

TC.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

İDRARDA BULUNAN ÜROMODULİNİN (TAMM-HORSFALL
PROTEİNİ) *ESCHERİCHİA COLİ*, *KLEBSİELLA PNEUMONİAE*,
PSEUDOMONAS AERUGINOSA, *ENTEROCOCCUS FAECALİS*
VE *CANDIDA ALBİCANS* ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
İRDELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mesut BATUR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

ELAZIĞ
2023

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

Prof. Dr. Kutbeddin DEMİRDAĞ

Doç. Dr. Şafak ÖZER BALİN

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrenimim boyunca büyük katkıları olan başta tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayhan AKBULUT'a ve tezimin her safhasında katkı sağlayan Doç. Dr. Serhat UYSAL'a,

Bilgi, birikim ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Fırat Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyesi hocalarım Prof. Dr. Kutbeddin DEMİRDAĞ, Doç. Dr. Ayşe SAĞMAK TARTAR, Doç. Dr. Şafak ÖZER BALIN ve Dr. Öğretim Üyesi Türkan ÖZTÜRK KAYGUSUZ'a,

Tezimdeki parametrelerin çalışılmasında yardımcı olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Necip İLHAN hocama ve yükses ihtisas görevlisi Buket BERK'e, Hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarı teknisyeni Ahmet ALTUNBULAK'a, ayrıca kliniğimizin laboratuvar görevlisi Biyolog Cemil ÖZER'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde beraber çalışma imkanı bulduğum bütün araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarımıza,

Hayatım boyunca beni destekleyen, sabır ve şefkatle hep yanımda olan, hiçbir zaman hakkını ödeyemeyeceğimi bildiğim annem Sakine BATUR'a, ağabeylerim Nimet BATUR, Rauf BATUR, Selman BATUR ve Veysi BATUR'a, ablalarım Hamiyet BATUR'a ve Hatice AYDIN'a, kardeşim Mehmet Şirin BATUR'a,

Hayatıma girdiği günden beri beni hep motive edip destekleyen, sevgisini benden hiçbir zaman esirgemeyen hayat arkadaşım, eşim Merve BATUR'a ve kızım Meryem Mina BATUR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mesut BATUR

ÖZET

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), tüm dünyada her yıl 150 milyon kişiyi etkileyen en yaygın bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. ÜSE geçirilmesine en sık neden olan mikroorganizma üropatojenik *Escherichia coli* (UPEC)'dir. *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans* gibi mikroorganizmalar da etken olarak görülmektedir. Üromodulin (UMOD) üriner sistemin doğal bağışıklık mekanizmalarında görev aldığı bilinen idrardaki en bol proteindir.

Bu çalışmanın amacı, idrardaki üromodulinin (UMOD) ÜSE oluşmasını önleyen veya tedavisine katkı sağlayan bir molekül olduğunu gösterip gelecekte bu molekülün bu tür enfeksiyonlarda destek amacıyla kullanılabilirliğini göstermektir. Çalışmaya 22 ila 72 yaş aralığında, 18 kadın 17 erkek olmak üzere toplam 35 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Her bir sağlıklı gönüllünün ayrı ayrı idrar örneklerine, kob/ml cinsinden miktarları bilinen ve en sık ÜSE etkenleri olan yukarıda sayılan mikroorganizmalar ekilerek 24 saat inkübasyondan sonra kob/ml cinsinden miktarları ölçüldü. Daha sonra mikroorganizma ekilmiş ve ekilmemiş idrar numunelerindeki UMOD miktarları ölçülerek; bu mikroorganizmaların idrardan uzaklaştırılmasının sağlanması veya üremelerinin durdurulması konusunda, idrardaki UMOD seviyelerinin nasıl bir etki sağladığı ve bu mikroorganizmaların UMOD düzeyini nasıl etkilediği gösterildi.

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanılmış olup tüm analizlerde ($p < 0,05$) sonucu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* ve *C. albicans*'ın; inkübasyon sonrası ve inkübasyon öncesi ölçülen UMOD miktarları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edildi.

Bu sonuçlar, idrardaki üromodulinin, bakteriyostatik ve/veya bakterisidal bir etkiyle üropatojen miktarını etkilediğini göstermekle birlikte; bu konuda daha fazla hasta sayısı veya çok merkezli yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Üriner Sistem Enfeksiyonu, Üromodulin, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*



ABSTRACT

EXAMINATION OF THE EFFECT OF UROMODULIN (TAMM-HORSFALL PROTEIN) IN URINE ON *ESCHERICHIA COLI*, *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, *ENTEROCOCCUS FAECALIS* AND *CANDIDA ALBICANS*

Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common bacterial infections, affecting 150 million people worldwide each year. The most common microorganism causing UTI is uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC). Microorganisms such as *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* are also seen as causative agents. Uromodulin (UMOD) is the most abundant protein in the urine, known to be involved in the innate immune mechanisms of the urinary system.

The aim of this study is to show that uromodulin in the urine is a molecule that prevents the formation of UTI or contributes to its treatment, and to show that this molecule can be used as a support in such infections in the future. A total of 35 healthy volunteers, 18 female and 17 male, aged between 22 and 72 years were included in the study. The above-mentioned microorganisms, which are known to be the most common UTI agents and whose amounts are known in cfu/ml, were inoculated into individual urine samples of each healthy volunteer and their amounts were measured in cfu/ml after 24 hours of incubation. Then, by measuring the amount of UMOD in the urine samples cultivated and uncultivated microorganisms; It has been shown how the UMOD levels in the urine have an effect on removing these microorganisms from the urine or stopping their reproduction, and how these microorganisms affect the UMOD level.

IBM SPSS Statistics Version 22.0 package program was used in the statistical analysis of the data, and the result was considered statistically significant in all analyzes ($p < 0.05$). *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* and *C. albicans*;

A statistically significant decrease was found when the UMOD amounts measured after incubation and before incubation were compared.

These results show that uromodulin in the urine affects the amount of uropathogen with a bacteriostatic and/or bactericidal effect; We think that more patient numbers or new multicenter studies are needed on this subject.

Keywords: Urinary Tract Infection, Uromodulin, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. İdrar Yolunun Anatomisi ve Fizyolojisi	3
1.1.1.1. Üst-Alt Üriner Sistem	4
1.1.1.1.1. Üreterler	4
1.1.1.1.2. Mesane ve Üretra	5
1.1.2. İdrar Yolunun Mikroskopik Anatomisi ve Fizyolojisi	6
1.2. Üriner Sistem Enfeksiyonları	8
1.2.1. Tanımlar	9
1.2.1.1. Sistit	9
1.2.1.2. Piyelonefrit	9
1.2.1.3. Perinefritik Apse	9
1.2.1.4. Asemptomatik Bakteriüri	9
1.2.1.5. Komplike Olmayan Üriner Sistem Enfeksiyonu	10
1.2.1.6. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu	10
1.2.1.7. Kateterle İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu	10
1.2.1.8. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu	10
1.2.1.9. Ürosepsis	11
1.2.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	11
1.2.2.1. Üropatojenlerin Üriner Sisteme Ulaşma Yolları	11

1.2.2.1.1. Asendan Yol	11
1.2.2.1.2. Hematojen Yol	12
1.2.3. Tanı	12
1.2.4. Tedavi	12
1.2.4.1. Sistit	13
1.2.4.2. Piyelonefrit	13
1.2.4.3. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu	14
1.2.4.4. Erkeklerde Üriner Sistem Enfeksiyonu	15
1.2.4.5. Kateterle İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu	15
1.2.4.6. Aseptomatik bakteriüri	15
1.2.4.7. Gebede Üriner Sistem Enfeksiyonu	16
1.2.4.8. Çok İlaça Dirençli Üriner Sistem Enfeksiyonu	16
1.2.4.9. Relaps ve Reenfeksiyon	18
1.2.4.10. Aşılar	19
1.2.4.10.1. Bakteriyel Adezyonu Hedefleyen Aşılar	19
1.2.4.10.2. Bakteriyel Toksinleri ve Proteazları Hedef Alan Aşılar	19
1.2.4.10.3. Sideroforları Hedefleyen Aşılar	19
1.2.4.10.4. Üreazı Hedefleyen Küçük Moleküller	20
1.2.5. Konak-Etken ilişkisi	20
1.2.5.1. Üropatojenik <i>Escherichia coli</i>	21
1.2.5.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	22
1.2.5.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23
1.2.5.4. <i>Enterococcus faecalis</i>	24
1.2.5.5. <i>Candida albicans</i>	25
1.2.6. Doğuştan Gelen Bağışıklık Sistemine Genel Bakış	26
1.2.6.1. Doğal Bağışıklığın Moleküler Hedefleri	27
1.2.6.1.1. Patern Tanıma Reseptörleri	27
1.2.6.1.2. İnterferon Düzenleyici Faktörler	28
1.2.6.1.3. Sitokinler ve Kemokinler	29
1.2.7. Doğal Bağışıklığın Hücresel Mekanizmaları	29
1.2.8. Antimikrobiyal Peptitler	30

1.2.8.1. Üromodulin	31
1.2.8.1.1. Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Karşı Koruma	33
1.2.8.1.2. Böbrek Taşlarına Karşı Koruma	34
2. GEREÇ ve YÖNTEM	36
2.1. Etik Kurul Onayı ve Proje Destekleyicisi	36
2.2. Çalışmaya Katılım İçin Gönüllü Seçimi ve Gönüllü Onamı	36
2.2.1. Dışlama ve Dahil Edilme Kriterleri	36
2.3. Numune Alma, Numune Üzerinde Yapılan İşlemler ve Saklanması	37
2.4. Numunelerin Biyokimyasal Analizi	42
2.5. Verilerin İstatistiksel Analiz Yöntemleri	43
3. BULGULAR	45
4. TARTIŞMA	54
5. KAYNAKLAR	65
6. EKLER	98
6.1. Ek A: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	98
6.2. Ek B: Laboratuvar Çalışma Ruhsatı	100
7. ÖZGEÇMİŞ	101

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnkübasyon Öncesi Mikroorganizma Miktarı ve İnkübasyon Süreleri	40
Tablo 2. Üreme Döngü Sayısını Hesaplayan Formül	44



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Üriner Sistem Anatomisi	3
Şekil 2. Böbreğin Yapısı	4
Şekil 3. Mesane, Üreter ve Üretranın Yapısı	6
Şekil 4. Ürotelyumun Hücre Bileşenleri	8
Şekil 5. Üromodulinin Polimerik Yapısı	32
Şekil 6. Çalışmaya Dahil Etme Algoritmasını Gösteren Akış Şeması	37
Şekil 7. Panrezistan <i>K. pneumoniae</i>	41
Şekil 8. Antifungal Duyarlılığı Bilinen <i>C. albicans</i>	42
Şekil 9. Üromodulinin <i>E. coli</i> Üzerindeki Antimikrobiyal Etkinliği	47
Şekil 10. Üromodulinin <i>K. pneumoniae</i> Üzerindeki Antimikrobiyal Etkinliği	48
Şekil 11. Üromodulinin <i>P. aeruginosa</i> Üzerindeki Antimikrobiyal Etkinliği	50
Şekil 12. Üromodulinin <i>E. faecalis</i> Üzerindeki Antimikrobiyal Etkinliği	51
Şekil 13. Üromodulinin <i>C. albicans</i> Üzerindeki Antimikrobiyal Etkinliği	53

KISALTMALAR LİSTESİ:

AB	: Antibiyotik
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ATCC	: Amerika Tıp Kültür Koleksiyonu
CNF 1	: Sitotoksik Sekroz Faktör 1
DM	: Diyabetes Mellitus
GBS	: Grup B <i>Streptococcus</i>
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
GSBL	: Geniş Spektrumlu β Laktamaz
HL Y-α	: α -Hemolizin
IBC	: Hücreiçi Bakteri Topluluğu
IFN-γ	: İnterferon- γ
IgA	: İmmünglobulin A
IL	: İnterlökin
IRF	: İnterferon Düzenleyici Faktör
İnk.başı_ <i>C.albicans</i>_Ln2	: İnkübasyon başındaki <i>C. albicans</i> sayılarının Ln2 sonucu
İnk.başı_ <i>E.coli</i>_Ln2	: İnkübasyon başındaki <i>E. coli</i> sayılarının Ln2 sonucu
İnk.başı_ <i>E.faecalis</i>_Ln2	: İnkübasyon başındaki <i>E. faecalis</i> sayılarının Ln2 sonucu
İnk.başı_ <i>K.pneumoniae</i>_Ln2	: İnkübasyon başındaki <i>K. pneumoniae</i> sayılarının Ln2 sonucu
İnk.başı_ <i>P.aeruginosa</i>_Ln2	: İnkübasyon başındaki <i>P. aeruginosa</i> sayılarının Ln2 sonucu

İnk.sonu_C.albicans_Fli_Ln2: Filtreli idrarda İnkübasyon sonundaki *C. albicans* sayılarının Ln2 sonucu

İnk.sonu_C.albicans_Fsiz_Ln2: Filtresiz idrarda İnkübasyon sonundaki *C. albicans* sayılarının Ln2 sonucu

İnk.sonu_E.coli_Fli_Ln2: Filtreli idrarda İnkübasyon sonundaki *E. coli* sayılarının Ln2 sonucu

İnk.sonu_E.coli_Fsiz_Ln2: Filtresiz idrarda İnkübasyon sonundaki *E. coli* sayılarının Ln2 sonucu

İnk.sonu_E.faecalis_Fli_Ln2: Filtreli idrarda İnkübasyon sonundaki *E. faecalis* sayılarının Ln2 sonucu

İnk.sonu_E.faecalis_Fsiz_Ln2: Filtresiz idrarda İnkübasyon sonundaki *E. faecalis* sayılarının Ln2 sonucu

İnk.sonu_K.pneumoniae_Fli_Ln2: Filtreli idrarda İnkübasyon sonundaki *K. pneumoniae* sayılarının Ln2 sonucu

İnk.sonu_K.pneumoniae_Fsiz_Ln: Filtresiz idrarda İnkübasyon sonundaki *K. pneumoniae* sayılarının Ln2 sonucu

İnk.sonu_P.aeruginosa_Fli_Ln2: Filtreli idrarda İnkübasyon sonundaki *P. aeruginosa* sayılarının Ln2 sonucu

İnk.sonu_P.aeruginosa_Fsiz_Ln2: Filtresiz idrarda İnkübasyon sonundaki *P. aeruginosa* sayılarının Ln2 sonucu

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KNS : Koagülaz Negatif Stafilokok

KOB : Koloni Oluşturan Birim

LE : Lökosit Esteraz

Ln2 : Logaritmik olarak mitoz döngü sayısını tespit eden formül

LPS : Lipopolisakkarit

MDR	: Çoklu İlaç Dirençli
NK	: Doğal Öldürücü
PDR	: Tüm İlaçlara Dirençli
PRR	: Patern Tanıma Reseptörü
QIR	: Hücre İçi Rezervuar
THP	: Tamm-Horsfall Proteini
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
UMOD	: Üromodulin
UP	: Üroplakin
UPEC	: Üropatojenik <i>Escherichia coli</i>
UPJ	: Üreteropelvik Bileşke
UVJ	: Üreterovezikal Bileşke
ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonu
VUR	: Vezikoüreteral Reflü
XDR	: Yaygın İlaç Dirençli

1. GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), tüm dünyada her yıl 150 milyon kişiyi etkileyen en yaygın bakteriyel enfeksiyonlardan biridir (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde 2007 yılında, ÜSE semptomları nedeniyle yaklaşık 10,5 milyon kişinin poliklinik başvurusu, 2-3 milyon kişinin de acil servis başvurusu olmuştur (2-4). Bu enfeksiyonların maliyeti, ABD'de yılda yaklaşık 3,5 milyar dolardır (5). ÜSE her yaş kadın ve erkekte önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (5). Bu enfeksiyonların; tekrarlama, özellikle küçük çocuklarda böbrek hasarı yapma, erken doğuma sebep olma, yüksek düzeyde antibiyotik direncine yol açma ve sıkça kullanılan antimikrobiyaller nedeniyle *Clostridium difficile* kolitine yol açma gibi çeşitli kötü sonuçları olabilmektedir (5).

Üriner sistem enfeksiyonları, klinik açıdan sorunlu hale gelmiş (komplike olmuş) veya salt ÜSE (komplike olmamış) adıyla ifade edilen iki alt grupta irdelenebilir. Sorunlu hale gelmeyen ÜSE, genel olarak yapısal ve/veya nörolojik anormallikleri olmayan kişilerde öngörülen bir seyir ile karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, enfeksiyonun daha ziyade sistemik hale gelmesi açısından alt (sistit) ve üst (piyelonefrit) ÜSE olarak irdelendiği bir sınıflandırma da bulunmaktadır (6-8).

Üriner sistem enfeksiyonunun; kadın cinsiyet, cinsel aktivite, vajinal enfeksiyonlar, geçirilmiş ÜSE, diyabet ve obezite gibi çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır (3,8). Bunun yanında, üriner sistemde tıkanıklık, nörojen mesane, immünsüpresyon, böbrek yetmezliği, böbrek transplantasyonu, gebelik, üriner kitle/taş ve üriner kateter varlığı gibi birtakım komplike edici faktörleri de vardır (9,10).

Üriner kateterler, ABD'de görülen üriner sistem enfeksiyonlarının %70-80'inde komplike edici faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (11). Üropatojenlerin %66'sının kateterin dış yüzeyinden, %34'ünün kateterin lümeninden mesaneye kadar çıktığı gösterilmiştir (12). Kateterle ilişkili ÜSE morbidite ve mortaliteyi arttırmakla beraber, sekonder kan dolaşımı enfeksiyonlarının da en sık nedenidir. Uzun süreli kateterizasyon, kadın cinsiyet, ileri yaş ve diyabet kateterle ilişkili ÜSE için risk faktörleridir (13).

ÜSE geçirilmesine en sık neden olan mikroorganizma (MO)üropatojenik *Escherichia coli* (UPEC)'dir (3). Komplike olmayan ÜSE için UPEC haricinde etken olarak; *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus* ve Grup B *Streptococcus* (GBS) görülebilmektedir (3,7,14,15). Komplike ÜSE için ise UPEC haricinde etken olarak; *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* ve Grup B *Streptococcus* (GBS) görülebilmektedir (10,16-18).

Semptomatik ÜSE hastalarının tedavisi antibiyotik (AB) ile yapılmakta olup, AB tedavileri sonucunda vajina ve gastrointestinal sistem mikrobiyotası etkilenmekte ve çoklu ilaca dirençli üropatojen mikroorganizma ile artan oranlarda kolonizasyon görülmekte, böylece AB direnç oranları artmakta veya AB etkinliği giderek azalmaktadır (19,20).

Üromodulin (UMOD) veya Tamm-Horsfall proteini (THP) idrarda en bol bulunan proteindir (21). İlk olarak Tamm ve Horsfall tarafından viral hemaglutinasyonu önleyen bir üriner mukoprotein olarak tanımlanmıştır (7). Yapılan çalışmalar, neredeyse tüm memelilerde bol miktarda üretilerek idrara bırakılan UMOD proteininin hiçbir amacı olmayan bir molekül olamayacağını göstermektedir (22).

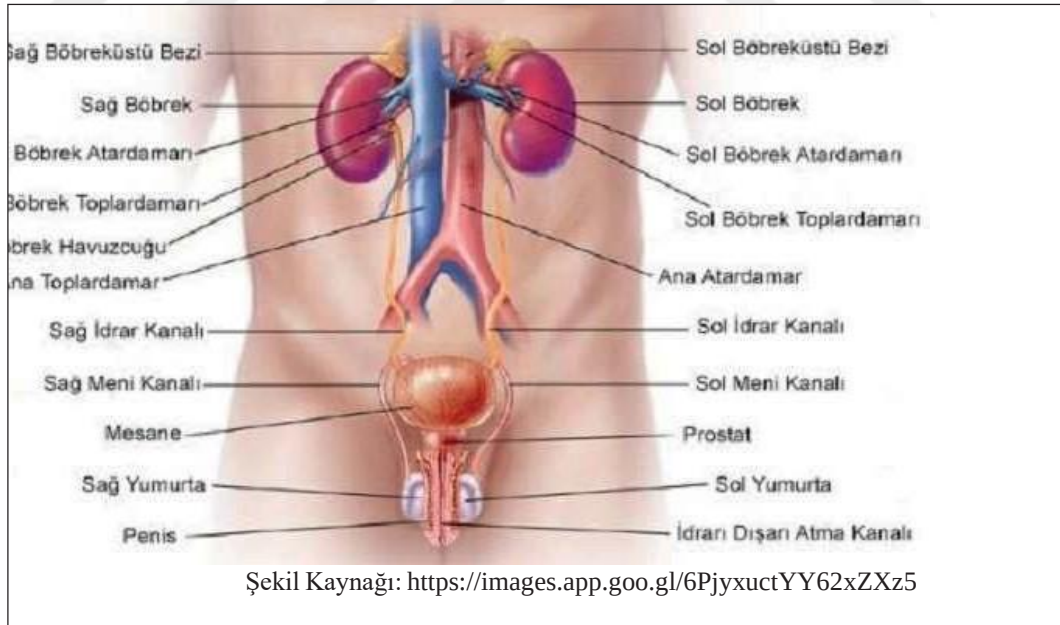
UMOD üretiminde meydana gelen değişimler ve/veya azalmalar neticesinde, ÜSE (23,24), böbrek taşı (25), medüller kistik böbrek hastalığı (26) , glomerulokistik böbrek hastalığı (27), akut böbrek hasarı (ABH) (28), kronik böbrek hastalığı (KBH) (29) gibi patolojilerde artış olduğu gösterilmiştir (22). Toplumda yaşayan yaşlı erişkinlerde prospektif boylamsal bir kohort çalışması, üriner UMOD konsantrasyonu yüksek olan kişilerin -geleneksel ÜSE risk faktörlerinden bağımsız olarak- üriner UMOD konsantrasyonu düşük olan bireylere göre önemli ölçüde daha düşük ÜSE riski taşıdığını göstermiştir (30). Ayrıca UPEC üzerinde yapılan çalışmalarda UMOD'un yokluğunda idrardan UPEC uzaklaştırılabilmenin daha zor hale geldiği gösterilmiştir (23,25). Bu sonuçlar, UMOD molekülünün üriner doğal bağışıklık savunmasının

önemli bir parçası olduğunu göstermekte olup ÜSE oluşmasını önlemek veya ÜSE tedavisine katkı sağlamak için gelecekte umut vaat eden bir molekül olduğunu belirtmektedir (23,25,31).

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. İdrar Yolunun Anatomisi ve Fizyolojisi

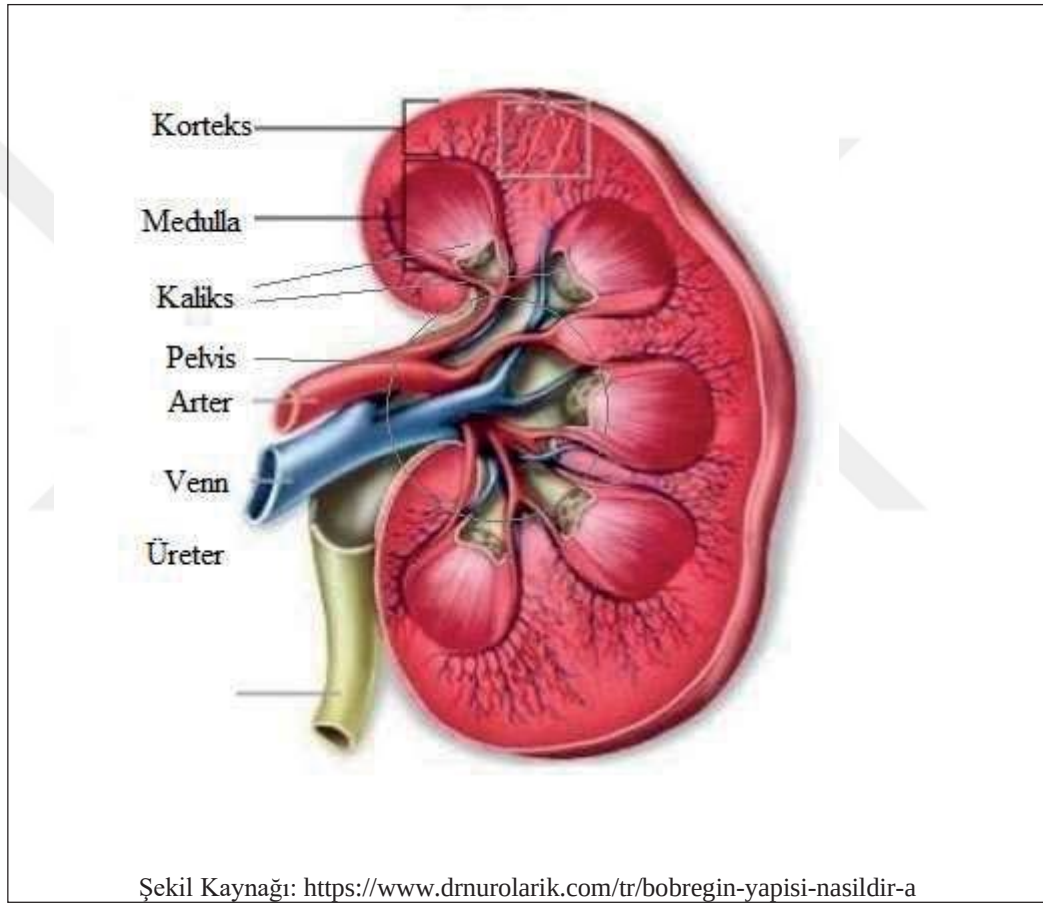
İdrar yolları, periyodik bir şekilde idrarı toplayan, taşıyan, depolayan vezamayı gelince boşaltan birleşik bir organ sistemidir (32,33) (**Şekil 1**). Üriner sistem bu görevi yaparken böbreklerde oluşan metabolik ürünler ve toksik atıklar da vücuttan uzaklaştırılmış olur. Üst üriner sistemde idrarın devamlı akışı ve bu idrarın alt üriner sistem tarafından periyodik olarak elimine edilmesi, idrar yolunun temizlenmesini ve mikrorganizmalardan kurtulmasını önemli ölçüde sağlar (34). Proksimalden distale renal papilla, renal pelvis, üreterler, mesane ve üretradan oluşan bu sistem yapısı içerisinde, her bir kısmın farklı özellik ve işlevleri bulunmaktadır (35).



Şekil 1: Üriner Sistem Anatomisi

1.1.1.1 Üst-Alt Üriner Sistem

Renal tübülden zengin piramidin içine drene olan renal papilla, üst toplayıcı sistemin ilk büyük yapısı olarak kabul edilir. İnsanlarda ve diğer memelilerde, böbrek papillaları küçük bir kaliks yapısını oluşturur. Sayıları değişmekle birlikte, çok sayıda kaliksin birleşmesiyle renal pelvis yapısı şekillenir. Renal pelvis ve kalikslerin boyutu ile konumu değişkenlik gösterebilir (35). Böbreğin yapısı **Şekil 2**'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Böbreğin Yapısı

1.1.1.1.1. Üreterler

Üreterler, renal pelvis ile mesane arasında bulunan ve idrar akışını sağlayan fibromusküler tüplerdir. Genellikle 22-30 cm uzunluğunda ve retroperitoneal organlardır. Renal arter ve renal venin arkasındaki üreteropelvik bileşkeden (UPJ) başlayıp psoas kasının ön kısmı boyunca aşağı inerler. Üreterler pelvik boşluğa

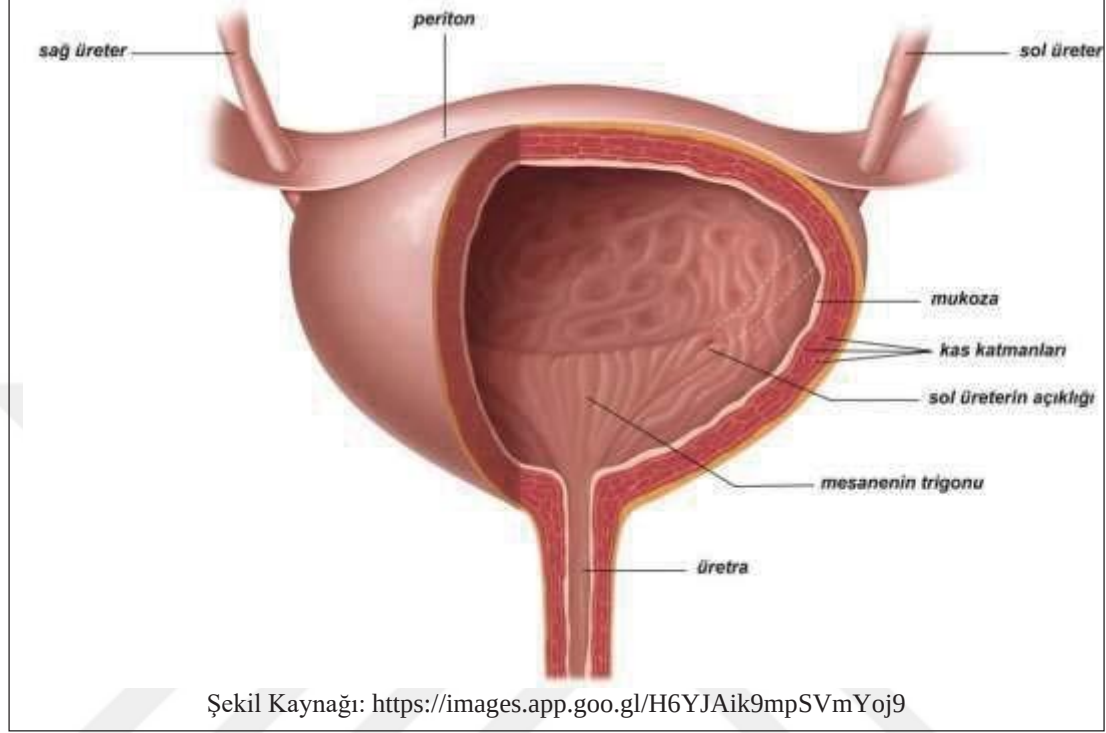
girerken iç tarafa dönüp mesane duvarını eğik bir şekilde deler. Bu anatomik bölge üreterovezikal bileşke (UVJ) olarak adlandırılır ve bu yönde mesane duvarında 1.5-2 cm devam edip mesane içerisine idrar drenajını sağlarlar (36). Bu intramural üreter, mesane duvarı tarafından boşaltım esnasında dinamik olarak sıkıştırılır ve böylece vezikoüreteral reflü (VUR) önlenmiş olur. Üreteropelvik bileşke, üreterovezikal bileşke ve üreterin iliak damarları geçtiği yerler üreterin fizyolojik olarak dar olan üç segmentidir. Bu üç bölge, üriner taşların üreter boyunca tıkanmaya en çok sebep olduğu yerlerdir (35).

1.1.1.1.2. Mesane ve Üretra

Mesane, esas olarak düz kas yapısında olup daha az oranda kollajen ve elastin içeren gerilme özelliği olan bir organdır. İçinde idrar yokken tetrahedral, idrar ile dolduğunda ise oval yapıdadır (37). Erkeklerde mesane rektum ile pubik eklem arasında bulunmaktadır. Kadınlarda ise rektum ile uterus arasında yer alır. İki üreteral orifis ile internal üretral giriş arasındaki düz kasın olduğu üçgene ‘Mesane Trigonu’ denir (38). Erkeklerde mesane tabanı, endopelvik fasya ve pelvik taban kaslarına dayanır. Mesane boynu, mesane altında yerleşmiş olup simfizis pubisin 3-4 cm gerisinde, endopelvik fasya ve prostat tarafından sabitlenmiştir. Burada, mesane boynunu çevreleyen ve istemsiz hareket eden üretral iç sfinkteri oluşturan düz kas tabakası vardır. Kadınlarda mesane ve üretranın tabanı vajinanın ön duvarına dayanır. Kadınlardaki iç üretral sfinkter erkeklerde olduğu kadar iyi gelişmemiştir (39).

Üretra, mesane boynu ile bitişiktir ve iç üretral sfinkterin distal ucundan başlar. Erkeklerde üretra tipik olarak 13-20 cm uzunluğunda olup prostatik, membranöz ve penil kısımlara ayrılır. Prostat üretrası 3-4 cm uzunluğundadır ve prostat boyunca uzanır. Membranöz üretra 2-2,5 cm olup prostatın tepesinden perinealmembrana kadar uzanır. Üretranın bu kısmı çizgili kaslarla tamamen çevrilidir ve dış üretral sfinkter olarak bilinir. Üretranın penil kısmı ortalama 15 cm uzunluğunda olup korpus spongiosum içinde uzanır, glans peniste hafifçe genişler ve dış üretral meatustasonlanır. Kadın üretrası ise ortalama 3,5-5,5 cm uzunluğunda olup erkek üretrasından

önemli ölçüde daha kısadır. Kadın üretrasının distal üçte ikisi, dış üretral sfinkter olarak adlandırılır ve çizgili kas tarafından kuşatılmıştır (39,40). Mesane, üreter ve üretra **Şekil 3**'te gösterilmiştir.



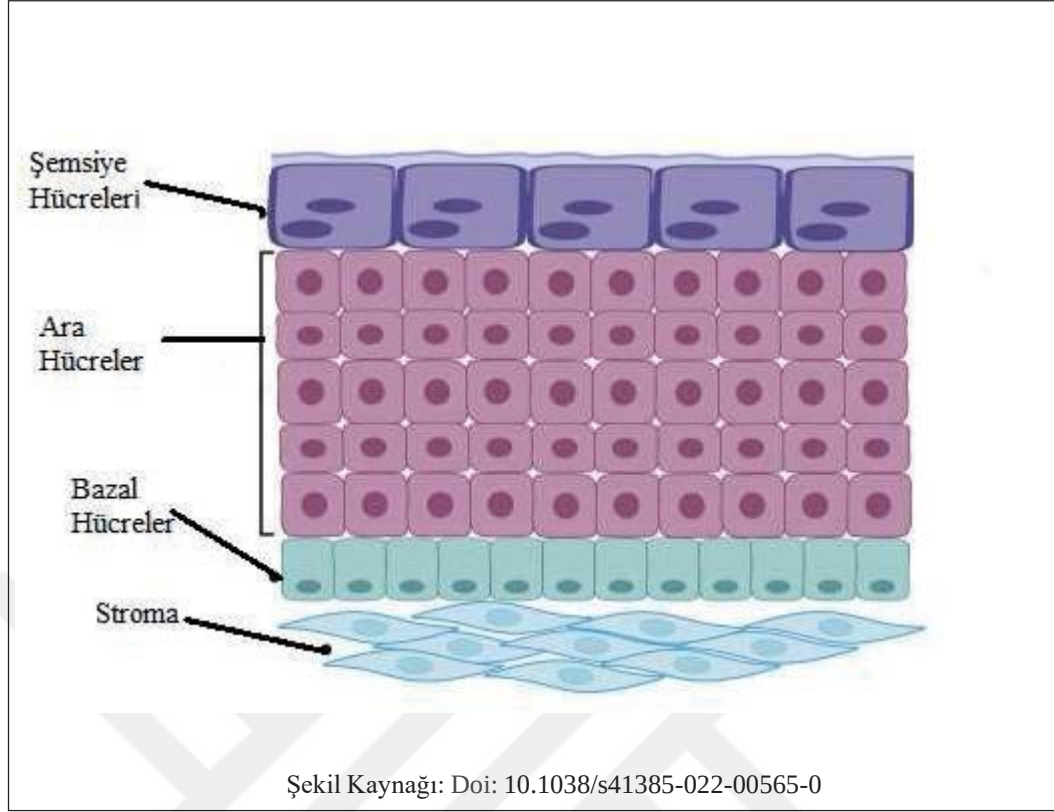
Şekil 3: Mesane, Üreter ve Üretranın yapısı

1.1.2. İdrar Yolunun Mikroskopik Anatomisi ve Fizyolojisi

Renal pelvis, üreterler, mesane ve proksimal üretra lümeni ürotelyum olarak bilinen özel bir epitel ile kaplıdır (41). Bu mukozal yüzey tabakası, idrarındaki asit ve üre gibi toksik maddelerin emilmesini önler. Ayrıca patojen girişine karşı savunma yaparak da önemli bir bariyer rolü üstlenir (42-44). Ürotelyum; şemsiye hücreleri, ara hücreler ve bazal hücreler olmak üzere üç farklı hücre tipinden oluşur (45) (**Şekil 4**). Bazal hücreler en farklılaşmamış ürotelyal hücre tipidir. Lümenin bazal membranında bulunur ve progenitör bir rol oynar. Ara hücreler oldukça proliferatif olan ürotelyal hücre tipidir. Türler arası farklılık göstermekle beraber genellikle çoklu hücre katmanlarını oluşturur. Enfeksiyon veya yaralanma durumunda, ürotelyumun hızla yenilenmesini sağlar. Şemsiye hücreleri ise apikal yüzeyde bulunup ürotelyumun geçirmezliğini ve yüksek dirençli bariyer fonksiyonunu sürdürmekten sorumludur

(41,45,46). Şemsiye hücreleri; doğrudan lümen yüzeyine bakan, terminal olarak farklılaşmış ve oldukça özelleşmiş tek bir hücre tabakasından oluşur (47). Bu hücreler büyük, altıgen şeklinde ve oldukça polarize olup bazı türlerde çok çekirdekli olduğu gösterilmiştir (48). Şemsiye hücreleri uzun ömürlüdür (yaklaşık 200 gün) (49) ve mesane distansiyonuna bağlı olarak boyutları 25 ile 250 µm arasında değişir (50,51). Mesanede idrar olmayıp gevşemiş durumdayken; yüzeysel hücrelerin apikalinde, alttaki birçok ara hücreyi de kaplayabilen kubbe şeklinde bir yapı oluşur ki şemsiye hücreleri adını burdan alır (50,51). Mesane dolu olduğunda ise genişler vedüzleşir. Şemsiye hücreleri, desmozomlar yoluyla alttaki hücre katmanlarına bağlanır. Kendi aralarındaki sıkı bağlantılar ise, yüksek dirençli bir bariyer oluşturmasını sağlar (51,52). Şemsiye hücrelerinin oluşturduğu bu katman; hücreler arası boşluğu kapatıp bariyer işlevinde esas görev alınmasını sağlayan sıkı ve yapışkan bağlantıları oluşturan tek ürotelyal katmandır (53). Şemsiye hücreleri, ürotelyal plakların ana bileşeni olan üroplakin (UP) proteinini üretir. Bu ürotelyal plaklar, lümen yüzeyinin yaklaşık %90'ını kaplar (54). Üroplakinlerin, ÜSE patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (35). Bu üroplakinlerden UPIa; tip 1 fimbriyal UPEC'in FimH lektini ile etkileşime giren ürotelyal reseptör olarak tanımlanmıştır (55-57). UPIa, mesanenin dışında üreterlerin, renal pelvisin ve kalikslerin mukozal yüzeylerinde de bulunmuştur (58,59). Tip 1 fimbriyal UPEC'in FimH adezininin bu konumlarda UPIa ile etkileşiminin, bakterilerin idrar akışına direnmesine yardımcı olduğu, bakterinin flagellası ile birleştiğinde ise bakterilerin mesaneden üst üriner sisteme çıkışını kolaylaştırabileceği öne sürülmüştür (57,60).

Ürotelyum, tüm üriner sistemin epiteli olarak ifade edilir ancak renal pelvis ve üreteri kaplayan ürotelyum mezodermden; mesane ve üretrayı kaplayan ürotelyum ise endodermden köken alır (61). Mesanenin ürotelyumundaki toplam üroplakin üretimi, üreterinkinden yaklaşık 10 kat daha fazladır. Mesane ürotelyumunda üroplakin üretimi sürekli olmasına karşın üreter ürotelyumunda ise değişkenlik gösterir. Üreterin bazı bölgeleri üroplakin üretirken, bazı bölgeleri üretmemektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda, mesaneden alınan ürotelyumun kültürde yüksek büyüme potansiyeli gösterirken; üreterden alınan ürotelyumun kültürde büyümesi nispeten yetersiz bulunmuştur (58,59).



Şekil 4: Ürotelyumun Hücre Bileşenleri

Bütün bunlar göz önüne alındığında, üreter ve daha yukarısındaki üriner mukoza kısmen daha ince, daha az katmanlı, epitelin yenilenme potansiyeli daha düşük ve aralıkları kısmen daha az korunmuş olduğu; buna karşın mesanenin üriner mukoza yapılarının daha çok katmanlı ve epitel aralarının daha sıkı bağlantısal yapılar içerdiği görülmektedir. Bu nedenle, alt üriner sistem enfeksiyonu bulguları daha ziyade lokal olan üretrizm bulgularıyla (idrara yaparken yanma, sık sık idrara çıkma, idrara sıkışma hissi) ortaya çıkmakta; üst üriner sistem enfeksiyonu bulguları ise daha çok sistemik bulgularla (lökositoz, ateş, yan ağrısı, sepsis) karşımıza çıkmaktadır (62,63). Bu durumun, yapısal özelliklerinin farklı olmasından kaynaklandığı görülmektedir.

1.2. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları, insanların yaşamları boyunca etkilendiği en yaygın bakteriyel enfeksiyonlardan biridir (64,65). ÜSE nedeniyle ABD’de yılda 8

milyondan fazla polikliniğe başvuru, 1,5 milyon acil servis başvurusu ve 300.000 hastaneye yatış olmaktadır (66,67). Toplum kökenli ÜSE'lerin %80'inin üzerindeki sorumlu ajan üropatojenik *Eschericia coli*'dir (68). Bunun yanında; *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.* ve *Candida spp.* etken olarak karşımıza çıkmaktadır (3,7,14,69,70). Ülkemizde de ÜSE etkeni olarak; *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.* ve *Candida spp.* karşımıza sıkça çıkmaktadır (71).

1.2.1. Tanımlar

1.2.1.1. Sistit: Sık sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma, idrara sıkışma hissi ve suprapubik hassasiyet bulgularının çoğunu birlikte içeren bir hastada, klinik tablonun pyüri ve/veya bakteriüri ile konfirme edilerek tanımlandığı durumdur (62,63,72).

1.2.1.2. Piyelonefrit: Ateş, yan ağrısı ve muayenede kostovertebral aç hassasiyeti varlığı ile beraber anlamlı bakteriürinin eşlik ettiği böbreğin akut enfeksiyonudur. Papiller nekroz, akut piyelonefritin önemli komplikasyonudur (62,63).

1.2.1.3. Perinefritik Apse: Perirenal yağ nekrozundan kaynaklanan ve genellikle bir ÜSE komplikasyonu olarak karşımıza çıkan durumdur. Perinefritik apseler, genellikle gram negatif enterik basillerle veya polimikrobiyal bir enfeksiyona bağlı gelişir. En sık karşılaşılan organizmalar; *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir (73).

1.2.1.4. Asemptomatik Bakteriüri: Üriner sistem enfeksiyonu semptomları olmayan bir kişiden uygun şekilde toplanan bir idrar örneğinde $\geq 10^5$ kob/ml bakteri izolasyonu sağlanmasıdır. Asemptomatik bakteriüri(ASB), menopoz öncesi sağlıklı kadınların %1-5'inde görülür (74). Kadınlar için bakteriüriyi doğrulamak için tercihen 2 hafta içinde 2 ardışık örnek alınmalıdır. Popülasyona göre değişmekle beraber, kadınların %10-60'ında, ilk bakteriüriden sonra bakılan 2. örnekte bakteriüri

görülmemiştir (75-81). Erkekler için, bu kantitatif kriterleri karşılayan tek bir idrar örneği tanı için yeterli bulunmuştur (82). ASB riskinin yaşlılarda en fazla olduğu, yaşlı erkek ve kadınların yaklaşık %40'ında semptom olmadan bakteriüri olabileceği gösterilmiştir (83). Kalıcı kateterlere sahip hastalarda genellikle idrardan izole edilen ve bazıları daha düşük kantitatif değerlerde birden fazla MO bulunabilir. Bu durum idrardaki gerçek bakteriüriden ziyade kateter boyunca biyofilm oluşturan MO kontaminasyonunu gösterir. Böyle hastalarda bakteriüri olduğunu söylemek için en uygun tanı kriteri $\geq 10^5$ kob/ml seviyesi olmaya devam etmesi olduğu belirtilmektedir (84,85).

1.2.1.5. Komplike Olmayan Üriner Sistem Enfeksiyonu: Gebe olmayan ve premenopozal bir kadında altta yatan ürolojik anormallik olmadan sistit veya piyelonefrit gelişmesidir (86).

1.2.1.6. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu: Erkek, hamile kadın, bağışıklığı baskılanmış, ürogenital sistemde anatomik veya fonksiyonel bir anormalliği (taş, üriner kateter, nörojenik mesane, omurilik yaralanması, böbrek nakli vb.) olan kişilerde gelişen ÜSE'dir (87).

1.2.1.7. Kateterle İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu: Üriner sistemde kateteri olan veya son 48 saat içinde kateterize edilmiş bir kişide; yeni başlayan ateş, değişen mental durum, halsizlik, böğür ağrısı, kostovertebral açısı hassasiyeti, akut hematüri gibi semptom ve bulgulardan bir veya daha fazlasının olması ile beraber idrar kültüründe 10^3 kob/ml'den fazla bakteriüri olmasıyla meydana gelen ÜSE olarak tanımlanır (88).

1.2.1.8. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu: 12 ayda 3 veya daha fazla (89-91), 6 ayda 2 veya daha fazla (90,91) ÜSE geçirilmesidir. Relaps ve reenfeksiyon şeklinde görülür. Relaps; tedavi sonrası ilk 2 hafta içerisinde aynı bakterinin aynı suşu ile ÜSE gelişmesidir (92,93). Reenfeksiyon ise; farklı bir bakteri veya aynı bakterinin farklı bir suşu ile tedaviden 2 hafta sonra ortaya çıkan ÜSE olarak tanımlanır (93).

1.2.1.9. Ürosepsis: Üriner sistem enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen septik tablodur. Ürosepsis'te (diğer sepsis türlerinde olduğu gibi) sepsisin şiddeti konak yanıtına bağlıdır. Genellikle sepsise sebep olan, ürogenital parankimal organların tutulumu olan komplike bir ÜSE'dir. Ürolojik girişimlerden sonra hastaların %17'sinde ürosepsis geliştiği bildirilmektedir (94).

1.2.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Üriner sistem enfeksiyonları en sık sebebi olan bakteri *E.coli*'dir (95). Tekrarlayan ÜSE ve yapısal anomalilerin varlığında ise *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Enterokoklar* ve *Stafilokokların* sıklığı artmaktadır. Yapısal bir anomalinin olması durumunda, idrarda birden fazla etkenin bulunma olasılığı artar. Bu hastalarda üriner kateter olması ve sık sık antibiyotik uygulamaları dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasını arttırır (69,96). *E. coli* çoğunlukla toplum kökenli ÜSE'de etken olarak gözlenir (67). *Klebsiella*, *pseudomonas*, *proteus*, *enterobacter*, *enterokoklar* ve *stafilokoklar* genellikle hastane kökenli ÜSE'de etken olarak karşımıza çıkmaktadır (97). *P. aeruginosa*, hastane kaynaklı ÜSE'nin %35'inde etken olabilen bir üropatojendir (98). *K. pneumoniae*, hastane kaynaklı ÜSE'nin %6-17'sinde etken olabilen üropatojendir (99). Cinsel olarak aktif kadınlarda daha çok *Koagülaz negatif stafilokoklardan* (KNS) *Staphylococcus saprophyticus* enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. *Koagülaz pozitif stafilokoklar* ise daha çok kan yoluyla ulaşır ve bu etkenlerle oluşan ÜSE sırasında renal apseler görülebilmektedir. *Candida* türleri, özellikle üriner kateteri olan hastalarda ÜSE etkeni olur. Üriner kateter çıkarıldıktan sonra hastada kandidüri %30-40 kaybolabilmektedir. Anaerob MO etken olarak ÜSE'de pek görülmez. Virüsler nadiren ÜSE nedeni olabilmektedirler. Bunlardan *adenovirüsler* (özellikle tip 11), genellikle erkek çocuklarda ve allojenik kemik iliği nakli olmuş kişilerde hemorajik sistit nedeni olarak görülmektedir (69,96,100).

1.2.2.1 Üropatojenlerin Üriner Sisteme Ulaşma Yolları

1.2.2.1.1 Asendan Yol: Kadın üretrası erkek üretrasına göre kısa olup nemli bir bölge olan vulva ve perianal bölgeye yakındır. Mikroorganizmaların kadınlarda vajina girişi ve periüretal alanda önceden kolonize oldukları biliniyor.

Mikroorganizma bir şekilde mesaneye ulaştıktan sonra orda çoğalır, üreterleri geçerek böbrek pelvisi ve parankimine ulaşır. Kadınlarda, üretra girişindeki kolonize bakteriler, cinsel aktivite sırasında daha kolay mesaneye ulaşırlar. Kadınlarda erkeklere göre daha sık ÜSE gelişmesi, asendan yolun ÜSE gelişmesindeki önemini göstermektedir (96).

1.2.2.1.2. Hematojen Yol: Enfeksiyon etkenleri olan mikroorganizmaların kan yoluyla böbreğe ulaşmasıdır. Özellikle *Staphylococcus aureus* endokarditi veya bakteriyemisi olan hastalarda renal parankim sıklıkla etkilenir. Gram negatif MO nadiren bu yolla böbreklere ulaşır ÜSE'ye neden olur (96).

1.2.3. Tanı

Üriner sistem enfeksiyonlarının tanısı, hastanın şikayet tariflemesi ile birlikte idrarda lökosit görülmesiyle (piyüri) konur. Alınan idrar örneğinde bakteri varlığının incelenmesi tanı için oldukça önemlidir. Temiz şartlarda alınmış (orta akım, sonda veya suprapubik aspirasyonla) idrar, kültür için kantitatif olarak ekilir. Kantitatif ekim yapılırken 0,01 ml veya 0,001 ml idrar örneği ekilir. 37 C' de 24 saat inkubasyondan sonra, koloni oluşturan birim (KOB)'ler sayılarak, 1 ml idrardaki toplam sayı 10^2 (0,01 ml için) veya 10^3 (0,001 ml için) ile çarpılarak hesaplanır. Temiz olarak alınmış orta akım idrar örneği ile kontaminasyon ve enfeksiyonun ayırt edilebildiği kabul edilmektedir. ÜSE olan hastaların idrarında genellikle $\geq 10^5$ kob/ml bakteri mevcuttur (72). Klasik ÜSE semptomları olan kadınların %20'sinde kültür negatifliği görülebilmektedir (87). ÜSE semptomları olmayan bir kişiden uygun şekilde toplanan bir idrar örneğinde $\geq 10^5$ kob/ml bakteri izolasyonu sağlanması ASB olarak adlandırılır (74).

1.2.4. Tedavi

Üriner sistem enfeksiyonlarının en sık etkeni *E. coli*'dir. Bu yüzden tedavi seçiminde (özellikle ampirik tedavide) *E. coli*'nin bölgelere göre değişen direnç oranları göz önünde bulundurulmalıdır (86). *E. coli*, üçüncü kuşak sefalosporinlere (seftriakson, sefiksim), aminoglikozidlere ve nitrofurantoine karşı büyük ölçüde

duyarlı olmaya devam etmektedir (101,102). Nihai antibiyotik seçimi, patojen tanımlamasına ve idrar kültüründeki duyarlılığa dayanmalıdır (103). *E. coli* için bütün ülkelerde ampisilene ve trimetoprim (sülfametoksazol ile kombine veya tek başına) olan direnç oranı genel olarak %20'nin üzerinde bildirilmiştir. Avrupa'da ve Kuzey Amerika'nın çoğu bölgelerinde; kinolon, amoksisilin/klavulanik asit ve ikinci-üçüncü kuşak oral sefalosporinlere olan direnç genel olarak %10'un altında bulunmuştur (104,105). Matematik modeli, klinik ve in vitro yapılan çalışmalar kanıtlamıştır ki; bir ilaç direnç prevalansı %20 eşik değerinin üstünde sebat ediyorsa bu ilaç tedavide önerilmemelidir (106,107).

1.2.4.1. Sistit: Komplike olmayan sistit için tedavi seçenekleri arasında tek doz antibiyotik tedavisi ve 3-7 günlük antibiyotik tedavisi vardır. Yedi gün veya daha fazla antibiyotikle sistit tedavisi bir standart tedavi olup oldukça etkili olmasına rağmen, düşük de olsa yan etki ile ilişkilendirilmiştir. Aksine tek doz terapi; düşük maliyet, yüksek uyum ve karşılaştırılabilir etkinlik avantajları ile ilişkilendirilmiştir. Amoksisilin 3 gr, trimetoprim 400 mg, ikili-üçlü çift güçlü trimetoprim-sülfametoksazol tablet, norfloksasin 800 mg, siprofloksasin 125-250 mg veya ofloksasin 200 mg kullanılarak yapılan çalışmalarda tek doz tedavinin, %80-99 arasında değişen iyileşme oranlarıyla akut komplike olmayan sistit tedavisinde oldukça etkili olduğu doğrulanmış (67). Ancak tek doz antibiyotik tedavisinde, ilk tedaviden sonraki altı hafta içinde kadınlarda nüks riskinin yüksek olduğu gözlemlendiğinde popülaritesini kaybetmiştir (108). Aksine tek doz antibiyotik tedavisinden farklı olarak, üç günlük tedavi rejiminin, gram-negatif bakterilerin rektal taşınmasını azalttığı ve düşük nüks oranı ile ilişkili olduğu bulunmuş (109). Fosfomisin; akut komplike olmayan ÜSE'lerin tedavisi için tek 3 g saşe oral olarak verilebilir. Bu ilaç *E. coli*, *Enterococci*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* ve *Serratia* türlerine karşı etkilidir (110). Komplike olmayan sistit tedavisinde ayrıca siprofloksasin, norfloksasin, ofloksasin, enoksasin, lomefloksasin, sparfloksasin ve levofloksasin kullanılabilir (109).

1.2.4.2. Piyelonefrit: Hastada piyelonefrit durumunda oral tedavide; ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler uygun birinci basamak tedavi seçenekleridir. Alternatif olarak florokinolonlar, amoksisilin-klavulanat, trimetoprim-sülfametoksazol ve

birinci kuşak sefalosporinler kullanılabilir (103). Piyelonefrit için uygun tedavi süresi uygulama yoluna bağlı olarak 7-14 gündür. Şiddetli piyelonefrit vakalarında, uzun süreli parenteral tedavi apseye ilerlemeyi engelleyebilir (111). Parenteral tedavide; üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidler ampirik olarak kullanılabilir. *Enterococcus spp.* zemininde gelişen ÜSE'den şüphelenildiğinde (özellikle idrar sondası, mesane enstrümantasyonu veya genitoüriner anormallikler varlığında), ampisilin tedavi seçeneklerine dahil edilebilir. Gentamisin, dirençli organizmalarda kombinasyon tedavisinde parenteral olarak kullanılabilir ancak nefrotoksik özellikleri kullanımını sınırlandırmaktadır. İdrar kültürü sonuçları elde edildikten sonra, antibiyotik tedavisi tanımlanan patojenin duyarlılığına göre ayarlanabilir (103).

1.2.4.3. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu: Hastayı bir kalıcı ve tekrarlayan enfeksiyona yatkın hale getiren veya tedavi başarısızlığına neden olan anatomik ve/veya fonksiyonel faktörler zemininde ortaya çıkan ÜSE olarak tanımlanır. Bu faktörler; prostat bezinin büyümesi, tıkanıklık, kalıcı üriner kateter varlığı gibi daha çok yaşlı erkeklerde sıklıkla karşılaşılan durumlardır. Komplike olmayan ÜSE'nin %80'inden fazla sorumlu etken *E. coli* olmasına rağmen, komplike vakaların üçte birinin daha azından *E. coli* sorumludur (67,112). Komplike ÜSE'ye sebep olan patojenleri hedeflemek ve en iyi şekilde yok etmek için idrar kültürü ve duyarlılık bilgisi gereklidir. Bu enfeksiyonlarda genellikle yüksek düzeyde ($\geq 10^5$ kob/ml) bakteriüri vardır. Bu hastalar için başlanan ampirik tedavi, beklenen üropatojenlere karşı geniş bir aktiviteye sahip bir ajan içermelidir. Tedavi çoğunlukla, ağızdan uygulanan bir florokinolon içerir. Oral tedaviyi tolere edemeyen veya eşlik eden tıbbi problemler nedeniyle yatış gereken hastalarda, başlangıç tedavisi olarak uygun bir parenteral ajan seçilebilir (113). *Enterococcus spp.* sıklıkla komplike ÜSE'ye neden olan üropatojenlerdir. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*'un yaygın olduğu bölgelerde kinupristin/dalfopristin yararlı olabilir (114). Komplike ÜSE, 10-14 günlük bir tedavi süreci gerektirir. Üropatojenin eradike edildiğinden emin olmak için tedaviden sonraki 10-14 gün içinde takip idrar kültürleri bakılmalıdır. Yapılan çalışmalar, başlangıçta parenteral bir ajan ile tedaviye başlandığında hastaların klinik olarak düzeliş oral ajanı tolere edebildiklerini;

tanımlanan patojeni kapsayan bir tedavi ile başlandığında 72 saat içinde oral tedaviye geçilebileceğini göstermiştir (109,115).

1.2.4.4. Erkeklerde Üriner Sistem Enfeksiyonu: Prostat büyümesi, idrar çıkış yolu tıkanıklığı ve üriner sistem enstrümantasyonu olan yaşlı erkeklerde ÜSE genellikle daha sık görülür. Bu enfeksiyonlar ayrıca; anal seks yapan, sünnet olmayan ve cinsel partneri üropatojenlerle kolonize olan genç erkeklerde de görülür (116). Erkeklerde (kadınlardan farklı olarak) idrar kültüründe $\geq 10^3$ kob/ml patojen üremesi, %97'lik bir duyarlılık ve özgüllükle ÜSE belirtisi olarak kabul edilmektedir (117). En az yedi gün antibiyotik tedavisi (trimetoprim-sülfametoksazol veya bir florokinolon) verilmelidir (118). ÜSE kaynağı bakteriyel prostatit olduğunda, tedavi genellikle 6-12 hafta verilir, nadiren daha uzun süreli antibiyotik tedavisi gerektirebilir (113).

1.2.4.5. Kateterle İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu: Üriner sistemde kateteri olan veya son 48 saat içinde kateterize edilmiş bir kişide meydana gelen ÜSE olarak tanımlanır. Kateterle ilişkili ÜSE genellikle polimikrobiyaldir ve çoklu ilaca dirençli üropatojenlerden kaynaklanır. Ampirik bir tedavinin uygunluğunu sağlamak ve sonrasında antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına göre tedaviyi revize edebilmek için tedaviye başlamadan önce idrar kültürü alınması önerilmiştir (88). Uzun süreli üriner kateteri olan hastalarda; *Serratia spp.*, *Providencia spp.* ve *Acinetobacter spp.* gibi daha az görülen mikroorganizmaları kapsamak adına florokinolonlar veya gentamisin ile ampirik tedavi başlanabilir. Ancak yapılan bir çalışmada, kateterle ilişkili ÜSE olan hastalarda etken olarak florokinolon dirençli bir mikroorganizmaya sahip olma riskinin arttığı gösterilmiş. Dolayısıyla bu hasta grubunda ampirik tedavide kullanılabilecek ajan olarak aminoglikozidler kalmaktadır. Daha önce antimikrobiyal tedavi almış olmak, dirençli MO gelişmesinde en güçlü belirleyicidir (119). Semptomları hızlı bir şekilde düzelen kateter ilişkili ÜSE olan hastalar için önerilen antimikrobiyal tedavi süresi 5-7 gündür. Klinik yanıt gecikirse, hastanın kateterize olup olmadığına bakılmaksızın tedavi süresi olarak 10-14 gün önerilmektedir (88).

1.2.4.6. Asemptomatik Bakteriüri: Üriner sistem enfeksiyonu semptomu olmayan kişilerin idrarında $\geq 10^5$ kob/ml miktarda mikroorganizma olmasıdır. ASB riski yaşlılarda en fazla olup yaşlı erkek ve kadınların yaklaşık %40'ında semptom

olmadan bakteriüri olabilmektedir. Daha önceki araştırmalar bakteriüri ile artmış mortalite arasında bir ilişki söylese de, yeni çalışmalarda böyle bir bağlantı gösterilememiştir (83). ASB genelde tedavi gerektirmez ancak gebeler, mukozal kanamanın beklendiği ürolojik girişim uygulanacak hastalar ve yakın zamanda böbrek nakli yapılmış hastalarda tedavi verilmelidir (67). ÜSE geçiren gebe kadınların %2-10'u komplike hale gelir ve tedavi edilmezse bu hastalarda %25-30 piyelonefrit gelişebilmektedir (120,121). Gebe kadınlarda Piyelonefrit gelişmesi, düşük doğum ağırlıklı bebekler ve prematürite ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle gebeliğin 12-16 haftalarında idrar kültürü ile bakteriüri varlığı açısından tarama yapılması önerilmektedir (113).

1.2.4.7. Gebede Üriner Sistem Enfeksiyonu: Bildirilen teratojenik etkilerin olmaması ve neden olan mikroorganizmaların direnç yüzdeleri göz önüne alındığında, beta-laktam antibiyotikler hamilelik sırasında ÜSE için iyi bir tedavi seçeneğidir. Amoksisilin-klavulanik asit veya nitrofurantoin gebelikte sistit tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır (nitrofurantoin doğumdan hemen önce kullanılmamalıdır). Gebe kadınlarda piyelonefrit varlığında İkinci-üçüncü kuşak sefalosporinler ilk tercih edilen ilaçlardır. Amoksisilin-klavulanik asit gebelik sırasında piyelonefrit tedavisinde ikinci tercih ilaçtır (122). İdrar kültüründe GBS üremesi maternal kolonizasyonun bir işaretidir. Annenin doğum sırasında intravenöz antibiyotik tedavi alması, GBS ile neonatal enfeksiyonların sayısını azaltmaktadır (123). Gebe olsun olmasın genel olarak sistit geçirmekte olan kadınların 3-7 gün süreyle tedavi edilmesi önerilmektedir (124). Piyelonefrit geçirmekte olan hamile bir kadının kliniğe yatırılması ve intravenöz antibiyotik başlanması önerilmektedir. 24-48 saatlik ateşsiz dönemden sonra oral antibiyotiğe geçilebilir ve tedavi süresi en az 10 gün olmalıdır (125).

1.2.4.8. Çok İlaça Dirençli Üriner Sistem Enfeksiyonu: Çoklu ilaç dirençleri farklı şekillerde karşımıza çıkmaktadır.

Çok ilaca dirençli (Multidrug-resistant (MDR)), 3 veya daha fazla antibiyotik grubunda en az birer antibiyotiğe direnç olmasıdır (126).

Yaygın ilaca dirençli (Extensively drug-resistant (XDR)), 1-2 antibiyotik grubu dışındaki tüm gruplardan en az bir antibiyotiğe direnç olmasıdır (126).

Tam dirençli (Pan-resistant (PDR)), tüm ilaç gruplarına karşı direnç olmasıdır (126).

Antimikrobiyal tedavi; hastalığın ciddiyeti, bireysel ve yerel antimikrobiyal direnç paternleri, antimikrobiyal kullanımı ile ilişkili yan etkiler dikkate alınarak başlanmalıdır. Etkin ilaç, etkin doz ve klinik olarak etkili en kısa tedavi süresi uygun antimikrobiyal tedavide kilit rol oynamaktadır (127). Yapılan çalışmalarda, çok ilaca dirençli bakteriyemi için uygun olmayan antibiyotiklerle tedaviye başlanması veya tedavi gecikmesinin hastanın mortalitesini arttırdığı gösterilmiştir (128,129). Bu nedenle, çok ilaca dirençli bakteriyel bir enfeksiyondan şüpheleniliyorsa ve önceki kültürün antimikrobiyal duyarlılığı bilinmiyorsa; ampirik olarak piperasilin/tazobaktam veya karbapenemler gibi parenteral ajanlar kullanılmak durumunda kalınmakta ve böyle hastaların yatırılıp tedavi alması gerekmektedir (130).

Günümüzde birçok karbapenemaz türünün ortaya çıkması endişe verici durum olmuştur. Bu nedenle Karbapenem kullanımını azaltmayı sağlayan yeni birkaç ilaç geliştirilmiştir. Seftazidim/avibaktam, Enterobacterales ve *P. aeruginosa*'ya etki eden bir yeni β laktam/ β laktamaz inhibitörü kombinasyonudur ve geniş spektrumlu β laktamaz (GSBL) veya AmpC üreten gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda karbapenemlere alternatif olarak kullanılabilir (131-133). GSBL; penisilinlere ve sefalosporinlere karşı geniş aktiviteye sahip plazmit veya kromozomal olarak kodlanmış β laktamazlar olup β laktam halkasının amid bağı kırarak işlev görürler. Böylece β laktam antibiyotikleri etkisiz hale getirirler (133). Karbapenemazlar; penisilinleri, genişletilmiş spektrumlu sefalosporinleri ve karbapenemleri etkisiz hale getirme yeteneği olan GSBL'dirler (133-135). AmpC enzimleri; penisilinleri, geniş spektrumlu sefalosporinleri ve sefamisinleri hidrolize eden ve kromozomal olarak kodlanan enzimlerdir. AmpC enzimleri klavulanat dahil β laktamaz inhibitörlerine dirençlidir (133,134). Seftolozan/tazobaktam da yeni bir ilaç olup GSBL üreten gram negatif enfeksiyonları tedavi etmek için karbapenemlere alternatif olarak kullanılabilir (136). Çok ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa ve geçmişte karbapenem direnci olmadığı biliniyorsa, parenteral amoksisilin/klavulanat veya piperasilin/tazobaktam başlanıp oral fosfomisin, nitrofurantoin veya pivmesilinam ve amoksisilin/klavulanat kombine olarak kullanılması önerilmektedir. Hastanın daha önceden karbapenem direnci olup

olmadığı bilinmiyor veya hastanın sistemik bir hastalığı varsa; karbapenemler, temosilin veya seftolozan/tazobaktam kullanılması önerilmektedir. Karbapeneme direnç olduğu biliniyorsa, antibiyotik direnci gelişmesini önlenmek amacıyla spesifik tedavi düşünülmelidir. Bu nedenle karbapenemazların tipleri ve sürveyansları ile ilgili araştırmalar çok önemlidir. Üropatojenin karbapenemaz ve metallo β laktamaz ürettiği biliniyorsa, kolistin içeren kombine tedaviler kullanılabilir (137).

Antibiyotikler, reçeteli veya reçetesiz bir şekilde kolaylıkla temin edilebildiği için dünya çapında aşırı kullanılmaktadır. Antibiyotik kullanım miktarı ile antibiyotiğe direnç gelişmesi bağlantılıdır. Bu yüzden gereksiz antibiyotik kullanımının, gerek toplum eğitimiyle gerekse bazı düzenlemelerle en aza indirgenmeye çalışılmalıdır (138).

1.2.4.9. Relaps ve Reenfeksiyon: Kronik bakteriyel prostatitte, renal tutulumu olan veya herhangi bir yapısal anomalili hastalarda tedaviden sonra relaps olabilir. Erkek hastalarda relaps durumunda özellikle kronik bakteriyel prostatit göz önünde bulundurulmalıdır. Yapısal anomali varlığında taş veya tıkanma yapabilecek durumlar açısından cerrahi tedavi de gözönünde bulundurulmalıdır. On dört günlük uygun bir antibiyoterapi alan ve yapısal anomalisi olmayan hastada relaps görülürse kültür ve antibiyotik duyarlılık sonucuna göre tekrar iki hafta tedavi uygulanır. Bu tedaviden sonra relaps olursa 4-6 haftalık bir tedavi düşünülmelidir. Uzun süreli tedavilerde, ilk bir hafta tam dozlarda, sonrasında yarı dozda amoksisilin, sefalekssin, TMP/SMZ, nitrofurantoin, ve siprofloksasin kullanılabilir (96).

Reenfeksiyonu sık olmayan hastalarda (iki-üç yılda bir veya yılda bir-iki kez) alt ÜSE bulguları varsa tedavi edilmelidir. Reenfeksiyonu sık ve hasta kadınsa, enfeksiyonun cinsel temasla ilişkili olup olmadığı değerlendirilmeli ve gerekirse bu açıdan profilaksi başlanabilmektedir (96).

1.2.4.10. Aşılar:

1.2.4.10.1. Bakteriyel Adezyonu Hedefleyen Aşılar: Mikroorganizmanın epitele adezyonu (bağlanması), ÜSE patogenezinin neredeyse her adımında kilit bir role sahiptir. Bu yüzden aşılar da dahil olmak üzere antivirölans tedavilerin geliştirilmesindeki strateji pilileri hedeflemek olmuştur. Adezin bazı aşılarının, ÜSE'ye karşı koruma sağlayabilen bir antikor yanıtı oluşturmadığı bulunmuş ancak konak-patojen etkileşimlerini bloke etmede etkili olduğu ve böylece hastalık oluşumunu önlediği gösterilmiştir. Fare ve sinomolgus maymun modellerini kullanan deneylerde; PapD–PapG veya FimC–FimH şaperon-adezin kompleksleri ile aşılarının ÜSE'ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (139-143).

1.2.4.10.2. Bakteriyel Toksinleri ve Proteazları Hedef Alan Aşılar: Bir diğer potansiyel aşı hedefi, bir UPEC toksini olup gözenek oluşturan HlyA toksinidir. Böbrek hasarına karşı korumayı değerlendirmek için yapılan bir fare piyelonefrit modelinde, HlyA ile aşılarının, kontrol grubuna göre renal skar insidansını azalttığı; ancak böbrekleri UPEC kolonizasyonuna karşı koruyamadığı gösterilmiştir (144,145). Bununla birlikte, bir ÜSE fare modelinde, epitelyal hücrelere karşı toksik etkileri olan bir alkalın proteaz olan Pta ile aşılarının; mesanedeki bakteri yüklerini etkilemeden üst ÜSE'ye karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (146).

1.2.4.10.3. Sideroforları Hedefleyen Aşılar: Üropatojenler kolonize olduklarında ve kalıcı kaldıkları sırada demire ihtiyaç duyduklarından, demiri edinme mekanizmaları aşı geliştirme hedefleri olarak umut vaat etmektedir. Ayrıca siderofor ve hem edinim mekanizmalarının; deneysel enfeksiyon sırasında ve ÜSE geçirmekte olan kadınların idrarında arttığı gösterilmiştir (147-150). Farelerle yapılan bir çalışmada; ferrik yersiniabaktin alım reseptörü (FyuA), hem edinim proteini (Hma), demir alım ve transport aerobaktin reseptörü (IutA) ve siderofor reseptör demir duyarlı element A (IreA) ile aşılarının, farelerde piyelonefrit sırasında mesane kolonizasyonunu azalttığı gösterilmiştir (150,151).

1.2.4.10.4. Üreazı Hedefleyen Küçük Moleküller: Çeşitli üreaz inhibitörleri ÜSE tedavisi için potansiyel ilaçlar olarak geliştirilmiş ve değişken sonuçlar elde edilmiştir. İlk inhibitörlerin çoğunun; *Helicobacter pylori*, *P. mirabilis* ve *S. saprophyticus* dahil olmak üzere birkaç farklı bakteri türünden gelen üreazlara karşı aktif olduğu, düşük bağlanma ve düşük inhibe edici konsantrasyonlara sahip oldukları gösterilmiştir. Bunlardan en iyi karakterize edilen üreaz inhibitörü olan asetohidroksamik asit (AHA), idrarın alkali olmasını önler. AHA ile aşılamanın, üreaz üreten mikroorganizmaların neden olduğu ÜSE tedavisinde bir miktar başarı elde ettiği gösterilmiş ve 1983'te FDA tarafından onaylanmıştır (152). Üreaz inhibitörlerinin başka bir grubu olan fosforamiditlerin, bir fare modelinde enfeksiyon sırasında *P. mirabilis* üreazına karşı güçlü aktivite sergilediği gösterilmiştir. Buna karşın bu sınıftaki moleküllerin, midenin düşük pH'ında düşük stabilizasyon sergilemeleri, onları kullanışsız hale getirmiştir. Son olarak, benzimidazoller olarak adlandırılan üreaz inhibitörleri, ATPaz sistemini geri dönüşümsüz olarak etkisiz hale getiren proton pompa inhibitörü olarak işlev görürler. Bu moleküller şu anda peptik ülser ve gastroözefajiyal reflü hastalığı için standart tedavide kullanılmaktadır. Bunun yanında benzimidazoller, üreaz enziminin metal bölgesine bağlanarak bu enzimin aktif bölgesini engeller ve etkili bir şekilde bloke eder (152,153).

1.2.5. Konak-Etken ilişkisi

Ürotelyuma bağlanma, ÜSE patogenezindeki tüm adımları başlatan en önemli olaydır. ÜSE klasik olarak, bağırsak kaynaklı bir üropatojenin periüretal kontaminasyonu ile başlar, üretranın kolonizasyonu ve patojenin mesaneye göçü ile devam eder. Bu olaylar, üropatojenin flagella ve pili gibi uzantıları ile olur. Üropatojenlerin kolonizasyonda başarılı olup olmadığını ya da elimine edilip edilmediğini, mesanedeki etken-konak etkileşimlerinin sonuçları belirler (5).

Bakteriyel adezinler, ürotelyum üzerindeki reseptörleri tanır ve üropatojenin kolonizasyonuna aracılık eder. Üropatojenler ürotelyuma yerleşerek konak hücreden besinleri serbest bırakmak için toksinler ve proteazlar üretir, demiri elde etmek için de siderofor sentezler ve böylece hayatta kalır. Üropatojenler çoğalıp konak immün yanıtının üstesinden gelerek böbreklere ulaşabilir. Pili ve adezinleriyle böbrek epitelinin

kolonize edip konak dokusunu tahrip eden toksinler üretebilirler. Sonuç olarak üropatojenler, tübüllerin epitel bariyerlerini geçerek bakteriyemiye başlatabilirler (5).

İnvaziv mikroorganizmalar konağa girdikten sonra patern tanıma reseptörleri (PRR) aracılığıyla immün hücreler tarafından tanınır ve çeşitli immün mediatörlerin salınması uyarılmış olur (154). Mononükleer fagosit sistemi, fagositoz işlevine sahip olup sitokin ve kemokinlerin salınmasıyla doğuştan gelen bağışıklık yanıtında kritik bir rol oynar. Nötrofiller, enfeksiyon bölgelerine ilk giden hücrelerdir. IL-8 ve IL-23, granülosit salgılanmasını arttırmak için IL-17 üretimini indükleyip bu süreçte önemli bir fonksiyon görür (155,156). Ayrıca IL-12 de, gama interferonu arttırarak IL-17 seviyesini yükseltebilir (156).

1.2.5.1. Üropatojenik *Escherichia coli*: Tip 1 pili'nin üretilmesi, UPEC'in mesanede kolonizasyonu, invazyonu ve kalıcı olması için şarttır (157). Tip 1 pilus adezini; FimH, integrinler ve şemsiye hücrelerinin yüzeyini kaplayan mannozile edilmiş üroplakinleri bağlar (8,158,159). FimH tarafından bağlanan üroplakinler, bilinmeyen bir mekanizma ile aktinin yeniden düzenlemesini ve bakteriyel içselleştirmeyi indükler (160). Bununla beraber, UPEC tarafından salınan lipopolisakaritler (LPS) Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) tarafından algılanır. TLR4 adenil siklaz 3 (AC3)'ü aktive ederek siklik AMP (cAMP) üretimini indükler ve apikal yüz boyunca veziküler UPEC ekzositozu gerçekleşir (161). UPEC bu doğal bağışıklık mekanizmasını, hücre içi bakteri toplulukları (IBC) oluşturarak bozabilir. Hücre içi bakteri toplulukları, bakteriyel dağılmaya neden olup diğer konak hücrelerinin saldırısına izin verir ve UPEC böylece IBC döngüsüne yeniden girmiş olur (162- 164). Bunun dışında UPEC; zemindeki geçiş hücrelerinde, hücre içi rezervuarlar (QIR) oluşturabilir. QIR; aylarca canlı kalabilen, zara bağlı F-aktin ile kaplanmış bölmeler içinde, çoğalmayan 4-10 bakteriden oluşur. Ek olarak UPEC, besin alımı için önemli olan çeşitli faktörleri salgılar ve zorlu mesane ortamında hayatta kalır (8,165). Bir UPEC toksini olan α -hemolizin (HlyA), konak hücrede gözenekler oluşturarak hücrenin parçalanmasına neden olup demir salınımını ve besin alımını kolaylaştırır (166,167). UPEC tarafından aerobaktin ve yersiniabaktin adlı 2 önemli siderofor üretilir. Aerobaktin, yersiniabaktine göre daha fazla üretilmesine rağmen yersiniabaktin daha yüksek seviyede demire bağlanır (168). Yersiniabaktin, biyofilm

oluşumunda önemli rol alır. Ayrıca konaktan salınan bakırı ayırdığı için, bakır stresıyla hücre içi öldürmeye karşı koruyucu bir role de sahiptir (169). Diğer bir virülans faktörü olan sitotoksik nekrotize edici faktör 1 (CNF1), konak hücrenin yeniden şekillenmesi için önemlidir. CNF1; RHO GTPaz ailesinden RAC1, RHOA ve hücre bölünme kontrolü 42'nin (CDC42) yapısal aktivasyonunu indükler ve konak hücre üzerindeki bir reseptör olan bazal hücre adezyon molekülüne (BCAM) bağlanarak aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini ve böylece zarın kıvrılmasını sağlar (170- 172). Ayrıca RHO GTPaz ailesinden RAC1'in aktivasyonu ile konak hücrenin hem apoptozu engelleyen yolları hem de hayatta kalma yolları indüklenir ve kolonizeolunmuş epitel hücrelerinin apoptozu önlenmiş olur. Böylece UPEC popülasyonunun artması sağlanmış olur. UPEC bakterilerin nötrofil tarafından öldürülen basil biçimlerinden sıyrılarak (aktin hücre iskeleti yeniden düzenlenip membran dalgalanması ile daha dirençli iplikli bir morfolojiye bürünmesiyle) doğuştan gelen bağışıklık sisteminden kaçır ve hücre dışında hayatta kalmış olur(170,173). Böbreklerin UPEC kolonizasyonu, böbrek dokusunu kaplayan globosid içeren glikolipidleri bağlayan piyelonefritle ilişkili P pili üretilmesine bağlıdır (174). Ppilusların, PapG ve TLR4 ile etkileşime girmesiyle polimerik immünoglobulin reseptörünün (PIGR) üretilmesi azalmış olur. Bunun sonucunda da epitel boyunca immünoglobulin A (IgA) taşınması bozulur, böylece UPEC opsonizasyonu ve klirensiönlenmiş olur (175,176).

1.2.5.2. *Klebsiella pneumoniae*: Bu bakterinin şu an tanımlanan; pili, kapsül, LPS ve sideroforlar olmak üzere dört virülans faktörü vardır (177). *K. pneumoniae*'nin adezinleri, tip 1 ve tip 3 pili tarafından birleştirilir. Böylece epitele, bağışıklık hücrelerine ve cansız yüzeylere bakteriyel yapışma sağlanmış olur. *K. pneumoniae*'nin plazmit kaynaklı virülans faktörü olan RmpA, kapsüler polisakkaritlerin sentezini düzenler. Yapılan bir çalışmada RmpA taşıyan suşlar, karaciğer absesi gibi pürülan doku enfeksiyonu ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuş (178). *K.pneumoniae*'yi konağın bağışıklık tepkilerinden korumada en ciddi rolü olan virülans faktörü bakterinin kapsülüdür. Kapsül, *K. pneumoniae* suşlarındaki LPS'yi kısmen değiştirilebilir. *K. pneumoniae*, TLR4 tarafından LPS'nin algılanmasını önlemek için kapsülü ile LPS'yi kamufle eder ve konak hücre tarafından tanınmamış olur (179,180).

Böylece inflamatuvar yanıt inhibe edilmiş olup bu değişiklikler ile bakterilere karşı yıkıcı güç azalır. Demir elementi, bakterilerin büyümesi ve çoğalması için kritik öneme sahiptir. *K. pneumoniae*'nin; enterobaktin, yersiniabaktin, salmochelin ve aerobaktin olmak üzere dört demir emici molekülü mevcuttur. Enterobaktin, demir elementi için en yüksek afiniteye sahip ana demir emilim sistemi olup tipik ve virülansı yüksek suşlarda bulunur (155,156). Salmochelin, invaziv hastalıklarla ilişkili olup karaciğer apsesi ve pnömoni gibi toplum kaynaklı ciddi enfeksiyonlara neden olan virülansı yüksek *K. pneumoniae* suşlarında yaygındır (181). Son yıllarda *K. pneumoniae* suşlarının başka özel virülans faktörleri de dikkat çekmektedir. Pks gen kümeleri bunlardan biridir. Kolibaktin, konak DNA hasarı sürecine katılan ve bakterinin virülansında artışa neden olan pks gen kümeleri tarafından kodlanan toksik bir maddedir (182). *K. pneumoniae* biyofilm oluşturabilir ve hücre dışı polimerik maddelerin kendi ürettiği matrikslerinde birikir. Hücre dışı polimerik maddeler; polisakkaritler, proteinler ve DNA içeren karmaşık yapılardan oluşur. Klinik olarak *K. pneumoniae*, belirgin olarak kateterlerde ve vücutta var olan cihazların iç yüzeyinde biyofilm oluşturur (183). *K. pneumoniae*'nin biyofilm oluşturması sonucu; solunum, gastrointestinal ve üriner sistemde kolonizasyona ve invaziv enfeksiyonların gelişmesine (özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde) yol açabilir. Yabancı cisimlerin yüzeyinde *K.pneumoniae* biyofilminin gelişimi; hücrelerin yapışmasına, küçük kolonilerin oluşumuna ve olgunlaşmasına neden olur (184).

1.2.5.3. *Pseudomonas aeruginosa*: Kapsül, flagella, ekzotoksin, proteaz, pigmentler, salgı sistemleri, aljinat ve pili dahil olmak üzere patojenite ile ilişkili birçok virülans faktörüne sahiptir (185). Bu virülans faktörlerden *tox A* geni tarafından kodlanan Ekzotoksin A (ETA), uzama faktörü 2'yi inhibe ederek konak hücrelerin protein sentezini sekteye uğratan ve proinflamatuvar sitokin sentezini uyaran hücre dışı bir enzimdir (186). ExoS, ExoT, ExoU ve ExoY Tip III sekresyon sisteminin (T3SS) ekzotoksinleri olup *P. aeruginosa*'nın önemli virülans faktörlerinden kabul edilmektedir (187). İki işlevli tip III sitotoksinler (ExoS ve ExoT) ve adenil siklaz aktivitesine sahip tip III toksinler (ExoY) aktin hücre iskeletinin bozulmasından sorumludur. ExoU ise bir tip III sitotoksik fosfolipaz olup konağın sitoplazmik zarının bozulmasına ve buna bağlı olarak hücre lizisine neden olur (188,189). Hemolitik

fosfolipaz C (PlcH) konak hücre zarının fosfatidilkolin, fosfatidilserin ve sfingomyelinini hidrolize ederek; hemolitik olmayan fosfolipaz C (PlcN) ise konak hücre zarının fosfatidilserin ve fosfatidilkolinini hidrolize ederek sitoplazmik zarın bozulmasına ve lizise neden olur (190). Ek olarak; LasB elastazı (LasA proteazı LasB elastazın aktivitesini arttırır), hücrelerin kollajen, kollajen olmayan proteinler ve elastin gibi yapısal proteinlerini bozar (188,190). *P. aeruginosa*'nın diğer virülans faktörü olan Alkalın proteaz (AprA); tamamlayıcı sistem proteinleri (C1q, C2, C3), sitokinler (IFN- γ , TNF- α) gibi konakçı bağışıklık sisteminin bileşenlerini ve bununla birlikte dokuyu istila edip yayılmak için hücre dışı matriksi (lamininler, bazal lamina) lizise uğratan bir çinko metalloproteazdır (188,190). Ayrıca pvdA geni tarafından kodlanan pilyoverdin, *P. aeruginosa*'nın hayatta kalması ve büyümesi için gerekli olan demirin alınmasını kolaylaştırır (191). Piyosyanin ise reaktif oksijen radikallerinin seviyelerini artırarak hücre apoptozunu indükleyip patogeneze sırasında inflamatuvar yanıtta ve doku hasarında rol oynar (192). Bu arada, pilus proteinleri olan Pil A ve Pil B, bakterinin adezyonunda ve biyofilm oluşturmada rol oynar (193).

1.2.5.4. *Enterococcus faecalis*: Bu mikroorganizmanın patojenitesindeki ilk önemli adım, konak dokulara -özellikle üriner sistem epiteline- bağlanmasıdır (194). *E. faecalis*'in yapışma ile ilişkili virülans faktörleri; renal epitelyal hücrelere yapışmaya aracılık eden, feromon indüksiyonuna yanıt olarak üretilen, bir yüzey proteini olan agregasyon maddesini (Agg) içermektedir (195). Agg, *E. faecalis*'in konak dokulara tutunmasında ve kolonize olmasında önemli bir role sahiptir (196). *E. faecalis*, canlı ve cansız yüzeylere yapışarak geri dönüşümsüz şekilde biyofilmler oluşturabilir (197). Yapılan bir çalışmada, bu biyofilmlerin *E. faecalis*'e ek antibiyotik direnci kazandırdığı gösterilmiş (198). Bunun yanında sitolizin, kanı hemoliz ederek *E. faecalis*'in virülansını arttıran ve feromonlara yanıt olarak salgılanan bir toksindir (199). Jelatinaz enzimi (GelE) jelatini hidrolize eder, serin proteaz (SprE) ise kazeini hidrolize eder (200). Jelatinazın konak dokularını tahrip etmesi, *E. faecalis*'in yayılmasında önemli katkı sağlar (201). Ayrıca jelatinaz biyofilm oluşumu için de önemlidir. Yapılan bir çalışmada, jelatinazın biyofilm oluşumunun ilk evresini oluşturan mikro kolonilerdeki hücrelerin toplanmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (202). Klinik çalışmalar göstermiştir ki; üriner

kateterizasyon sonucu oluşan mekanik stres mesanede histolojik ve immünolojik değişikliklere sebep olur. Bunun sonucunda da güçlü bir inflamatuvar yanıt, döküntü, ödem, ürotelyumda ve böbrekte mukozal lezyonlar oluşur (203,204). Üriner kateterler, *E. faecalis*'in bağlanması ve biyofilm oluşturmaya için uygun yüzey sağlar. Bu kateterler, *E. faecalis*'in mesanede kalıcı olmasına ve böbreklere daha fazla yayılmasına sebep olur (205). İlginç bir şekilde *E. faecalis*'in, in vitro olarak kateter materyaline bağlanamadığı ve idrarda çoğalamadığı görülmüş. Bu durum üriner kateterizasyonunun, inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak mesaneye fibrinojen salınımına sebep olmasıyla çözüme kavuşturulmuş. Çünkü fibrinojen, mesanede ve sonrasında implante edilen kateter üzerinde biriktikten sonra *E. faecalis*'in Ebp pilus adezini ile etkileşerek kateter kolonizasyonuna ve biyofilm oluşumuna neden olur. Ayrıca *E. faecalis*'in, çoğalmak için fibrinojen kullanabildiği ve böylece kateterde biyofilm oluşumunu arttırabildiği gösterilmiştir (206,207).

1.2.5.5. *Candida albicans*: *Candida* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlar; yüksek ölüm oranlarına, hastane yatışlarına ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olarak önemli bir sağlık yüküne yol açmaktadır (208). Ölümcül sonuçlar en sık sepsis ve invaziv sistemik kandidiyazın bir sonucu olarak görülür (209). *Candida albicans*, kandidiyazis atakları sırasında izole edilen en yaygın mantar patojeni olmuştur (210). Deride ve birçok mukozal yüzeyde kolonize olabilmekte ve bu nedenle genitoüriner sistemde kolayca fırsatçı bir patojen olarak karşımıza çıkabilmektedir (211). Kadınların yaklaşık %75'i yaşamları boyunca en az bir kez vulvovajinal kandidiyazis atağı geçirdiği ve en yaygın (vakaların %90'ında) etkenin *C. albicans* olduğu gösterilmiştir (212). Bir mikroorganizmanın konak hücreye zarar verme yeteneği virülans olarak tanımlanır ve *C. albicans* zarar verme yeteneği fazla olan birçok virülans faktörüne sahiptir (213,214). Bunlardan en önemlisi, *C. albicans*'ın diformizm özelliğidir. Bu özellik uygun koşullarda yalancı hif oluşturup şeklini mayadan küfe değiştirme yeteneğini temsil eder. *C. albicans* mayadan küfe dönüşünce, saldırganlığı ve proteolitik aktivitesi önemli ölçüde artmış olur (215). Enfeksiyonun başlangıç fazı olan yapışma fazında, adezinler ve invazinler rol alır (216). Adezinler, mayanın epitel ve endotel hücrelerine yapışmasını sağlayan glikoproteinlerdir (217). İnvazinler ise *C. albicans*'ın konakçı hücre ligandlarına

bağlanarak konak hücrelerini endositoz yönünde uyardığı özel proteinlerdir (218). Bu hücre ligandları, epitel hücreleri üzerindeki E-kadherin ve endotel hücreleri üzerindeki N-kadherinlerdir (219). Biyofilm üretebilme yeteneği diğer patojenlerde olduğu gibi *C. albicans* için de çok önemli bir virülans faktörü olarak kabul edilmektedir (220). *C. albicans*'ın sebep olduğu birçok patolojik durum, konak dokuda veya cansız yüzeylerde biyofilm oluşumu ile ilişkilidir (221). Olgun bir biyofilmden kaynak alan maya hücrelerin mortalitesi daha fazladır (222). *C. albicans*'ın biyofilm üretmesi tedaviyi zorlaştırır, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sebep olur (223). *C. albicans*'ın çoğalma aşamasında, maya hücreleri tarafından lifli hifler geliştirilmeye başlanır. Bu adım, *C. albicans*'ın morfolojisini değiştirebildiği ve konağın mukozal yüzeylerinde biyofilm oluşumunun sağlandığı en önemli adımdır (224,225). *C. albicans* hifleri tarafından sitolitik bir enzim olan kandidalizin üretilebilir ki bu enzim vajinal mukoza enfeksiyonlarının gelişmesinde çok önemli rol oynar (220,226). Kandidalizin, konak hücre hasarında önemli immünomodülatör özelliğe sahiptir ve dissemine sistemik mantar enfeksiyonları esnasında nötrofil alımında rol oynar (227,228). *C. albicans*'ın virülansına; aspartil proteinaz, fosfolipaz ve hemolizin de katkıda bulunur. Bu enzimlerin hepsi konak dokuya bağlanmada ve hücre zarının yırtılmasında görev alarak patojeniteyi artırır. Ayrıca *C. albicans*'ın mukozalara invazyonunu kolaylaştırır ve konağın immün yanıtından da kaçınmasını sağlar (225,229,230). *C. albicans*'ın virülansına temel katkıda bulunan özelliklerinden biri de tigmotropizmdir (temas algılama). Hücre dışı kalsiyum alımı ile düzenlenir, konakçı dokulara yayılmaya ve biyofilm gelişimine önemli ölçüde katkı sağlar (220).

1.2.6. Doğuştan Gelen Bağışıklık Sistemine Genel Bakış

Doğal (Doğuştan gelen) bağışıklık sistemi, mikroorganizmalara karşı edinilmiş bağışıklığa göre daha hızlı cevap verir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi olması gerektiği gibi yanıt vermezse, inflamasyon ve enfeksiyon bulguları klinik olarak belirginleşir (231). Genel olarak doğuştan gelen bağışıklık sisteminde; TLR gibimodel tanıma reseptörleri, sitokinler, kemokinler ve plazma proteinleri, epitel hücreleri, fagositik hücreler, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler gibi hücresel bileşenler, reaktif oksijen ve reaktif nitrojen ara ürünleri gibi toksik

moleküller, Üromodulin gibi antimikrobiyal peptidler yer alır. Ayrıca, ürogenital ve gastrointestinal sistemde bulunan mikrobiyota da doğal bağışıklıkta görev alır. Bu mikrobiyota, ortamın pH'ını değiştirip kendi antimikrobiyal ürünlerini üretir. Üretilen bu antimikrobiyal ürünler mikroorganizmaların virülans faktörlerinden daha virülans rekabetçi inhibitörler olarak hareket eder ve böylece ÜSE nispeten engellenmiş olur. Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri üropatojenlerle karşılaştığında, bağışıklık tepkisini düzenleyen antimikrobiyaller, sitokinler ve kemokinlerin üretimini sağlayan hücre içi sinyalleri aktive eder. Doğal bağışıklığın önemli bir diğer bileşeni olan epitel hücreleri, fiziksel bariyer görevi görürler. Ayrıca hematopoetik hücrelerle sinyalleşip sitokin ve kemokinleri üretir, patojenler üzerinde öldürücü etkisi olan antimikrobiyal proteinleri ve peptitleri salgılayarak doğal bağışıklığa katkıda bulunur (29,232-236).

1.2.6.1. Doğal Bağışıklığın Moleküler Hedefleri

1.2.6.1.1. Patern Tanıma Reseptörleri

Etken-konak ilişkisinde en önemli unsur, konağın patojenleri tanıma ve ona karşı uygun tepki verme yeteneğidir. Patern tanıma reseptörleri, bir patojeni ya da hasarla ilişkili moleküler paternleri (PAMP'ler, DAMP'ler) tanıyan ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisini aktive eden bir konak mekanizmasıdır. İndüklenen PRR, hem etkene hem de konağa özgü olup daha çok dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunumu yapan hücreler üzerinde bulunur. Ayrıca immün sistem hücresi olan veya olmayan hücrelerde de bulunabilir. Bu tanıma reseptörleri, genellikle zarda bulunur ancak sitoplazmada veya hücre içindeki endozomlarda da bulunabilir (237). Genel olarak PRR aktivasyonu, konak savunmasında yer alan genlerin transkripsiyonunu tetikleyen hücresel sinyal kaskadlarını başlatır. Genel olarak PRR, Nükleer Faktör kappa B (NF- κ B) sinyalini, sitokin ve kemokin üretilmesini, fagositozu ve bakteriyel klirens için enflamatuvar hücre alımını aktive eder (238). Toll like reseptörler, PRR ailesinin en önemli elemanlarından. Bunlar mikrobik yapıların doğuştan tanınmasında önemli bir rol oynar. ÜSE durumunda doğuştan gelen savunmanın başlatılmasında büyük rol alır. TLR, üropatojenlerin üriner sisteme yapıştığı esnada; proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, interferonların,

interlökinlerin (IL), antimikrobiyal maddelerin salınmasını ve farklı aşamalarındaki tepkilere aracılık eden tanımlanmış adaptör moleküllerini aktive etmek için reseptörde değişikliklerin olmasını sağlar (44,239). Bazı çalışmalarda, ÜSE sırasındaki duyarlılığın; TLR2, TLR4, TLR5 ve TLR11 tarafından düzenlendiği saptanmıştır (44,239). TLR4 Gram negatif mikroorganizmaların hücre duvarı bileşeni olan LPS'ye bağlanır ve UPEC'e yönelik mukozal yanıtın en erken kısımlarında görev alır (12). Son yapılan çalışmalar sonucunda, UPEC enfeksiyonuna yeterli düzeyde yanıt verebilmek için, ürotelyum ve doğal bağışıklık hücreleri üzerinde TLR4 reseptörlerinin olması gerektiği gösterilmiştir (240,241). Piyelonefrit sırasında böbrekte ve ürotelyal hücrelerde TLR4 ve TLR5 varlığı, UPEC'e karşı yanıtta kilit rol oynar (242,243). TLR sinyali, konağın doğuştan gelen bağışıklık tepkisini arttırmanın yanında, dokuya zarar veren inflamatuvar yanıtları arttırıp patolojik bir rol de oynayabilir. Yani TLR sinyali ÜSE durumunda, böbrek hasarını başlatmada ve devam etmede rol oynayabilir. Ko-reseptörler, reseptör katlanması, translasyon sonrası modifikasyonlar, bölünme, hücre içi kaçaklar ve negatif düzenleyiciler; bu dengeyi sağlayan ve TLR sinyallerini düzenleyen doğuştan gelen mekanizmalardır (244).

1.2.6.1.2. İnterferon Düzenleyici Faktörler

İnterferon Düzenleyici Faktör (IRF) 3 ve İnterferon Düzenleyici Faktör (IRF) 7, ÜSE durumunda TLR indüklemesine bağlı olarak aktiveşen transkripsiyon faktörleridir. Hem IRF 3 hem de IRF 7 transkripsiyonel aktivatördür ancak üriner sistem enfeksiyonu sırasında karşıt etkiler gösterir. IRF 3, TLR4'ün indüklenmesiyle ilişkili olup antimikrobik yanıtı düzenler. IRF 7 ise hiperinflamatuvar yanıtı yönlendirir. Bunlardan yola çıkarak, bakteriyel enfeksiyonlara karşı IRF 3 ve IRF 7'nin, etkili bir doğal bağışıklık yanıtı için birbirlerini dengeledikleri görülmektedir (245,246). IRF 3 ve IRF 7 üretimlerinin genetik olarak farklı olmaları, konağın ÜSE duyarlılığını etkileyebilir. Yapılan çalışmalarda, tekrarlayan akut piyelonefriti olan çocukların, asemptomatik bakteriürisi olan çocuklara göre hipomorfik bir IRF 3 promotörüne sahip olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde düşük IRF 7 üretimini sağlayan IRF 7 promotör polimorfizmlerinin, çocuklardaki tekrarlayan akut piyelonefrite karşı koruyucu olduğu ve ASB ile ilişkili olduğu saptanmıştır (245,246).

1.2.6.1.3. Sitokinler ve Kemokinler

Sitokinler, ÜSE sırasında doğal immün yanıtı düzenlemede çok kritik öneme sahiptirler (163,247,248). Bunlar otokrin, parakrin veya endokrin işlemler yoluyla bir hücreden diğer hücreye iletişimi sağlayan hücre içi küçük proteinlerdir. Kemokinler, kemotaksisi sağlayan sitokinlerdir; IL ise, inflamatuvar hücreler tarafından yapılan ve onlar üzerinde etki gösteren sitokinlerdir. Sitokinler ilk olarak ÜSE sırasında üriner mukozalarda gösterilmiştir (249). Önemli sitokinlerden olan IL-6, birçok mekanizma ile ÜSE'yi önler (250,251). IL-6 mesane ürotelyumunda lokalize olur ve UPEC klirensini kolaylaştırmak için antimikrobiyal peptitlerin salgılanmasını tetikler (248,250). Ayrıca monosit proliferasyonunu düzenler ve UPEC'in makrofaj içinde çoğalmasını engellemek için demir düzeyini değiştirir (252,253). Sistitin erken evresinde IL-6 eksikliği olması durumunda, UPEC doğal bağışıklıktan kaçıp çoğalır ve çoğalan UPEC tarafından hücre içi bakteri toplulukları (IBC) oluşturulur ki bu da ÜSE'nin kronikleşmesine neden olur (250). Yapılan son çalışmalar, IL-6'nın yeni bir ÜSE biyobelirteci olabileceğini düşündürmektedir (250,254). IL-6'nın serumdaki ve idrardaki miktarlarının, klinik olarak ÜSE şiddetinin derecesi ile korele olduğu, piyelonefrit geçirmekte olan çocukların serumundaki ve idrarındaki IL-6 miktarlarının sistit geçirmekte olan çocuklarınkinden daha yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur (255-257). Diğer bir önemli sitokin olan IL-8 transkripsiyonu da TLR4'ün aktivasyonu ile ilişkilidir. IL-8, inflamatuvar hücre kemotaksisinde, özellikle de ÜSE sırasında nötrofillerin inflamasyon alanına göç etmesinde önemlidir (240,255,258). IL-8; enfekte epitelden, dolaşımdaki hücrelerden ve inflamasyon alanına gelen bağışıklık hücrelerinden salgılanır. IL-8, bakterileri fagosite etmek ve öldürmekle görevli olan nötrofilleri kendisine doğru çeker. Sonuç olarak IL-8 seviyesi idrardaki lökosit sayısı ile koreledir ve ÜSE sırasında görülen piyüriden sorumludur (259).

1.2.7. Doğal Bağışıklığın Hücresel Mekanizmaları

Üriner sistem enfeksiyonlarına karşı olan doğal bağışıklık yanıtı, üroepitelyal hücreler ile nötrofiller arasındaki etkileşimle yönetilir. Hem üroepitelyal hücreler hem

tübüllerdeki interkale hücreler (IC), üropatojenlere karşı erken doğal savunmada görev alır (161,260-262).

Üriner sistem enfeksiyonunda nötrofil işlevlerini düzenleyen en önemli hücreler monosit ve makrofajlardır. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada, sistit esnasında makrofajlar ile monositler arasındaki etkileşimlerin ürotelyuma nötrofil göçünü sağladıkları gösterilmiş. ÜSE sırasında, doğal bağışıklık tepkisi için monositler mesanenin submukozasına göç eder ve Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α) üretir. TNF- α , Cxcl2 kemokini salgılatır. Cxcl2 kemokini nötrofillerin üzerindeki Ccr2 reseptörü ile birleşir ve nihayetinde nötrofillerin göçünü tetiklemiş olur (263).

Doğal öldürücü (NK) hücreler de, ÜSE sırasında doğal bağışıklık elemanı olarak konak savunmasında görev alır. NK hücreleri, α -galaktozil seramid (α -GalCer) tarafından aktive edilir. α -GalCer molekülü, kontrol glikolipidlere göre daha yüksek IL-12, IFN- γ ve TNF- α salgılatır ve böylece ÜSE sırasında bakteri yoğunluğunu daha etkin düşürür (61). Yeni çalışmalar, NK hücrelerinin bakteriyel tip I piliyi tanıyıp TNF- α ürettiği ve özellikle UPEC'e karşı etkin yanıt verdiğini göstermiştir (264).

Kritik öneme sahip olan bir çalışmada, mast hücrelerinin (MC) de, MO fimbrial proteini olan FimH'ye bağlanıp TNF- α ürettiği ve böylece Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda önemli bir nötrofil aktivasyonu yaptığı ortaya konulmuştur (265). UPEC'in transüretal kolonizasyonundan sonra mesanede ki şemsiye hücreleri IL-1 β 'yi salgılar. IL-1 β mast hücrelerini, şemsiye hücrelerinin hemen altında bir bölgeye göç ettirir. Mast hücresi şemsiye hücresinin hemen altında degranüle olur. Şemsiye hücresi, içinde kimaz enziminin de bulunduğu bu granülleri endositozla alır. Kimaz enzimi, şemsiye hücre sitoplazmasına ulaştığında, kaspaz-1'in aktivasyonunu sağlayıp sitoliz ve pul pul dökülmeye aracılık eder (260).

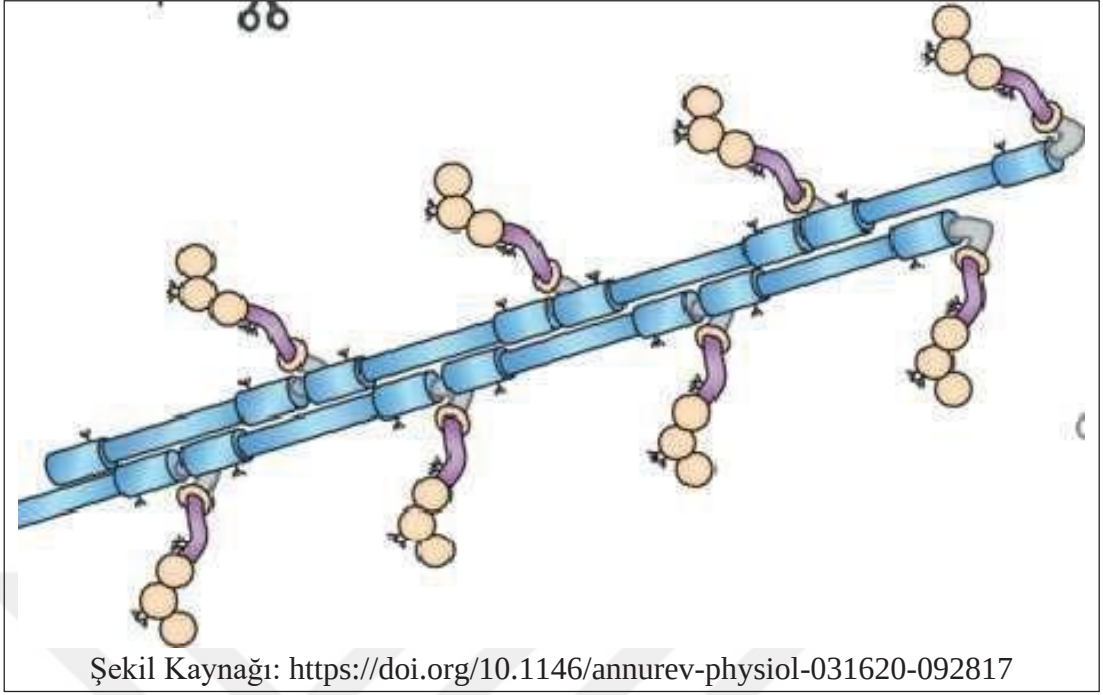
1.2.8. Antimikrobiyal Peptitler

Antimikrobiyal peptitler (AMP), konağın doğal bağışıklığında görev alan katyonik oligopeptitlerdir. Bunlar; bir glikoprotein olan üromodulin, α - β defensin,

katelisin, ribonükleazlar ve metal bağlayıcı proteinler de dahil olmak üzere çeşitli molekülleri içerir (266). Bazı çalışmalar, AMP'nin çoğu enfeksiyonu ilgilendirse de daha çok ÜSE açısından geliştirilmesi gerektiğini göstermiştir (267-269). Son zamanlarda yapılan bir çalışmadaki verilere göre; ÜSE'de prognostik faktör veya biyobelirteç olarak antimikrobiyal peptitlerin kullanılabileceğini göstermektedir (270). Bu peptitlerden bazıları, çocuk yaştakilerde gelişen ÜSE tanısı için lökosit esteraz (LE) ile beraber kullanılmıştır (270). AMP'nin en önemlilerinden bir tanesi de; UPEC'e doğrudan bağlanıp ÜSE'yi azalttığı ispatlanmış olan ve araştırmamızda yer alan glikopeptit yapıdaki 'Üromodulin' dir (231).

1.2.8.1. Üromodulin

Üromodulin (UMOD) veya Tamm-Horsfall proteini (THP), fizyolojik koşullarda idrarda en bol bulunan proteindir (21). 1950 yılında Igor Tamm ve Frank Horsfall tarafından insan idrarında viral hemaglutinasyonu önleyen bir mukoprotein olarak keşfedilmiştir. UMOD sadece böbrek tübüllerindeki epitel hücreleri tarafından üretilir (271). Çoğunlukla (%90) Henle kulpunun çıkan kalın kolundaki epitel hücreleri tarafından ve daha az oranda (%10) distal kıvrımlı tübülün ilk kısımlarındaki epitel hücreleri tarafından üretilir (272). Ortalama 2,5 µm uzunluğunda homopolimerik filament yapıdadır (273). Bir çalışmada idrardan atılan günlük UMOD miktarı ortalama $84,9 \pm 44,1$ mg ve 17,8–203 mg aralığında olduğu (274), bir çalışmada günlük atılımın 9–66 mg aralığında olduğu (275), bir diğer çalışmada 70–113 mg aralığında olduğu gösterilmiştir (276). İnsan UMOD'unun yarılanma ömrünün yaklaşık 16 saat olduğu tahmin edilmektedir (277). UMOD polimerik yapısı **Şekil 5**'te gösterilmiştir.



Şekil 5: Üromodulinin Polimerik Yapısı

Bir çalışmada UMOD'un idrardan 24 saatlik atılımının, hem sağlıklı popülasyonda hem de böbrek donörlerinde, nefron kitlesinin bilinen tüm belirteçleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş (278). Ayrıca erken evre kronik böbrek yetersizliğini saptamak için serumdaki UMOD'un, glomerüler filtrasyonu gösteren belirteçlerden (serum kreatinin, üre ve sistatin C) daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (279). Bir diğer çalışmada bu duruma ek olarak serumdaki UMOD'un, fibrotik ve atrofik böbrek hasarının erken bir biyobelirteci olduğu gösterilmiş (280). Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, serumdaki UMOD'un metabolik belirteçlerle de ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalardan olan bir koroner arter hastalığı kohortunda, 529 kişi analiz edilmiş ve serumdaki UMOD ile glikoz metabolizması arasındaki ilk ilişki tanımlanmış. Kontrol grubu ile diyabet, prediyabet veya bozulmuş glikoz intoleransı olan hastalar karşılaştırıldığında; hastaların daha düşük serum UMOD seviyelerine sahip olduğu gösterilmiş (281-284).

Başka bir çalışmada düşük serum UMOD seviyelerinin, büyük bir popülasyona dayalı yaşlı kohortta metabolik sendromla ilişkili olduğu bulunmuş (283). Yakın zamanda yapılan diğer bir çalışmada, aynı popülasyonda idrar ve serum UMOD

düzeyleri ölçülmüş ve serumdaki UMOD'un eGFR ile ilişkisinin idrardaki UMOD'a göre daha güçlü olduğu, UMOD'un apikal ve bazolateral salınımının da farklı şekilde düzenlendiği gösterilmiş (285).

Kronik böbrek hastalığı olan non diyabetik bir popülasyonda yapılan çalışmada, eGFR, albüminüri ve diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak, idrardaki yüksek UMOD seviyelerinin daha düşük kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu bulunmuş (286). Diğer bir çalışmada, tip 1 diyabet hastalarında, serum UMOD seviyelerinin yüksek olması, koroner arter hastalığı ve diyabetik nefropatiye karşı koruyucu olduğu gösterilmiş (281).

1.2.8.1.1. Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Karşı Koruma

İdrardan saflaştırılmış UMOD elektron mikroskobu ile bakıldığında bu proteinin, 0.1-1 µm gözenek boyutuna sahip filamentlerden oluştuğu, mikroorganizmaları yakalayıp idrar yoluyla atmak için bir "balık ağı" görevi görebilen 3 boyutlu bir ağ oluşturduğu görülmüş (287). İn vitro bir çalışmada, UMOD yüksek mannoz zincirinin, tip 1 fimbriyalı *E. coli*'nin FimH'si ile spesifik olarak etkileşime girdiği ve böylece UPEC'in ürotelyumdaki yüksek mannoz bakımından zengin üroplakin reseptörlerine yapışmasının engellendiği gösterilmiştir. Bu engelleme neticesinde, tekrarlayan ve dirençli ÜSE'de ilk aşama olan mesane hücresine yapışma ve invazyon önlenmiş olur (288). Başka bir çalışma, yüksek mannozlu bir glikanın, bakteriyel tip 1 pilus adezini olan FimH için potent bağlanma yeri olduğunu göstermiş. Ayrıca polimerlerle kapsüllenmenin patojen agregasyonunu indüklediğini ve böylece idrarla atılımının kolaylaştığını göstermiş (289). UMOD yüksek mannoz parçasının sentezlenmesi, türler arasında değişkendir. Böylece tip 1 fimbriyalı *E. coli*'ye bağlanma farklılaşır. Bu da türe özgü ÜSE adaptasyonunu açıklayabilmektedir(290).

Üromodulinin ÜSE sırasında koruyucu rolü daha sonra in vivo yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. UMOD nakavt fareler, enjekte edilen tip 1 fimbriyalı *E. coli*'nin mesaneye kolonize olma yatkınlığı, UMOD nakavt olmayan farelere göre

daha fazla olduğu görülmüş. Ek olarak P fimbriyalı *E. coli* için hiçbir fark gözlenmemiş (23,25).

Üromodulinin ÜSE üzerindeki koruyucu etkisi sadece *E. coli* ile sınırlı olmadığı, daha geniş bir konak savunma faktörü olduğu, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Candida albicans* modellerinde de benzer sonuçlandığı gösterilmiştir (291-293).

1.2.8.1.2. Böbrek Taşlarına Karşı Koruma

Üromodulinin böbrek taşlarında tespit edilmesinden sonra, bu taşların oluşumunda rolü olduğu düşünölmüş (294). Kalsiyum oksalatın böbrek epitel hücrelerinde yol açtığı toksisite çalışmalarında ve in vitro çalışmalarda, taşın öncüsü olan kristalin büyümesi ve agrege olması üzerinde, UMOD rolü konusunda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır (295). Sonraki çalışmalarda ise; UMOD nakavt fareler oluşturularak in vivo daha kesin kanıtlar elde edilmiş. Bu farelerin, cinsiyet ve genetik faktörlerden bağımsız bir şekilde böbrek içinde kendiliğinden kristalleşme geliştirdiğı gösterilmiş (24,296,297). Üriner UMOD düzeyinin azaldığı durumlarda böbrek taşı oluşmasına yatkınlığın arttığını gösteren birkaç vaka kontrol çalışmasında tutarlı sonuçlar gözlemlenmiş (298-300). Ayrıca daha yüksek seviyede UMOD oluşturulması ile ilgili olan UMOD SNP rs4293393 majör alelinin, Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması (GWAS) raporlamasına göre böbrek taşı oluşumu riskini azaltmasıyla ilişkili bulunmasıyla desteklenmektedir (301). Son olarak, UMOD molekülünün TRPV5/6 kanallarını indüklemesiyle distal tübölde kalsiyum geri emilimini arttırıp lümendeki kalsiyum miktarını düşürmesi ve böylece dolaylı olarak böbrek taşları oluşması üzerinde inhibisyon etkisi oluşturduğu gösterilmiştir (302). Bunun yanında UMOD, sodyum ve magnezyum homeostazında da rol alır (272,303).

Bunun yanında yapılan başka birçok çalışmada UMOD molekülünün başta nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler olmak üzere inflamatuvar hücre tiplerini, ürotelyumun bütünlüğünün bozulmasıyla UMOD içeren idrarın interstisyel hücrelerle etkileşime girmesi sonucu aktive edebildiğı gösterilmiştir (304-310). Bu durum, UMOD molekülünün mononökleer hücreler tarafından fagosite edildiğinde,

inflammatuar aktivasyona ve sitokinlerin salgılanmasına neden olduğuna dair kanıtlarla desteklenmiştir (311).

Üromodulinin farklı durumlarda, proinflammatuar molekül yerine bir antiinflammatuar molekül olarak hareket ettiği gösterilmiş. Akut böbrek hasarı üzerine yapılan in vivo çalışmada, UMOD nakavt farelerin böbreklerinde inflamasyonun ve nekrozun arttığı gösterilmiştir (29). UMOD koruyucu etkisi, IL-1 ve TNF- α için lenfokinleri bağlama yeteneğine bağlı olabileceği in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir (312,313). Ayrıca UMOD, kompleman 1q ve kollektin 11'e bağlanarak klasik kompleman yolunun aktivasyonunu engelleyebildiği gösterilmiş (314,315).

Bir çalışmada, UMOD'un proksimal tübülün S3 segment epitelindeki IL-23/IL-17 eksenini modüle ederek granülopoezisi düzenlemede rol aldığı, böylece böbreğin hematopoetik sistemin önemli bir düzenleyicisi olarak görev almasını sağladığı gösterilmiştir (316).

Tüm bu bulgulardan, idrarda veya sistemik dolaşımında UMOD seviyelerinin düzenlenmesinin potansiyel bir tedavi seçeneği olabilme ihtimali çıkarılabilir. Yapılan literatür taramasında, ÜSE'nin en sık kaynağı olan mikroorganizmalarla oluşan üriner sistem enfeksiyonlarında üromodulin ile ilgili olarak; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans*'ın idrarda varlığını koruması veya üremelerinin engellenmesi konusunda, idrardaki üromodulin seviyelerinin nasıl bir etki sağladığını ve bu mikroorganizmaların üromodulin ile olan etkileşimini aynı anda irdeleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Üromodulinin bu mikroorganizmaların varlığına olası etkilerini irdelemek amacıyla insan yaşamı açısından gözlemsel olarak icra edilecek bir laboratuvar çalışması tarafımızca planlanmıştır. ÜSE tedavisinde artan antibiyotik direncine karşın üromodulinin destek tedavide kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Antimikrobiyal tedavi ile doğal bağışıklık modülatörlerinin birleştirilip uygulanması, özellikle çoklu ilaç dirençli ÜSE'nin önlenmesi açısından geleceğin potansiyel planlamalarından olacağını düşünmekteyiz.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Etik Kurul Onayı ve Proje Destekleyicisi

Araştırmaya öncesi, Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.07.2022 tarihinde 2023/09-01 nolu kararla onay alındı.

Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Koordinasyon Birimi tarafından ‘TF.22.22’ numaralı proje ile 07.07.2022 tarihli onayla FÜBAP biriminden destek alındı.

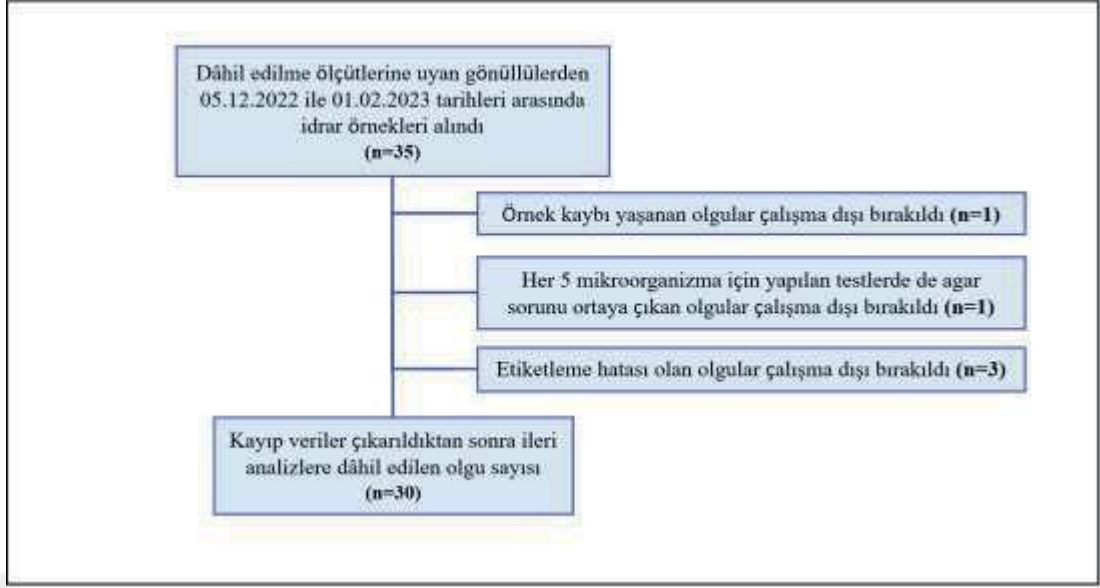
2.2. Çalışmaya Katılım İçin Gönüllü Seçimi ve Gönüllü Onamı

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan gönüllülerin her biri için etik kurul onayı doğrultusunda hazırlanan ‘Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (Ek-1)’nu okuyup, anlamadıkları yerleri sormaları ve çalışmaya katılmayı uygun gördükleri takdirde, formu tam olarak doldurmaları ve imzalamaları istendi. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu tam dolduran ve ıslak imza ile imzalayan gönüllülerden idrar numuneleri alındı.

2.2.1. Dışlama ve Dahil Edilme Kriterleri

İdrardaki UMOD seviyesinin bağımsız etkileyicilerini içermesi nedeniyle; gebeler, üriner sistem enfeksiyonu veya üriner sistem enfeksiyonu dışında enfeksiyonu olanlar, üriner kateteri veya üriner taşı olanlar, yakın dönemde (son bir ay) üriner girişim öyküsü olanlar, kalp yetersizliği olanlar, böbrek yetersizliği olanlar, primer böbrek hastalığı (polikistik böbrek gibi) olanlar, üriner anomalisi olanlar, doğuştan sendromik hastalıkları olanlar, diyabet hastaları, transplant hastaları, kanser hastaları, myeloproliferatif ve/veya myelosüpresif hastalığı olanlar, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamayan ya da onamını geri çeken hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Yukarıda sayılan kriterleri taşımayan ve 18 yaşından büyük kişiler çalışmaya dahil edildi (Şekil 6).



Şekil 6: Çalışmaya Dahil Etme Algoritmasını Gösteren Akış Şeması

2.3. Numune Alma, Numune Üzerinde Yapılan İşlemler ve Saklanması

Tüm işlemler, 09.01.2017 tarihli ve 126/02 ruhsat numarası ile Sağlık bakanlığı tarafından onaylanan (**Ek-2**), Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı'nın Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında, asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak icra edildi. Dışlama kriterlerini taşımayan sağlıklı gönüllülerden çalışma kurallarına uygun olacak şekilde (317) ortalama 70-80 ml idrar alındı.

Her bir gönüllüye ait işlenmemiş idrardaki UMOD miktarını ölçmek amacıyla öncelikle 5 cc idrar bir tüpe alınarak ağzı kapatıldı. Sonrasında idrar içerisindeki UMOD'u ayırmak amacıyla, idrar örneği steril ve 0,22 µM çapında boşlukları olan şırınga filtresi (318) ile filtrelendi. Filtrelenmiş idrar, 5 ayrı tüpe 3'er ml olacak şekilde taksim edildi. Ayrıca, tam idrarın (filtre edilmemiş) 3'er ml'lik 5 tane ayrı örneği de dahil olmak üzere toplam 10 adet olan idrar numunesi her bir gönüllü için hazırlanmış oldu. Biri tam idrar, diğeri filtrelenmiş olmak üzere iki adet tüp içerisindeki numunelerden 5'er adet hazırlanmış olup her bir ikili tüp içerisine kob/ml olarak miktarı bilinen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* olmak üzere 5 farklı MO çözeltisi eklendi. Bu eklenen çözelti, standart mikrobiyoloji teknikleri kullanılarak hazırlanmış olup

(23,319) her bir çözeltiye ait solüsyondan 0,3 ml olmak kaydıyla idrar numunelerine eklendi ve vortex cihazı ile 24x100 rpm’de 3 saniye karıştırıldı. Toplam 8 farklı zaman içerisinde yapılması nedeniyle, her bir MO için 8 farklı miktar içeren solüsyon ve 8 farklı inkübasyon süresi oluştu (**Tablo 1**). İnkübasyon sonrası, içerisinde bulunan MO sayılarının UMOD varken ve UMOD filtre edilmişken nasıl bir değişim sergilediğinin anlaşılması amacıyla, sıvı ortamlarda MO sayısının tayin edilmesi için (MO miktarının kob/ml olarak tayin edilebilmesi amacıyla) **Standart Plaka Sayımı (SPC)** yöntemi kullanıldı. Bu yöntem, gıda mühendisliğinde; süt, yiyecek, su ve diğer birçok malzemedeki canlı bakteri hücrelerinin sayımı için en yaygın kullanılan laboratuvar tekniğidir (320,321).

Tüplerin tümünden ayrı ayrı 0,5 ml örnek alınıp 4,5 ml serum fizyolojik (SF) içeren tüpe alındı ve 10^{-1} dilüsyon elde edilmiş oldu. Bu işlem tekrarlanıp 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} ve 10^{-6} oranlarında dilüsyonlar elde edildi. Sonra her bir dilüsyondan 0,5 ml alınarak katı besiyerlerine ekilerek 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra her bir petri kabı kolonilerin sayılması için alındı. Kolonilerin kolayca sayılabilmeleri amacıyla aşağıdan aydınlatıldı. Petri kabı alttan aydınlatıldığında gözle görülen koloniler sayıldı. Bir koloninin diğer koloniye müdahale etme olasılığının en az olduğu ve böylece sayımın neredeyse gerçek değeriyle örtüşmesinden dolayı; kolonilerin sayısı 30 ila 300 aralığında olan seyreltme oranları ile bakteri sayımı yapıldı. Bakteri koloni sayısının, kullanılan dilüsyon oranı ve alınan miktarın tersi ile çarpılmasıyla numunedeki ml başına olası bakteri sayısı hesaplandı (koloni sayısı x seyreltme oranının tersi x alınan miktar).

Standart Plaka Sayımı yöntemi, uygulanması kolay ve her sayıdaki bakteri popülasyonunu ölçmek için kullanılabilir. Çok hassas bir teknik olduğundan çok az sayıdaki bakteri hücresi bile sayılabilmektedir. Yalnızca kullanılan besiyerinde ve sağlanan inkübasyon koşulları altında büyüeyebilen bakterilerin sayılabilmesi ve sağlanan kültür koşulları altında büyüeyebilen bakteri hücrelerinin bile mutlaka bir koloni ile sonuçlanamayabileceği, bu yöntemin dezavantajlarından biridir.

Çalışmamız kapsamında önceki çalışmalardan; *Escherichia coli* ATCC 25922 (322), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 43816 (322), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (323), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (324) ve *Candida albicans* ATCC 14053 (325) seçilmesi planlandı fakat *Klebsiella pneumoniae* ve *Candida albicans*

temin edilemeyince, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarından ATCC kodu tanımlanmamış Panrezistan olduğu bilinen *Klebsiella pneumoniae* (Şekil 7) ve antifungal duyarlılığı bilinen *Candida albicans* (Şekil 8) temin edildi. Tüplerde kalan idrarlar UMOD miktarı ölçülmesine kadar -80 °C’de saklandı (326). Daha sonra alınan tüm idrar örneklerindeki UMOD seviyesi ELISA yöntemiyle tespit edildi.

Böylece hem UMOD molekülünün *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* sayısına olan etkisi hem de bu mikroorganizmaların UMOD seviyesini nasıl etkilediği irdelenmiş oldu. Sağlıklı kişilerden alınan idrar örneklerini incelediğimizde aynı miktarda *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans*’ın birer salin (%0,9 izotonik) kültürü de mukayese amacıyla kullanıldı. Filtre edilmeden içine mikroorganizma ekimi yapılan idrarlarda da UMOD ayrıca ölçülüp bazal ile mikroorganizma sonrası UMOD miktarının karşılaştırılması sağlandı. UMOD molekülünün mikroorganizmaya olan etkisinin irdelenmesi için düz salin (%0,9 izotonik) içine de aynı oranda mikroorganizma ekimi yapıldı ve UMOD pozitif idrar, UMOD negatif idrar ve salin (%0,9 izotonik) içindeki üreme sayıları bulunup birbirleri ile karşılaştırıldı. Böylece UMOD ve idrarın diğer yapısal özelliklerinin ayrı ayrı etkileri ölçüldü. Ayrıca mikroorganizma olmaksızın UMOD miktarı ile mikroorganizma sonrası UMOD miktarı karşılaştırılarak mikroorganizma üzerine yapışan UMOD miktarı hesaplanmış oldu. Ayrıca farklı oranlarda UMOD içeren idrarların aynı mikroorganizma üzerine olan olası farklı etkileri de irdelenmiş oldu.

Sonuç olarak; idrarda bulunan UMOD’un *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* üzerine olan etkisi, mikroorganizmaların varlığında UMOD’un nasıl etkilendiği, UMOD yokluğunda mikroorganizmaların nasıl etkilendiği irdelendi.

Tablo 1: İnkübasyon öncesi mikroorganizma miktarı ve inkübasyon süreleri

Grup	Gönüllülere ait ID No	Tarih	İnkübasyon başı <i>E. coli</i> (cfu/ml)	<i>E. coli</i> bekleme süresi (dk)*	İnkübasyon başı <i>K.pneumoniae</i> (cfu/ml)	<i>K.pneumoniae</i> bekleme süresi (dk)*	İnkübasyon başı <i>P.aeruginosa</i> (cfu/ml)	<i>P.aeruginosa</i> bekleme süresi (dk)*	İnkübasyon başı <i>E.faecalis</i> (cfu/ml)	<i>E.faecalis</i> bekleme süresi (dk)*	İnkübasyon başı <i>C.albicans</i> (cfu/ml)	<i>C.albicans</i> bekleme süresi (dk)*
1	1,2,3,4	5.12.2022	56x10 ³	232,5 (210-270)	38x10 ³	232,5 (210-270)	17,2x10 ⁴	257,5 (235-295)	54x10 ³	275 (250-320)	16,3x10 ⁴	322,5 (300-360)
2	5,6,7,8	7.12.2022	15,5x10 ⁴	142,5 (60-210)	17,5x10 ⁴	168,75 (80-225)	12x10 ⁴	198,75 (100-255)	16x10 ³	236,25 (110-300)	65x10 ⁴	256,25 (120-325)
3	9,10,11,12,13	21.12.2022	20,6x10 ⁴	104 (60-150)	13x10 ⁴	120 (75-170)	19x10 ⁴	140 (90-200)	70x10 ⁵	150 (105-210)	22x10 ⁴	160 (110-220)
4	14,15,16,17	23.12.2022	58x10 ⁵	96 (90-120)	17,4x10 ⁵	125 (95-155)	32,6x10 ⁵	130 (100-160)	17,2x10 ⁵	135 (105-165)	19,2x10 ⁵	140 (110-170)
5	18,19,20,21	27.12.2022	69,6x10 ⁴	105 (60-150)	10,8x10 ⁴	110 (65-155)	32,6x10 ⁴	115 (70-160)	11,4x10 ⁵	120 (75-165)	29x10 ⁴	125 (80-170)
6	22,23,24,25,26,27	29.12.2022	44,8x10 ⁵	130 (60-210)	12,9x10 ⁷	135 (65-215)	50,4x10 ⁷	140 (70-220)	54,44x10 ⁶	145 (75-225)	24x10 ⁶	150 (80-230)
7	28,29,30,31	12.01.2023	38x10 ⁷	105 (60-150)	48x10 ⁸	110 (65-155)	32x10 ⁵	115 (70-160)	18x10 ⁵	120 (75-165)	24x10 ⁷	125 (80-170)
8	32,33,34,35	1.02.2023	28x10 ⁴	105 (60-150)	74x10 ³	110 (65-155)	72x10 ⁴	115 (70-160)	62x10 ⁴	120 (75-165)	52,4x10 ⁴	125 (80-170)

* Medyan (min-max) olarak verildi.

NUMUNE BİLGİLERİ	IDRAR KÜLTÜRÜ	Barkod No : 00014008773	Numune Türü : IDRAR
MIKROSKOPİK İNCELEME/SONUÇ	Klebsiella pneumoniae ÜREDİ. GRAM BOYAMA: GRAM NEGATİF BASİLLER GÖRÜLDÜ. ESBL(+) POZİTİF ESBL : TÜM ESBL ÜRETEN SUŞLAR, TÜM PENİSİLİNLER, SEFALOSPORİNLER VE AZTREONAMA DİRENÇLİDİR.		
MIKROORGANİZMA/ SONUÇ	1. Klebsiella pneumoniae	Kolonl Sayısı :	
ANTİBİYOGRAM	Antibiyotik Adı	1	2
	Amikasin	Dirençli	>32
	Amoxicillin-Clavulanate (f)	Dirençli	>16/2
	Ampicillin	Dirençli	>16
	Ampicillin-Sulbactam (f)	Dirençli	>8/8
	Cefazolin	Dirençli	>32
	Cefepime	Dirençli	>8
	Cefoperazone+Sulbactam	Dirençli	
	Ceftazidime	Dirençli	>8
	Ceftazidime/Avibactam	Dirençli	
	Ceftriaxone	Dirençli	>4
	Cefuroxime	Dirençli	>16
	Ciprofloxacin	Dirençli	>1
	Colistin	Dirençli	>4
	ERTAPENEM	Dirençli	>1
	Gentamicin	Dirençli	>8
	Imipenem	Dirençli	>8
	Levofloxacin	Dirençli	>2
	Meropenemxx	Dirençli	>8
	Piperacillin/tazobactam	Dirençli	>16/4
	Trimethoprim+Sulphamethoxazole	Dirençli	>8/152

Tıbbi Laboratuvar Yorum

Şekil 7: Panrezistan *K. pneumoniae*

NUMUNE BİLGİLERİ	ANTİFUNGAL DUYARILIK (E TEST) HERBİRİ	Barkod No : 00011724236	Numune Türü : İDRAR
MIKROSKOBİK İNCELEME/SONUÇ	Candida albicans ÜREDİ.		
MIKROORGANİZMA/ SONUÇ		Koloni Sayısı :	
ANTİBİYOGRAM	Antibiyotik Adı	1	2
NUMUNE BİLGİLERİ	İDRAR KÜLTÜRÜ	Barkod No : 00011724236	Numune Türü : İDRAR
MIKROSKOBİK İNCELEME/SONUÇ	Candida albicans ÜREDİ.		
MIKROORGANİZMA/ SONUÇ	1. CANDIDA ALBICANS	Koloni Sayısı :	
ANTİBİYOGRAM	Antibiyotik Adı	1	2
	AMPHOTERICIN B	Dirençli	
	FLUKONAZOL	Duyarlı	
	ITRAKONAZOL	Dirençli	
	VORICONAZOLE	Duyarlı	
Tıbbi Laboratuvar Yorum			

Şekil 8: Antifungal duyarlılığı bilinen *C. albicans*

2.4. Numunelerin Biyokimyasal Analizi

İdrar örneklerinde UMOD seviyesinin değerlendirilmesi için UMOD ELISA kiti (Sunred Biological Tech. Company, Katalog No: 201-12-5215, Shangai, China) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Testte kullandığımız bu kitin ölçüm aralığı 2-400 ng/ml'dir (İntra-assay: CV <10%) (CV=Varyasyon Katsayısı). Kullanılan kitin duyarlılığı 1.455 ng/ml'dir. Kit içeriğinde kullanıma hazır olarak gönderilen stok standart çözeltisi, 5 numaralı standartlardan başlayarak 120 µl Orjinal Standart + 120 µl Standart dilüent olacak şekilde standart seri dilüsyonlar hazırlandı. Standartların konsantrasyonu 240, 120, 60, 30 ve 15 ng/ml şeklinde seyreltildi. Birden beşe kadar olan standart kuyucuklarına 50 µl standart çözeltisi ve 50 µl Streptavidin-HRP çözeltisi eklendi. Örnek kuyucuklarına 40 µl idrar örneği ve her bir kite özgü olan UMOD antikorlardan 10µl eklendi. Standartlar da dahil olmak üzere örnekler 50µl Streptavidin-HRP çözeltisinden eklendi. Platelerin üzeri şeffaf bir yapışkan ile kapatılarak 60 dakika boyunca 37 °C'de inkübasyona bırakıldı. Kutu içerisinde bulunan 30X yıkama solüsyonu distile su ile seyreltildi. Plate üzerindeki her bir kuyucuk 1 saat sonra yıkama solüsyonu ile Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) marka ELISA yıkayıcısında 5 kez yıkandı. Yıkama işlemi sonrasında örnek ekilen her bir kuyucuğa standartlar da dahil olmak üzere önce 50 µl kromojen A

  zeltisi ardından 50  l kromojen B   zeltisi eklendi. Işıktan korunarak renk gelişimi için 37  ide 10 dakika inkübe edildi. Sonrasında plate üzerinde bulunan her kuyucuğa 50  l stop solüsyonu eklendi ve mavi rengin sarıya döndüğü gözlendi. Stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde plate kuyucuklarında bulunan standart ve örneklerin optik dansite (OD) değerinin 450 nm olduğu dalga boyundaki absorbansları ve bu absorbanslara karşılık gelen konsantrasyonları, EPOCH 2 (BioTek Instrument, Inc, USA) ELISA plate okuyucusunda okutuldu. Okuma sonucunda OD değerlerine göre standart bir grafik elde edildi ve örneklerin OD değerlerinden hareketle konsantrasyon değerleri hesaplandı.

2.5. Verilerin İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmada kullanılan kategorik veriler için n ve % değerleri, s re en veriler için ise ortalama standart sapma veya medyan (min-max) kullanıldı. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) veya Fisher'in Netlik testi kullanıldı. Sürekli verilerin analizlerinden önce sürekli verinin yapısı irdelendi. Normallik varsayımı açısından parametrik ve parametrik olmayan değerlendirmeler ile her bir uygulanan testin varsayımlarının sağlanıp sa lanamadı ına bakıldı. Varsayımları sağlanan testler çalışmada kullanıldı. Normallik varsayımını test etmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov Testi veya Shapiro-Wilk testi ile birlikte gereğinde histogram ve ortalama standart sapma oranı kullanıldı. Özellikle bakteri üreme sayıları birbirinden çok farklı miktarlarda olabildiği ve bu nedenle normallik varsayımını bozulabilece inden, hücre bölünmesi adedini taklit eden ve normallik varsayımını daha iyi sağlayabilen bir üreme döngüsü hesaplayıcı formül oluşturuldu. Farklı şekilde tanımlanacak olursa; inkübasyon öncesi, inkübasyon sonrası filtrelenmiş idrar ve inkübasyon sonrası tam idrar içerisinde bulunan MO sayılarının kob/ml cinsinden olan sayıları hesaplandı ve kaydedildi. Bakteri (veya *candida*)  remesi mitoz bölünme ile olup her bölünme döngüsünde sayısını ikiye katladı ından 2'nin üssel olarak artan oranında çoğalma gösterdiği için dağılımları basıklık sayısı yüksek olan histogramda yayvan bir özellik sergileyecektir. Bu yüzden bir formül yardımıyla parametrik dağılım göstermeye daha yakın olan ‘ reme döngü sayısı’ na dönüştürülerek hesaplanması ve analiz edilmesi sa lanmışır. Üreme döngü sayısını hesaplayan formül **Tablo 2** içerisinde verilmiştir. İekli grup karşılaştırmalarında Student T veya Mann-Whitney U,  oklu

grup karşılaştırmalarında One Way ANOVA veya Friedman testi kullanıldı. Bağımlı ölçümlerde karşılaştırma amacıyla Paired T test ve Wilcoxon kullanıldı. Alt grup ikili karşılaştırmalar yapıldığında hata düzeltmesi amacıyla p değeri yerine yeni bir F değeri hesaplandı. Anlamlılığa bu F değerine göre bakıldı. F düzeltmesi yapılan testler haricinde $p < 0.05$ alfa için anlamlılık kabul edildi. İstatistikler yapılırken power $> 80\%$ olarak yapıldı. Analizlerde IBM-SPSS-V21 ve G power (Sürüm- 3.1) programları kullanıldı.

Tablo 2: Üreme Döngü Sayısını Hesaplayan Formül

Mitoz Bölünme Döngü sayısı	Bakteri Sayısı	
0, 1, 2, 3, 4	20 21 22 23 24	1, 2, 4, 8, 16
Formül $\rightarrow$ Mitoz Bölünme Döngü sayısı = $\text{Log}(\text{Bakteri Sayısı}) / \text{Log}(2)$		

3. BULGULAR

Çalışmaya 05.12.2022 ile 01.02.2023 tarihleri arasında toplam 35 gönüllü dahil edilmesi ve bu dahil edilmesi planlanan gönüllülerin toplam 8 grup olarak testlerinin yapılması planlandı. Gruplara ait olgular ve grup özellikleri Tablo 2’de verildi. Takip sırasında yapılan tetkikler sonucunda dışlanma kriteri içerdiği görülen gönüllülere ait veriler çıkarıldı, 15’i (%50) kadın olmak üzere toplam 30 gönüllü dahil edilmesi kararlaştırıldı (Şekil 6). Çalışmaya katılan gönüllülerin yaş ortalaması $46,53 \pm 14,9$ yıl olup, kadınlarda $47,07 \pm 16,48$ erkeklerde $46 \pm 13,72$ olarak bulundu (Independent-samples T test; $p=0,849$). Erkeklerin boyu $175,6 \pm 7,4$ cm, kadınların boyu $164,4 \pm 5,3$ cm olarak bulundu (Independent-samples T test; $p=0,000048$). Erkeklerle ait vücut ağırlığı $82(69-135)$ kg ve kadınlara ait vücut ağırlığı $70(47-105)$ kg olarak bulundu (Mann-Whitney U; $Z=-3,426$; $p=0,00061$). Gönüllülerin tam idrarında ölçülen UMOD miktarı ortalama $152,2 \pm 52,7$ [ortanca $139,1(35-251,25)$ ng/ml] olarak bulundu. UMOD ELISA kiti ile UMOD miktarı minimum $3,750$ ng/ml olarak ölçüldü ve bu miktarın altındaki UMOD değerleri negatif kabul edildi. İstatistiksel olarak hesaplama yapılabilmesi açısından $3,750$ ng/ml’den küçük olan değerler $3,500$ ($3,5$) ng/ml olarak alındı ve buna göre istatistiksel anlamlılık çalışıldı. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *C. albicans* ile inkübasyon sonrası ölçülen UMOD miktarları sırasıyla;

E. coli ile inkübasyon sonrası UMOD miktarı ortalama $3,5(3,5-179,42)$ ng/ml olarak bulundu. İnkübasyon öncesi ölçülen UMOD miktarı [ortanca $139,1(35-251,25)$ ng/ml] ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edildi (Wilcoxon signed rank; $Z=-4,703$; $p=0,0000026$).

K. pneumoniae ile inkübasyon sonrası UMOD miktarı ortalama $3,5(3,5-153,81)$ ng/ml olarak bulundu. İnkübasyon öncesi ölçülen UMOD miktarı [ortanca $139,1(35-251,25)$ ng/ml] ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edildi (Wilcoxon signed rank; $Z=-4,623$; $p=0,0000038$).

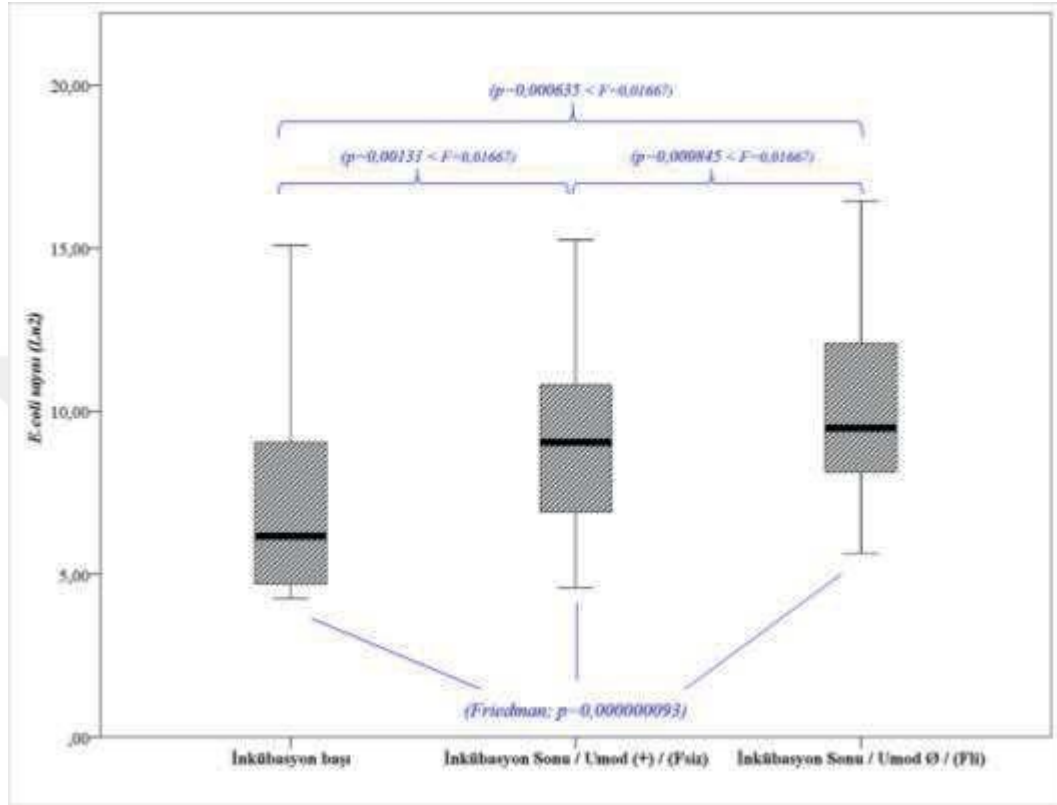
P. aeruginosa ile inkübasyon sonrası UMOD miktarı ortalama 3,5(3,5–140,31) ng/ml olarak bulundu. İnkübasyon öncesi ölçülen UMOD miktarı [ortalama 139,1(35–251,25) ng/ml] ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edildi (Wilcoxon signed rank; $Z=-4,703$; $p=0,0000026$).

E. faecalis ile inkübasyon sonrası UMOD miktarı ortalama 3,5(3,5–145,98) ng/ml olarak bulundu. İnkübasyon öncesi ölçülen UMOD miktarı [ortalama 139,1(35–251,25) ng/ml] ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edildi (Wilcoxon signed rank; $Z=-4,703$; $p=0,0000026$).

C. albicans ile inkübasyon sonrası UMOD miktarı ortalama 3,5(3,5–153,5) ng/ml olarak bulundu. İnkübasyon öncesi ölçülen UMOD miktarı [ortalama 139,1(35–251,25) ng/ml] ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edildi (Wilcoxon signed rank; $Z=-4,703$; $p=0,0000026$).

Hazırlanmış tüm idrar örnekleri (filtreli veya filtresiz) için, inkübasyon başlangıcında idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *E. coli* miktarı (**İnk.başı_ *E.coli* _Ln2**) 6,17 (4,25–15,1), İnkübasyon sonunda filtresiz (tam) idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *E. coli* miktarı (**İnk.sonu_ *E.coli* _Fsiz_Ln2**) 9,05 (4,58–15,25) ve İnkübasyon sonunda filtre edilmiş idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *E. coli* miktarı (**İnk.sonu_ *E.coli* _Fli_Ln2**) 9,49(5,64–16,46) olarak bulundu (Friedman; $X^2:32,385$; $p=0,000000093$). Bağımlı ölçümler olan bu 3 sonuç arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; ‘İnk.başı_ *E.coli* _Ln2’ değerleri medyan 6,17(4,25–15,10) ve ‘İnk.sonu_ *E.coli* _Fsiz_Ln2’ değerleri 9,04 (4,58–15,25) olarak bulundu (Wilcoxon; $Z:-3,213$; $p=0,00131<F=0,01667$). İnk.başı_ *E.coli* _Ln2 değerleri medyan 6,17(4,25–15,10) ve İnk.sonu_ *E.coli* _Fli_Ln2 değerleri 9,49 (5,64-16,46) olarak bulundu (Wilcoxon; $Z:-3,416$; $p=0,000635<F=0,01667$). ‘İnk.sonu_ *E.coli* _Fsiz_Ln2’ değeri (aslen parametrik) $9,29\pm2,97$ olup, ‘İnk.sonu_ *E.coli* _Fli_Ln2’ değeri (aslen parametrik) $10,40\pm3,08$ olarak bulundu (Paired T-test; $p=0,000845<F=0,01667$).

Bu sonuçlar ile idrar içerisinde antimikrobiyal etkinliği olan moleküllerin, gözenekleri 0,22 µM çapında olan filtre ile ayrılması sonucunda, kalan idrarda *E. coli* üzerindeki antimikrobiyal etkinliğin istatistiksel olarak azaldığı gösterildi (Şekil 9).

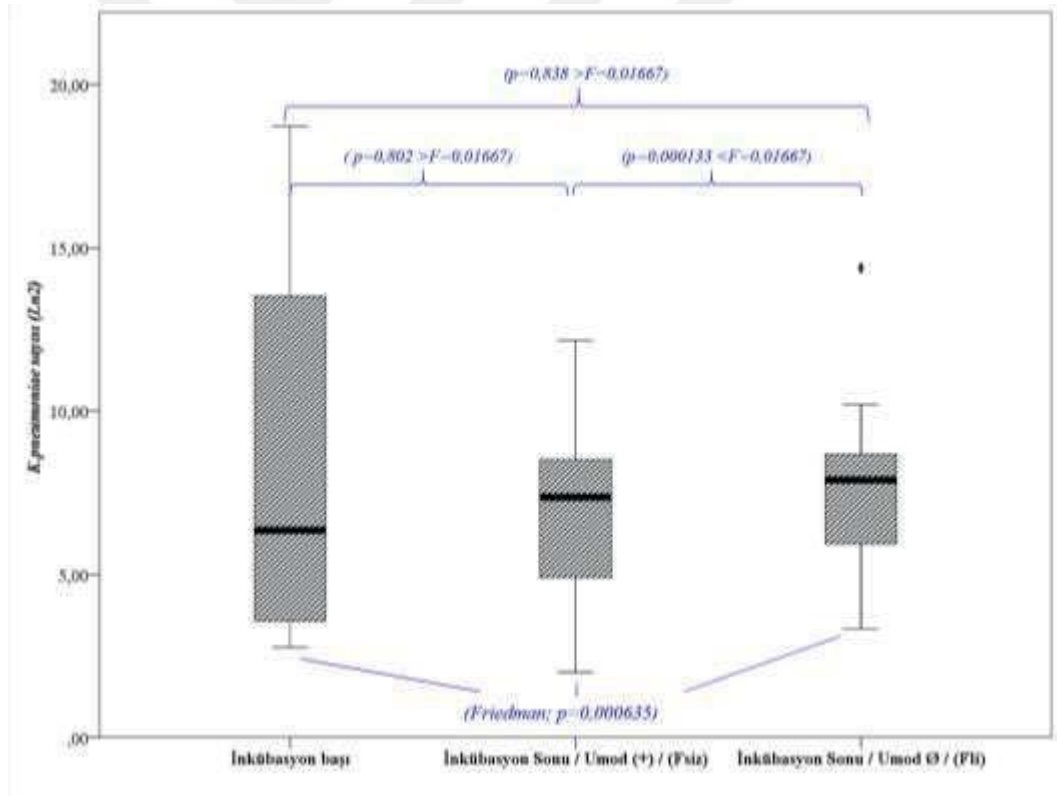


Şekil 9: Üromodulinin *E. coli* Üzerindeki Antimikrobiyal Etkinliği

Hazırlanmış tüm idrar örnekleri (filtreli veya filtresiz) için, inkübasyon başlangıcında idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *K. pneumoniae* miktarı (İnk.başı_*K.pneumoniae*_Ln2) 6,35 (2,75–18,74), inkübasyon sonunda filtresiz(tam) idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *K. pneumoniae* miktarı (İnk.sonu_*K.pneumoniae*_Fsiz_Ln2) 7,37 (2,0–12,17) ve inkübasyon sonunda filtre edilmiş idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *K. pneumoniae* miktarı (İnk.sonu_*K.pneumoniae*_Fli_Ln2) 7,88 (3,32–14,39) olarak bulundu (Friedman; $X^2:14,721$; $p=0,000635$). Bağımlı ölçümler olan bu 3 sonuç arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; 'İnk.başı_*K.pneumoniae*_Ln2' değerleri medyan 6,35 (2,75–18,74) ve 'İnk.sonu_*K.pneumoniae*_Fsiz_Ln2' değerleri 7,37 (2,0–12,17) olarak bulundu (Wilcoxon; $p=0,802 > F=0,01667$). İnk.başı_*K.pneumoniae*_Ln2

değerleri medyan 6,35 (2,75–18,74) ve İnk.sonu_K.pneumoniae_Fli_Ln2 değerleri 7,88 (3,32–14,39) olarak bulundu (Wilcoxon; $p=0,838 > F=0,01667$). ‘İnk.sonu_K.pneumoniae_Fsiz_Ln2’ değeri 7,37 (2,0–12,17) olup, ‘İnk.sonu_K.pneumoniae_Fli_Ln2’ değeri 7,88 (3,32–14,39) olarak bulundu (Wilcoxon; $Z:-3,820$; $p=0,000133 < F=0,01667$).

Bu sonuçlar ile inkübasyonun *K. pneumoniae* üzerine olan etkisini ölçmek mümkün olmamakla birlikte, filtreli ve filtresiz idrarların arasında filtreli idrarda daha fazla *K. pneumoniae* bulunması yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterildi. Bir başka deyişle; idrar içerisinde antimikrobiyal etkinliği olan moleküllerin filtre ile ayrılması sonucunda, kalan idrarda *K. pneumoniae* üzerindeki antimikrobiyal etkinliğin istatistiksel olarak azaldığı gösterildi (Şekil 10).

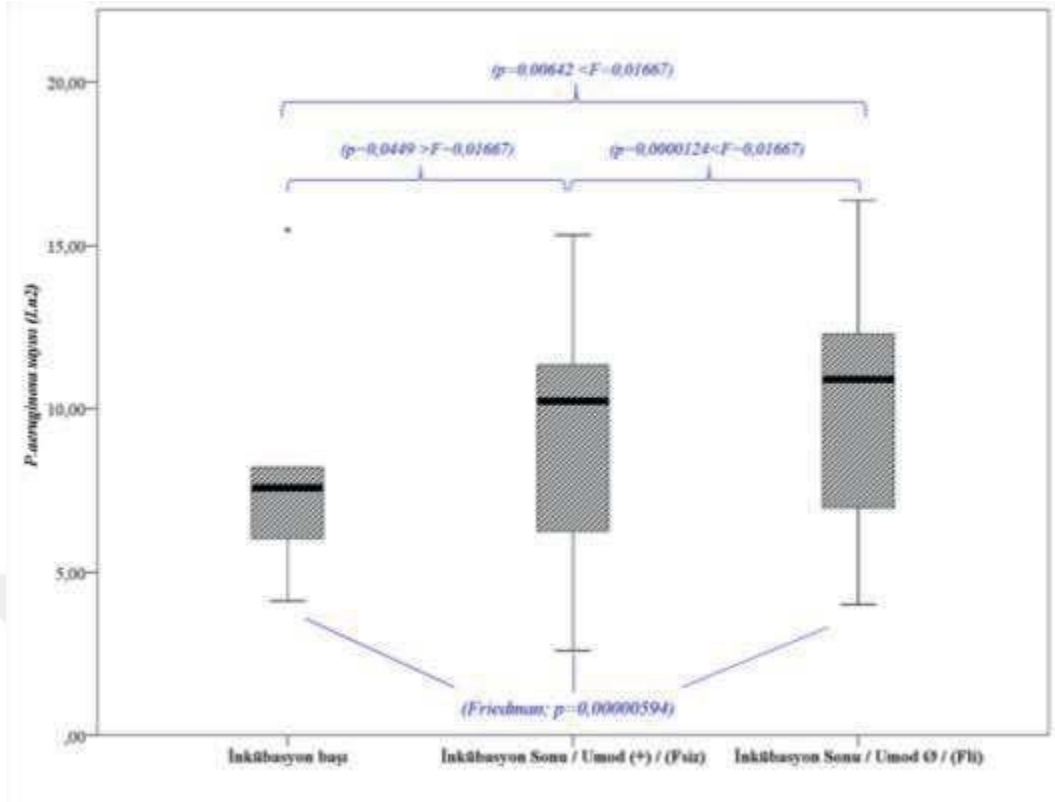


Şekil 10: Üromodulinin *K. pneumoniae* Üzerindeki Antimikrobiyal Etkinliği

Hazırlanmış tüm idrar örnekleri (filtreli veya filtresiz) için, inkübasyon başlangıcında idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *P. aeruginosa* miktarı (İnk.başı_P.aeruginosa_Ln2) 7,58 (4,11–15,48), inkübasyon sonunda filtresiz (tam)

idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *P. aeruginosa* miktarı (**İnk.sonu_P.aeruginosa_Fsiz_Ln2**) 10,24 (2,58–15,32) ve inkübasyon sonunda filtre edilmiş idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *P. aeruginosa* miktarı (**İnk.sonu_P.aeruginosa_Fli_Ln2**) 10,90 (4,0–16,38) olarak bulundu (Friedman; $X^2:24,067$; $p=0,00000594$). Bağımlı ölçümler olan bu 3 sonuç arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; ‘İnk.başı_P.aeruginosa_Ln2’ değerleri medyan 7,58 (4,11–15,48) ve ‘İnk.sonu_P.aeruginosa_Fsiz_Ln2’ değerleri 10,24 (2,58–15,32) olarak bulundu (Wilcoxon; $p=0,0449 > F=0,01667$). İnk.başı_P.aeruginosa_Ln2 değerleri medyan 7,58 (4,11–15,48) ve İnk.sonu_P.aeruginosa_Fli_Ln2 değerleri 10,90 (4,0–16,38) olarak bulundu (Wilcoxon; $Z=-2,725$; $p=0,00642 < F=0,01667$). ‘İnk.sonu_P.aeruginosa_Fsiz_Ln2’ değeri 10,24 (2,58–15,32) olup, ‘İnk.sonu_P.aeruginosa_Fli_Ln2’ değeri 10,90 (4,0–16,38) olarak bulundu (Wilcoxon; $Z:-4,371$; $p=0,0000124 < F=0,01667$).

Bu sonuçlar ile inkübasyonun *P. aeruginosa* üzerine olan etkisi sadece filtreli idrarda ortaya çıkmakla birlikte, filtreli ve filtresiz idrarların arasında filtreli idrarda daha fazla *P. aeruginosa* bulunması yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterildi. Bir başka deyişle; idrar içerisinde antimikrobiyal etkinliği olan moleküllerin filtre ile ayrılması sonucunda, kalan idrarda *P. aeruginosa* üzerindeki antimikrobiyal etkinliğin istatistiksel olarak azaldığı gösterildi (**Şekil 11**).

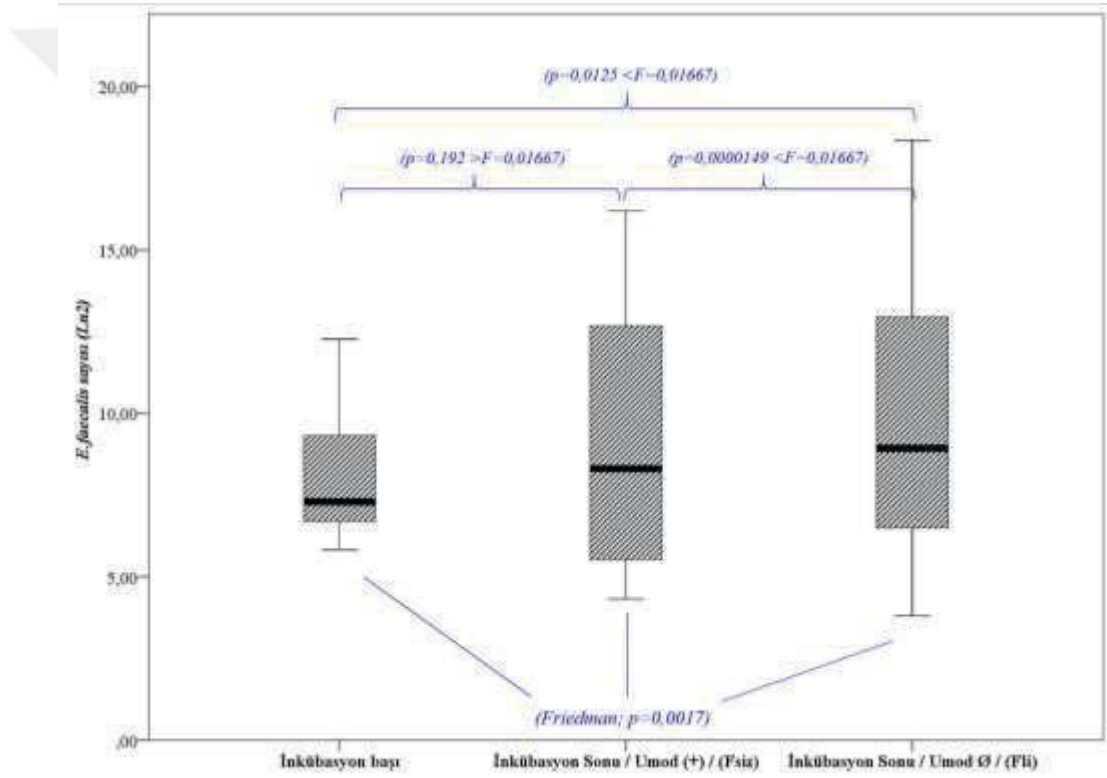


Şekil 11: Üromodulinin *P. aeruginosa* Üzerindeki Antimikrobiyal Etkinliği

Hazırlanmış tüm idrar örnekleri (filtreli veya filtresiz) için, inkübasyon başlangıcında idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *E. faecalis* miktarı (**İnk.başı_***E.faecalis_Ln2*) 7,29 (5,82–12,27), inkübasyon sonunda filtresiz (tam) idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *E. faecalis* miktarı (**İnk.sonu_***E.faecalis_Fsiz_Ln2*) 8,30 (4,32–16,19) ve inkübasyon sonunda filtre edilmiş idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *E. faecalis* miktarı (**İnk.sonu_***E.faecalis_Fli_Ln2*) 8,93 (3,81–18,36) olarak bulundu (Friedman; $X^2:12,800$; $p=0,0017$). Bağımlı ölçümler olan bu 3 sonuç arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; ‘İnk.başı_’*E.faecalis_Ln2*’ değerleri medyan 7,29 (5,82–12,27) ve ‘İnk.sonu_’*E.faecalis_Fsiz_Ln2*’ değerleri 8,30 (4,32–16,19) olarak bulundu (Wilcoxon; $p=0,192 > F=0,01667$). İnk.başı_’*E.faecalis_Ln2*’ değerleri medyan 7,29 (5,82–12,27) ve İnk.sonu_’*E.faecalis_Fli_Ln2*’ değerleri 8,93 (3,81–18,36) olarak bulundu (Wilcoxon; $Z=-2,499$; $p=0,0125 < F=0,01667$). ‘İnk.sonu_’*E.faecalis_Fsiz_Ln2*’ değeri 8,30 (4,32–16,19) olup,

‘İnk.sonu_ *E.faecalis*_Fli_Ln2’ değeri 8,93 (3,81–18,36) olarak bulundu (Wilcoxon; Z:-4,330; p=0,0000149<F=0,01667).

Bu sonuçlar ile inkübasyonun *E. faecalis* üzerine olan etkisi sadece filtreli idrarda ortaya çıkmakla birlikte, filtreli ve filtresiz idrarların arasında filtreli idrarda daha fazla *E. faecalis* bulunması yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterildi. Bir başka deyişle; idrar içerisinde antimikrobiyal etkinliği olan moleküllerin filtre ile ayrılması sonucunda, kalan idrarda *E. faecalis* üzerindeki antimikrobiyal etkinliği istatistiksel olarak azaldığı gösterildi (Şekil 12).

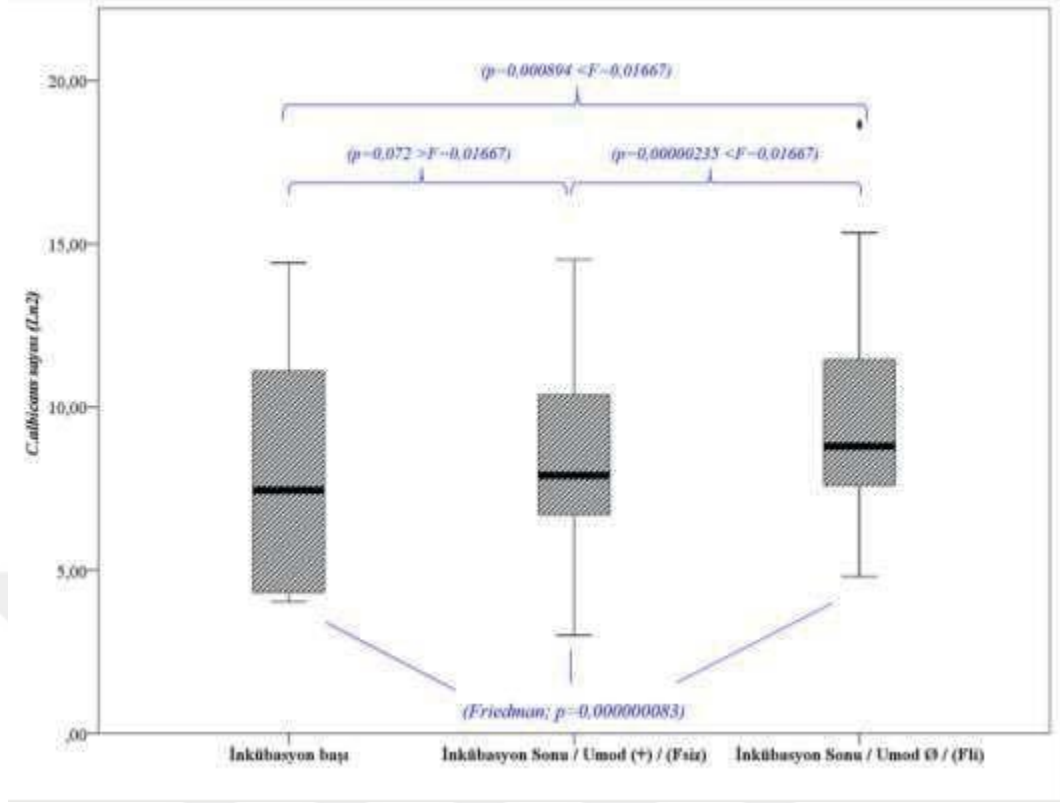


Şekil 12: Üromodulinin *E. faecalis* Üzerindeki Antimikrobiyal Etkinliği

Hazırlanmış tüm idrar örnekleri (filtreli veya filtresiz) için, inkübasyon başlangıcında idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *C. albicans* miktarı (İnk.başı_ *C.albicans*_Ln2) 7,45 (4,03–14,41), inkübasyon sonunda filtresiz (tam) idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *C. albicans* miktarı (İnk.sonu_ *C.albicans*_Fsiz_Ln2) 7,9 (3,0–14,51) ve inkübasyon sonunda filtre edilmiş idrar içerisinde bulunan Ln2 cinsinden *C. albicans* miktarı

(İnk.sonu_ *C.albicans*_Fli_Ln2) 8,80 (4,81–18,66) olarak bulundu (Friedman; $X^2:32,600$; $p=0,000000083$). Bağımlı ölçümler olan bu 3 sonuç arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; ‘İnk.başı_ *C.albicans*_Ln2’ değerleri medyan 7,45 (4,03–14,41) ve ‘İnk.sonu_ *C.albicans*_Fsiz_Ln2’ değerleri 7,9 (3,0–14,51) olarak bulundu (Wilcoxon; $p=0,072 > F=0,01667$). İnk.başı_ *C.albicans*_Ln2 değerleri medyan 7,45 (4,03–14,41) ve İnk.sonu_ *C.albicans*_Fli_Ln2 değerleri 8,80 (4,81–18,66) olarak bulundu (Wilcoxon; $Z=-3,322$; $p=0,000894 < F=0,01667$). ‘İnk.sonu_ *C.albicans*_Fsiz_Ln2’ değeri 7,9 (3,0–14,51) olup, ‘İnk.sonu_ *C.albicans*_Fli_Ln2’ değeri 8,80 (4,81–18,66) olarak bulundu (Wilcoxon; $Z:-4,721$; $p=0,00000235 < F=0,01667$).

Bu sonuçlar ile inkübasyonun *C. albicans* üzerine olan etkisi sadece filtreli idrarda ortaya çıkmakla birlikte, filtreli ve filtresiz idrarların arasında filtreli idrarda daha fazla *C. albicans* bulunması yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterildi. Bir başka deyişle; idrar içerisinde antimikrobiyal etkinliği olan moleküllerin filtre ile ayrılması sonucunda, kalan idrarda *C. albicans* üzerindeki antimikrobiyal etkinliğin istatistiksel olarak azaldığı gösterildi (Şekil 13).



Şekil 13: Üromodulinin *C. albicans* Üzerindeki Antimikrobiyal Etkinliği

4. TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), tüm dünyada her yıl 150 milyon kişiyi etkileyen en yaygın bakteriyel enfeksiyonlardan biridir (1). Her yaş kadın ve erkekte önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (5).

Üriner sistem enfeksiyonuna en sık neden olan mikroorganizma (MO) *E. coli*'dir (95). Komplike olmayan ÜSE için UPEC haricinde etken olarak; *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Candida spp.*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus* ve Grup B *Streptococcus* (GBS) görülebilmektedir (3,7,14,15). Komplike ÜSE için ise UPEC haricinde etken; *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Candida*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* ve Grup B *Streptococcus* (GBS) karşımıza çıkmaktadır (6,8,10,16). Ülkemizde de ÜSE etkeni olarak; *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.* ve *Candida spp.* karşımıza sıkça çıkmaktadır (71).

Üromodulin fizyolojik koşullarda idrarda en bol bulunan (21) ve sadece böbrek tübüllerindeki epitel hücreleri tarafından üretilen bir proteindir (271). Bjugn ve ark. (287) tarafından UMOD molekülünün elektron mikroskobu ile incelenmesinde bu proteinin, 0.1-1 µm gözenek boyutuna sahip filamentlerden oluştuğu ve mikroorganizmaları yakalayıp idrar yoluyla atmak için bir "balık ağı" görevi görebilen 3 boyutlu ağı oluşturduğu gösterilmiştir.

Yapılan literatür taramasında, Üromodulin (UMOD) ile ÜSE arasındaki ilişkiye ait birçok çalışmaya rastlanmakla beraber, ÜSE etkeni olarak karşımıza en sık çıkan mikroorganizmalar olan; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* zemininde gelişen ÜSE'de, bu mikroorganizmaların idrarda çoğalmaya devam etmesi veya çoğalmalarının engellenmesi hususunda; idrarda UMOD olması ve/veya olmamasının nasıl bir etkisi olduğunun ve bu mikroorganizmaların UMOD ile olan etkileşimlerinin beraber incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu durumdan yola çıkarak;

UMOD düzeyinin düzenlenmesinin, ÜSE sırasında bir tedavi seçeneği olabilme ihtimalini ve/veya destek tedavide kullanılabilirliğine ışık tutmak amaçlandı.

Hunt ve ark. (274) idrardan atılan günlük UMOD miktarının 17,8–203 mg aralığında olduğunu, Dawnay ve ark. (275) idrardan atılan günlük UMOD miktarının 9–66 mg aralığında olduğunu, Romero ve ark. (276) ise idrardan atılan günlük UMOD miktarının 70–113 mg aralığında olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda (UMOD ELISA kiti ile UMOD miktarı minimum 3,750 ng/ml olarak ölçüldü ve bu miktarın altındaki UMOD değerleri negatif kabul edilip 3,750 ng/ml'den küçük olan değerler 3,500 (3,5) ng/ml olarak alındı ve buna göre istatistiksel anlamlılık çalışıldı), olgulardan aldığımız ve hiçbir işleme tabi tutulmadan bazal UMOD miktarını ölçmek için ayrılan idrar numunelerindeki UMOD miktarı ortalama 152,2±52,7 [ortanca 139,1(35–251,25) ng/ml] olarak bulundu.

Yapılan hayvan çalışmalarında; UMOD molekülünün tip 1 fimbriyalı *E. coli*'ye bağlanıp *E. coli*'nin UPIa ve UPIb reseptörlerine bağlanmasını engellediği, böylece mikroorganizmaların farelerin üriner sistem mukozasına tutunmasının azaldığı (288,291,327), UMOD sentezleyemeyen farelerde bakteriüri seviyesinin daha fazla olduğu (291), UMOD sentezleyemeyen farelerin ÜSE'ye daha yatkın olduğu gösterilmiştir (23). Yapılan insan çalışmalarında ise; idrarında bazal ve total UMOD miktarı yüksek olan kişilerin daha az ÜSE riski taşıdığı (30,31), insanlarda ÜSE belirteçleri (pyüri) ile üriner UMOD miktarının ters orantılı olduğu (328) gösterilmiştir.

İn vitro çalışmalarda, UMOD yüksek mannoz zinciri ile tip 1fimbriyalı üropatojenik *E. coli* (UPEC)'nin FimH'sinin spesifik olarak etkileşime girdiği ve böylece UPEC'in ürotelyumdaki yüksek mannoz bakımından zengin üroplakin reseptörlerine yapışmasının engellendiği gösterilmiştir (288,329). Bu engelleme neticesinde, tekrarlayan ve dirençli ÜSE'nin ilk aşaması olan mesane hücrelerine yapışma ve invazyon önlenmiş olur (288,329). Pak ve ark. (288) konsantre olmayan 20 µl'den daha az idrarın bile, saptanabilir sayıda tip 1 fimbriyalı *E. coli* hücrelerini bağlamak için yeterli miktarda UMOD içerdiğini göstererek bu proteinin

E. coli'nin ürotelyal reseptörlere yapışmasını potansiyel olarak bloke edebilen ana üriner protein olduğunu düşündürmüştür. Mo ve ark. (25) miktar olarak az sayıdaki *E. coli*'nin idrar yolunu istila ettiği fizyolojik koşullarda, idrardaki UMOD miktarının patojeni inhibe etmek için muhtemelen yeterli olacağını düşünmüşlerdir. UMOD nakavt farelere enjekte edilen tip 1 fimbriyalı *E. coli*'nin mesaneye kolonize olma yatkınlığı, idrarında UMOD içeren farelere göre belirgin fazla olduğu görülmüştür (23,330). *E. coli*'nin üropatojen suşunda (UPEC) tip 1 fimbria sıkça görülmesine karşın P fimbria daha nadir olarak görülmektedir (331). Bununla birlikte her iki fimbria tipinin de idrar yollarında *E. coli*'nin tutunup tekrarlayan enfeksiyonlar yapmasına katkı sağladığı belirtilmektedir (331). Ayrıca tip 1 fimbria içeren *E. coli* üzerinde UMOD'un baskılayıcı etkisinin olduğu, fakat P fimbria içeren *E. coli* suşları için bu baskılayıcı etkinin gözlenmediği bazı çalışmalar da belirtilmiştir (23,330).

Çalışmamızda, UMOD molekülünün *E. coli* üzerine belirgin antimikrobiyal bir etkisi olduğu görülmektedir. Çalışmamızda kullanılan *E. coli* suşu ATCC 25922 olup (322) tip 1 fimbria içerdiğinden, UMOD molekülüne ait antimikrobiyal etki net olarak çalışmamızda da bulunmuş olabilir. Her ne kadar P fimbria içeren *E. coli* suşları üzerine UMOD etkisinin olamayacağını gösteren çalışmalar olsa da, bu durumu ispat eden bir çalışma yoktur. Nitekim UMOD, tip 1 fimbria içeren *E. coli* suşlarına P fimbria içeren *E. coli* suşlarından 50 kat daha fazla bağlanıyor olsa bile (332), UMOD etkisinin P fimbria içeren *E. coli* suşlarında görülmediği şeklinde olan yorumların tersi nitelikteki çalışmalar da bulunmaktadır (333). Ayrıca çalışmamız kapsamında kullanılan diğer dört MO için de ayrı ayrı antimikrobiyal etkinlik tespit edildiği göz önüne alındığında, UMOD molekülünün antimikrobiyal etkisinin sadece tip 1 fimbriaya bağlanma üzerinden açıklanması doğru olmayacaktır. Sonuç olarak, Bates ve ark. (23) ile Mo ve ark. (25) tarafından işaret edilen P fimbriyalı *E. coli* üzerindeki UMOD etkisizliği durumu başka metotlar ve/veya çalışmalar ile desteklenmemiş ve rastgele bulunmuş gibi görünmektedir.

Bates ve ark. (23) UMOD pozitif fare idrarından bakterinin temizlenmesinin UMOD negatif farelere göre daha hızlı olduğunu, 7 adet UMOD pozitif farenin 4 tanesinde 3. günde bakteriüri bulunmazken 7 adet UMOD negatif farenin tümünde bakteriüri olduğunu, UMOD pozitif farelerin hiçbirinde 14. günde bakteriüri olmazken

UMOD negatif 7 farenin 2 tanesinde bakteriüri olduğunu ve bu 2 farenin böbrek parankiminde şiddetli piyelonefritle beraber mikro apseler olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamız da literatürü destekler nitelikte olup filtrelenmemiş yani UMOD içeren idrara ekilen *E. coli* miktarında, filtrelenen yani UMOD uzaklaştırılan idrara ekilen *E. coli* miktarına göre anlamlı olarak daha fazla azalma (ve/veya artışında azalma) sergilediği tespit edildi. Çalışmamızdaki bu mevcut bulgulara dayanarak UMOD molekülünün *E. coli* üzerine baskılayıcı etkisinin olduğunu rahatlıkla söyleyebilmekteyiz.

Fasth ve ark. (334) ortamda UMOD varlığının, *E. coli* ile *E. coli* suşuna karşı oluşan antikor arasındaki bağlanmayı önleyebileceği; ayrıca ortamda *E. coli* antijenlerinin varlığının da, UMOD ile UMOD molekülüne karşı oluşan antikor arasındaki bağlanmayı önleyebileceğini göstermiştir (334). İmmünojenik etkiye sahip olan antijen-antikor birleşmesi burada olmuyormuş gibi görünüyor; ancak immünojenite sadece antijen-antikor birleşmesinden ibaret değildir. Bu nedenle, UMOD molekülünün immünojenik etkisinin az olduğu; fakat bakteriyel LPS varlığında (adjuvan etki ile) immünojenik potensinin artabileceği Fasth ve ark. belirtilmiştir (334). Sonuç olarak, Fasth ve ark. (334) tarafından, UMOD molekülünün *E. coli* üzerine antimikrobiyal etkinliği konusunda net bir sonuç sunulmamıştır. Bu nedenle, gelecekte UMOD ile ilgili ileri seviyede moleküler çalışmalara olan ihtiyacın devam ettiği anlaşılmaktadır.

Kuriyama ve ark. (335) UMOD molekülünün hücre birleşmesi ve *E. coli*'yi öldürme üzerindeki etkisinin, bakterilerin kümelenmesine neden olmasından kaynaklandığını düşünmüştür. *E. coli*'nin UMOD ile inkübasyonundan kaynaklanan önemli miktarda kümelenme olması halinde, UMOD molekülüne maruz kaldıktan sonra *E. coli* miktarının kob/ml olarak düşmesi beklenirdi ancak UMOD varlığında *E. coli* miktarının kob/ml olarak arttığı gösterilmiş (335). Bizim çalışmamızda da bazı olgularda *E. coli* miktarının azalmayıp arttığı tespit edildi ancak bu olgularda UMOD varlığında, UMOD yokluğuna göre artışın azalması istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Kuriyama ve ark. (335) UMOD pozitif ve UMOD negatif farelere *E. coli* enjekte edip 24 saat inkübasyondan sonra kob/ml olarak UMOD negatif farelerdeki *E.*

coli sayısının daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, bizim çalışmamızın yöntemine en yakın hayvan modeli çalışması olup *E. coli* üzerine antimikrobiyal UMOD etkisinin çalışmamız sonucunda bulunan ile aynı şekilde olduğu görülmüştür.

Raffi ve ark. (291) bir fare modelinde; UMOD pozitif farelerde *K. pneumoniae*'nın mesane kolonizasyonunun UMOD negatiflere göre daha az olduğunu ve UMOD negatif farelerin idrarındaki *K. pneumoniae* bakteri yükünün UMOD pozitif farelerin idrarındaki *K. pneumoniae* bakteri yüküne göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Genel olarak artan bakteri yükünün, şiddetli mesane inflamasyonu ile ilişkili olduğunu ve inflamasyonun UMOD negatif farelerde daha belirgin olduğunu bulmuşlardır (291). Bunun yanında *K. pneumoniae* ile aşılanmış farelerin mesane ağırlıkları karşılaştırıldığında; UMOD pozitif olan farelerin mesane ağırlığı, UMOD negatif olan farelerin mesane ağırlığından daha düşük olduğu gösterilmiştir (291). *K. pneumoniae*'nın transüretal aşılmasından sonra, UMOD negatif olan farelerin bakteriyel sistite daha çok eğilimli olduğu ve enfeksiyona duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (291).

K. pneumoniae ile enfekte olmuş fare mesanelerinin histolojik kesitleri incelendiğinde; UMOD pozitif farelerin lamina propriasının, kronik inflamatuvar hücrelerin sayısında hafif artışla birlikte yapısal olarak normal olduğu ve mesane ürotelyumu yüzeyi boyunca nadir bakteri görüldüğü belirtilmiştir. Buna karşın; UMOD negatif farelerin lamina propriasının ağırlıklı olarak kronik inflamatuvar hücrelerden oluşan belirgin hücre artışı ile birlikte yapısal olarak genişlediği, mesane ürotelyumu yüzeyi boyunca *K. pneumoniae* morfolojisindeki bakterilerin kolayca tespit edilebildiği ve ürotelyumda akut inflamatuvar hücrelerin fokal olarak biriktiği gösterilmiştir (291).

Bizim çalışmamızda, UMOD içeren ve içermeyen idrara kob/ml olarak miktarı bilinen *K. pneumoniae* ekildiğinde, UMOD içeren idrardaki *K. pneumoniae* miktarında UMOD içermeyen idrardakine göre kob/ml cinsinden anlamlı olarak daha fazla azalma (ve/veya artışında azalma) sergilediği tespit edildi. Buna göre çalışmamızda da literatürü destekler nitelikte bulgular olan, UMOD molekülünün *K. pneumoniae* üzerinde baskılayıcı özelliği tespit edildi. Ayrıca bizim çalışmamızda

hemen hemen tüm olgularda, *K. pneumoniae*'nin UMOD içeren idrardaki çoğalmasının, UMOD içermeyen idrardaki çoğalmaya göre anlamlı olarak daha az olduğu tespit edildi ancak olguların bazılarında bunun tersi durum saptandı. Bundan yola çıkarak, idrarın UMOD dışındaki antimikrobiyal faktörlerinin (doğal bağışıklık ve diğer antimikrobiyal peptitler gibi) kişiye özel olup her olguda *K. pneumoniae*'ya karşı aynı etkiyi gösteremeyeceği sonucu çıkarılabilir.

Harjai ve ark. (336) *P. aeruginosa*'nın 50 µg/ml konsantrasyonda UMOD ile kaplanmasıyla üroepitelyal hücrelere yapışmasında önemli bir azalma olduğunu göstermiş. Bizim çalışmamızda idrardaki UMOD varlığında UMOD yokluğuna göre, *P. aeruginosa* miktarında anlamlı olarak azalma olduğu tespit edildi. Bu nedenle UMOD molekülünün *P. aeruginosa* üzerine baskılayıcı özelliği olduğu anlaşılmaktadır. Yine Harjai ve ark.'nın çalışmasında (336); böbrek ve mesanenin UMOD kaplı olanında, UMOD kaplı olmayana göre *P. aeruginosa*'nın in vivo olarak daha yüksek düzeyde yıkıma sebep olduğu gösterilmiştir. Bu durum, UMOD ile kaplanmış *P. aeruginosa*'nın fagositler tarafından yok edilmesinin engellenmesi ve böylece daha fazla bakteri yüküyle enfeksiyon oluşturmasıyla açıklanmıştır (336). Bizim çalışmamızda da kişiden aldığımız ve hiçbir işleme tabi tutulmadan bazal UMOD miktarını ölçmek için ayrılan idrar numunelerindeki UMOD miktarının, *P. aeruginosa* eklendikten sonra ölçülemeyecek bir değere kadar düştüğü saptandı. Bu durumdan, UMOD molekülünün *P. aeruginosa*'ya yapıştığı sonucu çıkarılabilmektedir. Yine Harjai ve ark.'nın çalışmasında (336); UMOD ile kaplanan *P. aeruginosa*'nın UMOD ile kaplanmayana göre üroepitelyal hücrelere daha az yapıştığı gözlenmiştir. *P. aeruginosa*'yı kaplamak için UMOD dışındaki birkaç protein (Bovine serum albümin(BSA), albümin, kazein) kullanıldığında, üroepitelyal hücrelere bağlanmasının değişmediği ve UMOD dışındaki biyokimyasal proteinlerin, *P. aeruginosa*'nın üroepitelyal hücrelere yapışma kabiliyetini değiştirmediği gösterilmiştir (336).

Çalışmamızda, idrardan UMOD uzaklaştırmak için 0,22 µM çapındaki filtre kullanıldı (318). Bu filtre ile idrardan UMOD uzaklaştırılırken, beraberinde başka proteinler de idrardan uzaklaştırılmış olabilir. Çalışmamız kapsamında UMOD dışındaki hangi proteinlerin ne düzeyde uzaklaştırıldığını anlamak mümkün olmadığından, idrarda bulunan UMOD dışındaki biyokimyasal moleküllerin *P. aeruginosa*'ya karşı olan antimikrobiyal etkinliği, Harjai ve ark.'nın (336) çalışmasındaki kadar net bir şekilde anlaşılamamıştır.

Mittal ve ark. (337) UMOD konsantrasyonunun 50 µg/ml'den 70 µg/ml'ye artmasıyla, *P. aeruginosa*'nın biyofilm hücrelerinin tüm virülans özelliklerinin (aljinat, piyoverdin gibi) üretiminde önemli bir düşüş olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise, idrarda UMOD varlığında, UMOD yokluğuna göre *P. aeruginosa* miktarında anlamlı düzeyde azalma (ve/veya artışında azalma) olduğu tespit edildi. Bundan yola çıkarak, çalışmamız neticesinde UMOD miktarı arttıkça *P. aeruginosa* üzerine olan etkisinin arttığı veya azaldığı söylenemese de UMOD molekülünün *P. aeruginosa* üzerine baskılayıcı etkisinin olduğu söylenebilir.

Hawthorn ve ark. (338) üç üropatojenin *P. aeruginosa*'nın UMOD kaplı renal tübüler hücrelere in vitro adezyonunu araştırırken; UMOD'un idrar yolundan *P. aeruginosa*'yı uzaklaştırmaya yardımcı olamayabileceğini, aksine *P. aeruginosa*'nın renal kolonizasyonuna yardımcı olabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda hemen hemen tüm olgularda, *P. aeruginosa*'nın UMOD içeren idrardaki çoğalmasının, UMOD içermeyen idrardaki çoğalmaya göre anlamlı olarak daha az olduğu tespit edildi; ancak olguların bazılarında bu durumun tersi saptandı. Bu nedenle, idrarın UMOD dışındaki antimikrobiyal faktörlerinin (doğal bağışıklık ve diğer antimikrobiyal peptitler gibi) kişiye özel olup her olguda *P. aeruginosa*'ya karşı aynı etkiyi gösteremeyebileceği düşünülebilir.

Raffi ve ark. (318) tarafından UMOD kaplı kateterlerle yapılan çalışmada; kültür pozitif kateterlerdeki ölçülen UMOD miktarının kültür negatif kateterdeki UMOD miktarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada in vitro olarak UMOD'un hem lateks hem de silikon üriner kateterlere bağlandığı (özellikle 7 gün sonra) ve böylece *P. aeruginosa*'nın her iki katetere bağlanmasını kolaylaştırdığı bulunmuştur (318). Bizim çalışmamızda da olguların hemen hemen tamamında,

kişiden aldığımız ve hiçbir işleme tabi tutulmadan bazal UMOD miktarını ölçmek için ayrılan idrar numunelerindeki UMOD miktarının, *P. aeruginosa* eklendikten sonra ölçülemeyecek bir değere kadar düştüğü saptandı. Bu bizlerde, UMOD molekülünün *P. aeruginosa*'ya bağlandığı ve böylece bu mikroorganizmanın üriner keteterlere bağlanmasını kolaylaştırabileceğini düşündürmüştür. Buna karşın çalışmamızda; UMOD molekülünün *P. aeruginosa* üzerine direkt antimikrobiyal etkinliğinin olduğu anlamlı olarak saptanmış olup UMOD molekülünün *P. aeruginosa*'ya karşı baskılayıcı olduğu söylenebilir.

Scotland ve ark. (339) tarafından *E. faecalis*'in kalıcı stentler üzerindeki dağılımına bakıldığında; bu dağılımın UMOD varlığında, albümin ve fibrinojen varlığına göre daha geniş olduğu gösterilmiş. Bizim çalışmamızda da olguların hemen hemen tamamında, kişiden aldığımız ve hiçbir işleme tabi tutulmadan bazal UMOD miktarını ölçmek için ayrılan idrar numunelerindeki UMOD miktarının, *E. faecalis* eklendikten sonra ölçülemeyecek bir değere kadar düştüğü saptandı. Bu nedenle, UMOD molekülünün *E. faecalis*'e bağlandığı ve böylece bu mikroorganizmanın üriner keteterlere bağlanmasını kolaylaştırdığı düşünülmüştür. Çalışmamızda; UMOD içeren ve içermeyen idrara kob/ml olarak miktarı bilinen *E. faecalis* ekildiğinde, UMOD içeren idrardaki *E. faecalis* miktarının UMOD içermeyen idrardakine göre *E. faecalis* miktarında kob/ml cinsinden anlamlı olarak daha fazla azalma (ve/veya artışında azalma) sergilediği saptandı. Bundan yola çıkarak, UMOD molekülünün *E. faecalis* üzerinde -literatür taramasında henüz karşılaşmadığımız- bir baskılayıcı özelliğinin olduğu sonucunu çıkarabilmekteyiz. Ayrıca bizim çalışmamızda hemen hemen tüm olgularda, *E. faecalis*'in UMOD içeren idrardaki çoğalmasının, UMOD içermeyen idrardaki çoğalmaya göre anlamlı olarak daha az olduğu tespit edildi ancak olguların bazılarında bunun tersi durum saptandı. Bundan yola çıkarak, idrarın UMOD dışındaki antimikrobiyal faktörlerinin (doğal bağışıklık ve diğer antimikrobiyal peptitler gibi) kişiye özel olup her olguda *E. faecalis*'e karşı aynı etkiyi gösteremeyebileceği düşünülebilir.

Raffi ve ark. (318) *C. albicans* dahil olmak üzere yaygın üriner patojenlerle kolonize olan hasta kateterlerinin, kültür negatif kateterlere göre daha fazla UMOD biriktirdiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda da olguların hemen hemen tamamında, kişiden aldığımız ve hiçbir işleme tabi tutulmadan bazal UMOD miktarını

ölçmek için ayrılan idrar numunelerindeki UMOD miktarının, *C. albicans* eklendikten sonra ölçülemeyecek bir değere kadar düştüğü saptandı. Bu nedenle, UMOD molekülünün *C. albicans*'a bağlandığı ve böylece bu mikroorganizmanın üriner keteterlere bağlanmasını kolaylaştırabileceği sonucu çıkarılabilir. Buna karşın çalışmamızda, UMOD molekülünün *C. albicans* üzerine direk antimikrobiyal etkinliğinin olduğu anlamlı olarak saptanmış olup UMOD molekülünün *C. albicans*'a karşı baskılayıcı olduğu söylenebilir.

Coady ve ark. (293) UMOD eksikliği olan farelerin *C. albicans* ile gelişen ÜSE'ye daha yatkın olduğunu, UMOD molekülünün *C. albicans* hiflerine bağlanarak mesane epitel hücrelerine yapışmayı engellediğini ancak mayalara bağlanmadığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da, UMOD içeren ve içermeyen idrara kob/ml olarak miktarı bilinen *C. albicans* ekildiğinde, UMOD içeren idrardaki *C. albicans* miktarında UMOD içermeyen idrardakine göre kob/ml cinsinden anlamlı olarak daha fazla azalma (ve/veya artışında azalma) sergilediği tespit edildi. Buna göre çalışmamızda da literatürü destekler nitelikte bulgular olan UMOD molekülünün *C. albicans* üzerinde belirgin bir baskılayıcı özelliği tespit edildi. Ayrıca bizim çalışmamızda hemen hemen tüm olgularda, *C. albicans*'ın UMOD içeren idrardaki çoğalmasının, UMOD içermeyen idrardaki çoğalmaya göre anlamlı olarak daha az olduğu tespit edildi ancak olguların bazılarında bunun tersi durum saptandı. Bundan yola çıkarak, idrarın UMOD dışındaki antimikrobiyal faktörlerinin (doğal bağışıklık ve diğer antimikrobiyal peptitler gibi) kişiye özel olup her olguda *C. albicans*'a karşı aynı etkiyi gösteremeyeceği sonucu çıkarılabilmektedir.

Her 5 mikroorganizma için de geçerli olmak üzere; tüm hastalarda filtrelenen idrardaki UMOD miktarının negatifleşmediği, bazı hastalarda filtrelenen idrarda UMOD miktarının azalmış olmakla birlikte pozitif olmaya devam ettiği tespit edildi. Bu durum hastaların sadece birkaçında mevcut olduğundan, filtrelenmenin UMOD miktarını azalttığı istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. Ayrıca filtrelenmemiş idrar örneklerinin bazılarında diğerlerine göre daha düşük seviyelerde UMOD olduğu fakat bu durumun (her beş MO için de olmak üzere) UMOD miktarı ile antimikrobiyal etkinlik arasında istatistiksel bir anlamlılık sergilemediği görüldü. Daha iyi ifade etmek gerekirse; UMOD miktarı düşük olmasına rağmen antimikrobiyal etkinliği

yüksek olduğu, UMOD miktarı yüksek olmasına rağmen antimikrobiyal etkinliğin düşük olduğu durumlar vardı. Bu duruma muhtemel sebepler şöyle açıklanabilir:

1-) İdrarı filtrelediğimizde, filtreden geçebilecek kadar küçük fakat antimikrobiyal etkisi olan başka moleküller de idrarda olabilir. Ayrıca, bu moleküller beklenen etkinin ortaya çıkmadığı hastalarda daha fazla üretiliyor da olabilir.

2-) Her olgunun doğal bağışıklığı kendine özgü olup her mikroorganizmaya aynı immünolojik yanıt verilmemiş olabilir.

3-) UMOD yüksek mannoz zinciri, *E. coli*'nin tip 1 fimbriyası ile etkileşime girip ürotelyuma bağlanmasını engeller. UMOD yüksek mannoz zincirinin sentezlenmesi türe göre değişiklik göstermiş olabilir ve her olgunun UMOD molekülünün *E. coli*'nin tip 1 fimbriyası ile etkileşime girmesi farklı olmuş olabilir. Bu durum diğer mikroorganizmalar açısından da benzer şekilde olmuş olabilir.

Çalışmamızda UMOD molekülünün; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* sayısına olan etkisi ve bu mikroorganizmaların UMOD seviyesini nasıl etkilediği araştırıldı. Sağlıklı kişilerden alınan idrar örneklerini incelediğimizde aynı miktarda *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* 'ın serum fizyolojik içinde de birer kültürü karşılaştırmak amacıyla kullanıldı. Filtre edilmeden içine mikroorganizma ekimi yapılan idrarlarda da UMOD ayrıca ölçülüp bazal UMOD miktarı ile mikroorganizma sonrası UMOD miktarının karşılaştırılması sağlandı. UMOD molekülünün mikroorganizmaya olan etkisinin irdelenmesi için serum fizyolojik içine de aynı oranda mikroorganizma ekimi yapıldı ve UMOD pozitif idrar, UMOD negatif idrar ve serum fizyolojik içinde üreme sayıları bulunup birbirleri ile karşılaştırıldı. Bu sayede UMOD ve idrarın diğer yapısal özelliklerinin ayrı ayrı etkileri ölçüldü. Ayrıca mikroorganizma olmaksızın UMOD miktarı ile mikroorganizma sonrası UMOD miktarı karşılaştırılarak mikroorganizma üzerine yapışan UMOD miktarı hesaplanmış oldu. Ayrıca farklı oranlarda UMOD içeren idrarların aynı mikroorganizma üzerine olan olası farklı etkileri de irdelenmiş oldu.

Üromodulinin biyokimyasal özellikleri ve idrarda bol miktarda bulunması gözönünde bulundurulduğunda, UMOD molükülünün konak savunmasında etken

olabileceği ve mikroorganizmaların üriner sistemden temizlenmesine aracılık edebileceği düşünülmüştür. UMOD'un direkt antimikrobiyal etkisinin -özellikle bakterisidal, bakteristatik ve antifungal- enfeksiyon hastalıkları açısından önemli bir enfeksiyon olan ÜSE sırasında ve sonrasında nasıl etkilendiği ile idrardaki miktarının direkt antimikrobiyal etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar bulunmamaktadır. Oysaki, gelecekte üriner UMOD atılım oranlarını modüle etmek yoluyla, ÜSE'nin önlenmesi veya tedavi edilmesinin mümkün olabileceğini ve böylece antibiyotiklere mecburiyet oluşturan tedavi süreçlerine alternatif yöntemler geliştirilebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçları;

- 1- Olgulardan aldığımız ve hiçbir işleme tabi tutulmadan ölçülen bazal UMOD miktarı idrarda ortalama $152,2 \pm 52,7$ (ortanca 139,1(35–251,25) ng/ml) olarak bulunmuştur.
- 2- Filtrelenmemiş yani UMOD içeren idrara ekilen MO miktarında, filtrelenen yani UMOD uzaklaştırılan idrara ekilen MO miktarına göre anlamlı olarak daha fazla azalma (ve/veya artışında daha fazla azalma) sergilediği tespit edilmiştir. Bu nedenle UMOD molekülünün MO üzerine baskılayıcı etkisinin olduğu gözlenmiştir.
- 3- İdrardaki UMOD düzeyinin düzenlenmesinin yararları olarak:
 - a. Gelecekte tekrarlayan ÜSE'nin profilaksisinde kullanılabileceği,
 - b. Gelecekte ÜSE sırasında destek tedavisi için bir seçenek olabileceği,
 - c. Özellikle tüm antibiyotiklere dirençli ÜSE'nde Hastanın üriner sistemdeki UMOD salgısını artırmak veya UMOD'un elde edilip antibiyotiklerle birlikte verilmek suretiyle kullanılabileceği sayılabilir.

Sonuç olarak; İdrarda bulunan UMOD'un *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* üzerine olan etkisi, mikroorganizmaların varlığında UMOD'un nasıl etkilendiği, UMOD yokluğunda mikroorganizmaların nasıl etkilendiği irdelendi. Buna rağmen UMOD ile bu mikroorganizmalar arasındaki ilişkinin (özellikle *E. coli* dışındakiler) daha iyi aydınlatılması için geniş hasta ve sağlıklı kişilerin katılımlarının olduğu çok merkezli ve çok uluslu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. J Infect Dis 2001; 183 Suppl 1:S1-4.
2. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. Vital Health Stat 13 2011(169):1-38.
3. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect Dis Clin North Am 2014; 28(1):1-13.
4. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. Nat Rev Urol 2010; 7(12):653-660.
5. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol 2015; 13(5):269-284.
6. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med 2012; 366(11):1028-1037.
7. Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. Nat Rev Urol 2010; 7(8):430-441.
8. Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri MA, Hultgren SJ. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic Escherichia coli bladder infection. FEMS Microbiol Rev 2012; 36(3):616-648.
9. Lichtenberger P, Hooton TM. Complicated urinary tract infections. Curr Infect Dis Rep 2008; 10(6):499-504.
10. Levison ME, Kaye D. Treatment of complicated urinary tract infections with an emphasis on drug-resistant gram-negative uropathogens. Curr Infect Dis Rep 2013; 15(2):109-115.
11. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, Gould C, Maragakis LL, Meddings J, *et al.* Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35(5):464-479.
12. Tambyah PA, Halvorson KT, Maki DG. A prospective study of pathogenesis of catheter-associated urinary tract infections. Mayo Clin Proc 1999; 74(2):131-136.

13. Chenoweth CE, Gould CV, Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28(1):105-119.
14. Kline KA, Schwartz DJ, Lewis WG, Hultgren SJ, Lewis AL. Immune activation and suppression by group B streptococcus in a murine model of urinary tract infection. *Infect Immun* 2011; 79(9):3588-3595.
15. Beyer I, Mergam A, Benoit F, Theunissen C, Pepersack T. Management of urinary tract infections in the elderly. *Z Gerontol Geriatr* 2001; 34(2):153-157.
16. Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(5):587-596.
17. Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infection: pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2011; 52 Suppl 6:S437-451.
18. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, Shirtliff ME. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(1):26-59.
19. Kostakioti M, Hultgren SJ, Hadjifrangiskou M. Molecular blueprint of uropathogenic *Escherichia coli* virulence provides clues toward the development of anti-virulence therapeutics. *Virulence* 2012; 3(7):592-594.
20. Subashchandrabose S, Hazen TH, Brumbaugh AR, Himpfl SD, Smith SN, Ernst RD, *et al.* Host-specific induction of *Escherichia coli* fitness genes during human urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(51):18327-18332.
21. Renigunta A, Renigunta V, Saritas T, Decher N, Mutig K, Waldegger S. Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function. *J Biol Chem* 2011; 286(3):2224-2235.
22. El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector? *Am J Kidney Dis* 2012; 59(3):452-461.

23. Bates JM, Raffi HM, Prasad K, Mascarenhas R, Laszik Z, Maeda N, *et al.* Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004; 65(3):791-797.
24. Mo L, Huang HY, Zhu XH, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int* 2004; 66(3):1159-1166.
25. Mo L, Zhu XH, Huang HY, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Ablation of the Tamm-Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to bladder colonization by type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286(4):F795-802.
26. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, *et al.* Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002; 39(12):882-892.
27. Rampoldi L, Caridi G, Santon D, Boaretto F, Bernascone I, Lamorte G, *et al.* Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum Mol Genet* 2003; 12(24):3369-3384.
28. El-Achkar TM, McCracken R, Rauchman M, Heitmeier MR, Al-Aly Z, Dagher PC, *et al.* Tamm-Horsfall protein-deficient thick ascending limbs promote injury to neighboring S3 segments in an MIP-2-dependent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300(4):F999-1007.
29. El-Achkar TM, Wu XR, Rauchman M, McCracken R, Kiefer S, Dagher PC. Tamm-Horsfall protein protects the kidney from ischemic injury by decreasing inflammation and altering TLR4 expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(2):F534-544.
30. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS, Wu XR, El-Achkar TM. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(1):33-43.
31. Garimella PS, Bartz TM, Ix JH, Chonchol M, Shlipak MG, Devarajan P, *et al.* Urinary Uromodulin and Risk of Urinary Tract Infections: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(6):744-751.

32. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(6):453-466.
33. Elbadawi A. Functional anatomy of the organs of micturition. *Urol Clin North Am* 1996; 23(2):177-210.
34. O'Grady F, Cattell WR. Kinetics of urinary tract infection. II. The bladder. *Br J Urol* 1966; 38(2):156-162.
35. Hickling DR, Sun TT, Wu XR. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. *Microbiol Spectr* 2015; 3(4).
36. Anderson J, Kabalin J, Cadeddu J. *Campbell-Walsh Urology*. In.; 2007.
37. Macarak EJ, Howard PS. The role of collagen in bladder filling. *Adv Exp Med Biol* 1999; 462:215-223; discussion 225-233.
38. Tanagho EA, Pugh RC. The anatomy and function of the ureterovesical junction. *Br J Urol* 1963; 35:151-165.
39. Chung BI, Sommer G, Brooks J. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. *Campbell-Walsh Urology*. In: .: edn.: Elsevier-Saunders; 2012: 64-66.
40. Standring S, Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A, Collins P, *et al.* *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. *American journal of neuroradiology* 2005; 26(10):2703.
41. Winder M, Tobin G, Zupančič D, Romih R. Signalling molecules in the urothelium. *Biomed Res Int* 2014; 2014:297295.
42. Hicks RM. The mammalian urinary bladder: an accommodating organ. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1975; 50(2):215-246.
43. Yu W, Hill WG. Defining protein expression in the urothelium: a problem of more than transitional interest. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301(5):F932-942.
44. Song J, Abraham SN. TLR-mediated immune responses in the urinary tract. *Curr Opin Microbiol* 2008; 11(1):66-73.
45. Jaimes-Parra BD, Valle-Díaz de la Guardia F, Arrabal-Polo M, Herrera-Imbroda B, Lara MF, Machuca-Santa-Cruz FJ, *et al.* Ex vivo construction of a novel model of bioengineered bladder mucosa: A preliminary study. *Int J Urol* 2016; 23(1):85-92.

46. Osborn SL, Kurzrock EA. Production of urothelium from pluripotent stem cells for regenerative applications. *Curr Urol Rep* 2015; 16(1):466.
47. Yamany T, Van Batavia J, Mendelsohn C. Formation and regeneration of the urothelium. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19(3):323-330.
48. Apodaca G. The uroepithelium: not just a passive barrier. *Traffic* 2004; 5(3):117-128.
49. Kullmann FA, Clayton DR, Ruiz WG, Wolf-Johnston A, Gauthier C, Kanai A, *et al.* Urothelial proliferation and regeneration after spinal cord injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313(1):F85-f102.
50. Jost SP, Gosling JA, Dixon JS. The morphology of normal human bladder urothelium. *J Anat* 1989; 167:103-115.
51. Khandelwal P, Abraham SN, Apodaca G. Cell biology and physiology of the uroepithelium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297(6):F1477-1501.
52. Acharya P, Beckel J, Ruiz WG, Wang E, Rojas R, Birder L, *et al.* Distribution of the tight junction proteins ZO-1, occludin, and claudin-4, -8, and -12 in bladder epithelium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287(2):F305-318.
53. Dalghi MG, Montalbetti N, Carattino MD, Apodaca G. The Urothelium: Life in a Liquid Environment. *Physiol Rev* 2020; 100(4):1621-1705.
54. Kachar B, Liang F, Lins U, Ding M, Wu XR, Stoffler D, *et al.* Three-dimensional analysis of the 16 nm urothelial plaque particle: luminal surface exposure, preferential head-to-head interaction, and hinge formation. *J Mol Biol* 1999; 285(2):595-608.
55. Zhou G, Mo WJ, Sebbel P, Min G, Neubert TA, Glockshuber R, *et al.* Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro FimH binding. *J Cell Sci* 2001; 114(Pt 22):4095-4103.
56. Xie B, Zhou G, Chan SY, Shapiro E, Kong XP, Wu XR, *et al.* Distinct glycan structures of uroplakins Ia and Ib: structural basis for the selective binding of FimH adhesin to uroplakin Ia. *J Biol Chem* 2006; 281(21):14644-14653.
57. Wu XR, Sun TT, Medina JJ. In vitro binding of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroplakins Ia and Ib: relation to urinary tract infections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(18):9630-9635.

58. Liang FX, Bosland MC, Huang H, Romih R, Baptiste S, Deng FM, *et al.* Cellular basis of urothelial squamous metaplasia: roles of lineage heterogeneity and cell replacement. *J Cell Biol* 2005; 171(5):835-844.
59. Riedel I, Liang FX, Deng FM, Tu L, Kreibich G, Wu XR, *et al.* Urothelial umbrella cells of human ureter are heterogeneous with respect to their uroplakin composition: different degrees of urothelial maturity in ureter and bladder? *Eur J Cell Biol* 2005; 84(2-3):393-405.
60. Wu XR, Kong XP, Pellicer A, Kreibich G, Sun TT. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int* 2009; 75(11):1153-1165.
61. Georgas KM, Armstrong J, Keast JR, Larkins CE, McHugh KM, Southard-Smith EM, *et al.* An illustrated anatomical ontology of the developing mouse lower urogenital tract. *Development* 2015; 142(10):1893-1908.
62. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *Jama* 2002; 287(20):2701-2710.
63. Stamm 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.
64. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3):379-400, vi.
65. Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem. *Postgrad Med J* 2005; 81(952):83-86.
66. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003; 49(2):53-70.
67. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329(18):1328-1334.
68. Harding GK, Ronald AR. The management of urinary infections: what have we learned in the past decade? *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4(2):83-88.
69. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A:14s-19s.

70. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, *et al.* Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37(11):1288-1301.
71. Guclu E, Halis F, Kose E, Ogutlu A, Karabay O. Risk factors of multidrug-resistant bacteria in community-acquired urinary tract infections. *Afr Health Sci* 2021; 21(1):214-219.
72. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999; 29(4):745-758.
73. Saiki J, Vaziri ND, Barton C. Perinephric and intranephric abscesses: a review of the literature. *West J Med* 1982; 136(2):95-102.
74. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019; 68(10):e83-e110.
75. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002; 347(20):1576-1583.
76. Hedin K, Petersson C, Widebäck K, Kahlmeter G, Mölstad S. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly in municipal institutional care. *Scand J Prim Health Care* 2002; 20(3):166-168.
77. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, *et al.* A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000; 343(14):992-997.
78. Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. *Am J Med* 1987; 83(1):27-33.

79. Rodhe N, Löfgren S, Matussek A, André M, Englund L, Kühn I, *et al.* Asymptomatic bacteriuria in the elderly: high prevalence and high turnover of strains. *Scand J Infect Dis* 2008; 40(10):804-810.
80. Savage WE, Hajj SN, Kass EH. Demographic and prognostic characteristics of bacteriuria in pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 1967; 46(5):385-407.
81. Takala J, Jousimies H, Sievers K. Screening for and treatment of bacteriuria in a middle-aged female population. I. The prevalence of bacteriuria, urinary tract infections under treatment and symptoms of urinary tract infections in the Säkylä-Köyliö project. *Acta Med Scand* 1977; 202(1-2):69-73.
82. Gleckman R, Esposito A, Crowley M, Natsios GA. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *J Clin Microbiol* 1979; 9(5):596-597.
83. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(3):647-662.
84. Stark RP, Maki DG. Bacteriuria in the catheterized patient. What quantitative level of bacteriuria is relevant? *N Engl J Med* 1984; 311(9):560-564.
85. Tenney JH, Warren JW. Bacteriuria in women with long-term catheters: paired comparison of indwelling and replacement catheters. *J Infect Dis* 1988; 157(1):199-202.
86. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52(5):e103-120.
87. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr* 2016; 4(5).
88. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, *et al.* Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases* 2010; 50(5):625-663.

89. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, *et al.* Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012; 172(9):704-712.
90. Wagenlehner FM, Vahlensieck W, Bauer HW, Weidner W, Piechota HJ, Naber KG. Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol* 2013; 65(1):9-20.
91. Epp A, Larochelle A. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32(11):1082-1090.
92. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40(5):643-654.
93. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(4):259-268.
94. Wagenlehner FM, Pilatz A, Weidner W. Urosepsis--from the view of the urologist. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38 Suppl:51-57.
95. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Critchley I, Kelly LJ, Sahm DF. Prevalence of antimicrobial resistance among urinary tract pathogens isolated from female outpatients across the US in 1999. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18(2):121-127.
96. Sobel JD, D K. Urinary tract infections. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases* 6th edn. Edited by Mandel GL, Bennett JE, R D. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005: 875-905.
97. Hooton TM. Practice guidelines for urinary tract infection in the era of managed care. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11(3-4):241-245; discussion 261-244.
98. Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 1992; 29(suppl_A):19-24.
99. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(4):589-603.

100. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, *et al.* Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 30(1):19-24.
101. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Palatnik LP, *et al.* Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(5):380-388.
102. Fabre R, Mérens A, Lefebvre F, Epifanoff G, Cerutti F, Pupin H, *et al.* [Susceptibility to antibiotics of *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections]. *Med Mal Infect* 2010; 40(10):555-559.
103. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(11):1967-1976.
104. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54(5):1164-1175.
105. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, *et al.* Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(6):468-475.
106. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17(2):243-259.
107. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, *et al.* Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002; 34(9):1165-1169.
108. Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1990; 12(3):458-467.
109. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(3):551-581.

110. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997; 53(4):637-656.
111. Uhari M, Nuutinen M. Epidemiology of symptomatic infections of the urinary tract in children. *Bmj* 1988; 297(6646):450-452.
112. Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis* 1994; 18(1):1-10; quiz 11-12.
113. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Physician* 1999; 59(5):1225-1234, 1237.
114. Low DE. Quinupristin/dalfopristin: spectrum of activity, pharmacokinetics, and initial clinical experience. *Microb Drug Resist* 1995; 1(3):223-234.
115. Ahkee S, Smith S, Newman D, Ritter W, Burke J, Ramirez JA. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with infections: a 6-month prospective study. *Pharmacotherapy* 1997; 17(3):569-575.
116. Foxman B, Zhang L, Tallman P, Andree BC, Geiger AM, Koopman JS, *et al.* Transmission of uropathogens between sex partners. *J Infect Dis* 1997; 175(4):989-992.
117. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110(2):138-150.
118. Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol* 1993; 149(5):1046-1048.
119. van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, van't Wout JW, Groeneveld GH, Becker MJ, *et al.* Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(3):650-656.
120. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(1):13-26.
121. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(3):593-608.

122. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane database of systematic reviews 2019(11).
123. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, *et al.* A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002; 347(4):233-239.
124. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane database of systematic reviews 2011(1).
125. Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: treatment options for optimal outcomes. *Drugs* 2001; 61(14):2087-2096.
126. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11(5):477-485.
127. Abbo LM, Hooton TM. Antimicrobial Stewardship and Urinary Tract Infections. *Antibiotics (Basel)* 2014; 3(2):174-192.
128. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect* 2007; 55(3):254-259.
129. Esparcia A, Artero A, Eiros JM, Balaguer M, Madrazo M, Alberola J, *et al.* Influence of inadequate antimicrobial therapy on prognosis in elderly patients with severe urinary tract infections. *Eur J Intern Med* 2014; 25(6):523-527.
130. Lee DS, Lee SJ, Choe HS. Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance. *Biomed Res Int* 2018; 2018:7656752.
131. Chalhoub H, Tunney M, Elborn JS, Vergison A, Denis O, Plésiat P, *et al.* Avibactam confers susceptibility to a large proportion of ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates recovered from cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(5):1596-1598.
132. Sader HS, Castanheira M, Mendes RE, Flamm RK, Farrell DJ, Jones RN. Ceftazidime-avibactam activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated in U.S. medical centers in 2012 and 2013. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(6):3656-3659.
133. Gupta K, Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28(1):49-59.

134. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 2006; 34(5 Suppl 1):S20-28; discussion S64-73.
135. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11(3):297-308.
136. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Ceftolozane/tazobactam activity tested against aerobic Gram-negative organisms isolated from intra-abdominal and urinary tract infections in European and United States hospitals (2012). *J Infect* 2014; 69(3):266-277.
137. Jean SS, Lee WS, Lam C, Hsu CW, Chen RJ, Hsueh PR. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options. *Future Microbiol* 2015; 10(3):407-425.
138. Dryden MS, Cooke J, Davey P. Antibiotic stewardship--more education and regulation not more availability? *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(5):885-888.
139. Asadi Karam MR, Oloomi M, Mahdavi M, Habibi M, Bouzari S. Vaccination with recombinant FimH fused with flagellin enhances cellular and humoral immunity against urinary tract infection in mice. *Vaccine* 2013; 31(8):1210-1216.
140. Langermann S, Möllby R, Burlein JE, Palaszynski SR, Auguste CG, DeFusco A, *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.
141. Langermann S, Palaszynski S, Barnhart M, Auguste G, Pinkner JS, Burlein J, *et al.* Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. *Science* 1997; 276(5312):607-611.
142. Roberts JA, Kaack MB, Baskin G, Chapman MR, Hunstad DA, Pinkner JS, *et al.* Antibody responses and protection from pyelonephritis following vaccination with purified *Escherichia coli* PapDG protein. *J Urol* 2004; 171(4):1682-1685.
143. Savar NS, Jahanian-Najafabadi A, Mahdavi M, Shokrgozar MA, Jafari A, Bouzari S. In silico and in vivo studies of truncated forms of flagellin (FliC) of enteroaggregative *Escherichia coli* fused to FimH from uropathogenic

- Escherichia coli as a vaccine candidate against urinary tract infections. *J Biotechnol* 2014; 175:31-37.
144. Sivick KE, Mobley HL. Waging war against uropathogenic Escherichia coli: winning back the urinary tract. *Infect Immun* 2010; 78(2):568-585.
 145. O'Hanley P, Lalonde G, Ji G. Alpha-hemolysin contributes to the pathogenicity of piliated digalactoside-binding Escherichia coli in the kidney: efficacy of an alpha-hemolysin vaccine in preventing renal injury in the BALB/c mouse model of pyelonephritis. *Infect Immun* 1991; 59(3):1153-1161.
 146. Alamuri P, Eaton KA, Himpsl SD, Smith SN, Mobley HL. Vaccination with proteus toxic agglutinin, a hemolysin-independent cytotoxin in vivo, protects against Proteus mirabilis urinary tract infection. *Infect Immun* 2009; 77(2):632-641.
 147. Visca P, Chiarini F, Mansi A, Vetriani C, Serino L, Orsi N. Virulence determinants in Pseudomonas aeruginosa strains from urinary tract infections. *Epidemiol Infect* 1992; 108(2):323-336.
 148. Watts RE, Totsika M, Challinor VL, Mabbett AN, Ulett GC, De Voss JJ, *et al.* Contribution of siderophore systems to growth and urinary tract colonization of asymptomatic bacteriuria Escherichia coli. *Infect Immun* 2012; 80(1):333-344.
 149. Himpsl SD, Pearson MM, Arewång CJ, Nusca TD, Sherman DH, Mobley HL. Proteobactin and a yersiniabactin-related siderophore mediate iron acquisition in Proteus mirabilis. *Mol Microbiol* 2010; 78(1):138-157.
 150. Brumbaugh AR, Smith SN, Mobley HL. Immunization with the yersiniabactin receptor, FyuA, protects against pyelonephritis in a murine model of urinary tract infection. *Infect Immun* 2013; 81(9):3309-3316.
 151. Alteri CJ, Hagan EC, Sivick KE, Smith SN, Mobley HL. Mucosal immunization with iron receptor antigens protects against urinary tract infection. *PLoS Pathog* 2009; 5(9):e1000586.
 152. Kosikowska P, Berlicki Ł. Urease inhibitors as potential drugs for gastric and urinary tract infections: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2011; 21(6):945-957.

153. Nagaya H, Satoh H, Kubo K, Maki Y. Possible mechanism for the inhibition of gastric (H⁺ + K⁺)-adenosine triphosphatase by the proton pump inhibitor AG-1749. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248(2):799-805.
154. Piperaki ET, Syrogiannopoulos GA, Tzouvelekis LS, Daikos GL. *Klebsiella pneumoniae*: Virulence, Biofilm and Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(10):1002-1005.
155. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev* 2016; 80(3):629-661.
156. Happel KI, Dubin PJ, Zheng M, Ghilardi N, Lockhart C, Quinton LJ, *et al.* Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. *J Exp Med* 2005; 202(6):761-769.
157. Hadjifrangiskou M, Gu AP, Pinkner JS, Kostakioti M, Zhang EW, Greene SE, *et al.* Transposon mutagenesis identifies uropathogenic *Escherichia coli* biofilm factors. *J Bacteriol* 2012; 194(22):6195-6205.
158. Eto DS, Jones TA, Sundsbak JL, Mulvey MA. Integrin-mediated host cell invasion by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *PLoS Pathog* 2007; 3(7):e100.
159. Guiton PS, Cusumano CK, Kline KA, Dodson KW, Han Z, Janetka JW, *et al.* Combinatorial small-molecule therapy prevents uropathogenic *Escherichia coli* catheter-associated urinary tract infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(9):4738-4745.
160. Martinez JJ, Hultgren SJ. Requirement of Rho-family GTPases in the invasion of Type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2002; 4(1):19-28.
161. Song J, Bishop BL, Li G, Grady R, Stapleton A, Abraham SN. TLR4-mediated expulsion of bacteria from infected bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(35):14966-14971.
162. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science* 2003; 301(5629):105-107.

163. Hannan TJ, Mysorekar IU, Hung CS, Isaacson-Schmid ML, Hultgren SJ. Early severe inflammatory responses to uropathogenic *E. coli* predispose to chronic and recurrent urinary tract infection. *PLoS Pathog* 2010; 6(8):e1001042.
164. Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Hultgren SJ. Bacterial biofilms: development, dispersal, and therapeutic strategies in the dawn of the postantibiotic era. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3(4):a010306.
165. Blango MG, Ott EM, Erman A, Veranic P, Mulvey MA. Forced resurgence and targeting of intracellular uropathogenic *Escherichia coli* reservoirs. *PLoS One* 2014; 9(3):e93327.
166. Dhakal BK, Mulvey MA. The UPEC pore-forming toxin α -hemolysin triggers proteolysis of host proteins to disrupt cell adhesion, inflammatory, and survival pathways. *Cell Host Microbe* 2012; 11(1):58-69.
167. Nagamatsu K, Hannan TJ, Guest RL, Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Binkley J, *et al.* Dysregulation of *Escherichia coli* α -hemolysin expression alters the course of acute and persistent urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(8):E871-880.
168. Garcia EC, Brumbaugh AR, Mobley HL. Redundancy and specificity of *Escherichia coli* iron acquisition systems during urinary tract infection. *Infect Immun* 2011; 79(3):1225-1235.
169. Chaturvedi KS, Hung CS, Crowley JR, Stapleton AE, Henderson JP. The siderophore yersiniabactin binds copper to protect pathogens during infection. *Nat Chem Biol* 2012; 8(8):731-736.
170. Garcia TA, Ventura CL, Smith MA, Merrell DS, O'Brien AD. Cytotoxic necrotizing factor 1 and hemolysin from uropathogenic *Escherichia coli* elicit different host responses in the murine bladder. *Infect Immun* 2013; 81(1):99-109.
171. Landraud L, Pulcini C, Gounon P, Flatau G, Boquet P, Lemichez E. *E. coli* CNF1 toxin: a two-in-one system for host-cell invasion. *Int J Med Microbiol* 2004; 293(7-8):513-518.
172. Piteau M, Papatheodorou P, Schwan C, Schlosser A, Aktories K, Schmidt G. Lu/BCAM adhesion glycoprotein is a receptor for *Escherichia coli* Cytotoxic Necrotizing Factor 1 (CNF1). *PLoS Pathog* 2014; 10(1):e1003884.

173. Doye A, Mettouchi A, Bossis G, Clément R, Buisson-Touati C, Flatau G, *et al.* CNF1 exploits the ubiquitin-proteasome machinery to restrict Rho GTPase activation for bacterial host cell invasion. *Cell* 2002; 111(4):553-564.
174. Wright KJ, Hultgren SJ. Sticky fibers and uropathogenesis: bacterial adhesins in the urinary tract. *Future Microbiol* 2006; 1(1):75-87.
175. Rice JC, Peng T, Spence JS, Wang HQ, Goldblum RM, Corthésy B, *et al.* Pyelonephritic *Escherichia coli* expressing P fimbriae decrease immune response of the mouse kidney. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(12):3583-3591.
176. Ashkar AA, Mossman KL, Coombes BK, Gyles CL, Mackenzie R. FimH adhesin of type 1 fimbriae is a potent inducer of innate antimicrobial responses which requires TLR4 and type 1 interferon signalling. *PLoS Pathog* 2008; 4(12):e1000233.
177. Shon AS, Bajwa RP, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence* 2013; 4(2):107-118.
178. Li G, Sun S, Zhao ZY, Sun Y. The pathogenicity of *rmpA* or aerobactin-positive *Klebsiella pneumoniae* in infected mice. *J Int Med Res* 2019; 47(9):4344-4352.
179. Merino S, Camprubí S, Albertí S, Benedí VJ, Tomás JM. Mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* resistance to complement-mediated killing. *Infect Immun* 1992; 60(6):2529-2535.
180. Llobet E, Martínez-Moliner V, Moranta D, Dahlström KM, Regueiro V, Tomás A, *et al.* Deciphering tissue-induced *Klebsiella pneumoniae* lipid A structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(46):E6369-6378.
181. Lam MMC, Wyres KL, Judd LM, Wick RR, Jenney A, Brisse S, *et al.* Tracking key virulence loci encoding aerobactin and salmochelin siderophoresynthesis in *Klebsiella pneumoniae*. *Genome Med* 2018; 10(1):77.
182. Lan Y, Zhou M, Jian Z, Yan Q, Wang S, Liu W. Prevalence of *pks* gene cluster and characteristics of *Klebsiella pneumoniae*-induced bloodstream infections. *J Clin Lab Anal* 2019; 33(4):e22838.
183. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2(2):95- 108.

184. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(17).
185. Sultan M, Arya R, Kim KK. Roles of Two-Component Systems in *Pseudomonas aeruginosa* Virulence. *Int J Mol Sci* 2021; 22(22).
186. Horii T, Muramatsu H, Monji A, Miyagishima D. Release of exotoxin A, peptidoglycan and endotoxin after exposure of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates to carbapenems in vitro. *Chemotherapy* 2005; 51(6):324-331.
187. Galle M, Jin S, Bogaert P, Haegman M, Vandenabeele P, Beyaert R. The *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion system has an exotoxin S/T/Y independent pathogenic role during acute lung infection. *PLoS One* 2012; 7(7):e41547.
188. Newman JW, Floyd RV, Fothergill JL. The contribution of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors and host factors in the establishment of urinary tract infections. *FEMS Microbiol Lett* 2017; 364(15).
189. Lee VT, Pukatzki S, Sato H, Kikawada E, Kazimirova AA, Huang J, *et al.* Pseudolipasin A is a specific inhibitor for phospholipase A2 activity of *Pseudomonas aeruginosa* cytotoxin ExoU. *Infect Immun* 2007; 75(3):1089-1098.
190. Chadha J, Harjai K, Chhibber S. Revisiting the virulence hallmarks of *Pseudomonas aeruginosa*: a chronicle through the perspective of quorum sensing. *Environ Microbiol* 2022; 24(6):2630-2656.
191. Bashir A, Tian T, Yu X, Meng C, Ali M, Li L. Pyoverdine-Mediated Killing of *Caenorhabditis elegans* by *Pseudomonas syringae* MB03 and the Role of Iron in Its Pathogenicity. *Int J Mol Sci* 2020; 21(6).
192. Behzadi P, Baráth Z, Gajdács M. It's Not Easy Being Green: A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10(1).
193. Bogiel T, Depka D, Rzepka M, Kwiecińska-Piróg J, Gospodarek-Komkowska E. Prevalence of the Genes Associated with Biofilm and Toxins Synthesis

- amongst the *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Strains. *Antibiotics* (Basel) 2021; 10(3).
194. Jett BD, Huycke MM, Gilmore MS. Virulence of enterococci. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7(4):462-478.
 195. Kreft B, Marre R, Schramm U, Wirth R. Aggregation substance of *Enterococcus faecalis* mediates adhesion to cultured renal tubular cells. *Infect Immun* 1992; 60(1):25-30.
 196. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Höök M. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48:585-617.
 197. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(9):881-890.
 198. Mohamed JA, Huang DB. Biofilm formation by enterococci. *J Med Microbiol* 2007; 56(Pt 12):1581-1588.
 199. Ike Y, Hashimoto H, Clewell DB. Hemolysin of *Streptococcus faecalis* subspecies *zymogenes* contributes to virulence in mice. *Infect Immun* 1984; 45(2):528-530.
 200. Mäkinen PL, Clewell DB, An F, Mäkinen KK. Purification and substrate specificity of a strongly hydrophobic extracellular metalloendopeptidase ("gelatinase") from *Streptococcus faecalis* (strain 0G1-10). *J Biol Chem* 1989; 264(6):3325-3334.
 201. Franz CM, Huch M, Abriouel H, Holzapfel W, Gálvez A. Enterococci as probiotics and their implications in food safety. *Int J Food Microbiol* 2011; 151(2):125-140.
 202. Hancock LE, Perego M. The *Enterococcus faecalis* *fsr* two-component system controls biofilm development through production of gelatinase. *J Bacteriol* 2004; 186(17):5629-5639.
 203. Goble NM, Clarke T, Hammonds JC. Histological changes in the urinary bladder secondary to urethral catheterisation. *Br J Urol* 1989; 63(4):354-357.
 204. Glahn BE. Influence of drainage conditions on mucosal bladder damage by indwelling catheters. I. Pressure study. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 22(2):87-92.

205. Guiton PS, Hung CS, Hancock LE, Caparon MG, Hultgren SJ. Enterococcal biofilm formation and virulence in an optimized murine model of foreign body-associated urinary tract infections. *Infect Immun* 2010; 78(10):4166-4175.
206. Flores-Mireles AL, Pinkner JS, Caparon MG, Hultgren SJ. EbpA vaccine antibodies block binding of *Enterococcus faecalis* to fibrinogen to prevent catheter-associated bladder infection in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6(254):254ra127.
207. Nielsen HV, Flores-Mireles AL, Kau AL, Kline KA, Pinkner JS, Neiers F, *et al.* Pilin and sortase residues critical for endocarditis- and biofilm-associated pilus biogenesis in *Enterococcus faecalis*. *J Bacteriol* 2013; 195(19):4484-4495.
208. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18026.
209. Zhang Z, Zhu R, Luan Z, Ma X. Risk of invasive candidiasis with prolonged duration of ICU stay: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020; 10(7):e036452.
210. Seyoum E, Bitew A, Mihret A. Distribution of *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species isolated in different clinical samples and their in vitro antifungal susceptibility profile in Ethiopia. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1):231.
211. Dias V. *Candida* species in the urinary tract: is it a fungal infection or not? *Future Microbiol* 2020; 15:81-83.
212. Sustr V, Foessleitner P, Kiss H, Farr A. Vulvovaginal Candidosis: Current Concepts, Challenges and Perspectives. *J Fungi (Basel)* 2020; 6(4).
213. Staniszewska M. Virulence Factors in *Candida* species. *Curr Protein Pept Sci* 2020; 21(3):313-323.
214. Martin H, Kavanagh K, Velasco-Torrijos T. Targeting adhesion in fungal pathogen *Candida albicans*. *Future Med Chem* 2021; 13(3):313-334.
215. Mukaremera L, Lee KK, Mora-Montes HM, Gow NAR. *Candida albicans* Yeast, Pseudohyphal, and Hyphal Morphogenesis Differentially Affects Immune Recognition. *Front Immunol* 2017; 8:629.

216. Nikou SA, Kichik N, Brown R, Ponde NO, Ho J, Naglik JR, *et al.* *Candida albicans* Interactions with Mucosal Surfaces during Health and Disease. *Pathogens* 2019; 8(2).
217. Willaert RG. Adhesins of Yeasts: Protein Structure and Interactions. *J Fungi* (Basel) 2018; 4(4).
218. Pellon A, Begum N, Sadeghi Nasab SD, Harzandi A, Shoaie S, Moyes DL. Role of Cellular Metabolism during *Candida*-Host Interactions. *Pathogens* 2022; 11(2).
219. Loh CY, Chai JY, Tang TF, Wong WF, Sethi G, Shanmugam MK, *et al.* The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling, Therapeutic Implications, and Challenges. *Cells* 2019; 8(10).
220. Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I, *et al.* *Candida albicans*-The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *J Fungi* (Basel) 2021; 7(2).
221. Peng Z, Tang J. Intestinal Infection of *Candida albicans*: Preventing the Formation of Biofilm by *C. albicans* and Protecting the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Microbiol* 2021; 12:783010.
222. Rumbaugh KP, Sauer K. Biofilm dispersion. *Nat Rev Microbiol* 2020; 18(10):571-586.
223. Tulasidas S, Rao P, Bhat S, Manipura R. A study on biofilm production and antifungal drug resistance among *Candida* species from vulvovaginal and bloodstream infections. *Infect Drug Resist* 2018; 11:2443-2448.
224. Pereira R, Dos Santos Fontenelle RO, de Brito EHS, de Moraes SM. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *J Appl Microbiol* 2021; 131(1):11-22.
225. Talapko J, Škrlec I. The Principles, Mechanisms, and Benefits of Unconventional Agents in the Treatment of Biofilm Infection. *Pharmaceuticals* (Basel) 2020; 13(10).
226. König A, Hube B, Kasper L. The Dual Function of the Fungal Toxin Candidalysin during *Candida albicans*-Macrophage Interaction and Virulence. *Toxins* (Basel) 2020; 12(8).

227. Brown R, Priest E, Naglik JR, Richardson JP. Fungal Toxins and Host Immune Responses. *Front Microbiol* 2021; 12:643639.
228. Desai JV, Lionakis MS. The role of neutrophils in host defense against invasive fungal infections. *Curr Clin Microbiol Rep* 2018; 5(3):181-189.
229. Qiu S, Wu T, Wang P, Li J, Li Q, Du J. The Association between VEGFR Gene Polymorphisms and Stroke: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(3):e0151371.
230. El-Houssaini HH, Elnabawy OM, Nasser HA, Elkhatab WF. Influence of subinhibitory antifungal concentrations on extracellular hydrolases and biofilm production by *Candida albicans* recovered from Egyptian patients. *BMC Infect Dis* 2019; 19(1):54.
231. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(11):2810-2816.
232. Becknell B, Schwaderer A, Hains DS, Spencer JD. Amplifying renal immunity: the role of antimicrobial peptides in pyelonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(11):642-655.
233. Bogdan C, Röllinghoff M, Diefenbach A. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity. *Curr Opin Immunol* 2000; 12(1):64-76.
234. Hato T, Dagher PC. How the Innate Immune System Senses Trouble and Causes Trouble. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(8):1459-1469.
235. Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(7):1139-1149.
236. Stapleton AE. Urinary tract infection pathogenesis: host factors. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28(1):149-159.
237. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140(6):805-820.
238. Chowdhury P, Sacks SH, Sheerin NS. Minireview: functions of the renal tract epithelium in coordinating the innate immune response to infection. *Kidney Int* 2004; 66(4):1334-1344.

239. Behzadi E, Behzadi P. The role of toll-like receptors (TLRs) in urinary tract infections (UTIs). *Cent European J Urol* 2016; 69(4):404-410.
240. Weichhart T, Haidinger M, Hörl WH, Säemann MD. Current concepts of molecular defence mechanisms operative during urinary tract infection. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 Suppl 2:29-38.
241. Schilling JD, Martin SM, Hung CS, Lorenz RG, Hultgren SJ. Toll-like receptor 4 on stromal and hematopoietic cells mediates innate resistance to uropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(7):4203-4208.
242. Bens M, Vimont S, Ben Mkaddem S, Chassin C, Goujon JM, Balloy V, *et al.* Flagellin/TLR5 signalling activates renal collecting duct cells and facilitates invasion and cellular translocation of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2014; 16(10):1503-1517.
243. Chassin C, Vimont S, Cluzeaud F, Bens M, Goujon JM, Fernandez B, *et al.* TLR4 facilitates translocation of bacteria across renal collecting duct cells. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(12):2364-2374.
244. Leifer CA, Medvedev AE. Molecular mechanisms of regulation of Toll-like receptor signaling. *J Leukoc Biol* 2016; 100(5):927-941.
245. Fischer H, Lutay N, Ragnarsdóttir B, Yadav M, Jönsson K, Urbano A, *et al.* Pathogen specific, IRF3-dependent signaling and innate resistance to human kidney infection. *PLoS Pathog* 2010; 6(9):e1001109.
246. Puthia M, Ambite I, Cafaro C, Butler D, Huang Y, Lutay N, *et al.* IRF7 inhibition prevents destructive innate immunity-A target for nonantibiotic therapy of bacterial infections. *Sci Transl Med* 2016; 8(336):336ra359.
247. Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(10):655-663.
248. Schilling JD, Mulvey MA, Vincent CD, Lorenz RG, Hultgren SJ. Bacterial invasion augments epithelial cytokine responses to *Escherichia coli* through a lipopolysaccharide-dependent mechanism. *J Immunol* 2001; 166(2):1148-1155.

249. Ragnarsdóttir B, Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host-pathogen interaction in urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(11):2017-2029.
250. Ching CB, Gupta S, Li B, Cortado H, Mayne N, Jackson AR, *et al.* Interleukin-6/Stat3 signaling has an essential role in the host antimicrobial response to urinary tract infection. *Kidney Int* 2018; 93(6):1320-1329.
251. Khalil A, Tullus K, Bartfai T, Bakhiet M, Jaremko G, Brauner A. Renal cytokine responses in acute *Escherichia coli* pyelonephritis in IL-6-deficient mice. *Clin Exp Immunol* 2000; 122(2):200-206.
252. Dixit A, Bottek J, Beerlage AL, Schuettpeitz J, Thiebes S, Brenzel A, *et al.* Frontline Science: Proliferation of Ly6C(+) monocytes during urinary tract infections is regulated by IL-6 trans-signaling. *J Leukoc Biol* 2018; 103(1):13-22.
253. Owusu-Boaitey N, Bauckman KA, Zhang T, Mysorekar IU. Macrophagic control of the response to uropathogenic *E. coli* infection by regulation of iron retention in an IL-6-dependent manner. *Immun Inflamm Dis* 2016; 4(4):413-426.
254. Agace W, Hedges S, Svanborg C. Lps genotype in the C57 black mouse background and its influence on the interleukin-6 response to *E. coli* urinary tract infection. *Scand J Immunol* 1992; 35(5):531-538.
255. Rodríguez LM, Robles B, Marugán JM, Suárez A, Santos F. Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(3):429-433.
256. Sheu JN, Chen MC, Chen SM, Chen SL, Chiou SY, Lue KH. Relationship between serum and urine interleukin-6 elevations and renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43(2):133-137.
257. Mizutani M, Hasegawa S, Matsushige T, Ohta N, Kittaka S, Hoshida M, *et al.* Distinctive inflammatory profile between acute focal bacterial nephritis and acute pyelonephritis in children. *Cytokine* 2017; 99:24-29.
258. Godaly G, Hang L, Frendéus B, Svanborg C. Transepithelial neutrophil migration is CXCR1 dependent in vitro and is defective in IL-8 receptor knockout mice. *J Immunol* 2000; 165(9):5287-5294.

259. Ragnarsdóttir B, Fischer H, Godaly G, Grönberg-Hernandez J, Gustafsson M, Karpman D, *et al.* TLR- and CXCR1-dependent innate immunity: insights into the genetics of urinary tract infections. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 Suppl 2:12-20.
260. Choi HW, Bowen SE, Miao Y, Chan CY, Miao EA, Abrink M, *et al.* Loss of Bladder Epithelium Induced by Cytolytic Mast Cell Granules. *Immunity* 2016; 45(6):1258-1269.
261. Frendéus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Lundstedt AC, Svanborg C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med* 2000; 192(6):881-890.
262. Liu Y, Mémet S, Saban R, Kong X, Aprikian P, Sokurenko E, *et al.* Dual ligand/receptor interactions activate urothelial defenses against uropathogenic *E. coli*. *Sci Rep* 2015; 5:16234.
263. Schiwon M, Weisheit C, Franken L, Gutweiler S, Dixit A, Meyer-Schwesinger C, *et al.* Crosstalk between sentinel and helper macrophages permits neutrophil migration into infected uroepithelium. *Cell* 2014; 156(3):456-468.
264. Gur C, Copenhagen-Glazer S, Rosenberg S, Yamin R, Enk J, Glasner A, *et al.* Natural killer cell-mediated host defense against uropathogenic *E. coli* is counteracted by bacterial hemolysinA-dependent killing of NK cells. *Cell Host Microbe* 2013; 14(6):664-674.
265. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-alpha. *Nature* 1996; 381(6577):77-80.
266. Mahlapuu M, Håkansson J, Ringstad L, Björn C. Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Front Cell Infect Microbiol* 2016; 6:194.
267. Raqib R, Sarker P, Bergman P, Ara G, Lindh M, Sack DA, *et al.* Improved outcome in shigellosis associated with butyrate induction of an endogenous peptide antibiotic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(24):9178-9183.

268. Steinmann J, Halldórsson S, Agerberth B, Gudmundsson GH. Phenylbutyrate induces antimicrobial peptide expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(12):5127-5133.
269. Park K, Kim YI, Shin KO, Seo HS, Kim JY, Mann T, *et al.* The dietary ingredient, genistein, stimulates cathelicidin antimicrobial peptide expression through a novel S1P-dependent mechanism. *J Nutr Biochem* 2014; 25(7):734-740.
270. Watson JR, Hains DS, Cohen DM, Spencer JD, Kline JM, Yin H, *et al.* Evaluation of novel urinary tract infection biomarkers in children. *Pediatr Res* 2016; 79(6):934-939.
271. Tamm I, Horsfall FL, Jr. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 74(1):106-108.
272. Tokonami N, Takata T, Beyeler J, Ehrbar I, Yoshifuji A, Christensen EI, *et al.* Uromodulin is expressed in the distal convoluted tubule, where it is critical for regulation of the sodium chloride cotransporter NCC. *Kidney Int* 2018; 94(4):701-715.
273. Porter KR, Tamm I. Direct visualization of a mucoprotein component of urine. *J Biol Chem* 1955; 212(1):135-140.
274. Hunt JS, McGiven AR, Groufsky A, Lynn KL, Taylor MC. Affinity-purified antibodies of defined specificity for use in a solid-phase microplate radioimmunoassay of human Tamm-Horsfall glycoprotein in urine. *Biochem J* 1985; 227(3):957-963.
275. Dawnay AB, Thornley C, Cattell WR. An improved radioimmunoassay for urinary Tamm-Horsfall glycoprotein. Investigation and resolution of factors affecting its quantification. *Biochem J* 1982; 206(3):461-465.
276. Romero MC, Zanaro N, González L, Trigo P, Imventarza O, Nesse A. Tamm-Horsfall protein excretion to predict the onset of renal insufficiency. *Clin Biochem* 2002; 35(1):65-68.
277. Grant AM, Neuberger A. The turnover rate of rabbit urinary Tamm-Horsfall glycoprotein. *Biochem J* 1973; 136(3):659-668.

278. Pivin E, Ponte B, de Seigneux S, Ackermann D, Guessous I, Ehret G, *et al.* Uromodulin and Nephron Mass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(10):1556-1557.
279. Steubl D, Block M, Herbst V, Nockher WA, Schlumberger W, Satanovskij R, *et al.* Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(10):e3011.
280. Smirnov AV, Khasun M, Kayukov IG, Galkina OV, Sipovski VG, Parastaeva MM, *et al.* Serum uromodulin as an early biomarker of tubular atrophy and interstitial fibrosis in patients with glomerulopathies. *Ter Arkh* 2018; 90(6):41-47.
281. Bjornstad P, Wiromrat P, Johnson RJ, Sippl R, Cherney DZI, Wong R, *et al.* Serum Uromodulin Predicts Less Coronary Artery Calcification and Diabetic Kidney Disease Over 12 Years in Adults With Type 1 Diabetes: The CACTI Study. *Diabetes Care* 2019; 42(2):297-302.
282. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH, Kinz E, Brandtner EM, Fraunberger P, *et al.* Serum uromodulin is associated with impaired glucose metabolism. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(5):e5798.
283. Then C, Then H, Lechner A, Huth C, Meisinger C, Heier M, *et al.* Serum uromodulin is inversely associated with the metabolic syndrome in the KORA F4 study. *Endocr Connect* 2019; 8(10):1363-1371.
284. Wiromrat P, Bjornstad P, Roncal C, Pyle L, Johnson RJ, Cherney DZ, *et al.* Serum uromodulin is associated with urinary albumin excretion in adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2019; 33(9):648-650.
285. Steubl D, Buzkova P, Ix JH, Devarajan P, Bennett MR, Chaves PHM, *et al.* Association of serum and urinary uromodulin and their correlates in older adults-The Cardiovascular Health Study. *Nephrology (Carlton)* 2020; 25(7):522-526.
286. Garimella PS, Lee AK, Ambrosius WT, Bhatt U, Cheung AK, Chonchol M, *et al.* Markers of kidney tubule function and risk of cardiovascular disease events and mortality in the SPRINT trial. *Eur Heart J* 2019; 40(42):3486-3493.

287. Bjugn R, Flood PR. Scanning electron microscopy of human urine and purified Tamm-Horsfall's glycoprotein. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 22(4):313-315.
288. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem* 2001; 276(13):9924-9930.
289. Weiss GL, Stanisich JJ, Sauer MM, Lin CW, Eras J, Zyla DS, *et al.* Architecture and function of human uromodulin filaments in urinary tract infections. *Science* 2020; 369(6506):1005-1010.
290. Cavallone D, Malagolini N, Monti A, Wu X-R, Serafini-Cessi F. Variation of high mannose chains of Tamm-Horsfall glycoprotein confers differential binding to type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279(1):216-222.
291. Raffi HS, Bates JM, Jr., Laszik Z, Kumar S. Tamm-Horsfall protein acts as a general host-defense factor against bacterial cystitis. *Am J Nephrol* 2005; 25(6):570-578.
292. Raffi HS, Bates JM, Jr., Laszik Z, Kumar S. Tamm-horsfall protein protects against urinary tract infection by *proteus mirabilis*. *J Urol* 2009; 181(5):2332-2338.
293. Coady A, Ramos AR, Olson J, Nizet V, Patras KA. Tamm-Horsfall protein protects the urinary tract against *Candida albicans*. *Infect Immun* 2018; 86(12):e00451-00418.
294. Grant AM, Baker LR, Neuberger A. Urinary Tamm-Horsfall glycoprotein in certain kidney diseases and its content in renal and bladder calculi. *Clin Sci* 1973; 44(4):377-384.
295. Hess B. Tamm-Horsfall glycoprotein--inhibitor or promoter of calcium oxalate monohydrate crystallization processes? *Urol Res* 1992; 20(1):83-86.
296. Mo L, Liaw L, Evan AP, Sommer AJ, Lieske JC, Wu XR. Renal calcinosis and stone formation in mice lacking osteopontin, Tamm-Horsfall protein, or both. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(6):F1935-1943.
297. Liu Y, Mo L, Goldfarb DS, Evan AP, Liang F, Khan SR, *et al.* Progressive renal papillary calcification and ureteral stone formation in mice deficient for Tamm-Horsfall protein. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(3):F469-478.

298. Romero MC, Nocera S, Nesse AB. Decreased Tamm-Horsfall protein in lithiasic patients. *Clin Biochem* 1997; 30(1):63-67.
299. Glauser A, Hochreiter W, Jaeger P, Hess B. Determinants of urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in non-selected kidney stone formers and healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(10):1580-1587.
300. Lau WH, Leong WS, Ismail Z, Gam LH. Qualification and application of an ELISA for the determination of Tamm Horsfall protein (THP) in human urine and its use for screening of kidney stone disease. *Int J Biol Sci* 2008; 4(4):215-222.
301. Gudbjartsson DF, Holm H, Indridason OS, Thorleifsson G, Edvardsson V, Sulem P, *et al.* Association of variants at UMOD with chronic kidney disease and kidney stones-role of age and comorbid diseases. *PLoS Genet* 2010; 6(7):e1001039.
302. Wolf MT, Wu XR, Huang CL. Uromodulin upregulates TRPV5 by impairing caveolin-mediated endocytosis. *Kidney Int* 2013; 84(1):130-137.
303. Nie M, Bal MS, Liu J, Yang Z, Rivera C, Wu XR, *et al.* Uromodulin regulates renal magnesium homeostasis through the ion channel transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6). *J Biol Chem* 2018; 293(42):16488-16502.
304. Horton JK, Davies M, Topley N, Thomas D, Williams JD. Activation of the inflammatory response of neutrophils by Tamm-Horsfall glycoprotein. *Kidney Int* 1990; 37(2):717-726.
305. Pfistershammer K, Klauser C, Leitner J, Stöckl J, Majdic O, Weichhart T, *et al.* Identification of the scavenger receptors SREC-I, Cla-1 (SR-BI), and SR-AI as cellular receptors for Tamm-Horsfall protein. *J Leukoc Biol* 2008; 83(1):131-138.
306. Säemann MD, Weichhart T, Zeyda M, Staffler G, Schunn M, Stuhlmeier KM, *et al.* Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005; 115(2):468-475.
307. Schmid M, Prajczar S, Gruber LN, Bertocchi C, Gandini R, Pfaller W, *et al.* Uromodulin facilitates neutrophil migration across renal epithelial monolayers. *Cell Physiol Biochem* 2010; 26(3):311-318.

308. Siao SC, Li KJ, Hsieh SC, Wu CH, Lu MC, Tsai CY, *et al.* Tamm-Horsfall glycoprotein enhances PMN phagocytosis by binding to cell surface-expressed lactoferrin and cathepsin G that activates MAP kinase pathway. *Molecules* 2011; 16(3):2119-2134.
309. Thomas DB, Davies M, Peters JR, Williams JD. Tamm Horsfall protein binds to a single class of carbohydrate specific receptors on human neutrophils. *Kidney Int* 1993; 44(2):423-429.
310. Thomas DB, Davies M, Williams JD. Release of gelatinase and superoxide from human mononuclear phagocytes in response to particulate Tamm Horsfall protein. *Am J Pathol* 1993; 142(1):249-260.
311. Darisipudi MN, Thomasova D, Mulay SR, Brech D, Noessner E, Liapis H, *et al.* Uromodulin triggers IL-1 β -dependent innate immunity via the NLRP3 inflammasome. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(11):1783-1789.
312. Hession C, Decker JM, Sherblom AP, Kumar S, Yue CC, Mattaliano RJ, *et al.* Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein): a renal ligand for lymphokines. *Science* 1987; 237(4821):1479-1484.
313. Liu Y, El-Achkar TM, Wu XR. Tamm-Horsfall protein regulates circulating and renal cytokines by affecting glomerular filtration rate and acting as a urinary cytokine trap. *J Biol Chem* 2012; 287(20):16365-16378.
314. Rhodes DC. Importance of carbohydrate in the interaction of Tamm-Horsfall protein with complement 1q and inhibition of classical complement activation. *Immunol Cell Biol* 2006; 84(4):357-365.
315. Gong K, Xia M, Wang Y, Bai L, Ying W, Zhu F, *et al.* Importance of glycosylation in the interaction of Tamm-Horsfall protein with collectin-11 and acute kidney injury. *J Cell Mol Med* 2020; 24(6):3572-3581.
316. Micanovic R, Chitteti BR, Dagher PC, Srour EF, Khan S, Hato T, *et al.* Tamm-Horsfall Protein Regulates Granulopoiesis and Systemic Neutrophil Homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(9):2172-2182.
317. LaRocco MT, Franek J, Leibach EK, Weissfeld AS, Kraft CS, Sautter RL, *et al.* Effectiveness of Preanalytic Practices on Contamination and Diagnostic Accuracy of Urine Cultures: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29(1):105-147.

318. Raffi HS, Bates JM, Flournoy DJ, Kumar S. Tamm-Horsfall protein facilitates catheter associated urinary tract infection. *BMC Res Notes* 2012; 5:532.
319. Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, Roth R, Parks WC, Heuser J, *et al.* Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science* 1998; 282(5393):1494-1497.
320. Measurement of Cell Numbers and Cell Mass of Microorganisms [<https://www.biologydiscussion.com/microorganisms/measurement-of-cell-numbers-and-cell-mass-of-microorganisms/55160>]
321. Almontasser A, Parveen A. Probing the effect of Ni, Co and Fe doping concentrations on the antibacterial behaviors of MgO nanoparticles. *Sci Rep* 2022; 12(1):7922.
322. Racine E, Nordmann P, Pantel L, Sarciaux M, Serri M, Houard J, *et al.* In Vitro and In Vivo Characterization of NOSO-502, a Novel Inhibitor of Bacterial Translation. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(9).
323. Fernandes PAS, Pereira RLS, Santos A, Coutinho HDM, Morais-Braga MFB, da Silva VB, *et al.* Phytochemical Analysis, Antibacterial Activity and Modulating Effect of Essential Oil from *Syzygium cumini* (L.) Skeels. *Molecules* 2022; 27(10).
324. Yıldırım H, Yıldız M, Bayrak N, Mataracı-Kara E, Radwan MO, Jannuzzi AT, *et al.* Promising Antibacterial and Antifungal Agents Based on Thiolated Vitamin K3 Analogs: Synthesis, Bioevaluation, Molecular Docking. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(5).
325. Reyes S, Le N, Fuentes MD, Upegui J, Dikici E, Broyles D, *et al.* An Intact Cell Bioluminescence-Based Assay for the Simple and Rapid Diagnosis of Urinary Tract Infection. *Int J Mol Sci* 2020; 21(14).
326. Chang C, Obeid W, Thiessen-Philbrook H, Parikh CR. Sample Processing and Stability for Urine Biomarker Studies. *J Appl Lab Med* 2021; 6(6):1628-1634.
327. Kukulski W. A glycoprotein in urine binds bacteria and blocks infections. *Science* 2020; 369(6506):917-918.
328. Ghirotto S, Tassi F, Barbuiani G, Pattini L, Hayward C, Vollenweider P, *et al.* The Uromodulin Gene Locus Shows Evidence of Pathogen Adaptation through Human Evolution. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(10):2983-2996.

329. Hawthorn LA, Bruce AW, Reid G. Ability of uropathogens to bind to Tamm Horsfall protein-coated renal tubular cells. *Urol Res* 1991; 19(5):301-304.
330. Mo L, Zhu X-H, Huang H-Y, Shapiro E, Hasty DL, Wu X-R. Ablation of the Tamm-Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to bladder colonization by type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2004.
331. Tempera G, Corsello S, Genovese C, Caruso FE, Nicolosi D. Inhibitory activity of cranberry extract on the bacterial adhesiveness in the urine of women: an ex-vivo study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23(2):611- 618.
332. Reinhart HH, Obedeanu N, Sobel JD. Quantitation of Tamm-Horsfall protein binding to uropathogenic *Escherichia coli* and lectins. *J Infect Dis* 1990; 162(6):1335-1340.
333. Leeker A, Kreft B, Sandmann J, Bates J, Wasenauer G, Müller H, *et al.* Tamm-Horsfall protein inhibits binding of S- and P-fimbriated *Escherichia coli* to human renal tubular epithelial cells. *Exp Nephrol* 1997; 5(1):38-46.
334. Fasth A, Ahlstedt S, Hanson LA, Jann B, Jann K, Kaijser B. Cross-reactions between the Tamm-Horsfall glycoprotein and *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1980; 63(3):303-311.
335. Kuriyama SM, Silverblatt FJ. Effect of Tamm-Horsfall urinary glycoprotein on phagocytosis and killing of type I-fimbriated *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1986; 51(1):193-198.
336. Harjai K, Mittal R, Chhibber S, Sharma S. Contribution of Tamm-Horsfall protein to virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in urinary tract infection. *Microbes Infect* 2005; 7(1):132-137.
337. Mittal R, Sharma S, Chhibber S, Harjai K. Alteration in virulence characteristics of biofilm cells of *Pseudomonas aeruginosa* in presence of Tamm-Horsfall protein. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 2006; 22:915-919.
338. Hawthorn L, Bruce A, Reid G. Ability of uropathogens to bind to Tamm Horsfall protein-coated renal tubular cells. *Urol Res* 1991; 19:301-304.

339. Scotland KB, Kung SH, Chew BH, Lange D. Uropathogens Preferentially Interact with Conditioning Film Components on the Surface of Indwelling Ureteral Stents Rather than Stent Material. *Pathogens* 2020; 9(9).



6. EKLER

Ek A: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Syf: 1/2)

Çalışmanın Adı: “İdrarda Bulunan Üromodulinin (Tamm-Horsfall Proteini) *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* Üzerine Olan Etkisinin İrdelenmesi” (Araştırmacının/Hekimin Açıklaması)

İdrar yolu enfeksiyonları, toplumda ve hastanede en sık görülen enfeksiyonlardandır. Özellikle yaşlı ve bağışıklık sistemi zayıf kişilerde görülen idrar yolu enfeksiyonları çok ciddi seyredebilmekte hatta ölümle sonuçlanabilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonuna sebep olan mikroorganizmalara etki edebilen birçok antibiyotik, gelişen direnç mekanizmaları nedeniyle yeterli etki yapamamakta ve enfeksiyonu çözememektedir. Bunun neticesinde hem tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları görülmekte hem de hastaneye yatışlar artmaktadır. Bu durum maliyet olarak ciddi yük getirmekte ve enfeksiyona bağlı ölümlerin artmasına sebep olmaktadır. İşte bu gelişen direnç mekanizmalarına bağlı olarak antibiyotiklerin mikroorganizmalara az etki etmesi veya hiç etki edememesi, yeni tedavi arayışlarını beraberinde getirmektedir. Bu tedavi seçenekleri arasında hem farklı mekanizmalarla etki eden antibiyotikler hem de antibiyotik dışı idrar yolu enfeksiyonunu azaltabilecek doğal moleküller yer almaktadır. Bu çalışmanın, idrar yolu enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisine ek olarak verilebilecek destek tedavi çalışmalarının ön çalışması olması sağlanacak. Olumlu yönde sonuçlar elde edildiğinde, idrar yolu enfeksiyonunun daha etkin tedavi edilmesine, sıklığının, maliyetinin ve antibiyotik direncinin azalmasına katkı sağlanılabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla, Fırat Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine/Polikliniğine başvuran İdrar yolu enfeksiyonu varlığı dışlanmış yani herhangi bir idrar yolu enfeksiyonu ve diğer sistemik enfeksiyonu olmayan kişilerden idrar numunesi olarak, bu örneklerde bazı maddelerin (Üromodulin gibi) incelenmesini planladık. Sizin de bu çalışmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu çalışmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Eğer yukarıdaki çalışmaya katılmayı kabul ederseniz size herhangi bir girişimsel yöntem uygulanmayacak. Sadece kurallarına uygun olarak idrar numunesi vermeniz istenecektir. Numune alınırken herhangi bir risk ile karşı karşıya kalmayacaksınız. Gerektiğinde Dr. Mesut BATUR’a 0507 795 59 05 numaralı telefondan 24 saat ulaşabileceksiniz.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Kayıtlar ve bilgiler kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel yayınlarda kullanılabilir. Kayıtlarınız bu amaçların dışında kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Syf: 2/2)

Çalışmanın Adı: “İdrarda Bulunan Üromodulinin (Tamm-Horsfall Proteini) *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* Üzerine Olan Etkisinin Erdelenmesi” (Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Mesut BATUR, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek, bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgileri bana aktardı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, hangi araştırmacıyı, hangi telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı	Görüşme tanığı	Katılımcı ile görüşen Araştırmacı
Adı, soyadı: Tarih: İmza	Adı, soyadı: Tarih: İmza	Adı, soyadı: Tarih: İmza

