

## KOMPLİKE OLMAYAN TEKRARLAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONUNUN PATOGENEZİNDE HÜCRESEL, HUMORAL İMMÜNİTENİN VE FAGOSİTİK SİSTEMİN ROLÜ

### THE ROLE OF HUMORAL AND CELL-MEDIATED IMMUNITY AND PHAGOCYTIC SYSTEM ON THE PATHOGENESIS OF UNCOMPLICATED RECURRENT URINARY TRACT INFECTION

Ruhan Düşünsel\*, Cihan Berkarda\*\* , Fulya Tahan\*\*\* , Türkan Patiroğlu\* , Zübeyde Gündüz\*\*\*\*

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. KAYSERİ

#### ÖZET

*Bu çalışmaya, komplike olmayan tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunun (TİYE) patogeneğinde immün sistemin rolünü ve önemini belirlemek amacı ile ünitemizde tanı alan ve izlenen komplike olmayan TİYE'li 24 hasta alınmıştır. Hastaların 2J'i (fo87.5).kız, 3'ü (%12.5) erkek olup, yaş ortalaması 5.81.0yıldır.*

*Hastaların absolut nötrofil sayısı, fagositoz fonksiyonları normal olarak bulunmuştur. Absolut lenfosit sayısı, total T-lenfosit, B-lenfosit, natural killer hücreleri (NK), CD4, CD8 sayılan ve CD4/CDS oranlarının TİYE'li çocuklarda sağlıklı çocuklardan farklı olmadığı saptanmıştır.*

*TİYE'li çocuklarda serum IgG, JgG2, IgG3 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken (p<0.01), IgG I, IgMve IgA düzeylerinde bir farklılık bulunamamıştır.*

*Bunun yanısıra idrarda üreme sayısı ile sadece serum IgM düzeyi arasında anlamlı pozitif bir ilişki belirlenmiştir.*

*Lokal immün cevabın bir parçası olan idrar slgA düzeyleri TİYE'li çocuklarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0.01). Ancak slgA ile üreme sayısı, serum IgA ve yaş arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.*

*Sonuç olarak komplike olmayan TİYE'nin patogeneğinde rol oynayan mekanizmaları tek bir etken ile açıklamak mümkün değildir. TİYE'li çocuklarda immün sistemin normal olduğunu, ancak IgG alt gruplarının değerlendirilmesi için daha geniş bir çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.*

**Anahtar kelimeler:** Üriner enfeksiyonlar, immün sistem, çocukluk çağı, idrar slqA

#### SUMMARY

*To investigate the role and importance of immun system on the pathogenesis of uncomplicated RUTIs, 24 children with uncomplicated RUTIs (21 girls, 3 boys; age 5.81.0 years) were studied in the present study.*

*Absolute Natural Killer (NK), CD4, CD8 counts and CD4/CD8 ratios were not different from healthy children's values.*

*While patients' IgG levels were found significantly higher than control group (p<0.01) both ; serum IgM and IgA levels were similar in two groups. Serum IgG2 and IgG3 levels of patients' were also found significantly higher than control group (p<0.01). However there was no difference between serum IgG I levels of two groups.*

*Urinary slgA levels were significantly higher in patients compared with healthy controls (p<0.01). No correlation was found between urinary slgA levels and serum IgA levels, the number of culture positivity, age of patients.*

*In conclusion, it is impossible to explain the mechanisms that take part on the pathogenesis of uncomplicated RUTIs with only one reason. We suggest that on the pathogenesis of uncomplicated RUTIs, immun system is normal, but further studies are necessary for the evaluation of IgG subgroups' role. t neutrophil counts and phagocytic functions of patients were normal.*

*Absolute lymphocyte counts, total T-lymphocyte, B'-lymphocyte,*

**Key words:** Urinary tract infection, immun system, childhood, urinary slqA

## GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocukluk yaş grubunun sık görülen hastalıklarından biridir. Alt düzeyde kaldığı sürece böbrekler için tehlike oluşturmazken, üst düzeydeki İYE böbrek fonksiyonlarını bozarak kronik böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir. Kronik ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (TİYE) da kalıcı böbrek hasarına sebep olabilmektedir (1-4).

Vücudun İYE'ye karşı vereceği immün cevap komplekstir ve hastanın yaşına, enfeksiyonun düzeyine, daha önce aynı veya farklı mikroorganizma ile karşılaşmış olmasına ve mikroorganizmanın virulansına göre farklılık gösterir (3). Anatomik anomalisi ve nörojenik mesane disfonksiyonu bulunmayan çocuklarda TİYE'ye karşı artmış yatkınlık lokal ve sistemik savunma mekanizmalarındaki bozukluk ile açıklanmak istenmiştir. Bir çalışmada İYE gelişen immün sistemi normal olmayan çocuklarda enfeksiyonun klinik bulgularının, gelişebilecek komplikasyonların sıklığı ve şiddetinin farklı olduğu bildirilmiştir (1). Komplike olmayan TİYE'lerin patogenezi hakkındaki bilgiler çelişkilidir. İYE'nin gelişmesinde humoral, hücrel ve fagositik yetmezliğin predispozan bir faktör olmadığını, ancak hastalığın klinik seyrine, mikrobiyolojisine ve komplikasyonlarına etki edebileceğini bildiren çalışmaların yanı sıra (2,3,5), bakteriyel komponentlere karşı defektif vücut savunma sistemleri gibi konak parazit ilişkisini bozan nedenlerin patogenezden sorumlu olabileceğini bildiren çalışmalar da vardır (1).

Bu nedenle bu çalışmada TİYE'de humoral, hücrel immünitenin ve fagositik sistemin rolünün araştırılması amacı ile komplike olmayan TİYE'li çocuklarda rutin immünolojik testlerin yanı sıra nötrofil fagositoz fonksiyonu, T-lenfosit belirleyicileri, serum IgG altgrupları ve idrar sekretuar IgA (slgA) düzeyleri çalışılarak sonuçlar literatür bilgileri ışığı altında tartışılmıştır.

## HASTALAR VE METODLAR

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında komplike olmayan TİYE tanısı ile izleme alınan 24 hasta ve yaş ortalamaları 6.21.0 yıl olan sağlıklı 15 (% 62.5) kız, 9 (%37.5) erkekten oluşan kontrol grubunda yapıldı.

Hastaların 21'i (%87.5) kız, 3'ü (%12.5) erkek olup yaşları 3 ay ile 13 yıl (ort:5.81'.0yıl) arasında değişmekte idi.

İki veya daha fazla semptomatik İYE geçiren hastalar TİYE tanısı ile izleme alındılar. Hastalara ilk

görüldüklerinde yaş gruplarına göre değişen sırada radyolojik görüntüleme yöntemleri (USG, IVU, VSUG, CT, Sintigrafi) uygulandı. Bunlarla üriner sistemlerinde anatomik defekt saptanan hastalar komplike TİYE kabul edilerek çalışma dışı bırakıldı. Hastalar aylık idrar kültürleri ile izlendi. Kültürlerinde anlamlı üreme olmayan hastalara 1-2 mg/kg/G dozunda akşamlar tek doz trimetoprim-sülfometoksazol veya nitrofurantoin ile profilaktik tedavi yapıldı. Üreme olan hastalara akut enfeksiyon tedavisi verildi. Tedavi sonrası negatif idrar kültürü elde edilince yeniden profilaksi başlandı.

**İdrar Örneğinin Alınması:** İsteğe bağlı idrarını yapamayan küçük çocuklarda genital bölgenin temizliğinden sonra steril idrar tüpü veya torbası ile, istemli idrar yapan çocuklarda ise genital bölge temizliğinden sonra alınan orta idrarda aşağıdaki incelemeler yapıldı.

**İdrar analizi:** Refraktometre ile dansite, idrar stığı (medi test Combi 9) ile pH, protein ve kan reaksiyonuna bakıldı. İdrarın mikroskopik incelemesi için santrüfuj edilmiş (2500 devir/dk) idrarın dipte kalan kısmından bir damla lam üzerine konuldu ve 40'luk büyütme ile idrar sedimenti değerlendirildi. Her büyük büyütme sahasında görülen beş ve üzerinde lökosit pyüri lehine yorumlandı. Ayrıca direkt mikroskopide bakteriyüri varsa kaydedildi.

**İdrar Kültürünün Elde Edilmesi:** İdrar kültürü için Merkez Laboratuvarına ulaştırılan idrar bekletilmeden kültür vasatına ekildi. Bir mililitre idrarda 105 ve üzerindeki tek tip bakteri koloni sayısı pozitif idrar kültürü olarak yorumlandı (3).

**Radyolojik Değerlendirme:** TİYE olan 24 hastanın; 22'sine renal USG, 8'ine IVU, 12'sine VSUG, 4'üne renal CT, 2'sine de renal sintigrafi yapıldı.

**İmmünolojik Değerlendirme:** Hastaların tümünde ve kontrol grubunda otomatik kan sayımı cihazı (MAXM Coulter) ile tam kan sayımı yapılarak absolut nötrofil ve lenfosit sayıları hesaplandı.

T-lenfosit belirleyicileri heparinize kanda monoklonal antikor tekniği ile çalışıldı.

Serum IgG, IgM, IgA düzeyleri Behring turbiquantlan kullanılarak Turbimeter ile otomatize çalışıldı (Turbiquant Ig G:0116, Ig M:0316, Ig A:980218-A).

Serum IgG altgrupları (RK021 Human I G subclass SD Combi RID, The Binding Site) ve idrar slgA düzeyleri (Free secretory piece-NL, Nanorid, The Binding Site) radyal immünodiffüzyon tekniği ile çalışıldı.

NBT testi, Nitroblue Tetrazolium Dye Reduction Test yöntemi ile yapıldı (6).

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t testi) ve iki değişken arasında ilişki olup olmadığını inceleyen regresyon analizi kullanıldı.

## BULGULAR

TİYE tanısı ile izlenen hastaların çalışma yapıncaya kadar nefroloji kliniğindeki en uzun izlem süresi 2 yıl, en kısa izlem süresi ise 2 ay idi. Hastalar izlemleri süresince en az bir, en çok 25 kez akut semptomatik İYE geçirmişlerdir. İzleme alındıktan sonra üreyen mikroorganizmalar değerlendirildiğinde birinci sırada %77.9'luk oranla E.coli yer alıyordu. Bunu % 6.89 ile proteus, % 6.20 ile enterokok, %4.82 ile S.epidermidis, % 1.37 ile enterobakter, % 1.37 ile Alfa hem. streptokok, % 0.70 ile sitrobakter ve % 0.70 ile klepsiella izliyordu (**Tablo 1**).

Hasta ve kontrol grubunun absolut nötrofil ( $3237.1 \pm 309.1/\text{mm}^3$ ,  $3005.8 \pm 567.6/\text{mm}^3$ ) ve lenfosit sayıları ortalamaları ( $3482.0 \pm 343.2/\text{mm}^3$ ,  $2948.0 \pm 415.8/\text{mm}^3$ ) normal değerlerdeydi.

NBT testi de hastaların tümünde normal bulundu.'

Hasta ve kontrol grubunun T-lenfosit belirleyicilerinin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 2).

Aynı şekilde hastaların ve kontrol grubunun CD4/CD8 oranları arasında da anlamlı bir farklılık yoktu (**Tablo 2**).

TİYE'li çocukların IgG değerlerinin sağlıklı grubun değerlerinden anlamlı yüksek olduğu belirlendi ( $p < 0.01$ ). Bunun yanısıra IgM ve IgA yönünden hasta grubu ile sağlıklı grup arasında fark görülmedi ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 2**).

IgG altgrup düzeyleri değerlendirildiğinde IgG2 ve IgG3 değerlerinin sağlıklı grubun değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunduğu ( $p < 0.01$ ), IgG 1 yönünden ise iki grup arasında fark olmadığı belirlendi ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 2**).

İdrar slgA düzeyleri hastaların tümünde yüksek bulundu. Hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında slgA'nın istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlendi ( $p < 0.01$ ) (**Tablo 2**). İdrar slgA düzeyinin serum IgA, idrarda üreme sayısı ve yaşla ilişkisi incelendiğinde aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (**Tablo 3**).

Hastaların idrarda üreme sayısı ile serum immünglobulinleri arasındaki ilişki araştırıldığında üreme sayısı ile serum IgG, IgA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, IgM ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r = 0.645$ ,  $p < 0.01$ ) (**Tablo 4**).

**Tablo 1** : TİYE' li Hastalarda İzleme Alındıktan Sonra Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı

Mikroorganizma	n	%
E. coli	113	77.90
Proteus	10	6.89
Enterokok	9	6.20
S. epidermidis	7	4.82
Enterobakter	2	1.37
Alfa hem. streptokok	2	1.37
Sitrobakter	1	0.70
Klepsiella	1	0.70
<b>Toplam</b>	<b>145</b>	<b>100.00</b>

**Tablo 2:** TİYE'li Hastalarla Kontrol Grubunun İmmünolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Hasta (X±Sx) (n:24)	Kontrol (X±Sx) (n:24)	t	P
CD <sub>4</sub> , %	64.5±1.5	65.5±1.5	0.482	>0.05
CD <sub>4</sub> , %	36.7±1.3	39.4±1.3	1.484	>0.05
CD <sub>8</sub> , %	26.6±1.8	26.7±0.8	0.151	>0.05
CD <sub>4</sub> , %	23.3±2.4	21.4±1.5	0.691	>0.05
CD <sub>4</sub> , %	17.9±1.6	17.2±2.0	0.248	>0.05
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub> , %	1.4±0.1	<b>1.5*0.1</b>	0.678	>0.05
<b>IgG (ml/dl)</b>	<b>1599±208.0</b>	<b>1029.0±750.0</b>	<b>2.70</b>	<b>&lt;0.01</b>
IgM(ml/dl)	149.2±99.0	122.2±15.0	1.32	>0.05
IgA(ml/dl)	117.0±1.4	98.0±2.1	1.04	>0.05
IgG <sub>1</sub> (ml/dl)	840.0±32.0	730.0±3.0	1.54	>0.05
<b>IgG<sub>2</sub>(ml/dl)</b>	<b>320.0±24.0</b>	<b>160.0±1.0</b>	<b>3.18</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>IgG<sub>3</sub>(ml/dl)</b>	<b>110.0±4.0</b>	<b>60.0±0.0</b>	<b>5.51</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>SlgA (ml/dl)</b>	<b>30.4±3.9</b>	<b>4.7±1.9</b>	<b>5.91</b>	<b>&lt;0.01</b>

Tablo 3: İdrar sIgA düzeyi ile idrarda üreme sayısı, serum IgA ve yaş arasındaki ilişki

	İdrarda üreme	Serum IgA	Yaş
r	0.193	0.311	0.079
p	>0.05	>0.05	>0.05

Tablo 4: İdrarda üreme sayısı ile immunglobulinleri arasındaki ilişki

	IgG	IgA	IgM
r	0.241	0.064	<b>0.645</b>
p	>0.05	>0.05	<b>&lt;0.01</b>

## TARTIŞMA

İYE böbrek parankiminin, pelvikalisial yapının, mesanenin veya uretranın belirgin bakteriyüri ile seyreden hastalığıdır. İYE'lerin büyük bir kısmından bakteriler sorumludur. Viruslar ve mantarlar daha az sıklıkla İYE'ye neden olurlar. Çocuklarda genel olarak İYE'lerin %75'inden E.coli, %6'sından enterokok, %5'inden klepsiella, %4'ünden proteus, %3'ünden serratia, %7'sinden stafilokok, pseudomonas, enterobakter, sitrobakter sorumludur (1,3,7-9). Çalışmamızda literatüre uygun olarak hastaların %77.9'unda E.coli, %6.89'unda proteus, %6.20'sinde enterokok, %4.82'sinde S.epidermidis, %4.14'ünde enterobakter, alfa hem. streptokok, sitrobakter, klepsiella tespit edildi (Tablo 1).

Erkeklerin %32'si, kızların %40'ında İYE tekrarlama gösterir. Tekrarlama riski ilk 12 ayda en fazla olup süre uzadıkça azalmaktadır. Tekrarlama sayısı arttıkça yeni bir enfeksiyon atağına yakalanma olasılığı artmaktadır (7,10). Çalışmalarda yenidoğan dönemi dışında tüm yaş gruplarında enfeksiyon kızlarda daha fazla gözlenmiştir (11). Çalışmamızda komplike olmayan TİYE ile izlediğimiz hastaların %8.3'ünün yaşları bir ile 12 ay arasındadır. Bu hastaların %50'si kız, %50'si erkek idi. Bir ile 5 yaşları arasında takip edilen hastaların %71.5'u kız, %28.5'u erkek olup bu hastalar çalışma grubunun %29.2'sini, kalan %62.5'ini ise beş yaş üstündeki kız hastalar oluşturmuştur.

İYE'de inflamatuvar cevap bakterinin dokuya fizyokimyasal teması ile hücreler tarafından kemotaktik mediyatörlerin salınmasıyla oluşur. Bazı mediyatörler de bakteri tarafından salınır. Bu mediyatörler inflamatuvar cevabın ve bulguların ortaya çıkmasına neden olan nötrofillerin bölgeye göç etmesini sağlar (3). Nötropenik hastalarda enfeksiyonun sıklığı ve şiddeti

dolaşımdaki nötrofil sayısı ile ilgilidir. Enfeksiyon riski nötrofil sayısının 500/mm<sup>3</sup> 'ün altına düşmesi ile hızla artar, 100/mm<sup>3</sup> altında ise pik yapar. Enfeksiyonu olan hastalarda kaynak %26 üriner sistemdir. Enfeksiyonun sıklığı ve tipi nötropenin süresi ile yakından ilgilidir (5). Nötropenik hastalarda enfeksiyona yatkınlığın diğer bir nedeni de mukozal bariyerlerin hasarlı olmasıdır. Son zamanlarda fagositik hücrelerin membranlarında bazı reseptörlerin, olmaması nedeni ile gelişen "Lökosit yapışma yetersizliği" tanımlanmıştır (12). Çalışmamızda hastaların tümünde absolut nötrofil sayıları ve fagositoz fonksiyonları normal olarak değerlendirilmiştir.

İYE'de T-lenfositlerinin rolü tam olarak bilinmemektedir. Pyelonefritte böbrekte toplandıkları, sistide geçici olarak mesanede buldukları gösterilmiştir (3,5,13). Coles ve ark. (14) neonatal timektomi yapılmış ve antilenfosit antikor verilmiş farelerde, Miller (15) ise timektomi yapılmış farelerde yaptıkları çalışmalarda deneysel pyelonefritin böbreklerde oluşturduğu bakteriyolojik ve histopatolojik değişikliklerin sağlam farelerdekinden farklı olmadığını göstermişlerdir. Hücresel immünitinin değerlendirilmesinde T-hücrelerinin ve T-hücre alt gruplarının sayılması normalden farklılaşmanın ve işlevlerinin anlaşılmasına esastır (14). Bazı immün yetmezliklerde absolut lenfosit sayısı normal veya yüksek olsa da periferik yaymada normalden büyük (10m çap), kromatin yapısı gevşek ve sitoplazması koyu mavi boyanmış lenfositler görülmektedir (12,16). Çalışmamızda hastalarımızın tümünde lenfosit yapıları ve absolut lenfosit sayıları normal idi (ort. 3482.0±343.2/mm<sup>3</sup>).

Literatürde TİYE'ye yatkınlık ile CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, ve NK sayısı ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda hastaların tümünde total T, B hücre sayılarını ve NK hücre sayısını normal bulduk.

Pyelonefritli 37 hastada yapılan bir çalışmada CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> oranı normal bulunmuştur (16). Mir ve Kavas (17), İYE olan 64 hastada yaptıkları bir çalışmada alt İYE 'de CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> sayısını ve CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> oranını normal bulmuşlardır. Çalışmamızda hastalarımızın tümünde yakınmalarına, klinik bulgularına ve radyolojik tetkiklerine göre alt İYE vardı. Hastalarımızın CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> sayıları, CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> oranları ve tüm T-lenfosit alt grup profilinin normal olduğu belirlendi. Dolayısı ile alt İYE'lerde immün süpresyonun olmadığı ve sistemik hücresel immün yanıtın normal olduğu düşünüldü.

İYE'de etken mikroorganizmaya karşı oluşan antikorlar serumda gösterilmiştir. Serum immunglobulin seviyelerindeki artış yaş, cinsiyet, bakterinin tipi, enfeksiyonun düzeyi ve daha önce geçirilen enfeksiyon

sayısı ile farklılık göstermektedir (1, 3, 8, 18). TİYE'lerde enfeksiyon düzeyi morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Serum antikor seviyelerinin belirlenmesi enfeksiyonun lokalizasyonunu tayin etmede önemli bir kriterdir (3, 5, 8). Diğer çalışmalarda da üst İYE'lerde serum IgG, IgA, IgM. düzeylerinin arttığı, ancak belirgin artışın IgG düzeyinde olduğu görülmüştür (1,4,8,13,17). İYE'lerde antikor cevabı ile enfeksiyonun primer veya tekrarlayan enfeksiyon olup olmadığı ve tekrarlayanın reenfeksiyon ya da eski serotip ile rölaps olup olmadığı değerlendirilebilir (9). Hanson ve Winberg (19) pyelonefritli ve tekrarlayan pyelonefritli hastalarda immunpresipitasyon tekniği ile antikor düzeyini ölçmüşler ve değişik E. coli serotipleri ile enfekte olan TİYE İi 13 hastanın tümünde yüksek IgG cevabı oluşurken, ilk kez atak geçiren 20 hastanın sadece 5'inde aynı serum IgG düzeyleri oluştuğunu göstermişlerdir. Protein ve LPS yapısındaki antijenler kullanılarak yapılan çalışmalar IgG yapısında antikor oluşumu için IgM'e göre daha fazla antijenik uyarıya gereksinim olduğunu göstermektedir (9). IgG yüksekliği belirgin hastalardan birinde tetkikten 14 gün önce, birinde de tetkik sırasında idrar kültürlerinde üremesi vardı. Kalan altı hastanın birinde izleme alındıktan sonra üreme sayısı 12, birinde 8 iken diğerlerinde 1-3 arasında değişiyordu.

Çalışmamızda serum IgG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken IgM ve IgA düzeylerinde farklılık yoktu. Hastalardaki ortalama IgG değerlerindeki ve bazı hastalardaki IgM'değerlerindeki yükseklikler reenfeksiyon lehine yorumlandı. Bunun yanısıra hastaların üreme sayısı ile IgG ve IgA düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmazken, IgM ile üreme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Son yıllarda IgG altgrupları ve polisakkarit antijenlere spesifik antikor cevabı araştırılmaktadır. Çalışmalarda total immünglobulin düzeyleri normal olan, ancak tekrarlayan enfeksiyonlu hastalarda IgG altgrupları ve spesifik polisakkarit veya diğer antijenlere karşı antikor yapım eksikliği gösterilmiştir (20-23).

Gross ve ark. (20), tekrarlayan enfeksiyonu olan 267 hastayı kapsayan bir çalışmada hastaların % 33'ünde parsiyel IgA, % 25'inde parsiyel IgG ve % 3.4'ünde parsiyel IgM eksikliği saptamışlardır. Yetmişsekiz hastada da izole veya kombine IgG altgrup eksikliği olup bu hastaların tümünde total immünglobulin düzeyleri normal bulunmuştur. Moss ve ark. (24), benzer oranlarda IgG altgrup bozukluklarını göstermişlerdir.

TİYE'li hastalarda IgG1 ile birlikte IgG3 eksikliği görülebildiği belirtilmektedir (21). Çalışmamızda IgG altgrup konsantrasyonları yaş gruplarına göre

değerlendirildiğinde IgG altgruplarında eksiklik olmadığını, aksine IgG2 ve IgG3 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu, IgG 1 yönünden ise fark olmadığını saptadık. TİYE patogeneğinde IgG altgrup eksikliğini değerlendirmek için daha geniş bir çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Komplike olmayan TİYE'lerde hücrel ve humoral immün sistem değerlendirilirken lokal antikor üretimi bulunmuştur (25). slgA üriner sistemde en fazla mesanede ve tübüler epitelyal stoplazmada üretilmektedir. Agammaglobulinemisi olan infantlarda da üriner epitelde slgA sentezlenmektedir (3, 5, 8. 25). slgA bakteriyel opsonizasyonu hızlandırmakta, fagositer hücrelerin bakteriyi sindirmesini kolaylaştırmakta, bakterinin yayılmasını önlemekte ve lokal doku hasarını sınırlandırmaktadır (1,3). Işık ve elektron mikroskop ile yapılan çalışmalar slgA sentezinin özellikle tübüler epitelyal hasarlanma ile seyreden üst İYE'lerde arttığını, buna karşın tübüler hasarın az olduğu veya retrograt yolla oluşturulan enfeksiyonlarda sentezin düşük düzeylerde olduğunu göstermektedir (8).

Çalışmamızda hastalarımızın alt İYE'leri olmasına karşın idrar slgA düzeyleri kontrol grubuna göre literatürle uyumlu olarak yüksek bulundu. Bu yükseklik hastaların yaşı, üreme sayısı ya da serum IgA düzeyi ile açıklanamadı. Çünkü bunlarla idrar slgA arasında herhangi bir ilişki yoktu.

Sonuçlar çocukluk yaş grubunda komplike olmayan alt İYE'lerde fagositik sistemin, sistemik hücrel ve humoral immüntenin ve lokal immün yanıtın normal olduğunu ve TİYE patogeneğinin bunlarla açıklanamayacağını göstermiştir. Literatür bilgilerinden de pyelonefrit gelişiminde süpresör T-lenfositlerin etkin olduğu ve antibiyotik tedavisi kadar, erken evrelerde tanımlanan hastalarda immün sistemin etkili bir şekilde modülasyonunun enfeksiyonun böbrekler üzerindeki etkisini ve özellikle skar oluşumunu önleyebileceği anlaşılmıştır. Bunun yanısıra son yıllarda İYE'lerde aşı uygulaması ile yapılan korumada ilk elde edilen sonuçlar deneysel boyutlarda olmakla birlikte oldukça başarılıdır. Aşı uygulaması ile enfeksiyon sıklığında belirgin bir azalma ve üriner slgA düzeyinde belirgin bir artış gözlenmiştir (26,27). Bu sonuçlar günümüzde aşı ile yapılacak immünprofilaksinin İYE'den korunmada etkili olabileceğini gündeme getirmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Mannhardt W, Schofer O, Schulte-Wisserman H. Pathogenic Factors in Recurrent Urinary Tract Infections and Renal Scar Formation in Children. Eur J Pediatr 1986; 145:330-336.

2. Saatçi Ü. İdrar Yolu Enfeksiyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1994; 37:161-477.
3. Hansson S and Jodal U. Urinary Tract Infection. İh: Barratt TM, Avner ED, Harman WE feds), *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams&Wilkins, Pennsylvania 1999, pp 835-841.
4. Durmuş S, Kural N, Akgün Y, Koçak K. İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Enfeksiyon Düzeyinin Araştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1989;32:265-270.
5. Korzeniowski OM. Urinary Tract Infection in The Impaired Host. *Med Clin North Am* 1991; 75 (2): 391-403.
6. Stites DP, Folds JD, Schmitz J. Clinical laboratory methods for detection of cellular immunity. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG (eds). *Medical Immunology*, Appleton&Lange, Connecticut, 1997:272.
7. Stull TL, Lipuma JJ. Epidemiology and Natural History of Urinary Tract Infections in Children. *Med Clin North Am* 1989; 75 (2):287-297.
8. Holmgren J, Smith J W. Immunological Aspects of Urinary Tract Infections. *Progr Allergy* 1975; 18: 289-352.
9. Burns MW, Burns JL, Krieger JN. Pediatric Urinary Tract Infection: Diagnosis, Classification and Significance. *Pediatric Clin North Am* 1987;34(5): 1111 -1120.
10. Feld LG, Greenfield SP, Ogra PL. Urinary Tract Infections in Infants and Children. *Pediatr Rew* 1989; 11(3):71-77.
11. Kural N, Özyürek Y, Zeylan Z. Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Klinik ve Radyolojik İncelenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1984;27(1):43-49.
12. Dölen G J. Temel ve Klinik İmmünoloji. Gürbüz K(ed). *İmmünoloji*. İstanbul 1992, Sandoz, ss 15-51.
13. Hjelm M. Local Cellular Immune Response in Ascending Urinary Tract Infection; Occurance of Tcells, Immunoglobulin-Producing Cells and Ia-Expressing Cells in Rat Urinary Tract Tissue. *Infection and Immunity* 1984;44(3):627-632.
14. Coles GA, Chick S, Hopkins M. The Role of the T Cell in Experimental Pyelonefritis. *Clin Exp Immunol* 1974;16:629-636.
15. Miller T, Burnhem S, Simpson G. Selective Deficiency of Thymus-Derived Lymphocytes in Experimental Pyelonefritis. *Kidney Int* 1975;8:88-97.
16. Laurence J. T-Cell Subsets in Health, Infectious Disease and Idiopathic CD Tlymphocytopenia. *Ann Int Med* 1993;119:55-62.
17. Mir S, Kavas İ. Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonlarında P Fimbriyalı E. Coli ve Hücreyel İmmün Sistemin Rolü. Uzmanlık Tezi, İzmir, 1993.
18. Jodal U, Ahlstedt S, Carlsson B et al. Local Antibodies in Childhood Urinary Tract Infection. *Int Arch Allergy* 1974;47:537-546.
19. Hanson LA, Winberg J. Demonstration of antibodies of different immunoglobulin types to the O-Antigen of the infecting E.coli strain in infants and children with pyelonephritis. *Nature* 1966;212:1495-1496.
20. Gross S, Blaiss M, Herrod H. Role of Immunoglobulin Subclasses and Spesific Antibody Determinations in the Evaluation of Recurrent Infection in Children . *J Pediatr* 1992;121(4):516-522.
21. Herrod HG. Management of The Patient With Ig G Subclass Deficiency and /or Selective Antibody Deficiency. *Annals Allergy* 1993;70:3-7.
22. Oxelius V. Immunoglobulin G (Ig G) Subclasses and Human Disease. *Am J Med* 1984;17:7-17.
23. Shackelford PG, Polmar SH, Mayus JL et al. Spectrum of Ig G2 Subclass Deficiency in Children With Recurrent Infections: Prospective Study. *J Pediatr* 1986; 108(5)647-653.
24. Moss RB, Carmack MA, Esrig S. Deficiency of Ig G in Children. Association of Isolated Ig G Deficiency with Recurrent Respiratory Tract Infection. *J Pediatr* 1992;120:16-21.
25. Uehling DT, Steihm ER. Elevated Urinary Secretary Ig A in Children with Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1971;17(1):40-46.
26. Nayır A, Emre S, Şirin A et al. The effects of vaccination with inactivated uropathogenic bacteria in recurrent urinary tract infections of children. *Vaccine* 1995 Aug; 13(II):987-90.
27. Koukalova D, Rcif R, Hajek V et at. Immunomodulation of recurrent urinary tract infections with Urvakol vaccine. *Bratisl Lek Listy* 1999 May; 100