruoslahti E.** Natural inhibitor of transforming growth factor-b protects against scarring in experimental kidney disease. *Nature*, 1992; 360: 361-364.
76. **Coimbra T, Wiggins R, Noh JW, Merritt S, Phan SH.** Transforming growth factor-b production in anti-glomerular basement membrane disease in the rabbit. *Am J Pathol*, 1991; 138: 223-234.
77. **Eddy AA, Giachelli CM, McCulloch L, Liu E.** Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int*, 1995; 47: 1546-1557.
78. **Monteiro de Freitas AS, Coimbra T, Costa RS, Baroni EA.** Urinary transforming growth factor-b (TGF-b) excretion and renal production of TGF-b in rats with subtotal renal ablation: Effect of enalapril and nifedipine. *Nephron*, 1998; 78: 302-309.
79. **Yamamoto T, Noble NA, Cohen AH, Nast CC, Hishida A, Gold LI, Border WA.** Expression of transforming growth factor-b isoforms in human glomerular diseases. *Kidney Int*, 1996; 49: 461-469.

80. **Iwano M, Kubo A, Nishino T, Sato H, Nishioka H, Akai Y, Kurioka H, et al.** Quantification of glomerular TGF- $\beta$  mRNA in patients with diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1996; 49: 1120-1126.
81. **Yang CW, Hsueh S, Wu MS, Lai PC, Huang JY, Wu CH, Hu SA, et al.** Glomerular transforming growth factor- $\beta$ 1 mRNA as a marker of glomerulosclerosis- application in renal biopsies. *Nephron*, 1997; 77: 290-297.
82. **Shihab FS, Andoh TF, Tanner AM, Noble NA, Border WA, Franceschini N, Bennett WM.** Role of transforming growth factor- $\beta$ 1 in experimental chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int*, 1996; 49: 1141-1151.
83. **Pedagogos E, Hewitson TD, Walker RG, Nicholis KM, Becker GJ.** Myofibroblast involvement in chronic transplant rejection. *Transplantation*, 1997; 64 (8): 1192-1197.
84. **Muchaneta-Kubara EC, el Nahas AM.** Myofibroblast phenotypes expression in experimental renal scarring. *Nephrol Dial Transplant*, 1997; 12 (5): 904-915.
85. **Zhang G, Moorhead PJ, el Nahas AM.** Myofibroblasts and progression of experimental glomerulonephritis. *Exp Nephrol*, 1995; 3 (5): 308-318.
86. **Schleimer RP.** An overview of glucocorticoid anti-inflammatory actions. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993; 45(Suppl 1): S3-S7.
87. **Goulding NJ, Guyre PM.** Glucocorticoids, lipocortins and the immune response. *Current Opin Immunol*, 1993; 5: 108-113.
88. **Bereket G, Fine RN.** Pediatric renal transplantation. *Ped Clin North Am*, 1995; 42 (6): 1603-1628.
89. **Roberts JA, Kaack MB, Baskin G.** Treatment of experimental pyelonephritis in the monkey. *J Urol*, 1990; 143: 150-154.
90. **Winter AL, Hardy BE, Alton DJ, Arbus GS, Churchill BM.** Acquired renal scars in children. *J Urol*, 1983; 129 (6): 1190-1194.
91. **Glauser MP, Lyons JM, Braude AI.** Prevention of chronic experimental pyelonephritis by suppression of acute suppuration. *J Clin Invest*, 1978; 61 (2): 403-407.
92. **Miller T, Philips S.** Pyelonephritis: the relation between infection, renal scarring, and antimicrobial therapy. *Kidney Int*, 1981; 19: 654-662.
93. **Jakobsson B, Berg U, Svensson L.** Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child*, 1994; 70: 111-115.
94. **Pohl HG, Rushton HG, Park JS, Chandra R, Majd M.** Adjunctive oral corticosteroids reduce renal scarring: the piglet model of reflux and acute experimental pyelonephritis. *J Urol*, 1999; 162: 815-820.
95. **Roberts JA, Kaack MB, Baskin G, Svenson SB.** Vaccination with a formalin-killed P-fimbriated *E. coli* whole-cell vaccine prevents renal scarring from pyelonephritis in the non-human primate. *Vaccine*, 1995; 13 (1): 11-16.

96. **Matsumoto T, Mizunoe Y, Ogata N, Tanaka M, Takahashi K, Kumazawa J.** Antioxidant effect on renal scarring following infection of mannose-sensitive-piliated bacteria. *Nephron*, 1992; 60: 210-215.
97. **Huang A, Palmer LS, Hom D, Anderson AE, Kushner L, Franco I.** Ibuprofen combined with antibiotics suppresses renal scarring due to ascending pyelonephritis in rats. *J Urol*, 1999; 162: 1396-1398.
98. **Haraoka M, Matsumoto T, Mizunoe Y, Takahashi K, Kubo S, Koikawa Y, Tanaka M, et al.** Effect of ebselen on renal scarring in rats following renal infection. *Chemotherapy*, 1995; 41 (3): 208-213.
99. **Bennett RT, Mazzaccaro RJ, Chopra N, Melman A, Franco I.** Suppression of renal inflammation with vitamins A and E in ascending pyelonephritis in rats. *J Urol*, 1999; 161 (5): 1681-1684.
100. **Kavukcu S, Soylu A, Turkmen M, Sarioğlu S, Buyukgebiz B, Gure A.** The role of vitamin A in preventing renal scarring secondary to pyelonephritis. *BJU Int*, 1999; 83 (9): 1055-1059.
101. **Haraoka M, Matsumoto T, Takahashi K, Kubo S, Tanaka M, Kumazawa J.** Suppression of renal scarring by prednisolone combined with ciprofloxacin in ascending pyelonephritis in rats. *J Urol*, 1994; 151: 1078-1080.
102. **Cohen EP, Bonsib SA, Whitehouse E, Hopewell JW, Robbins ME.** Mediators and mechanism of radiation nephropathy. *Proc Soc Biol Med*, 2000; 223 (2): 218-225.
103. **Hewitson TD, Wu HL, Becker GJ.** Interstitial myofibroblasts in experimental renal infection and scarring. *Am J Nephrol*, 1995; 15 (5): 411-417.

## 12.ÖZGEÇMİŞ

- Adı Soyadı : Ahmet Özel
- Doğum Tarihi ve Yeri : 03. 01. 1953, Çankırı
- Medeni Durumu : Evli
- Adres : Org. Tural Mah., Şehir Cad., Desen Sk., No. 8/1 KONYA
- Telefon : 0 332 323 93 63
- E.mail : ahmetozel@ixir.com
- Mezun Olduğu Tıp Fak. : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Görev Yerleri : Bursa, Orhaneli Sağlık Merkezi
- Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Balıkesir, Edremit Asker Hastanesi
- Afyon, Bolvadin Devlet Hastanesi
- Kastamonu, Tosya Devlet Hastanesi
- Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Dernek Üyelikleri : Türkiye Milli Pediatri Derneği
- International Pediatric Nephrology Association
- Yabancı Dil : İngilizce

