



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**50 YAŞ ÜZERİ İDRAR YOLU İNFEKSİYONU OLAN
HASTALARIN İDRARLARINDA SUBSTANS P,
VASOAKTİF İNTESTİNAL PEPTİD VE KALSİTONİN-GEN
İLİŞKİLİ PEPTİD DÜZEYLERİNİN TESBİTİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seher ÇETİNKAYA ALTUNTAŞ

Antalya, 2011



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**50 YAŞ ÜZERİ İDRAR YOLU İNFEKSİYONU OLAN
HASTALARIN İDRARLARINDA SUBSTANS P,
VASOAKTİF İNTESTİNAL PEPTİD VE KALSİTONİN-GEN
İLİŞKİLİ PEPTİD DÜZEYLERİNİN TESBİTİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seher ÇETİNKAYA ALTUNTAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülşen YAKUPOĞLU

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir ”

Antalya, 2011

“Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2009.04.0103.004)”

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sayın Ender Terzioğlu olmak üzere bütün hocalarıma, tez çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sayın Gülşen Yakupoğlu'na, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sayın Dilek Çolak'a, rotasyonunu yaptığım Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Radyoloji Anabilim Dallarının değerli öğretim görevlileri ve asistanlarına, tüm iç hastalıkları asistanlarına ve uzmanlık tez çalışmalarım sırasında her konuda yardımcı olan Doç.Dr. Sayın Nuray Erin'e, teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem Bahriye Çetinkaya'ya, babam Mehmet Çetinkaya, ablam Dr. Hilal Çetinkaya, kardeşlerim Esra Çetinkaya ve Saltuk Çetinkaya'ya, kayınvalidem Zeynep Altuntaş'a, kayınpederim Mehmet Altuntaş'a ve asistanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Özgür Altuntaş'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları (ÜSİ)	4
2.2. Tanımlamalar	4
2.3. Etyoloji	5
2.4. Epidemiyoloji	6
2.5. Patogenez	7
2.6. Konak Parazit İlişkisi	8
2.7. Klinik	9
2.8. Üriner Sistem Enfeksiyonu Tanısı	10
2.9. Prognoz	11
2.10. Tedavi	12
2.11. Yaşlılıkta Görülen Başlıca Enfeksiyonlar ve Özellikleri	15
2.12. Kapsaisine Duyarlı Duyusal Sinirlerden Salınan Nöropeptidler ve İmmun Regülasyon	20
2.13. Substans P	20
2.14. Vasoaktif İntestinal Peptid (VIP)	25
2.15. Kalsitonin Gen İlişkili Peptid	28
3. HASTALAR VE YÖNTEM	32
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	32
3.2. Örneklerin Alınması Saklanması ve Ölçümlerin Yapılması	37
3.3. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
4.1. Hastalar İle Kontrol Grubu Arasında VIP, CGRP, SP Düzeyi Değişiklikleri	38
4.2. Tedavinin VIP, CGRP ve SP Düzeyleri Üzerine Etkileri	40
4.3. Kullanılan Antibiyotikçe Göre VIP, CGRP, SP Düzeyindeki Değişiklikler	42
4.4. Yaş Gruplarına Göre İYE Saptanmış Hastaların VIP, CGRP,	

SP Düzeyindeki Değişiklikler	43
4.5. Hastaların Cinsiyete Göre SP CGRP VIP Düzeyi Değişiklikleri	44
4.6. Steril Piyüri ve Kontrol Grubu Arasındaki VIP SP CGRP Düzeyinin Karşılaştırılması	46
4.7. İdrar Yolu İnfeksiyonu Saptanmış Hastaların, Semptomları Olanların veya Olmayanların VIP SP CGRP Düzeyinin Karşılaştırılması	47
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	55
7. ÖZET	56
8. ABSTRACT	58
9. KAYNAKLAR	60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Angiotenin dönüştürücü enzim
ARDS	Adult Respiratory Distress Sendrom
CGRP	Kalsitonin gen ilişkili peptid
DM	Diabetes Mellitus
DPAP	Dipeptidil Aminopeptidaz 4
HT	Hipertansiyon
IFN-α	İnterferon Alfa
IFN- gama	İnterferon Gama
IL-2	İnterlökin 2
İBS	İrritabl barsak sendromu
İS	İntersitisyel sistit
LPS	Lipopolisakkarit
M.O	Mikroorganizma
NEP	Nötral endopeptidaz
NK	Natural killer
NK- 1 R	Neurokinin 1 reseptörü
NK-2 R	Neurokinin 2 reseptörü
NK-3 R	Neurokinin 3 reseptörü
PPEP	Postprolin Endopeptida
SP	Substans P
TAC	Taşikinin Geni
TNF-alfa	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
ÜSİ	Üriner sistem infeksiyonu
VIP	Vasoaktif intestinal peptid

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Substance P'nin makrofaj aracılığı ile T lenfositlere etkisi	22
4.1. Hastalar ile kontrol grubu arasında VIP, CGRP SP düzeyi değişiklikleri	40
4.2. Tedavinin VIP, CGRP ve SP düzeyleri üzerine etkileri	41
4.3. Kullanılan antibiyotikçe göre VIP, CGRP, SP düzeyindeki değişiklikler	42
4.4. Yaş gruplarına hastaların VIP, CGRP, SP düzeyindeki değişiklikler	44
4.5. Hastaların cinsiyete göre SP CGRP VIP düzeyi değişiklikleri	45
4.6. Steril piyüri ve kontrol grubu ile VIP SP CGRP düzeyinin karşılaştırılması	47
4.7. Hastaların, semptomlarına göre VIP SP CGRP düzeyinin karşılaştırılması	48

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Vasoaktif intestinal peptid'in biolojik etkisi	28
3.1. İdrar yolu infeksiyonu saptanmış hasta	33
3.2. Steril piyüri saptanan grup	35
3.3. Kontrol grubu	36
4.1. İdrar nöropeptit düzeylerinin idrardaki lökosit miktarına göre değişimi	39
4.2. Kontrol grubunda cinsiyete göre SP CGRP VIP düzeyi değişiklikleri	46
4.3. Hastaların hikayesinde DM ve HT varlığına göre VIP, CGRP, SP düzeyi değişiklikleri	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistemin herhangi bir bölgesine çok sayıda mikroorganizmanın yerleşmesi ile oluşan hastalık tablosu genel olarak üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) olarak ifade edilir. Bu infeksiyonlar toplumda ya da hastanede kazanılmış infeksiyonlar içerisinde ilk sırada yer almakta ve nazokomiyal infeksiyonların yaklaşık %40-60'ından sorumlu tutulmaktadır. Üriner sistem infeksiyonu terimi asemptomatik bakteriüriden sepsisle seyreden akut piyelonefrite kadar değişebilen çok farklı klinik formları tanımlar (1).

Üriner sistem infeksiyonu insanlarda en sık görülen infeksiyonlardandır. Ayaktan gelen hastalarda solunum sistemi ve gastrointestinal sistem infeksiyonlarından sonra üçüncü sıklıktadır. ÜSİ prognozu ve değerlendirmesi infeksiyonun yerine ve sebep olan faktörlere bağlıdır (2). Üriner sistem infeksiyonlarının %95'inden fazlası tek bir bakteri türü ile gelişir. Escherichia Coli akut infeksiyonda en sık saptanan mikroorganizmadır (3).

Yaşlılıkta bazı infeksiyonlar daha sık görülürken, bazı infeksiyonlarda daha ağır seyretmektedir. Mortalite oranı yükselmektedir. ÜSİ bunlardan biridir. Bu hastalarda lokal ve sistemik immün sistemin yaş ile birlikte zayıflaması, mobilizasyonun azalması, işeme sıklığının azalması, kadınlarda sistosel, erkeklerde prostatizm nedeni ile oluşan idrar yolu obstrüksiyonları, taş sıklığının artması, kadınlarda östrojen miktarının azalması nedeni ile vajina pH'sının yükselmesi vajinada glikojen düzeyinin azalması ile kolonizasyon artmaktadır. İleri yaştaki hastalarda infeksiyonun klasik semptomları ile presente olmaması nedeni ile tanı ve tedavi de olabilecek gecikmelere bağlı mortalite görülmektedir. Bu nedenle bu popülasyonda idrar yolu infeksiyonunun nedenleri iyi bilinmeli, tanı ve tedavi geciktirilmemelidir.

Kapsaisine duyarlı duyuşal sinirler gastrointestinal sistem, respiratuar sistem, deri ve mesaneyi yoğun bir biçimde innerve etmektedir ve vasoaktif nöropeptitler içermektedir. Bu nöropeptidler Substans P, Kalsitonin-genle ilişkili peptit ve Vasoaktif intestinal peptit'tir (4).

Substans P (SP), taşıkinin ailesindendir ve yaygın olarak santral ve periferik sinir sisteminde dağılmıştır. Substans P, etkisini 3 reseptör üzerinden gösterir. Bunlar NK-1, NK-2, NK-3'dür. NK-1 reseptörleri insan NK hücrelerinde, dendritik hücrelerde, makrofajlarda, T ve B hücrelerde, osteoblastlarda, osteositlerde, ince ve kalın barsakta, sinir hücreleri, glandlar, endotel ve epitel hücreleri gibi birçok hücrede lokalize olmuştur. Vasodilatasyon, permeabilite, glandüler sekresyon, düz kas kontraksiyonuna neden olur (5).

SP'nin periferik dokuların infeksiyonunda inflamatuvar - immun cevabın artırılmasında önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Özellikle de yüksek afinite ile NK-1R bağlanarak dendritik hücreler ve makrofajlar gibi myeloid hücrelerde immun fonksiyonları düzenlediği gösterilmiştir (6). SP'nin bakteriyel infeksiyonlara karşı organizmayı koruyucu yönde etki ettiğini göstermektedir. Dolayısıyla SP'deki azalma infeksiyona yatkınlıkla sonuçlanabilir (7,8).

Vasoaktif intestinal peptid (VIP) ilk kez 1970 yılında domuz ince barsağından izole edilen sekretin - glukagon ailesine ait 28 aminoasitli bir peptiddir (9,10). Bu peptid gastrointestinal sistemde endokrin hücreler dışında, insan ve çeşitli hayvanlarda santral ve periferik sinir sisteminde, nöronlarda, pankreas, üriner sistem ve genital sistemde, bağ dokusu, mast hücrelerinde, platelet ve nötrofil gibi hücreler içinde de bulunmaktadır. VIP etkilerini temel olarak mast hüce degranülasyonunu ve serbest radikal oluşumunu engelleyerek antiinflamatuvar rol oynamaktadır (11).

Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) 37 aminoasitlik bir nöropeptiddir (12). CGRP hem endojen vasoaktif bir maddedir, hem de güçlü immunregulator özellikleri vardır (13). CGRP lokal ve sistemik infeksiyonlarda ve sepsisin patogeneğinde kritik rol oynar. Sensorial peptiderjik sinirlerde başta olmak üzere kan damarları, kalp, böbrek, gastrointestinal sistem ve lenfoid organ gibi pek çok dokuda bulunur (14).

Yapılan çalışmalarda sepsisli hastalarda sepsisin özellikle erken döneminde daha fazla olmak üzere tüm fazlarında sistemik olarak CGRP artışı saptanmıştır (15).

Bu nöropeptidlerin infeksiyon inflamasyon olaylarında organizmayı zararlı ajanlara karşı koruma amaçlı arttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Fakat idrar yolu infeksiyonu ile yapılmış herhangi bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Yaşla birlikte bu peptidlerin azaldığı da bilinmektedir. Yaşı ilerlemiş popülasyonda idrar yolu infeksiyonlarında bu peptidlerin düzeyini hasta demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları ve semptomları ile bu peptidlerin ilişkisinin olup olmadığını saptamak amaçlı bu çalışma yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistemin herhangi bir bölgesine çok sayıda mikroorganizmanın yerleşmesi ile oluşan hastalık tablosu genel olarak üriner sistem enfeksiyonu (ÜSİ) olarak ifade edilir.

2.2. Tanımlamalar

Bakteriüri: İdrarda bakteri bulunmasıdır. Anlamli bakteriüri, idrarda üretradan kontamine olma ihtimalinin üzerindeki değerlerde yani 10^5 koloni/ml ve bu değerin üzerinde olması, asemptomatik bakteriüri ise semptomları olmayan bir hastada anlamli bakteriüri varlığıdır (16).

Sistit: Dizüri, sık idrara çıkma, idrara sıkışma hissi ve suprapubik hassasiyetle karakterize olan sendromu tanımlamaktadır (17,18).

Akut piyelonefrit: Ateş, yan ağrısı ve kostovertebral açısı hassasiyetine, anlamli bakteriürinin eşlik ettiğı böbreğin akut enfeksiyonudur. Bu bulgulara alt üriner sistem semptomları da eşlik edebilir. Üst üriner sistem semptomları olmadan alt üriner sistem semptomlarının varlığı akut pyelonefriti ekarte ettirmez (19,20).

Papiller nekroz, piyelonefritin akut komplikasyonudur. Genellikle üriner sistemde tıkanıklık, diabetes mellitus ve orak hücreli anemisi olan, fazla analjezik kullanan hastalarda görölmektedir. İntrarenal abse, bakteriyemi sırasında veya piyelonefrit komplikasyonu olarak, perinefritik abse ise renal parankim veya kan yoluyla gelen mikroorganizmaların böbreğı çevreleyen yumuşak dokuda birikmesi sonucu meydana gelmektedir (19).

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu: Yapısal ve nörolojik olarak normal bir üriner sisteme sahip ve genellikle genç, sağlıklı, hamile olmayan kadınlarda gelişen enfeksiyondur (21).

Komplike üriner sistem enfeksiyonu: Fonksiyonel veya yapısal anomalileri olan üriner sistemde gelişen enfeksiyondur. Genel olarak erkekler, hamile kadınlar, çocuklar ve hastanede yatan hastalarda görölen enfeksiyonlar komplike olarak kabul edilmektedir (19,21).

Yineleyen üriner sistem infeksiyonu: Relaps ve reinfeksiyon şeklinde görülür. Relaps tedavi öncesi saptanan aynı etken mikroorganizmayla bakteriürinin yinelenmesidir. Bu durum üriner sistemde bakterinin persistansına bağlıdır. Reinfeksiyon ise farklı yeni bir etkenle infeksiyonun tekrarlamasıdır (19).

Ürosepsis: Üriner sistem infeksiyonuna bağlı olarak gelişen sepsis sendromudur.

Mevcut ÜSİ klinik bulgularına aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının eklenmesi ile gelişir (21).

- Ateşin 38 derece'nin üzerinde veya 36 derece'nin altında olması
- Kalp hızının 90 atım/dakika'nın üzerinde olması
- Solunum sayısının 20/dakika'dan fazla veya PaCO₂'nin 32 mmHg'dan düşük olması
- >12000/mm³ veya <4000/mm³ lökosit veya %10'dan fazla band formunun bulunması.

Kronik üriner sistem infeksiyonu: Tedavi sonrasında relapslarla seyreden, aynı mikroorganizmanın aylarca veya yıllarca persiste ettiği durumdur. Reinfeksiyon, kronik infeksiyon tanımına girmez (19).

2.3. Etyoloji

Üriner sistem infeksiyonlarının %95'inden fazlası tek bir bakteri türü ile gelişir.

Escherichia Coli akut infeksiyonda en sık saptanan mikroorganizmadır. Yineleyen üriner sistem infeksiyonlarında, özellikle yapısal anomalilerin (obstrüktif üropati, konjenital anomaliler, nörojenik mesane, fistülizasyon) varlığında Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter türleri, Enterokok ve Stafilokokların görülme sıklığı artmaktadır. Toplum kökenli infeksiyonlarda en sık E.coli saptanırken, hastane kökenli infeksiyonlarda sıklıkla Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter türleri, Enterokok ve Stafilokoklar izole edilmektedir (22).

Bazı yayınlarda, koagülaz negatif stafilocokların üriñer sistem infeksiyonlarında sık görülen bir etken olduğu bildirilmektedir. Staphylococcus Saprophyticus seksüel aktif genç kadınlarda görülen akut sistit ataklarının %5-15'inden sorumludur (23). Enterokoklar prostat bezi ile ilgili anomalileri olan yaşlı erkek hastalarda sıklıkla etkendir (20). Koagülaz pozitif stafilocoklar ise böbreğe hematojen yolla ulaşmakta ve intrarenal, perirenal abselere yol açmaktadır (24).

Mantarlar, özellikle Candida türleri antibiyotik tedavisi alan kateterize hastalarda infeksiyonlara yol açmaktadır. Anaerob mikroorganizmalar nadiren ÜSİ'e neden olmaktadır.

Gardnerella Vaginalis üriñer sistem semptomları olan ve olmayan kadınlarda sıklıkla izole edilmesine rağmen patojenik rolü tam olarak bilinmemektedir. Üreoplasma Ürealyticum ve Mycoplasma Hominis piyelonefrit ve sisto-üretiritin kanıtlanmamış etkenleridir (22).

2.4. Epidemiyoloji

Hamile olmayan genç kadınlarda bakteriüri prevalansı %1-3, hamilelerde ise %4-7 arasındadır. Kadınların %40-50'si hayatlarının herhangi bir döneminde semptomatik ÜSİ geçirmektedir. Sık seksüel ilişki, diyafram kullanımı, yineleyen ÜSİ öyküsü üriñer infeksiyon için risk faktörleridir. Kadınlarda ikinci ÜSİ geçirme riski, ilk ÜSİ geçirme riskine göre daha yüksektir. Hastaların %20'sinde 6 ay içerisinde yineleyen infeksiyon gelişmektedir (25).

Erişkin erkeklerde bakteriüri prevelansı oldukça düşüktür (%0,1 veya daha az). Yaşlı hastalarda prostat hastalıkları ve enstrümantasyona bağlı olarak bu oran yükselir. Bakteriüri sıklıkla üriñer sistem anomalileriyle birlikte dir. Sünnetsiz ve homoseksüel erkeklerde üropatojenik Escherichia Coli suşları ile ÜSİ gelişme riski artmaktadır.

Altmış beş yaş üzerindeki erkeklerin en az %10'u, kadınların ise %20'sinde asemptomatik bakteriüri mevcuttur. Genç yaşlarda kadın/erkek oranı 30 iken 65 yaşından sonra bu oran dramatik olarak düşmektedir. Erkeklerde obstrüktif üropati, prostat salgılarının azalmasına bağlı bakterisidal aktivite kaybı, kadınlarda prolapsus nedeniyle mesane boşalmasında yetersizlik, demansa bağlı

fekal inkontinans nedeniyle perinede kirlenme ve her iki cinsten nöromusküler hastalıklar, artmış kateterizasyon ve enstrümantasyon ÜSİ riskini arttırmaktadır (26).

Hastanede yatan hastalarda bakteriüri prevalansı daha yüksektir. Bunun nedeni üriner enstrümantasyonun sıklığı olabilir. Ayaktan hastalarda tek bir kateterizasyon ile ÜSİ riski %1 iken hospitalize hastalarda bu oran %10 ve üzerindedir (27).

Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda ve orak hücreli anemisi olan gebelerde bakteriüri prevalansı daha yüksektir. Diabetes mellitus ÜSİ’de önemli bir risk faktörüdür.

HIV ile infekte ve CD4 sayısı $<200/\text{mm}^3$ olan erkek hastalarda ÜSİ sıklığının arttığı ve daha ağır seyrettiği saptanmıştır. Renal transplantlı hastaların en az %50’sinde erken postoperatif dönemde ÜSİ gelişmekte, bu hastalarda %40 oranında bakteriyemi görülmektedir (28).

2.5. Patogenez

Bakterilerin üriner sisteme ulaşması üç yolla olmaktadır:

1. Asendan yol: Kadınlarda erkeklere göre ÜSİ 'nin daha fazla görülmesi asendan yolun önemini ortaya koymaktadır. Üriner sistem infeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların periüretral alan ve vajina ağzında kolonize olduğu gösterilmiştir. Kadın üretrası daha kısadır, vulvar ve perianal bölgelere yakındır. Dolayısıyla üretra masajı ve seksüel aktivite sonucunda bakterilerin mesaneye girmesi kolaylaşmaktadır. Bakteri mesaneye girdikten sonra orada çoğalmaya başlayarak üreterlere geçmekte, özellikle vezikoüreteral reflü varsa, renal pelvis ve parankime de ulaşmaktadır. Erkeklerde üretranın daha uzun olması ve prostat salgılarının koruyucu antibakteriyel etkileriyle efektif bariyer olarak rol oynamaları, bu yolla infeksiyon gelişim riskini azaltmaktadır (27). Üriner sistem infeksiyonu patogenezinde en önemli yol olarak asendan yol gösterilmektedir.

2. Hematojen yol: Birkaç etken dışında bu yolla ÜSİ gelişimi nadirdir. Staphylococcus Aureus, Candida Spp, Salmonella Spp ve Mycobacterium Tuberculosis vücudun başka bir yerinde infeksiyon oluşturduktan sonra sekonder olarak ÜSİ 'ye neden olmaktadır (29).

3. Lenfatik yol: Bu yolla ÜSİ gelişimi tam açıklanmış değildir (29).

2.6. Konak-Parazit İlişkisi

Mikroorganizma: Birçok mikroorganizma türü ile oluşabilmesine rağmen üriner sistem infeksiyonlarında en sık etken E.coli'dir. Bununla birlikte infeksiyonların çoğundan E.coli'nin yalnızca birkaç serogrubu O1, O2, O4, O6, O7, O8, O75, O150 ve O18 sorumludur. Sistit ve piyelonefrite neden olan E.coli izolatlarının O, K ve H antijeninde genetik farklılık saptanmıştır. Virülans faktörleri; vajinal ve üroepitelyal hücrelere artmış aderans, (pili ve fimbria olarak adlandırılan adezinler ile) serumun bakterisidal aktivitesine direnç, kapsülde artmış K antijeni (K1, K5, K12), aerobaktin varlığı, sitotoksik nekrotizan faktör tip 1 ve hemolizin üretimidir (30,31). Adeziv özellikler, bakterinin üriner sisteme ulaşması ve infeksiyonun anatomik seviyesini belirlemede önemlidir (32).

Proteus Mirabilis ve Klebsiella spp. gibi diğer üropatojen bakterilerde aderansın önemi benzer şekilde gösterilmiştir. S. aureus nadiren sistit ve asendan piyelonefrite neden olur, buna karşın S. saprophyticus sıklıkla alt üriner sistem infeksiyonuna neden olmaktadır.

Proteus suşlarında üreaz üretimi piyelonefrit oluşturabilme yeteneği ile korelasyon göstermektedir (19).

Konak: Üretral mukoza dışında normal üriner sistem, bakteri kolonizasyonuna karşı dirençlidir. Alt üriner sistemde bulunan antibakteriyel savunma mekanizmaları şunlardır:

- İdrar (osmolalite, pH, organik asitler)
- İdrar akımı ve miksiyon
- Üriner sistem mukozası (bakterisidal aktivite, sitokinler)
- Bakteriyel aderans inhibitörleri (Tamm-Horsfall proteini, düşük molekül ağırlıklı oligosakkaridler, mesane mukopolisakkaridi, sekretuar IgA, laktoferrin)
- İnflamatuvar cevap (polimorfonükleer lökositler, sitokinler)
- İmmün sistem (humoral immünite, hücrel immünite)
- Prostatik sekresyonlar

Üriner sistemin çeşitli anomalileri enfeksiyona doğal direnci bozmaktadır. Obstrüksiyon idrarın akımını engelleyerek staza neden olmakta ve bu durum enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır. Ekstrarenal obstrüksiyon nedenleri; valv, stenoz, bant, taş, dışarıdan üretere bası ve benign prostat hipertrofisidir. İntrarenal obstrüksiyon nedenleri ise nefrokalsinozis, ürik asit nefropatisi, analjezik nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı, hipokalemik nefropati ve orak hücreli anemiye bağlı renal lezyonlardır.

Konjenital anomaliler, mesane basıncındaki artış ve vezikoüreteral reflü asendan yolla gelişen üst üriner sistem enfeksiyonuna neden olmaktadır. Reflü mesanede enfekte idrar havuzu oluşturur. Mekanik nedenlere (mesane boynu obstrüksiyonu, prostatik hipertrofi, üretral valvler ve striktürler) veya nörojenik fonksiyon bozukluklarına (kord yaralanmaları, tabes dorsalis, diabetik nöropati, poliomiyelitis) bağlı mesanenin yetersiz boşalması da üriner sistem enfeksiyonuna yol açmaktadır.

2.7. Klinik

Alt üriner sistem enfeksiyonu semptomları: Sık idrara çıkma, idrar kaçırma, dizüri, bazen suprapubik hassasiyet veya ağrıdır; ateş yoktur. Mikroskopik veya makroskopik hematüri görülebilir (21).

Üst üriner sistem enfeksiyonun klasik semptomları: ateş, yan ağrısı ve beraberinde alt üriner sistem enfeksiyonu (dizüri, pollaküri ve sıkışma hissi) bulgularıdır. Erkeklerde tersi kanıtlanmadıkça ÜSİ komplike bir enfeksiyon olarak kabul edilir. Komplike enfeksiyonu olan hastada etken mikroorganizma genellikle antimikrobiyallere karşı daha dirençlidir (19,21).

Üriner sistem enfeksiyonlarında komplike edici faktörler

- Yapısal bozukluklar: Tıkanıklık (taş, tümör vb.), benign prostat hipertrofisi (BPH), üreter darlıkları, böbrek kisti, mesane divertikülü, sonda kullanımı, nefrostomi tüpü, nörojenik mesane, vezikoüreteral reflü (VUR).
- Metabolik bozukluklar: Nefrokalsinoz, primer biliyer siroz, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, gebelik.

- İmmunsupresyon: Böbrek nakli, nötropeni, doğumsal/edinilmiş immün yetmezlik.

Üriner kateteri olan hastalarda alt üriner sistem infeksiyonu semptomları görülmez fakat yan ağrısı ve ateş görülebilir. Üriner sistem infeksiyonu, gram negatif mikroorganizmalarla gelişen bakteriyemilerin en sık nedenidir. Üriner kateter varlığında, infeksiyon semptomları görülmeden bakteriyemi gelişebilir (27).

Yaşlılarda görülen üriner infeksiyonlarının büyük bir kısmı asemptomatiktir. Üst üriner sistem infeksiyonu genellikle atipik (abdominal ağrı, mental değişiklik vb.) seyreder.

Piyelonefriti olan yaşlı hastalarda bakteriyemi sıklığı (%61) gençlere göre daha fazladır (26).

2.8. Üriner Sistem İnfeksiyonu Tanısı

Ön tanı: Üriner sistem infeksiyonunun laboratuvar tanısında ilk adım idrarın mikroskopik incelemesidir. Piyüri taze, santrifüj edilmemiş orta akım idrarında lökosit kamarasıyla yapılan incelemede en az 10 lökosit/mm³ sayılmasıdır. İdrar 5 dakika 2000 devir/dk'da santrifüj edildikten sonra idrar sedimenti büyük büyütmede (x40) incelendiğinde, her sahada 5-10'dan fazla lökosit görülmesi de piyüri karşılığıdır. Piyüri nonspesifik bir bulgudur, infeksiyon olmadan piyüri varlığı sıktır (33).

Dipstik lökosit esteraz testi piyürinin saptanmasında kullanılabilir. Duyarlılık ve özgüllüğü mikroskobiden daha düşüktür (%75-96 ve %94-98). Lökosit esterazı negatif olan semptomatik hastalarda idrar mikroskobisi bakılmalı veya idrar kültürü alınmalıdır (33).

Üriner sistem infeksiyonlarının çoğunda (< 2g/24 saat) proteinüri, alt üriner sistem infeksiyonu olan hastalarda ise mikroskopik ve bazen makroskopik hematüri görülebilir.

İdrar örneğinin bakteri varlığı açısından incelenmesi, ÜSİ tanısında en fazla kullanılan testlerdendir. İdrar preperatı (santrifüjlü veya santrifüjsüz) gram veya metilen mavisi ile boyandıktan sonra değerlendirilir. Boyalı idrarda, boyasız

idrara göre ve santrifüjlü idrarda, santrifüjsüz idrara göre daha çok sayıda bakteri görülebilir. Santrifüjsüz orta akım idrarının gram boyasında 1x1000 büyütmede en az bir bakterinin görülmesi $\geq 10^5$ koloni/ml ile uyumludur.

Bakteriürinin saptanmasında hızlı indirek bir metod ise idrarda nitrit varlığının gösterilmesidir. Bakteri tarafından nitratın redüklenmesi ile oluşturulur. Özellikle düşük oranda bakteriüri varsa (10^2 - 10^3 /ml) yanlış negatiflik sık görülür.

İdrar kültürü, üriner sistem infeksiyonu olan hastaların idrarında en az 10^5 koloni/ml bakteri mevcuttur. Semptomatik infeksiyonu olan genç kadınların 1/3'ünde 10^5 koloni/ml'den daha az bakteri saptanır. "Infectious Disease Society of America" (IDSA) tanımlamalarına göre sistit için idrarda $\geq 10^3$ koloni/ml (duyarlılık %80, özgüllük %90), piyelonefrit için $\geq 10^4$ koloni/ml (duyarlılık %90, özgüllük %95) bakteri bulunmalıdır (34). Son yayınlanan rehberlere göre sistit tanısı için $\geq 10^2$ koloni/ml mikroorganizma yeterlidir (35).

Asemptomatik kadın hastanın orta akım idrarında $\geq 10^5$ koloni/ml bakteri varlığı %80 bakteriüri göstergesidir. Eğer iki idrar örneğinde en az 10^5 koloni/ml aynı bakteri varsa bakteriüri oranı %95'e çıkar. Tanıyı desteklemek için iki idrar örneği alınmalıdır. Asemptomatik kadın hastada 10^4 - 10^5 koloni/ml bakteri varlığı, %95 oranında kontaminasyonu gösterir. Erkeklerde kontaminasyon daha nadir olup $\geq 10^3$ koloni/ml bakteri varlığı infeksiyon göstergesidir (36).

İdrar kültüründe üreme olmadan veya ml'de 1000'den az bakteri üremesi ile birlikte görülen piyüri, steril piyüridir. Üriner sistem infeksiyonu semptomları olmaksızın steril piyüri, Mycoplasma ve Chlamydia üretritleri, üriner tüberküloz, vajinit ve diğer genital sistem infeksiyonları ve interstisyel sistite bağlı olarak görülebilir.

2.9. Prognoz

Üriner sistem infeksiyonu, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür ve %50'sinde infeksiyon yinelemektedir. Bu hastaların çoğunda çocukluk döneminde geçirilmiş üriner sistem infeksiyonu öyküsü mevcuttur. Asemptomatik bakteriüri, gebe kadınlarda piyelonefrit, prematür doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek ve yenidoğan sepsisine neden olabilir (37). Yetişkinlerde obstrüksiyon varlığında ilerleyici renal hasar ve yineleyen infeksiyon sonucunda renal

yetmezlik gelişebilir. Diyabetik kadınlarda asemptomatik ve semptomatik üriner sistem infeksiyonu sıklığı artmıştır ve piyelonefrit, amfizematöz piyelonefrit ve perinefritik apse gibi komplikasyonlar sık görülür (28).

2.10. Tedavi

Nonspesifik tedavi: Üriner sistem infeksiyonlarında yer tutan antibiyotikler yanında yeri henüz tartışmalı değişik tedaviler de mevcuttur. Hidrasyon, üriner pH ve üriner antiseptikler üzerinde en fazla durulan konulardır.

Hidrasyon: Hidrasyon üriner sistem infeksiyonunda destek tedavisi olarak uygulanır. Sıvı alımının artması bakterilerin dilüe olmasını ve enfekte idrarın mesaneden uzaklaştırılmasını sağlar. Sıvı verilmesi genellikle bakteri sayısında düşmeye yol açar (38). Dizüri antimikrobiyal tedaviye çok hızlı yanıt verir, bu nedenle sistemik analjeziklerin kullanılmasına gerek kalmaz.

Üriner pH: İdrarın antibakteriel etkisi düşük pH'da artmaktadır. Bir üriner antiseptik olarak bilinen yaban mersini suyunun fazla miktarda alınmasıyla elde edilen antibakteriel etkinlik, meyvenin prekürsörlerinden çıkan hippürik asitten meydana gelmektedir. Hippürik asit idrarın önemli ögesi olup benzoik asitin glisin konjugatıdır ve çözünmemiş moleküllerin konsantrasyonuna göre bakteriyostatiktir (38). İdrarı asidifiye etmek için süt, meyve suları verilmelidir. Sodyum bikarbonat gibi idrarı alkalileştirme özelliğinde olan maddeleri kısıtlayan diyet gereklidir.

Üriner antiseptikler: Üriner antiseptikler idrarda konsantre olan ancak serumda yeterli düzeye ulaşamayan ajanlardır. Bu nedenle alt üriner sistem infeksiyonunda etkili olmaktadır. Nitrofurantoin, metenamin, fosfomisin-trometamin ile yaban mersini suyu önemli üriner antiseptiklerdir (39).

Üst üriner sistem infeksiyonu: Akut piyelonefrit düşünülen genç, sağlıklı ve gebe olmayan hastalarda 14 günlük antimikrobiyal tedavi uygundur. Hafif veya orta şiddette piyelonefrit saptanırsa yedi günlük tedavi yeterli olabilir. Bu hastalar oral antimikrobiyal ajanlara iyi cevap verir, ancak bulantı ve kusma gelişirse parenteral tedaviye geçilir. Ciddi piyelonefriti olan hastalar hastaneye yatırılmalı ve parenteral tedavi başlanmalıdır (35).

Antibiyotik seçiminde idrarın Gram boyasındaki etken mikroorganizmanın morfolojisi önemlidir. Antimikrobiyal tedavi genellikle empirik olarak başlanır. Zincir yapan gram pozitif koklar görüldüyse ampisilin veya amoksisilin, stafilokoklar görüldüyse sefaleksim gibi ajanlar uygun seçenektir. Gram negatif basillerin neden olduğu üst üriner sistem infeksiyonlarının oral tedavisinde trimetoprim (100 mg, günde iki kez), trimetoprim-sulfametoksazol (fort tablet, günde iki kez) ve florokinolon (siprofloksasin 500 mg, günde iki kez) önerilmektedir.

Ancak E.coli’de trimetoprim-sulfametoksazol direnci %20’lere ulaştığından empirik tedavide florokinolonlar tercih edilmelidir (36). Üst üriner sistem infeksiyonu kliniği olan tüm hastalardan tedavi öncesi idrar kültürü alınmalıdır.

Hastalarda piyelonefrit komplikasyonu olarak bakteriyemi gelişirse (yüksek ateş, üşüme, titreme, hipotansiyon eşlik eder) antibiyotik tedavisi parenteral uygulanmalıdır. Etken mikroorganizma toplum kökenli ise ve idrarın Gram boyamasında gram negatif basiller görülürse empirik tedavide geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar (aminoglikozid, aztreonam, piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam, üçüncü kuşak sefalosporin veya bir parenteral florokinolon) tercih edilmelidir. Hastane kaynaklı ciddi gram negatif basil infeksiyonu olan hastalarda ise dirençli mikroorganizmaları kapsayacak şekilde ajanlar (seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, azetronam, imipenem, meropenem veya ertapenem aminoglikozid veya parenteral florokinolon ile kombinasyonu) seçilmelidir.

Etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık paterni belirlenince tek ajanlı tedaviye geçilebilir (19).

Eğer 48 saatte bakteriyolojik cevap alınamazsa, mevcut tedavi duyarlılık test sonucuna göre başka bir antimikrobiyal ajan ile değiştirilir. Üç gün sonra kan kültürü pozitifliği, persistan ateş yüksekliği ve toksisitenin devam etmesi durumunda üriner obstrüksiyon, intrarenal apse ve perinefritik apse açısından hasta araştırılmalıdır.

Komplike olmayan piyelonefritte klinik cevap alındıktan sonra oral tedaviye geçilerek tedavi 14 güne tamamlanır. İnfeksiyon komplike hale gelirse tedavi süresi uzatılabilir ve cerrahi girişim gerekebilir (35).

Alt üriner sistem infeksiyonu: Akut basit sistitte kısa süreli (üç gün veya daha az) tedavi yaklaşımı uygundur. Üç günlük tedavi rejimi tek doz ve yedi günlük tedavi rejimlerine üstün bulunmuştur. Çoğu patojene etkili olan trimetoprim-sulfametoksazol (fort tablet, günde iki kez), trimetoprim (100 mg, günde iki kez) ve florokinolonlar (siprofloksasin 500 mg, günde iki kez) tercih edilmelidir. E.coli'nin trimetoprim-sulfametoksazol direncinin %20'lere ulaştığı bölgelerde empirik tedavide ilk seçenek florokinolonlar olmalıdır. Amoksisilin ve birinci kuşak sefalosporinler basit sistitin empirik tedavisinde zayıf seçeneklerdir.

Amoksisilin-klavulanik asit kullanılacaksa yedi günlük tedavi önerilmektedir (35).

Diabetli, semptomları yedi günden uzun süredir devam eden, yakın zamanda geçirilmiş ÜSİ öyküsü olan, diyafram kullanan ve 65 yaş üzerindeki kadın hastalarda, erkeklerde ve çocuklarda yedi-on günlük tedavi rejimi, gebelerde ise amoksisilin, amoksisilin klavulanat, sefalekssin veya nitrofurantoin ile yedi-on günlük tedavi önerilmektedir.

Kadınlarda tedavi öncesinde idrar kültürü şart değildir, fakat erkeklerde ve çocuklarda mutlaka alınmalıdır. Tedavi kararı kliniğe ve idrarda piyüri olup olmamasına göre verilir.

Eğer piyüri varsa antibiyotik tedavisi gereklidir. Dipstik metodu ile piyüri ölçümü yeterlidir.

Tedavi cevabı alınmazsa idrar kültürü alınmalı (dirençli mikroorganizma varlığı açısından) ve tedavi değiştirilmelidir. Üretrit varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Aseptomatik bakteriüri: Aseptomatik bakteriüri hastaların çoğu kadındır ve ileri yaş grubundadır. Sağlıklı yetişkinlerde obstrüksiyon yoksa tedavi endikasyonu nadirdir.

Hamile kadınlar, çocuklar ve ürolojik girişim planlanan hastalar için üç-yedi günlük antimikrobiyal tedavi önerilmektedir (37).

Yineleyen riner sistem infeksiyonu: Tedavi sonrası relaps renal tutulum, yapısal anomali veya kronik bakteriyel prostatite bağlı olabilir. Kısa süreli veya yedi-on günlük tedavi sonrası relaps gelişen hastalarda iki haftalık tedavi önerilmektedir. Yapısal anomali olmayan ve iki haftalık tedavi sonrası relaps gelişen hastalarda tekrar iki haftalık tedavi uygulanır ve yine relaps gelişirse dört-altı hafta daha tedaviye devam edilir (25).

Sık reinfeksiyonu (iki atak/yıl) olmayan hastalarda, alt üriner sistem infeksiyonu bulguları varsa tedavi verilmelidir. Reinfeksiyonun (ç atak/yıl) sık görüldüğü ve cinsel temasla ilişkili olduğu düşünülen hastalarda, temas sonrası tek doz profilaksi (80/400 mg trimetoprim-sulfametoksazol, 100 mg nitrofurantoin ve 100 mg siprofloksasin tablet), cinsel temasla ilişkili olmadığı düşünülen hastalarda ise uzun süreli profilaksi (40/200 mg trimetoprim-sulfametoksazol tablet veya 50 mg nitrofurantoin) planlanmalıdır.

2.11. Yaşlılıkta Görülen Başlıca İnfeksiyonlar Ve Özellikleri

Bu anlatılan nedenlerden dolayı yaşlılarda infeksiyon riski artmakta ve bazı infeksiyonlara ileri yaşlarda daha sık rastlanmakta ve bazı infeksiyonlar daha ağır seyredebilmektedir.

Yaşlılıkta Daha Sık Görülen İnfeksiyonlar

- Pulmoner infeksiyonlar
- Üriner sistem infeksiyonları
- Tüberküloz
- Sepsis
- Zona
- Malign otit

Yaşlılıkta Daha Ağır Seyreden İnfeksiyonlar

- Grip
- Pnömonik pnömoni
- Bakteriel menenjit
- Gram- negatif çomak pnömonisi
- Gram- negatif sepsis

Yaşlılarda görülen infeksiyonlarla ilgili diğer sorun klinik bulguların her zaman çok tipik olmaması ve tanıda kullanılan test ve yöntemlerde de bulguların tipik olmamasıdır. Böylece tanıda gecikme olmakta ve prognoz kötüleşebilmektedir. Ayrıca yaşlılarda görülen infeksiyonlarda etken mikroorganizmalar da farklılık gösterir (40).

YAŞLILARDA İNFEKSİYON HASTALIKLARINDA ETKEN MİKROORGANİZMALAR

Üriner sistem infeksiyonlarında bu yaş grubunda en sık etken E.Coli'dir. Ancak Proteus, Klebsiella, Pseudomonas gibi gram negatif çomaklar özellikle bakımevinde kalan, hastanede yatan sonda takılmış hastalarda daha sık olmak üzere yaşlılarda gençlere göre daha yüksek oranda etkindir. Stafilokok ve Enterokoklar da yaşlı grupta etken olabilmektedir. Staphylococcus Saprophyticus ise yaşlılarda üriner sistem infeksiyon etkeni olarak saptanmaz. Yaşlılarda birden fazla mikroorganizma ile infekte olma gençlere göre daha fazladır.

Pnömoni de gençlerde olduğu gibi yaşlılarda da en sık etken Streptococcus Pneumoniae'dir. Ancak yaşlılarda farenkste gram negatif bakteri kolonizasyonu artması nedeni ile toplum kökenli pnömonilerde gram negatif çomaklar gençlerde olduğundan daha fazla oranda etken olabilmektedir.

İnfektif endokardit etken mikroorganizma gençlerden farklı olarak daha fazla oranda Enterokok saptanmaktadır. Streptococcus Bovis de yaşlı popülasyonda dikkati çekmektedir.

YAŞLILARDA İNFEKSİYON HASTALIKLARINDA KLİNİK BULGULARIN FARKLILIKLARI

Yaşlılarda infeksiyonlar tipik belirti ile seyretmemesi nedeni ile önceki halinden değişikliğin olup olmadığının belirlenmesi önemlidir. Bilinçte bozulmaya da güçsüzlük infeksiyonun tek bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Anoreksi, letarji, takipne, taşikardi gibi bulgular infeksiyonun işareti olarak değerli bulgulardır (41).

Ateş infeksiyonun temel bulgularından olmakla beraber, yaşlılık infeksiyonlarında ateşin bulunmaması değişik oranlarda bildirilmiştir. Yaşlılıkta ateşin yükselmesi daha geç olmakta ve yüksekliği daha düşük düzeyde olmaktadır. Dolayısı ile çok yüksek olmasa da normal düzeyden artış gösteren ateş önemlidir. Yaşlılarda ateşe olan yanıtın azalmasının nedeni: Termal homeostazdaki bozukluk ve endojen pirojenlere yanıt azalmasıdır. Ayrıca malnütrisyon, dolaşım bozukluğu, sıvı alımındaki bozukluk ateş cevabını etkileyen faktörlerdir.

YAŞLA BİRLİKTE ORTAYA ÇIKAN ALT ÜRİNER SİSTEM DEĞİŞİKLİKLERİ

Tüm sistemlerde olduğu gibi yaşa bağlı faktörler belirgin patoloji olmaksızın üriner sistemi etkileyebilir. Yaşa bağlı faktörler (26).

Menapoz sonrası östrojen seviyelerinde azalma: Östrojenin trofik etkisinin ortadan kalkması, vajinal atrofiye, üretrayı çevreleyen destek dokuda azalmaya yol açar. Bu durumda bu yaş grubunda artmış infeksiyona yol açar. Ayrıca östrojen seviyelerinde azalma ile vaginal ph düşmekte, bu nedenle koliform ve diğer üropatojenler laktobasillerle yer değiştirmektedir.

Prostat hipertrofisi: Erkeklerde gözlenen değişiklikler daha sıklıkla prostat bezi ile ilişkilidir. Prostat bezinin büyümesi sonucu, idrar retansiyonu riskide artar. Ayrıca bakterisid etkisi olan prostat sekresyonunda azalmanın da infeksiyona katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Mesane fonksiyon değişiklikleri: Düşük mesane kapasitesi, rezidüel idrar miktarında artış ve istem dışı mesane kontraksiyonları (detrusor motor instabilitesi) mesane prolapsusu gibi mesane fonksiyonundaki yaşa bağlı

değişikliklerin, her iki sekste de meydana geldiği bildirilmiştir

Üretral basınçta azalma: Fonksiyonel olarak üretral basınç, her iki cinsiyette yaşa bağlı düşer. Bu azalmanın da artmış enfeksiyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca mental durumda azalma ve perineal kirlilikte enfeksiyona yol açabilir.

YAŞLILARDA ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYON KLİNİĞİ

Üriner sistem enfeksiyonlarının klasik bulguları olan dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma hissi sondalı hastalarda görülmeyebilir. Yaşlılarda gerek alt gerek üst üriner sistem enfeksiyonlarında klasik bulgular saptanmayabilir. Bazen sadece mental değişiklik ve inkontinans ile ortaya çıkabilir. Ateşin olmaması pyelonefriti ekarte ettirmez. Bulantı, kusma, karın ağrısı solunum güçlüğü gibi bulgular olabilir. Pyelonefritte kostovertebral açısı hassasiyeti sadece %50 olguda saptanır. İdrar analizi ve kültürü de yaşlılarda enfeksiyon tanısı açısından daha az yardımcıdır. Çünkü asemptomatik bakteriüri yaşlılarda özellikle de katater uygulanması varsa sık görülen bulgudur. Yaşlı kadınlarda postmenopozal nedenlerden dolayı enfeksiyon olmadan da piyüri görülebilir (42,43).

YAŞLILARDA İDRAR YOLU İNFEKSİYONU PATOGENEZİ

Yaşlılıkta bazı enfeksiyonlar daha sık görülürken, bazı enfeksiyonlarda daha ağır seyretmektedir. Mortalite oranı yükselmektedir.

Yaşlılıkta enfeksiyon hastalıkları ile ilgili özellikler şöyle sıralanabilir.

- Enfeksiyonlara duyarlılık artmıştır.
- Bazı enfeksiyonlar daha sık görülür.
- Bazı enfeksiyonlar daha ağır seyreder.
- Etken mikroorganizmalar genç erişkinden farklıdır.
- Klinik ve laboratuvar genç erişkinden farklıdır.

Yaşlılıkta enfeksiyonu kolaylaştıran faktörler:

- Doku ve organ değışiklikleri
- Kronik hastalıklar
- İmmün sistem değışiklikleri

YAŞLILIKTA İMMUN SİSTEM DEĞİŞİKLİKLERİ

Yaşlılıkta hem hücresel hem de hümorale immün sistemde önemli değışiklikler olmaktadır. Ancak hücresel immün yanıt daha ön planda yetersizdir.

Yaşlılıkta gelişen doku ve organ bozuklukları: Mide asitinde azalma, barsak peristaltiziminde azalma, reflekslerde azalma, solunum sistemin silier fonksiyon bozukluğunda azalma, lokal sekresyonların azalması (IgG, IgA), uterus prolapsusu, mesanede gelişen divertiküller, prostat hipertrofisi gibi değışiklikler nedeni ile yaşlılarda enfeksiyon gelişme riski artar.

Yaşlılıkta sık görülen kronik hastalıklar: Diabetes Mellitus, KOAH, ateroskleroz, prostat hipertrofisi, dejeneratif eklem hastalıkları, demans, nörolojik problemler enfeksiyon için hazırlayıcı bir faktör olarak rol oynar. Bu hastalıklar sırasında gelişebilecek immobilité, beslenme bozukluğu, aspirasyon, immunosupresif ilaç kullanımı, kateter uygulanması gibi nedenler enfeksiyonu kolaylaştırmaktadır.

Hücresel immün yanıtta yetersizlik: Çalışmaların sonuçlarına göre, yaşlılıkta periferik kanda belirgin olarak, lenfosit, monosit, NK (natural killer) ve polimorfonükleer lökosit sayısında değışiklik saptanmamıştır, ancak fonksiyon bozukluğu vardır. 65 yaş üzerindeki bireylerin lenfositlerin sadece %50'si fonksiyon görmektedir. Bağışıklık yanıtın oluşmasındaki en önemli hücreler lenfositlerdir. Kemik iliğinden geçen lenfositler timustan geçerek olgunlaşmakta ve farklılaşmaktadır. Timusta yaş ilerlemesi birlikte atrofi ve timik hormonların salınımında yetersizlikler oluşmakta, bunun sonucunda timustan geçen olgunlaşan T lenfositlerin sayısı azalmaktadır. Fonksiyon bozuklukları: mitojen ve antijenlere proliferatif cevapta azalma, değışik T hücresi alt grupların sayısında azalma (CD 4 helper hücrelerde azalma gibi) interferon dahil sitokin sentezinde azalma olarak özetlenebilir. Yaşlılıkta doğal öldürücü hücrelerdeki fonksiyon ve özellikle hücre

içi mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlara, özellikle de tüberküloza duyarlılık artmaktadır (16,17).

Humoral immün yanıtta yetmezlik: Humoral yetersizlik daha az belirgin olup, B hücre cevabının T hücre fonksiyonuna bağılı oluşu ile ilgilidir. T hücrelerindeki bozukluk dolaylı olarak antikor cevabında değışikliklere neden olmaktadır. Yaşlılarda PML sayısı normal olmakla beraber, sepsiste beklenen lökosit cevabı gelişmeyebilmektedir.

Ayrıca kemotaktik cevapta azalma olabilmektedir. Mikroorganizmaların fagositozu ve hücre içi öldürölmelerinde belirgin azalma yoktur (16).

2.12. Kapsaisine Duyarlı Duyusal Sinirlerden Salınan Nöropeptitler ve İmmün Regölasyon

Kapsaisine duyarlı duyusal sinirler gastrointestinal sistem, respiratuar sistem, deri ve mesaneyi yoğun bir biçimde innerve etmektedir. Duyusal sinirler periferdeki bilgileri santral sinir sistemine taşımakla yükümlü oldukları kadar lokal efektör fonksiyonları da bulunmaktadır. Spesifik olarak aktive olduklarında, lokal çeşitli mediatörler (Substans P, Kalsitonin-Geni ilişkili peptit ve Vasoaktif intestinal peptit gibi) salarak hem kan akımını hem de immün sistemi regüle ederler (4).

2.13. Substans P

Taşikinin (nöropeptid) ailesinden olan Substans P yaygın olarak santral ve periferik sinir sisteminde dağılmıştır (5). Substans P, 1931 yılında Von Euler ve Gaddum tarafından atların beyin ve bağırsaklarında keşfedilmiştir. İleriki yıllarda saflaştırılıp toz haline getirilmiş ve Substans P olarak isimlendirilmiştir. SP sinir sisteminde ilk tanımlanan, nörotransmitter, nöromodölator, ko-transmitter olarak işlev gördüğü öne sürölen nöroaktif bir peptiddir. Memeli olmayan türlerde birçok farklı taşikinin tanımlanmış, memeli merkezi sinir sisteminde ise nörokininler olarak bilinen farklı taşikininler keşfedilmiştir (44,45,46).

Bu peptidler Tac1, Tac2 ve Tac3 (Taşikinin Geni 1, 2 ve 3) olmak üzere üç gen tarafından kodlanır. Tac1 geni preprotaşikin A ve bundan temel olarak oluşan SP ile Nörokinin A'yı kodlar. Tac2 geni preprotaşikin B ve bundan

temel olarak oluşan Nörokinin B'yi kodlar (47). Tac3 geni ise preprotaşikinin C ve bunun gen ürünü olan Hemokinin-1'i kodlar (48). SP, Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ olmak üzere 11 aminoasitten (undekapeptid) oluşur. Yapısal olarak tek bir aminoasit modifikasyonundan oluşan monoaminlerden keskin çizgilerle ayrılır. Monoaminler monoaminerjik nöronlarda, nörokininler ise peptiderjik nöronlarda sentezlenir. Monoaminler diyetle alınan aminoasitlerden sentezlenirken, peptid yapıda olanlar ise bir gen ürünü olan proteinlerin işlenmesi ile oluşmaktadır. Ancak peptid yapılı transmitterler direkt olarak sentezlenmez, bunun yerine peptid prekürsörlerden oluşur. Prekürsörler prepropeptid olarak sentezlenir.

Substans P etkisini 3 reseptör üzerinde gösterir. Bunlar NK-1, NK-2, NK-3'dür. Yüksek afinite ile NK-1 reseptörüne düşük afinite ile NK-2 ve NK-3 reseptörlerine bağlanır. NK-1 reseptörleri insan NK hücrelerinde, dendritik hücrelerde, makrofajlarda, T ve B hücrelerde, osteoblastlarda, osteositlerde, ince ve kalın barsakta, sinir hücreleri, glandlar, endotel ve epitel hücreleri gibi birçok hücrede lokalize olmuştur. Vasodilatasyon, permeabilite, glandüler sekresyon, düz kas kontraksiyonuna neden olur (49,50). NK-2 reseptörleri sirküler kaslarda ve muskularis mukozada yerleşmiş olup sirküler kas kasılması ile ilişkilidir. NK-3 reseptörleri baskın olarak gastrointestinal sistemde SP'nin bağlandığı myenterik ve submukozal sinir pleksuslarında nöronlarda expresse olur, kas kasılmasını uyarır ve inhibe eder (51).

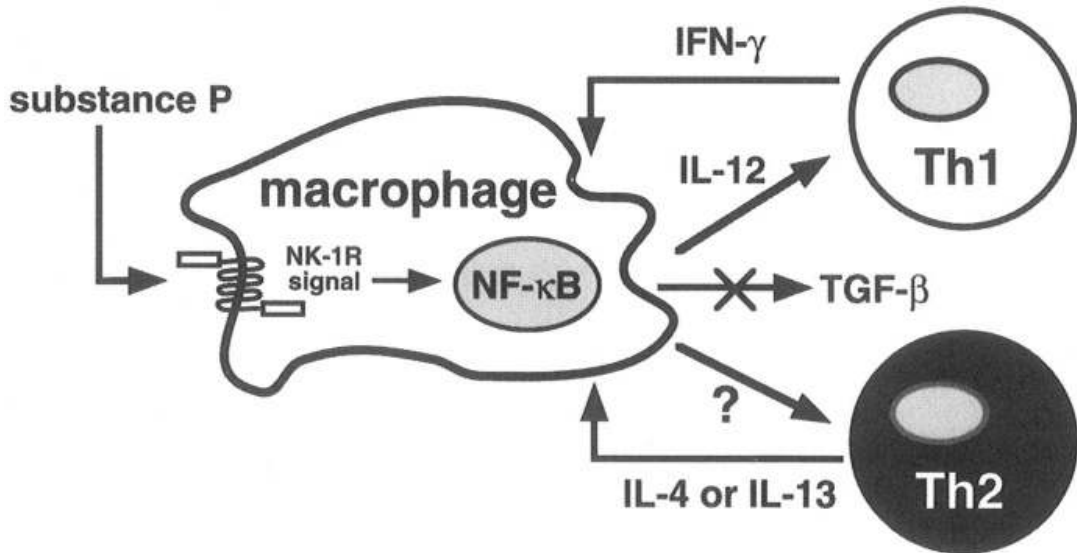
Substans P'nin yıkımı 10 peptid bağından 7'si farklı peptidazlar tarafından özgül olarak hidrolize edilir. Nötral endopeptidaz (NEP) beyinde, solunum sisteminde (hava yolu epiteli, bronşial düz kas, fibroblastlar) sindirim sistemi epitelinde bolca bulunur. Bu enzim ile SP üç farklı bölgeden hidrolize uğrar. Angiotenin dönüştürücü enzim (ACE)'de C terminal SP'yi ana peptidlerden ayırabilir. ACE solunum sistemi epitelinde bolca bulunur. ACE inhibitörleri ile, damar yolu ile verilen SP ve peptid agonistlerinin yıkımı azalabilir. Dipeptidil Aminopeptidaz 4 (DPAP) ve Postprolin Endopeptidaz (PPEP) böbreklerde yüksek aktivite gösterir. SP'nin N terminal fragmanının ayrılmasını sağlar. SP'nin hangi enzim tarafından yıkıma uğratıldığı, yeni peptidin yapısını belirler. Oluşan bu yeni peptid fragmanları taşikininlerin hedef dokular üzerindeki etkilerinden

sorumludur. Dolayısı ile bu enzimler hedef dokulardaki etkilerde belirleyici rol oynamaktadır.

SP'nin periferik dokuların infeksiyonunda inflamatuvar-immun cevabın artırılmasında önemli rol oynadığı kabul edilen bir görüştür. Özellikle de yüksek afinite ile NK-1R bağlanarak dendritik hücreler ve makrofajlar gibi myeloid hücrelerde immun fonksiyonları düzenlediği gösterilmiştir (6).

SP santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve periferik dokularda (örn: gastrointestinal sistem, cilt.) bulunur (52). SP hem nöral, hem de non nöral (örn: inflamatuvar hücreler) hücrelerden salınır. Bu inflamatuvar hücreler makrofajlar, granülosit, eosinofiller, lenfositler ve dendritik hücrelerdir. Yukarıda da anlatıldığı gibi SP NK-1 reseptörüne bağlanarak hareket eder (53,54).

SP ve SP reseptör etkileşimi makrofaj aktivasyonu ve fonksiyon için pozitif bir sinyal olarak hizmet eder. SP, sinyal nükleusa NF- κ B translokasyonunu indükler ve makrofaj kaynaklı IL-12 p70 için ko-stimulator olarak görev yapar. SP antagonistleri kullanıldığında intraselüler ajanlara karşı (örn: salmonella) makrofajlar infeksiyona daha da duyarlı hale gelir. SP, bu etkilerini Th1 (T helper 1) ve Th2 (T helper 2) üzerinden yapar. Böylece SP hem hücresel, hem de humoral immun yanıtta rol alır.



Şekil 2.1. Substance P'nin makrofaj aracılığı ile T lenfositlere etkisi.

SP inflamatuvar sitokinleri üretmek için immun hücreleri uyarır. İndüklenen bu sitokinler IL-1, IL- 2, (IL-2 sayesinde kemik iliğinde lenfosit yapımı indüklenir. Bu sayede yeni lenfosit hücreleri kan dolaşımına geçerler). IL-3, IL-6, TNF-alfa, interferon-gama ve makrofaj inflamatuvar protein1beta'dır (55,56). Bu sitokinlerden IL-6 ve TNF-alfa inflamatuvar süreçte anahtar rol oynar. IL-6 karaciğer akut faz proteinlerinin kan dolaşımına salınmasını stimüle eder. SP kemotaksisi, fagositozu, PMNL hücrelerinden lizozomal enzim salınımını, eozinofil migrasyonunu ve mast hücrelerin degranülasyonunu indükler. T hücrelerinin proliferasyonu uyarır. Buna ek olarak vazodilatasyonu ve vasküler geçirgenliği artırır (57). Böylece hasarlı alana lökositlerin toplanmasını ve lökositlerin ekstrasvazasyonunu sağlar. Yapılan çalışmalarda SP aktive olmuş makrofajlardan immunsupresif sitokinleri de özellikle de IL-10'u azaltır (58,59,60). Bu şekilde inflamasyonun kontrolsüz şekilde ilerlemesi engelleme fonksiyonu da vardır. SP reseptörlerinin lenfositler, monositler ve vasküler endotel üzerinde varlığı bu nöropeptidlerin immunmodülator rolü için bir kanıttır.

Bilinen bu temel özellikleri yanında SP nöropeptidin santral sinir sisteminde de yaygın bulunduğu (61) ve glial hücrelerin bu nöropeptidin kaynağı olduğu ve santal sinir sistemi infeksiyonlarında SP düzeyinin arttığı ve maksimum inflamatuvar cevap için gerekli olduğu gösterilmiştir (62). Beyinde SP mikrogliaların ve astrositlerin patojenlerle invazyonu sonrası immun cevabın başlatılması ve sürdürülmesinde önemli rol oynar. Bu mikroglia ve astrositler immun sistem hücresi olan dendritik ve myeloid hücrelerle aynı diziye taşır. Bu hücrelerin üzerinde NK1R ekspresyonu saptanmıştır. SP, Santral Sinir Sistemi (SSS) infeksiyonları seyrinde infeksiyon bu hücrelerinin immun fonksiyonlarını artırır (63,64,65,66).

Vinita S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada N.Meningitidis ve B.Burgdorferi bakterilerinin intraserebral verilmesinin ardından SP ve NK1R etkileşimi olan ve SP antagonistleri kullanılarak veya SP reseptör etkileşim eksikliği olanların beyin dokusu ve inflamatuvar yanıtları kıyaslanmıştır. SP ve NK1R etkileşimi olan gupta SSS korteksinde selülaritenin, gliozisin artmış olduğu inflamatuvar sitokinlerin artmış olduğu diğer grupta ise IL-6 ve TNF-alfa başta olmak üzere diğer sitokinlerin azaldığı (67,68) ve immunsüpresif olan IL-10'unda

azalmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu grupta SSS korteksinde artmış hücresel yanıt ve gliosis saptanmamıştır (69).

Slawomir G ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada *Bakteriodes Fragilis* ile oluşturulan deneysel domuz kolit modellerinde, infekte domuzların kolonlarındaki kas tabakası ve submukozadaki sinir uçlarında SP düzeyinde belirgin artış saptanmıştır (70).

Başka bir çalışmada ise Shahrzad ve arkadaşları *Pseudomonas Aeruginosa* ile infekte kornealarda, infeksiyondan sonra kornea dokusunda SP ve IFN-gama seviyeleri birbirine paralel olarak eş zamanlarda arttığı saptanmıştır. Kontrol grubu olarak SP ve reseptörünün etkileşimi engellenerek SP fonksiyonu bloke edilmiştir. Kontrol grupta IFN-gama seviyelerinin daha düşük, hastalığın daha şiddetli ve daha fazla korneal perforasyonla sonuçlandığı saptanmıştır (71). Benzer bir çalışma ise intestinal salmonella infeksiyonunda NK1R antagonistleri kullanılmıştır. Sonuç olarak daha düşük IFN-gama seviyesi ve daha mortal klinik tablo gözlenmiştir (72). Ayrıca bu iki çalışmada IFN-gamanın kaynağı olarak NK hücreleri olduğu belirlenmiştir (73). Verdrengh M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *S. aureus* enjeksiyonu sonrası oluşturulan deneysel artrit modelinde SP reseptör eksikliği olan farelerle kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Önceki sonuçlarla uyumlu olarak SP eksikliği olan grupta daha az immun yanıt ve daha fazla kıkırdak destrüksiyonu ve daha yüksek mortalite gelişmiştir (74,75,76).

Yukarıdaki bulgular, SP'nin bakterial infeksiyonlara karşı organizmayı koruyucu yönde etki ettiğini göstermektedir. Dolayısıyla SP'deki azalma infeksiyona yatkınlıkla sonuçlanabilir. Bu konuda literatürde yeterince bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca ileri yaş idrar yolu infeksiyonlarında SP'deki olası değişikliklerin yapıldığı bir çalışmaya rastlanmadı.

2.14. Vasoaktif İntestinal Peptid (VIP)

Said ve Mutt tarafından ilk kez 1970 yılında domuz ince barsağından izole edilen Vasoaktif intestinal peptid (VIP) sekretin - glukagon ailesine ait 28 aminoasitli bir peptiddir (8,9). Bu peptid gastrointestinal sistemde endokrin hücreler dışında, insan ve çeşitli hayvanlarda santral ve periferik sinir sisteminde, nöronlarda, pankreas, üriner sistem ve genital sistemde, bağ dokusu, mast hücrelerinde, platelet ve nötrofil gibi hücreler içinde de bulunmaktadır. Çalışmalar VIP'in immunmodulator T hücreler tarafından üretildiğini göstermiştir. VIP'in etkileri, G stimulator protein yolu ile spesifik membran bağlayıcı reseptörle ilişkili adenilat siklaz aracılığı ile olur (77).

VIP 3 reseptör üzerinden etki eder. Bunlar VPAC-1, VPAC-2, ve PAC-1'dir. VPAC1 ve VPAC2 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırken PAC1 reseptörüne düşük afinite ile bağlanır (78).

VPAC-1 reseptörü SSS'de özellikle serebral korteks ve hipokampusta yaygın olarak bulunmaktadır (79). Periferik olarak da karaciğer, akciğer, barsaklar (80) ve T lenfositlerde izole edilmiştir (81). Selektif VPAC1 reseptör agonistleri ve antagonistleri açıklanmıştır. VPAC2 reseptörleri SSS'de talamus, suprakiazmatik nükleus, daha az miktarda da hipokampus, spinal kord ve dorsal kök ganglionlarında bulunmaktadır. Periferde kalp kasında, gastrointestinal ve üreme sisteminde bulunmaktadır (82). PAC-1 reseptörleri en fazla SSS'de (83) ve adrenal medullada tesbit edilmiştir.

Dolaşımdaki VIP'in klasik hormondan ziyade nörotransmitter ve nöromodulator gibi görev yaptığı bilinmektedir.

VIP'nin mast hücrelerinin degranülasyonu ve proliferasyonunu inhibe etme etkisine sahip olduğu bildirilmektedir (66-70). Deneysel hemorajik şok modellerinde VIP uygulamasının mast hücre degranülasyonunu inhibe ettiği ve böbrek dokusunun reperfüzyon hasarından koruduğu gözlemlenmiştir (68,69,70). VIP'in bir antioksidan gibi davranarak kalp, akciğer, böbrek ve retina dokusu ile iskelet kasında iskemi – reperfüzyon hasarını önlediği bildirilmektedir. Çeşitli deneysel modellerde Adult Respiratory Distress Sendrom (ARDS) benzeri akut inflamatuvar akciğer hasarını doza bağımlı olarak önlediği gösterilmiştir. Bu

koruyucu mekanizmanın VIP tarafından inflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarının modülasyonu sağlandığı kabul edilmektedir.

VIP beyinde sirkadien ritmin sağlanmasında, melatonin ve pitüiter hormonların salınmasında rol oynar (83).

Hiperglisemi kemik metabolizması, kardiyak output artışı, analjezi, hipertermi, büyümenin düzenlenmesi, öğrenme ve davranışta nörotrofik etkileri vardır.

Antioksidan, antiinflamatuvar ve mast hücre degranülasyonunu inhibe edici etkilerinin yanısıra VIP'in vasküler ve nonvasküler düz kaslarda gevşemeye neden olduğu (71) ve mide dokusundaki asit salgısının düzenlenmesinden sorumlu gastrin hormonunu inhibe ettiği bildirilmektedir (64). Solunum sistemi ve ürogenital sistemde sekresyonda (83) ve gastrointestinal sistemde hem sekresyon hem de absorpsiyonda rol oynar (72,73). Safra kanallarından sıvı ve bikarbonat sekresyonunda yardımcıdır (74). Kolon, oddi sfinkteri, alt özefagial sfinkteride içeren düz kaslar için güçlü relaksasyon sağlar. Bu nedenle akalazya, hirschsprung gibi alt özefagial kas gevşemesinin yetersiz, barsak dismotilitesinin olduğu hastalıklarda VIP innervasyonundaki defektten kaynaklandığı düşünülmektedir (75). Bazı adenokarsinomların büyümesini artırır (76).

Klinikte VIP ölçümü en çok kronik diareli hastanın değerlendirilmesinde kullanılır. VIP üreten tümöre sahip hasta genellikle yüksek volümlü diare ile presente olur. Bunun aksine düşük volümlü diareli olan hastaların VIP üreten tümöre sahip olma olasılığı oldukça düşüktür (81). VIP irritabl barsak sendromu (İBS) olan bireylerin plazmalarında artmış seviyede saptanmıştır. Klinik bulguları ile beraber değerlendirildiğinde İBS'nin yararlı bir markerı olarak kullanılabilir (82).

VIP'in bronş ve burun mukozada, deride parasempatik nöronlarda bulunması nedeni ile VIP'deki bozukluklar allerjik reaksiyona, bronşlarda hiperreaktiviteye neden olabilir (86).

Kistik fibrozisli hastalarda ter bezlerinde VIP innervasyonu azalmış olarak tesbit edilmiştir (93). Fareler üzerinde Tunçel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada soğuk ile stres ülseri oluşturulan farelerde VIP intraperitoneal olarak verildiğinde histamin, metilhistamin düzeylerinin azaldığı ve mukozal ülserlerin iyileştiği

gözlemlenmiştir. VIP bu etkisini histamin sentezi ve inaktivasyonunu düzenleyerek yaptığı kanatine varılmıştır (94).

VIP'in bu etkilerinin yanında immunmodülatör özelliği de vardır. Hem sinir, hem de immün hücrelerden salınır (84,85). İmmün sistemde Th2 hücreleri tarafından üretilir. Th2 tip immün cevabı başlatır, Th1 tip proinflamatuvar cevabı azaltır. VIP, invitro Th1 sitokinleri IL-2 ve interferon gamma'yı inhibe eder. Makrofaj, mikroglia ve dendritik hücrelerde Th-2 sitokinleri olan IL-4 ve IL-5 sitokinleri indükler. Lenfosit proliferasyonu, mast hücre degranülasyonunu inhibe eder (86). Buna ek olarak antijen sunan hücrelere ko-stimülatör (özellikle CD80 – C86) molekülerin ekspresyonunu azaltır. Böylece spesifik CD4+ T hücrelerine stimülasyonu azalır. İnvivo VIP verilmesi Th2 /Th1 oranını artırır. Böylece VIP proinflamatuvar ve antiinflamatuvar arasındaki dengeyi düzenler. Sonuç olarak VIP hem edinsel hem de doğal immünitede antiinflamatuvar aktiviteye sahiptir (87). VIP taşıyan sinirlerin tahribi bazı otonomik disfonksiyon ile ilgilidir (örn: impotans). VIP injeksiyonu ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir.

Çeşitli çalışmalarla VIP ve infeksiyon arasında çeşitli ilişkiler kurulmuştur. Bunlardan biri Akio N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Listeria Monocytogenes* intravenöz yol ile farelere verilmesinden sonra farelerin karaciğer dokusunda VIP düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (88). Sarker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde *V.cholera* ile oluşturulan barsak infeksiyonundan sonra VIP seviyeleri artmış bulunmuş (89). *V.cholera* tarafından induklenen VIP artışı sıvı sekresyonunun ile giden bu infeksiyonunun fizyopatogenezini açıklamaktadır. Aynı çalışmada *Shigellozis* infeksiyonu esnasında VIP düzeyinde kontrollerle kıyaslandığında artış saptanmamıştır. Bu durum infeksiyon etkenine spesifik olarak nöropeptid artışı olabileceğini düşündürmektedir.

Tedavide VIP ve VIP agonistlerinin kullanımı henüz yayınlanmamıştır. Fakat akut ve kronik inflamasyon, otoimmün hastalıklar, multiple skleroz, parkinson, romatoid artrit tedavisinde rolü olduğu öne sürülmüştür.

Tablo 2.1. Vasoaktif intestinal peptid'in biolojik etkisi.

1. Kardiovasküler Sistemi	3. Endokrin ve metabolizma sistemi
Vasodilatasyon	Metabolizma
Periferal	Lipoliz
Splanik	Glikojenoliz
Koroner	Adrenal bez
Ektrakranial	Adrenal steroid sentezi
Serebral	Böbrek
Pulmoner	Renin sekresyonu
Genital	Pankreas
Kronotropik etki	Pankreatik polipeptid, somatostatin sekresyonu
İnotropik etki	Hipotalamus
2. Sindirim sistemi	Vasopresin, prolaktin, oksitosin salınımı
özefagus	Tiroid
Alt sfinkter relaksasyonu	Hormon sekresyonu
Mide	4. Ürogenital sistem
Antral düz kasların gevşemesi	Düz kas aktivitesinin inhibisyonu
Fundus düz kasların gevşemesi	Prostatik sekresyon
Pilor gevşemesi	5. Respiratuar sistem
İnce bağırsak	Bronkodilatasyon
Sirküler kasların kontraksiyonu	Gland sekresyonunun stimülasyonu
Longitudinal kas kontraksiyonu	6. Santral sinir sistemi
Su ve iyon sekresyonu	Serebral korteks aktivasyonu
Brunner bezlerin sekresyonu	Hipertermi
Kalın bağırsak	Glukoz kullanımını uyarır
Düz kasların gevşemesi	Antidipsonejik etki
Su ve klor sekresyonu	7. İmmün sistem
Safra kesesi	T lenfositlerin inhibisyonu
Düz kasların gevşemesi	Ig G sentezinin stimülasyonu
NaCl ve su absorpsiyonunun engellenmesi	Mast hücrelerinden histamin salınımının inhibisyonu
Karaciğer	
Bilier sekresyon	
Pankreas	
Su ve HCO ₃ sekresyonu	

2.15. Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (Calcitonin Gene Related Peptide-CGRP)

CGRP 37 aminoasitlik bir nöropeptiddir. Yapısal ve kimyasal benzerliğinden dolayı kalsitonin/ amilin/ adrenomedullin ile aynı grupta değerlendirilir. Santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde taşıyıcılarla (örn: SP) (90,91) beraber bulunur. CGRP-1 (CGRP- α) ve CGRP-II (CGRP- β) olmak üzere iki şekilde bulunur. Kalsitonin ile aynı gen tarafından sentezi kontrol

edilir. İnsan CGRP'si medullar tiroid karsinomlu hastaların tiroid dokusundan izole edilmiştir. Kalsitonin mRNA tiroid dokusunda baskın iken CGRP-spesifik mRNA sinir sisteminde baskın olarak gözlenir (92,93). CGRP hem endojen vasoaktif bir maddedir, hem de güçlü immunregulator özellikleri vardır. CGRP lokal ve sistemik infeksiyonlarda ve sepsisin patogeneğinde kritik rol oynar. Sensorial peptiderjik sinirlerde başta olmak üzere kan damarları, kalp, böbrek, gastrointestinal sistem ve lenfoid organ gibi pek çok dokuda bulunur. CGRP, myelinsiz C liflerinde ve perivasküler sinir sonlanmalarında bulunur. Kan akımını düzenler. Ayrıca en önemli potent bir vazodilatördür ve hipotansif ajandır (94). Endotoksik şok esnasında sensorial duyu sinirlerden salınır. Bazı inflamatuvar mediatörler örn; bradikinin ve prostaglandin E1 gibi bunların verilmesinden sonra kanda seviyelerinin arttığı bilinmektedir. Bu mediatörler sensorial sinirleri tetikleyerek CGRP'nin lokal salınımına sebep olabilir.

CGRP uzamış etkisi ile potent bir vazodilatördür. Değişik doku ve organlarda vazodilatör etkisini göstermekle birlikte en belirgin etkisini serebral sirkulasyonda göstermektedir. Koroner kan akımını düzenler (95). Pozitif inotropik ve kronotropik, hipotansiyon etkileri vardır (96,97,98). Migren patogeneğinde vazodilatör etki ile rol oynadığı ifade edilmiştir. SP ile birlikte allerjik reaksiyonda uzun süren ödeme neden olurlar. Aeroallerjenler ve kronik sigara içimi CGRP düzeyini artırır (99,100).

Kalsitonin gen ilişkili peptidin etkileri, reseptör antagonistleri CGRP8–37 ve BIBN 4096BS tarafından antagonize edilmektedir.

Kalsitonin gen ilişkili peptit afferent nöral yollarda SP ile beraber lokalize olmuştur (101). Buradaki fonksiyonu SP düzeyini azaltan peptidaz enzimi ile kompetatif inhibisyona girmektir. Periferik sinir sisteminde CGRP ve SP'nin artması hiperaljezi ya da allodini ile ilişkilidir. Kalsitonin gen ilişkili peptit aracılı hiperaljezi, CGRP reseptör antagonistleri ile durdurulabilmektedir. İntradermal kapsaisin enjeksiyonu sonrası gelişen allodini ve hiperaljezi, inflamasyon bölgesine antagonisti olan CGRP8–37 verilmesi sonrası gerilemiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda CGRP'nin kapsaisin enjeksiyonu ile oluşan santral sensitizasyonda rol oynadığı düşünülmektedir.

CGRP bazı immunsupresif aktivitelere aracılık eder. CGRP T hücreleri, eosinofil, granülosit ve dendritik hücreleri içeren immün hücrelerin migrasyonunu ve adezyonunu düzenler. CGRP ile dendritik hücrelerin stimülasyonu MHCII ve B7 proteini azaltır. CGRP IL-10 üretimini artırarak ve bu yolla bu hücrelerin antijen sunma kapasitesini azaltır. Üstelik invitro deneyler göstermiştir ki CGRP Th1 ve splenositlerden tarafından IFN-gama üretimini zayıflatır. CGRP'nin verilmesi kontakt hipersensitivite ve gecikmiş tip cevabı inhibe eder. Sepsis esnasında monosit fonksiyonları önemli ölçüde tahrip olmuştur. Bir kaç çalışma göstermiştir ki sitokinlerin (özellikle de TNF, IL-1, IL-6 gibi) monosit tarafından üretimi ve MHC II üretimi kontrol grubu ile kıyaslandığında sepsisli hastalarda azalmıştır. Üstelik sitokin üretimindeki ve MHC II'deki defekt lethal sepsisli hastalarda daha iyi tanımlanmıştır. Bu hastalarda azalmış sitokin üretimi sepsisin erken döneminde saptanmıştır. CGRP direkt olarak mononükleer fagositozu, bu hücrelerin antijen sunum kapasitesini ve inflamatuvar sitokin kapasitesini azaltır. CGRP mitojenlere T lenfosit cevabını inhibe eder ve makrofaj sekresyonunu etkisiz hale getirir. Hidrojen peroksit oluşumunu ve makrofajların antijen sunumunu inhibe eder. CGRP'nin bu immunolojik aktivitelerinin temeli, sepsisin erken fazlarında CGRP'nin artışı ile koreledir (102-110).

Sandra B. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postoperatif sepsisli hastalarda sepsisin özellikle erken döneminde daha fazla olmak üzere tüm fazlarında sistemik olarak CGRP artışı saptanmıştır. Bu çalışmada sepsisin seyrinde monosit fonksiyonları ve IL-1 IL-6 IL-12 ve TNF-alfa seviyeleri azalmıştır. Bu azalmadan CGRP sorumlu tutulmuştur (111). Sepsisin prognozunu belirleyen bu markerlerin değişikliği ile serum CGRP seviyeleri özellikle de sepsisin erken dönemde bu sonuçlar ile koreledir. CGRP'nin bu antiinflamatuvar etkisi Rachel N. ve arkadaşları tarafından da araştırılmıştır. LPS (lipopolisakkarit) ile farelerde peritonit tablosu oluşturulmuş ve CGRP verilmesi ile inflamasyon değerlendirilmiş. İntraperitoneal CGRP sonrası nötrofil kemotaksisi, IL-6, TNF-alfa düzeyi azalmıştır. Bu sonuçlar CGRP'nin koruyucu etkilerinin kanıtıdır (112).

Yukarıdaki çalışmalarla tutarlı olarak endotoksin verilmiş ratlarda peritonitli farelerde CGRP seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Annette M ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada Borna virus ile ratların beyni infekte edilmiştir. İnfekte nöronlarda CGRP düzeyi artışı saptanmıştır (113), *M. pulmonis* ile üst solunum yolu infeksiyonu oluşturulmuş deneysel modellerde nasal mukozada CGRP seviyelerinde artış bulunmuştur (114). CGRP akut inflamatuvar cevabın genişlemesinde negatif feedback mekanizmanın bir parçasıdır. Üstelik septik şoklu hastalarda CGRP düzeylerinin APACHE skoru (sepsiste mortaliteyi belirleyen belirteçlerin toplamı ile bulunur) ile korele olduğu saptanmıştır (115). Bu sonuçlar CGRP infeksiyon patogenezinde önemli rol aldığı gibi prognozu da belirlemede belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

CGRP potent bir vasodilatör madde olduğu için sepsisli hastalarda görülen vasküler rezistansta düşme, hipotansiyondan ve kardiovasküler şoktan sorumludur (116,117). Bu çalışmada hemodinamik değişiklikler ile CGRP seviyeleri uyumludur.

Sepsis'teki rolünü inceleyen çalışmalar bulunmasına rağmen, CGRP'nin lokal bakteriyel infeksiyonlarda nasıl değiştiğine dair insanlarda ve idrar yolu infeksiyonlarında yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesine dahiliye, endokrin, infeksiyon hastalıkları, nefroloji polikliniği ve acil servise başvurmuş veya idrar yolu infeksiyonu nedeni ile infeksiyon hastalıkları tarafından yatırılmış ve ya başka kliniklerde yatmakta olan ve diğer polikliniklere başvurmuş, 50 yaş üzeri idrar yolu infeksiyonu saptanmış kişiler çalışmaya alındı. Çalışma grubunu özellikleri 50 yaş üstü, idrar yolu infeksiyonu semptomu olan ve idrar kültüründe 10^5 koloni/ml ve daha fazla üremesi olan kişilerdi. Sık idrar yolu infeksiyonu öyküsü olan, bilinen ürogenital anomalisi olan, onkolojik veya hematolojik malignitesi olan, proteinürisi, astım ve alerjisi olan, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar sonuçları etkileyebileceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya idrar yolu infeksiyonu saptanan 67 hasta alındı. Bu hastalar hipertansiyonu ve diabeti olanlar şekilde gruplandırıldı. Hastaları seçerken sonuçları etkileyebileceği nedeni ile diabet ve hipertansiyon tanı süresi 3 yıldan fazla olanlar kontrolsüz hipertansiyonu ve kontrolsüz diabeti olanlar çalışmaya alınmadı. DM hastaları insülin kullanmıyordu ve HbA1c düzeyleri 8 ve daha düşüktü. Tansiyon düzeyleri Evre 1'di (sistolik 140-160 mmHg, diastolik 90-100 mmHg). Bu hastaların uygun antibiyotik başlamadan önce orta idrar örnekleri alındı. Hastalar kültür sonucuna göre uygun antibiyotik ile tedavisi takip eden doktoru tarafından başlandı. Tedavisini tamamlayan, semptomları gerileyen, kontrol idrar kültürü steril gelen 15 hastanın idrarı tekrar alındı. Çalışmanın diğer grubu olarak idrar yolu infeksiyonu semptomları olan (dizüri, poliüri, pollaküri..) tam idrar tahlilinde piyüri saptanan fakat idrar kültürü steril gelen 18 hasta alındı. Kontrol grubu olarak 37 hasta alındı. Bu hastalar alt veya üst üriner infeksiyon semptomu olmayan, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan çeşitli nedenlerle hastaneye gelen hasta yakını, personel ve çevre kişilerden orta idrar örneği alındı.

Etik Kurul izni Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Etik Kurulu'ndan alındı. Hasta bilgileri Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

Tablo 3.1. İdrar yolu infeksiyonu saptanmış hasta.

İSİM	YAS	CİNS	TİT	ETKEN M.O	SEMPATOM	HT	DM
M. A.	56	K	101 lökosit	E.coli	yok	yok	Yok
F. Z.	69	K	silme lökosit	E.coli	var	yok	Yok
C.T.	58	K	24 lökosit	Klebsiella	yok	yok	Var
İ.K.	67	E	normal	E.coli	yok	yok	Yok
E.U.	83	K	5 lökosit	Ent. faecalis	var	var	Yok
Ş.A.	75	K	227 lökosit	E.coli	yok	var	Yok
S.Y	60	E	2782 lökosit	E.coli	var	yok	Yok
R.B	85	E	273 lökosit	E.coli	var	yok	Var
E.E	80	K	18lökosit	E.coli	var	yok	var
G.A.	85	E	275lökosit	Candida	var	yok	Var
E.K	67	K	silme lökosit	E.coli	var	yok	Yok
F.E	73	K	Bol lökosit	E.coli	var	var	Yok
E.S.	55	K	10llökosit	E.Coli	var	var	Var
N.S	68	K	7lökosit	E.Coli	yok	yok	Var
F.D.	55	K	6-7 lökosit	P.mirabilis	var	yok	Yok
Z.E.	51	E	bol lökosit	Klebsiella	yok	yok	Yok
A.N.	89	E	bol lökosit	E.coli	yok	yok	Yok
K.Ö.	50	E	180 lökosit	Cit. kaseri	var	yok	Yok
B.Ç.	77	E	86 lökosit	Cit. kaseri	var	yok	Yok
S.A.	75	K	5 lökosit	E.coli	yok	yok	yok
H.D.	90	K	2-3 lökosit	Candida	yok	var	Yok
C.K.	51	K	5 lökosit	E.coli	var	var	Yok
N.Ü.	55	E	100 lökosit	Klebsiella	yok	yok	Yok
H.A.	53	K	123 lökosit	Klebsiella	var	yok	Yok
A.H.	56	K	56 lökosit	E.coli	yok	yok	Yok
A.D.	55	K	58 lökosit	E.coli	yok	yok	Yok
V.G.	52	K	16 lökosit	Klebsiella	var	var	var
S.C.	56	K	57lökosit	Ecoli	yok	yok	Yok
E.Ö.	52	K	30 lökosit	Ecoli	yok	var	Yok
F.B.	57	K	61 lökosit	Klebsiella	var	var	Var
O.Ö.	53	K	64 lökosit	E.coli	yok	var	Yok
F.K.	50	K	75 lökosit	E.coli	var	yok	Yok
N.Y.	51	K	38lökosit	E.coli	yok	var	Yok
Ş.K.	50	K	25lökosit	E.coli	yok	yok	Yok

Tablo 3.1. (Devam) İdrar yolu infeksiyonu saptanmış hasta.

S.A.	56	K	Bol lökosit bol bakteri	E.coli	var	var	Var
M.Ö.	52	E	64 lökosit	E.coli	yok	yok	Yok
K.M.	50	K	64 lökosit	E.coli	yok	var	Yok
S.K.	50	K	Bol lökosit	E.coli	var	var	Var
N.A.	55	K	50 lökosit	E.coli	yok	yok	yok
L.Ö.	58	K	43 lökosit	E.coli	yok	var	Yok
N.T.	53	K	58 lökosit	E.coli	yok	yok	Yok
Ç.T.	55	K	83 lökosit	E.coli	yok	yok	Yok
H.E.	56	K	Bol lökosit	E.coli	yok	yok	Yok
U.Y.	78	K	37 lökosit	Str. agalacita	var	yok	Yok
H.Ü.	69	K	236 lökosit	E.coli	var	var	Var
Ö.K.	70	K	89 lökosit	E.coli	var	var	Var
H.U.	72	K	125 lökosit	E.coli	var	var	Var
Y.Ö.	50	K	2 lökosit	E.coli	yok	yok	Yok
E.Ş.	50	K	25 lökosit	E.coli	var	var	Yok
K.B.	60	K	8 lökosit	E.coli	yok	var	Var
Ş.Y.	62	K	21 lökosit	Ent. species	yok	var	var
D.E.	62	K	9 lökosit	Str. agalacita	var	yok	Var
D.Ç.	80	E	58 lökosit	E.coli	yok	var	yok
F.K.	60	K	95 lökosit	E.coli	yok	var	Var
H.G.	65	K	8 lökosit	Str. agalacita	yok	var	yok
B.U.	67	K	26 lökosit	C. crusei	yok	var	var
S.M.	65	K	15 lökosit	C. crusei	yok	var	var
B.M.	60	E	678 lökosit	E.coli	var	yok	yok
S.U.	61	K	Bol lökosit	Ent. cloace	var	yok	var
H.A.E.	63	K	104 lökosit	E.coli	yok	yok	var
M.D.	60	K	85 lökosit	E.coli	yok	yok	var
C.S.	60	K	429 lökosit	Ent. species	var	yok	var
E.O.	80	K	normal	Ent. species	var	var	yok
M.K.	75	K	25 lökosit	E.coli	var	var	yok
M.A.	64	K	16 lökosit	Ent. species	var	yok	var
A.Ç.	64	K	33 lökosit	E.coli	yok	var	Var
Z.A.	60	K	25 lökosit	E.coli	yok	var	Var

Tablo 3.2. Steril piyüri saptanan grup.

İSİM	YAS	CİNS	TİT	ETKEN M.O	SEMPATOM	HT	DM
A.A	50	K	11 lökosit	steril	var	var	var
D.O	50	K	40 lökosit	steril	var	yok	var
A.T	52	K	10 lökosit	steril	var	yok	yok
G.Ö	53	K	165 lökosit	steril	var	var	yok
S.E	53	K	20 lökosit	steril	var	yok	yok
M.S	57	E	29 lökosit	steril	var	var	yok
D.A	60	K	25 lökosit	steril	var	yok	yok
P.Y.	63	K	37 lökosit	steril	var	yok	yok
M.B	64	K	3 lökosit	steril	var	var	var
C.A	66	K	37 lökosit	steril	var	var	yok
Z.S	67	K	28 lökosit	steril	var	yok	var
G.Ü	67	K	275 lökosit	steril	var	yok	yok
Ü.Ş	67	E	12 lökosit	steril	var	var	var
A.A	69	K	11 lökosit	steril	var	var	var
H.B	76	E	8 lökosit	steril	var	var	yok
A.S	80	E	15 lökosit	steril	var	yok	yok
H.M	80	K	44 lökosit	steril	var	var	yok
S.S	82	K	701 lökosit	steril	var	yok	yok

Tablo 3.3. Kontrol grubu.

İSİM	YAS	CINS	TİT	KULTUR	SEMPATOM	HT	DM
H.G.	50	E	normal	steril	yok	yok	yok
E.B.	50	E	normal	steril	yok	yok	yok
N.K.	50	E	normal	steril	yok	yok	yok
Y.G.	50	K	normal	steril	yok	yok	yok
Z.T.	50	K	normal	steril	yok	yok	yok
E.D.	50	K	normal	steril	yok	yok	yok
S.V.	50	E	normal	steril	yok	yok	yok
E.Ç.	50	K	normal	steril	yok	yok	yok
B.Y.	50	E	normal	steril	yok	yok	yok
S.K.	50	K	normal	steril	yok	yok	yok
O.A.	50	E	normal	steril	yok	yok	yok
G.K.	50	K	normal	steril	yok	yok	yok
A.K.	51	E	normal	steril	yok	yok	yok
F.Ç.	51	K	normal	steril	yok	yok	yok
C.G.	52	E	normal	steril	yok	yok	yok
H.Ö.	52	E	normal	steril	yok	yok	yok
G.K.	52	K	normal	steril	yok	yok	yok
G.K	52	K	normal	steril	yok	yok	yok
H.A.	53	E	normal	steril	yok	yok	yok
A.K.	53	K	normal	steril	yok	yok	yok
E.A.	54	E	normal	steril	yok	yok	yok
P.G.	54	K	normal	steril	yok	yok	yok
C.K.	55	K	normal	steril	yok	yok	yok
K.A.	55	K	normal	steril	yok	yok	yok
A.Ö.	55	K	normal	steril	yok	yok	yok
M.T.	55	K	normal	steril	yok	yok	yok
K.Ş.	56	K	normal	steril	yok	yok	yok
İ.U.	56	K	normal	steril	yok	yok	yok
İ. İ.	56	E	normal	steril	yok	yok	yok
M.E.	57	K	normal	steril	yok	yok	yok
Ş.C.	57	E	normal	steril	yok	yok	yok
F.U.	57	K	normal	steril	yok	yok	yok
H.Ö.	58	E	normal	steril	yok	yok	yok
H.S.	62	E	normal	steril	yok	yok	yok
H.A.	64	K	normal	steril	yok	yok	yok
U.S.	68	K	normal	steril	yok	yok	yok
A.A.	70	K	normal	steril	yok	yok	yok
S.S.	72	K	normal	steril	yok	var	yok

3.2. Örneklerin Alınması, Saklanması ve Ölçümlerin Yapılması

Yukarıda anlatıldığı gibi idrar yolu enfeksiyonu saptanan hastaların ve kontrol grubunun orta idrar örnekleri alındı. Alınan örnekler laboratuara götürüldü ve -80°C 'de dondurucuya alındı.

Elde edilen örneklerden öncelikle değişik miktarlarda alınıp ELISA ile VIP, CGRP ve SP standardize edildi. SP ölçümleri doğrudan yapılabilirken VIP ve CGRP ölçümleri için örneklerin konsantre edilemesi gerekti. SP ELISA Kiti Cayman Chem alındı (Kat no: 1800-364-9897). VIP ELISA kiti Bachen-penninsula firmasından (LLC Kat no: 823513) ve CGRP ELISA kiti Phoenix firmasından (Katno: 601068) elde edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler INSTAT Windows programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygun olan parametrik değerler için paired ya da un-paired t-testi kullanıldı. Grup içi varyasyonlar gruplar arasında farklılık gösterdiğinde ise Welch t-testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değerler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastalar İle Kontrol Grubu Arasında VIP, CGRP, SP Düzeyi Değişiklikleri

Nöropeptitler immün sistemi regüle etmektedir ve yapılan çalışmalarda enfeksiyona verilen cevabı da etkileyebilecekleri gösterilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonu özellikle ileri yaşlarda sık rastlanan ve yaşam kalitesini düşüren önemli sorunlardan biridir. Nöropeptitlerin özellikle SP'nin bakteriyel enfeksiyona karşı koruyucu etkisi deneysel modellerde gösterilmiştir. Yine deneysel çalışmalar yaşa bağlı olarak nöropeptit içeren nöronların mesanede azaldığını göstermektedir (118). Dolayısıyla nöropeptitlerin düzeyindeki değişiklikler enfeksiyon patogenezinde rol oynayabilir. Bu olasılığı test etmek için 67 hastadan (yaş aralığı 50-90) ve 37 kontrol bireyden (yaş aralığı 50-72) alınan spot idrarlarında SP, VIP, CGRP düzeylerine bakıldı. Şekil 4.1'de görüldüğü gibi CGRP düzeyi hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışılan nöropeptitler nöron sonlanmalarında bulunduğu gibi nöron dışı hücrelerde de bulunabilir. Lökositlerde bu peptitlerin varlığı gösterilmiştir (75). Dolayısıyla CGRP'deki bu artış mesane dokusundaki CGRP içeren sinir sonlanmalarındaki artışa bağlı olabileceği gibi idrarda bulunan ve CGRP salgılayan lökositlerden de kaynaklanıyor olabilir. Bu olasılığı değerlendirebilmek için hasta grubu idrardaki lökosit miktarında göre tekrar gruplandırılıp analiz edildi. Hastalar lökosit sayısına göre 4 ayrı gruba bölündü:

Grup 1. 3000- 2782 lökosit

Grup 2. 500-100 lökosit

Grup 3. 95-15 lökosit

Grup 4. 15- 0 lökosit

Bu gruplardaki değerler Tablo 4.1'de verilmiştir. İlk grup dışında diğer gruplardaki değerler birbirine yakın olduğu için istatistiksel karşılaştırma 1. gruba diğer gruplar arasında yapılmıştır. VIP ve CGRP değerleri sadece idrar mm³'ünde 2782 ve üzeri lökosit bulunan grupta mm³'de 500 ve daha az bulunanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Diğer taraftan Tablo 4.1'de görüldüğü gibi grup 2 ile grup 3 ve 4 arasında ve grup 3 ile grup 4 arasında nöropeptit düzeyi

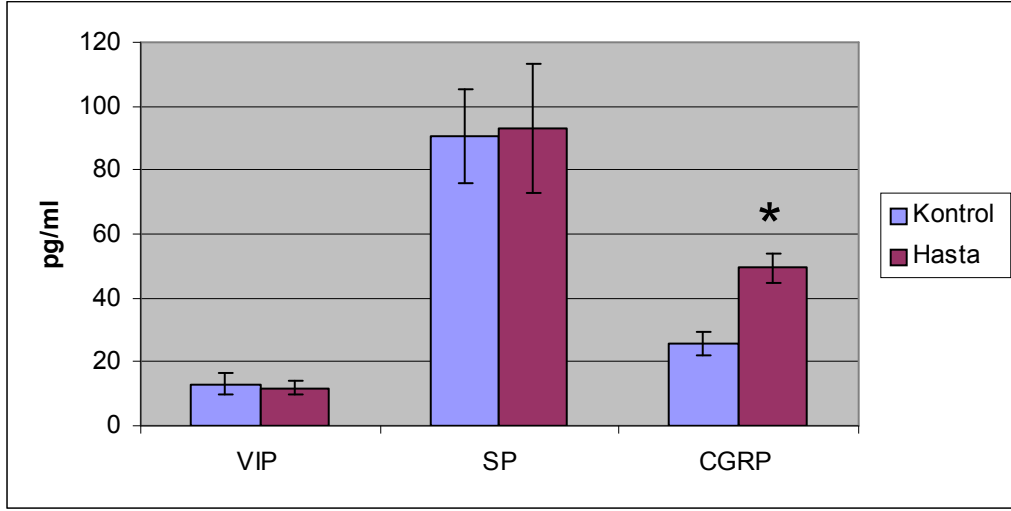
açısından anlamlı bir fark bulunmadı. SP düzeyinin bütün gruplarda benzer düzeyde olduğu gözlemlendi. Dolayısıyla lökositlerden kaynaklanan CGRP ve VIP sadece grup 1’de sonucu etkileyecek düzeyde olmuştur. Hastaların önemli bir kısmında lökosit sayısı 500 ve altı olarak bulunmuştur. İdrardaki lökosit sayısı minimal olan gruptaki (grup 4 <15) lökosit sayısının 500-100 arasında olan grupla karşılaştırıldığında benzer olması çalıştığımız hasta popülasyonunda lökosit kaynaklı peptitlerin sonucu etkilemediğini düşündürmektedir. Sonuç olarak hastalarda CGRP düzeyinde gözlenen artışın nöronal kaynaklı olması daha güçlü bir ihtimaldir.

Tablo 4.1. İdrar nöropeptit düzeylerinin idrardaki lökosit miktarına göre değişimi.

LÖKOSİT SAYISI	VIP (Ortalama ±SH)	SP (Ortalama ±SH)	CGRP (Ortalama ±SH)
3000- 2782 lökosit	34,94422 ± 18,35*	62,469 ± 17,9061	61,916 ± 22,68*
500-100 lökosit	9,840631 ± 3,494	56,18067 ± 17, 42	32, 02889 ± 16,27
95-15 lökosit	9,32397 ± 1,74	97,18593 ± 26,53	43,009 ± 12,68
15- 0 lökosit	8,744897 ± 1,787	127,5454 ± 31,64	65,41044 ± 20,51

- p<0,05 Mann Whitney Test kullanılmıştır.
- SH: Standart Hata

İdrar nöropeptit düzeylerinin idrardaki lökosit miktarına göre değişimi. Hastalar lökosit sayısına göre 4 ayrı gruba bölündü. Sadece idrarında mm³’ünde 2782 ve üzeri lökosit bulunan grupta mm³’de 500 ve daha az bulunanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu.



VIP: Vasoaktif intestinal peptid, SP: Substans P, CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid

Şekil 4.1. Hastalar ile kontrol grubu arasında VIP CGRP SP düzeyi değişiklikleri.

*Unpaired t testi with Welch düzeltmeli kullanılmıştır. Hastalar ile kontrol grubu arasında CGRP düzeyleri hasta grubunda artmıştır.

İdrar yolu infeksiyonu geçirmekte olan ve tedavi almamış hastaların (n=67) spot idrarlarındaki SP, CGRP, VIP düzeyi sağlıklı gönüllü bireylerdeki (n=37) peptitlerin idrar düzeyleri ile karşılaştırıldı. Düzeyler, metod kısmında anlatıldığı gibi ELISA yöntemi ile belirlendi. Grup içindeki standart deviasyon gruplar arasında farklılık gösterdiği için Welch düzeltmeli t-testi kullanılmıştır.

İstatistiksel olarak anlamlıdır (P= 0,0069).

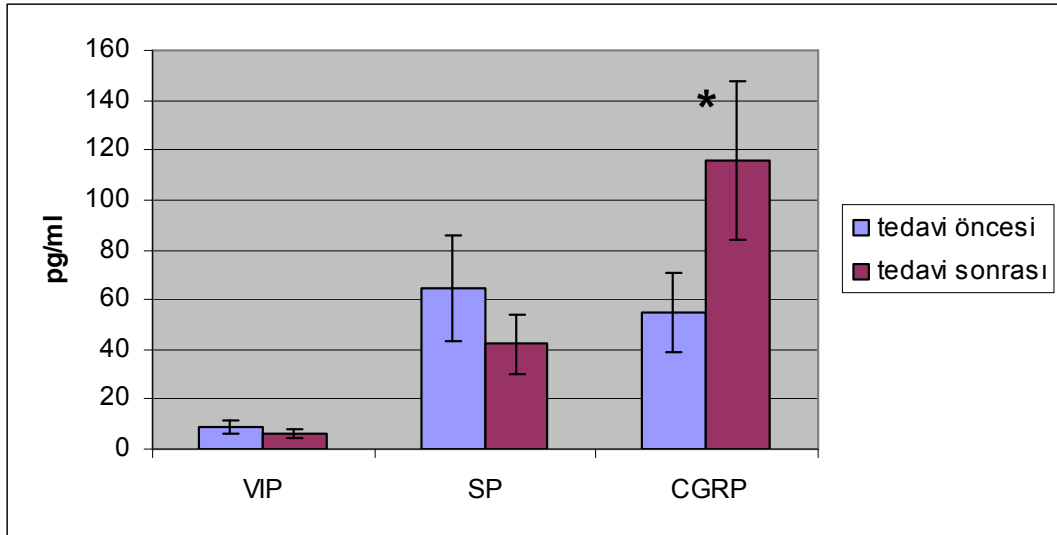
4.2. Tedavinin VIP, CGRP ve SP Düzeyleri Üzerine Etkileri

Çalışmamıza yaş aralığı 50-90 olan 67 hasta alındı. Bu hastalardan 15'inin uygun antibiyotik ile (kültürde üreyen etken mikroorganizmanın duyarlı olduğu antibiyotik ile) tedavi sonrası tekrar idrarda SP, CGRP ve VIP düzeyi incelendi. Hastalardan 7'i seftriakson ile 5'si siprofloksasin ile geriye kalan 3 kişi ampisilin sulbaktam, levofloksasin ya da ertapenem ile tedavi edilmiştir. Hastaların ilk örnekleri tedaviye başlamadan önce kontrol idrarları ise tedavi başladıktan 25-30 gün sonra alındı. Bu hastaların semptomları tamamen kaybolmuştu ve kontrol idrar kültür ve tam idrar tetkiki normaldi. Şekil 4.2'de görüldüğü gibi tedavi

sonrasında sadece CGRP düzeyinde anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi. VIP ve SP düzeyleri tedavi öncesinde de sonrasında da benzer düzeydeydi.

Ayrıca kullanılan antibiyotiğin tipine göre nöropeptit düzeylerinde bir değişiklik olup, olmadığı seftriakson ve siprofloksasin alan gruplar da değerlendirildi. Yukarıda da anlatıldığı gibi hastaların büyük çoğunluğu bu iki antibiyotikten biri ile tedavi edilmişti. Şekil 4.3’de görüldüğü gibi, CGRP de her iki grupta da tedavi sonrasında artış gözlemlendi. Bu da elde edilen etkinin antibiyotikten bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

İlginç olarak hem SP, hem de VIP düzeylerin seftriakson alan grupta tedavi öncesine göre belirgin düşüş gösterdi ve bu azalış SP düzeyinde anlamlı bulundu ($p < 0,05$ Unpaired t testi with Welch correction).



VIP: Vasoaktif intestinal peptid, SP: Substans P, CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid

Şekil 4.2. Tedavi öncesi ve sonrası VIP CGRP SP düzeyindeki değişiklikler.

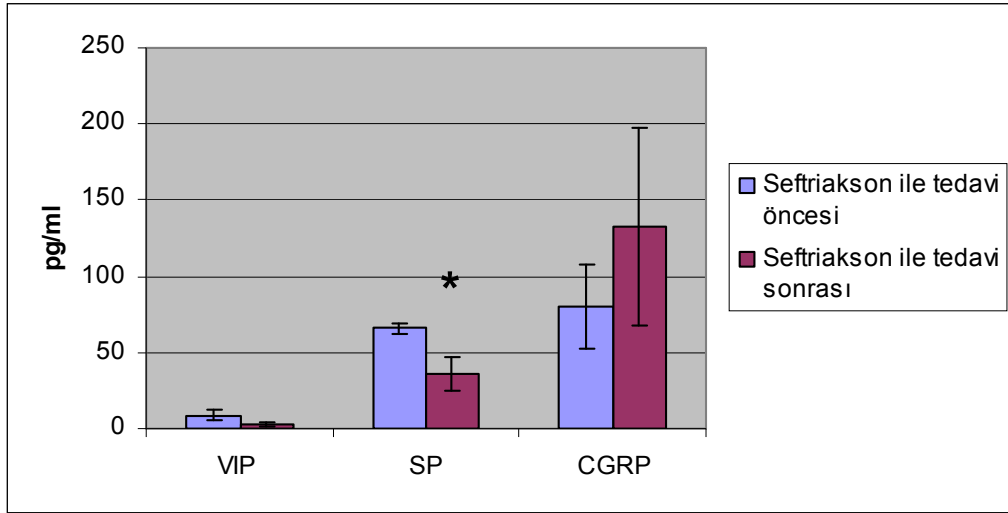
Çalışmaya alınan 15 hastanın uygun antibiyotik ile tedaviden sonra alınan tekrar idrarda SP, CGRP ve VIP düzeyi incelendi. Hastaların ilk örnekleri tedaviye başlamadan önce kontrol idrarları ise tedavi başladıktan 25-30 gün sonra alındı. Düzeyler, metod kısmında anlatıldığı gibi ELISA yöntemi ile belirlendi.

Tedavi sonrası hastaların idrar CGRP düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştır $p = 0,0499$

4.3. Kullanılan Antibiyotiğe Göre VIP, CGRP, SP Düzeyindeki Değişiklikler

Çalışmaya alınan 15 hastanın uygun antibiotik ile tedaviden sonra alınan tekrar idrarda SP CGRP ve VIP düzeyi incelendi. Bu 15 hastanın 5'i siprofloksasin, 7'si seftriakson ile 3 tanesi diğer ampicilin – sulbaktam, ertapenem ve levofloksasin ile tedavi edildi. Diğer antibiotiklerin kullanım sayısı az olduğundan karşılaştırmayı seftriakson ve siprofloksasin ile yaptık. Bu analize göre seftriakson ile tedavi sonrası anlamlı olarak SP düzeyleri azalmış bulduk (* t testi kullanılmıştır, $p<0,05$). Bu sonuca göre sefalosporin türevi olan seftriaksononun SP içeren sinir lifleri ile yolu ile tedavi edici olduğunu düşündürmektedir. Başka bir sefalosporin olan sefaklor ile yapılan çalışmalarda sefaklorun kapsasin içeren sinir lifleri aracılığı ile gastrik boşalmayı geciktirdiği saptanmıştır (119).

VIP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi sonrası, öncesine göre belirgin azalma saptanmıştır. Tedavi sonrası CGRP düzeyleri anlamlı olarak artmıştır (t testi kullanılmıştır, $p<0,05$).



VIP: Vasoaktif intestinal peptid, SP: Substans P, CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid

Şekil 4.3. Kullanılan antibiyotiğe göre VIP, CGRP, SP düzeyindeki değişiklikler.

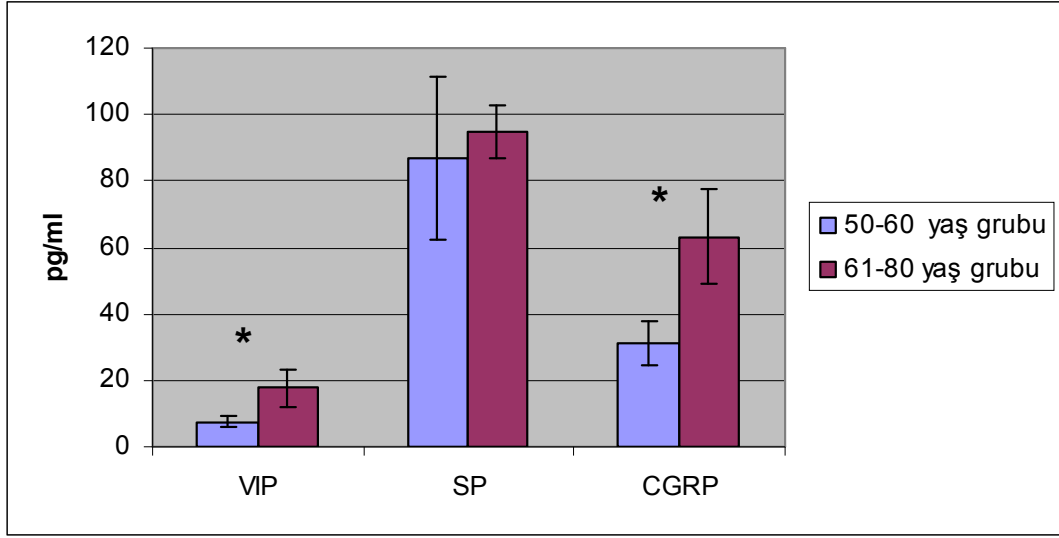
Çalışmaya alınan 15 hastanın uygun antibiyotik ile tedaviden sonra alınan tekrar idrarda SP CGRP ve VIP düzeyi incelendi. Bu 15 hastanın 5'i siprofloksasin, 7'si seftriakson ile 3 tanesi diğer [ampisilin – sulbaktam (1), ertapenem (1) ve levofloksasin (1)] ile tedavi edildi. Diğer antibiyotiklerin kullanım sayısı az olduğundan karşılaştırmayı seftriakson ve siprofloksasin ile yaptık. Bu analize göre seftriakson ile tedavi sonrası anlamlı olarak SP düzeyleri azalmış bulduk (* t testi kullanılmıştır, $p<0,05$).

VIP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi sonrası, öncesine göre belirgin azalma saptanmıştır.

4.4. Yaş Gruplarına Göre İYE Saptanmış Hastaların VIP, CGRP, SP Düzeyindeki Değişiklikler

Çalışmaya yaş aralığı 50 ile 90 arasında değişen hastalar alındı. Bu hastaların 37 tanesinin yaş aralığı 50 ile 60 arası iken, 30 hastanın yaş aralığı 61 ile 90 arasındaydı. Duyusal sinirlerin yoğunluğu ve içerdikleri nöropeptit miktarının bazı dokularda yaşa göre değiştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Literatürde yaşa bağlı nöropeptitlerin düzeyinin üriner sistemde değişip değişmediğini gösteren çalışma bulunamamıştır. Dolayısıyla elimizdeki hasta popülasyonunu kullanarak bu olasılık bu çalışmada değerlendirilmiştir. Şekil 4.4'de görüldüğü gibi hastaları yaşlarına göre iki gruba bölündü ve idrar nöropeptid düzeyleri karşılaştırıldı. İlginç olarak yaşları 61- 90 arasında olan grupta diğer gruba göre CGRP ve VIP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Kontrol grubunda 50-60 yaş arası denek sayısı 32 iken, 61-72 yaş arası ek hastalığı olmayan denek sayısı sınırlı düzeydeydi ($n=5$). Dolayısıyla istatistiksel karşılaştırma yapılması mümkün olmadı.



VIP: Vasoaktif intestinal peptid, SP: Substans P, CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid

Şekil 4.4. Yaş gruplarına göre İYE saptanmış hastaların VIP, CGRP, SP düzeylerinin karşılaştırılması.

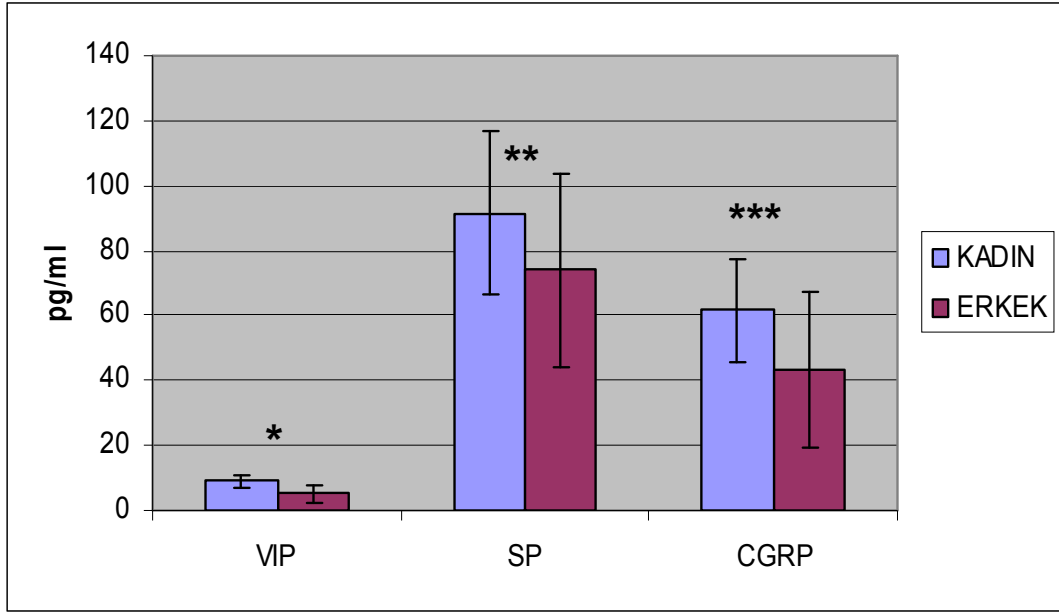
Hastalar 50-60 yaş arası ve 61-90 yaş arası olarak iki gruba bölündüler. İki gruptaki idrar SP, CGRP ve VIP düzey karşılaştırılması görülmektedir. Hem VIP hem de CGRP düzeyleri ileri yaş grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu (* $p < 0,05$ t-testi).

4.5. Hastaların Cinsiyete Göre SP CGRP VIP Düzeyi Değişiklikleri

Çalışmaya 55 kadın hasta 12 erkek hasta alındı. Toplumda da benzer şekilde kadın hastalarda idrar yolu infeksiyonu bizim çalışmamızda da olduğu gibi erkeklere göre daha fazla görülmektedir.

Cinsiyete bağlı olarak inflamatuvar ve otoimmün hastalık sıklığında değişiklikler iyi bilinmektedir ve bu tip hastalıklar kadınlarda daha sık görülmektedir. Duyusal sinirlerden salınan bu nöropeptidlerdeki artışın bu hastalıkların etyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Çalışmada hastaların cinsiyeti ile nöropeptit düzeyinin farklılık gösterip göstermediği değerlendirildi. Şekil 4.5'te görüldüğü gibi kadın ve erkekler kendi aralarında karşılaştırıldığında kadınlarda SP, CGRP ve VIP düzeylerinin erkeklere göre yüksek olduğu gözlemlendi.

Kontrol grubunda da cinsiyetin peptit düzeylerini etkileyip etkilemediği karşılaştırıldı. Tablo 4.2’de görüldüğü gibi kadın hastalarda CGRP ve SP düzeyinin erkek hastalara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Fakat nöropeptit düzeyinin grup içinde çok fazla değişkenlik göstermesi ve kontrol grubunun sayısının sınırlı olmasından dolayı anlamlı düzeyde sonuç elde edilemedi. Sayının artırılması gerekmektedir.



VIP: Vasoaktif intestinal peptid, SP: Substans P, CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid

Şekil 4.5. Hastaların cinsiyete göre SP, CGRP, VIP düzeyi değişiklikleri

Çalışmaya 55 kadın 12 erkek hasta alındı. Her iki gruptaki idrar SP, CGRP ve VIP düzey karşılaştırılması görülmektedir. Kadınlarda SP, CGRP, VIP erkeklere göre daha yüksek bulundu. Düzeyler, metod kısmında anlatıldığı gibi ELİSA yöntemi ile belirlendi.

*Mann Whitney Test ($P= 0,02$), ** Unpaired t testi kullanılmıştır ($P= 0,0192$), ***Unpaired t testi with Welch correction ($P= 0,0301$).

Kontrol grubuna toplam 37 hasta alındı. Bunun 22 tanesi kadın 15 tanesi erkekti. Her iki grup arasında SP ve CGRP düzeyleri hasta grubunda olduğu gibi kadınlarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum kontrol grubunun sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Daha fazla hasta sayısı ile anlamlı sonuçlar elde edilebilirdi.

Tablo 4.2. Kontrol grubunda cinsiyete göre SP CGRP VIP düzeyi değişiklikleri.

VIP (Ortalama $\pm$ SH)		SP (Ortalama $\pm$ SH)		CGRP (Ortalama $\pm$ SH)	
KADIN (n=22)	ERKEK (n=15)	KADIN (n=22)	ERKEK (n=15)	KADIN (n=22)	ERKEK (n=15)
11,127 $\pm$ 4,057	12,369 $\pm$ 2,280	125,87 $\pm$ 43,975	72,259 $\pm$ 17,542	31,828 $\pm$ 8,710	22,194 $\pm$ 1,99

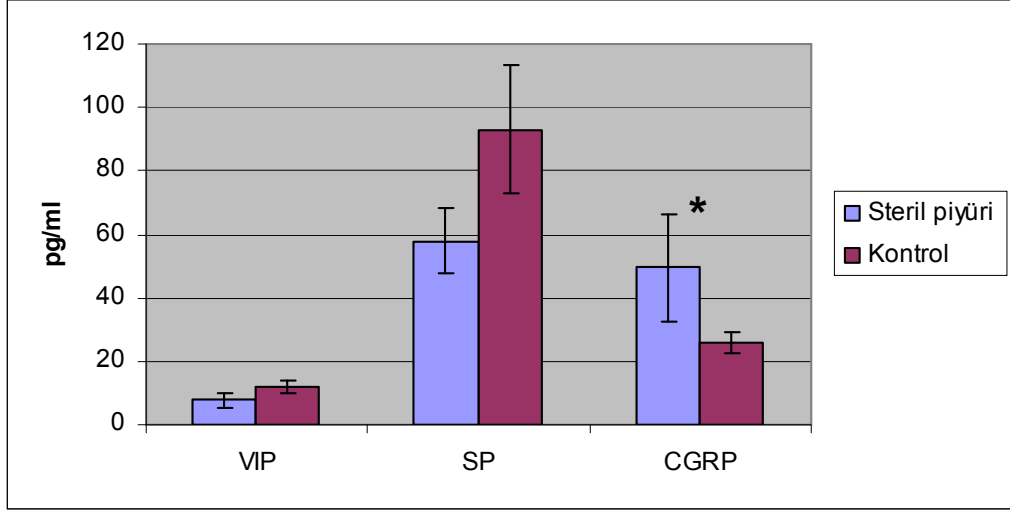
- SH= Standart hata
- n=hasta sayısı

4.6. Steril Piyüri ve Kontrol Grubu Arasındaki VIP SP CGRP Düzeyinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan bir grup hasta da şikayetlerin olmasına rağmen kültürde üreme saptanmadı. Çalıştığımız nöropeptitleri içeren kapsaisine duyarlı duyuşal sinirlerdeki aktivite değişikliklerinin sık idrara çıkmak ve urgency gibi semptomlardan sorumlu olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (120). Böyle bir durumun bizim çalışma grubumuzda da olup olmadığına anlamak amacıyla çalışmaya alınan ve idrar yolu infeksiyonu semptomları olan tam idrar tetkikinde piyüri saptanan fakat idrar kültüründe mikroorganizma üretilmeyen (steril piyüri n= 18) saptanan hastalar ile kontrol grubu (n= 37) karşılaştırıldı. Steril piyüri saptanan hastaların kontrol grubuna göre CGRP daha yüksektir. SP ve VIP’de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı.

CGRP’deki bu artış idrarda bulunan lökositlerden salınıyor olabileceğini düşünmüştük. Çünkü daha önceki çalışmalarda CGRP lökositlerden salındığı gösterilmiştir (75), fakat bizim çalışmamıza göre idrarda lökosit sayısı 500 ve daha fazla olan grupla idrarda 500 ve daha aşağıda olan lökosit sayısı ile CGRP

düzeyleri anlamlı olarak fark saptanmadı. Bu nedenle steril piyüri grubunda artmış bulunan CGRP lökosit kaynaklı olmayacağını düşünüyoruz.



VIP: Vasoaktif intestinal peptid, SP: Substans P, CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid

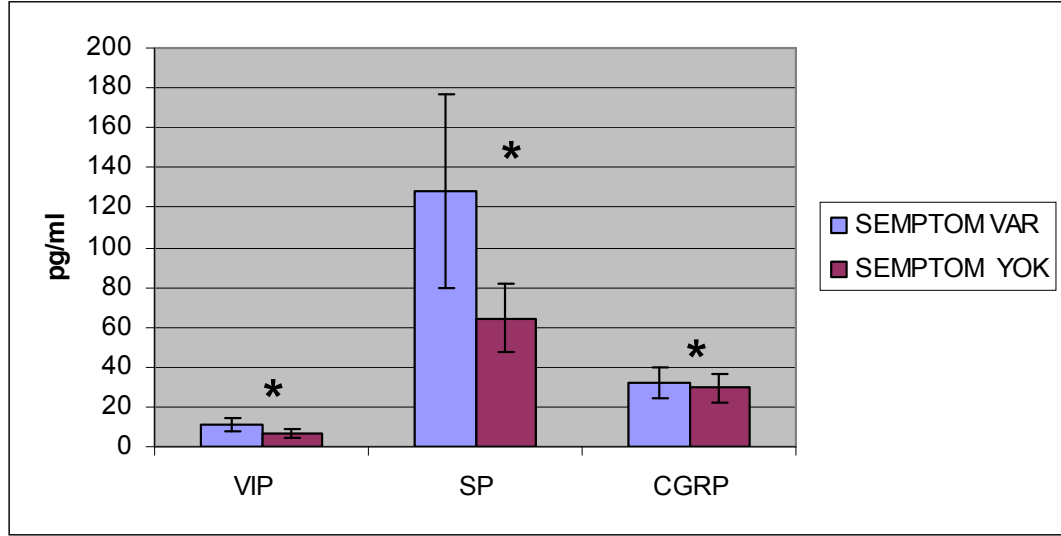
Şekil 4.6. Steril piyüri ve kontrol grubu arasındaki VIP SP CGRP düzeyinin karşılaştırılması.

Çalışmada idrar yolu infeksiyonu semptomları olan tam idrar tetkikinde piyüri saptanan fakat idrar kültüründe mikroorganizma üretilmeyen (steril piyüri n= 18) hastalar ile kontrol grubunu (n=37) karşılaştırıldı. İdrarında lökosit saptanan hastalarda, kontrol grubuna göre CGRP daha yüksek bulundu. *Unpaired t testi kullanılmıştır (P= 0,0318).

4.7. İdrar Yolu İnfeksiyonu Saptanmış Hastaların, Semptomları Olanların veya Olmayanların VIP SP CGRP Düzeyinin Karşılaştırılması

İdrar yolu infeksiyonun değerlendirilmesinde de ilk yapılacak tanımlamalardan biri üriner sistem alt ve üst üriner sistem tutulumunun belirlenmesidir. Tutulan bölgeye göre semptomlar farklılık gösterir. Üst üriner sistem tutulumunda üşüme titreme ile gelen yüksek ateş, yan ağrısı, bulantı, kusma semptomları olurken alt üriner sistem tutulumunda dizüri, idrar yaparken yanma, suprapubik hassasiyet, sık idrara çıkma görülür. Çalışmaya alınan hastaların idrar yolu infeksiyonlarını semptomları sorgulandı. Hastaların 29'unun

alt ve üst üriner semptomları vardı. Üst üriner sistem semptomu olan hasta sayısı 2 olduğu için ayrı grup yapılmadı. Bu hastaların bir kısmında kültürde üreme olmasına rağmen semptom yoktu. Yukarıda da bahsedildiği gibi semptomların varlığı kapsaisine duyarlı duyuşal sinirlerin hiperaktivitesine bağılı olabilir. Benzer şekilde semptomların olmaması duyuşal sinirlerdeki inaktivasyon ile korele olabilir. Çalışmadaki hasta populasyonunu kullanarak bu olasılık değerlendirildi. Tüm hastalar semptomu olan ve olmayan olarak ikiye ayrıldı. Asemptomatik olan başka tetkikler esnasında kültürde anlamlı üreme saptanan hastalar semptomsuz gruba alındı. şekil 4.7’de görüldüğü gibi semptomu olanlarda SP, CGRP ve VIP düzeyleri semptomu olmayanlara göre artmış bulundu.



VIP: Vasoaktif intestinal peptid, SP: Substans P, CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid.

şekil 4.7. İdrar yolu infeksiyonu saptanmış hastaların, semptomları olanların veya olmayanların VIP SP CGRP düzeyinin karşılaştırılması.

Çalışmaya alınan hastaların 29’unun semptomu dizüri, idrar yaparken yanma, suprapubik hassasiyet, sık idrara çıkma vardı. Asemptomatik olan başka tetkikler esnasında kültürde anlamlı üreme saptanan hastalar semptomsuz gruba alındı. VIP, SP, CGRP düzeyleri semptomu olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak da anlamlı olarak artmıştır.

* $p < 0,05$, Unpaired t testi with Welch correction kullanılmıştır.

Hastaların hikayesinde DM ve HT varlığına göre VIP, CGRP, SP düzeyi değişiklikleri

Çalışmaya alınan 67 hastanın 26'sının DM'i 30'unun HT'u vardı. Duyusal nöropati özellikle ileri düzeyde DM olan hastalarda tanımlanmıştır ve hipertansiyonun etyolojisinde de rol aldığı ile ilgili bilgiler bulunmaktadır. Çalışmaya alınan hastaların bir grubunda DM ve HT en az 3 yıldır vardı. Tüm hastalar oral antidiabetik ve antihipertansif kullanıyordu. İnsülin kullanan hasta çalışmada yoktu. Hastaların DM ve HT'u tedavi ile kontrol altında idi. Hastalar bu özelliklere göre değerlendirildiğinde SP, VIP CGRP düzeylerinde bu hastalıkları olmayanlara göre herhangi bir farklılık saptanmadı.

Tablo 4.3. Hastaların hikayesinde DM ve HT varlığına göre VIP, CGRP, SP düzeyi değişiklikleri.

VIP (Ortalama ±SH)		SP (Ortalama ±SH)		CGRP(Ortalama ±SH)	
HT (n=30)	DM (n=26)	HT (n=30)	DM (n=26)	HT (n=30)	DM (n=26)
12,12368± 2,1	13,44508±2,55	95,05331±24,8	96,51456±30,2	51,06678±13,7	57,77577±14,2

- SH = Standart Hata
- n = kişi sayısı

5. TARTIŞMA

Üriner sistem infeksiyonları toplumda yada hastanede kazanılmış infeksiyonlar içerisinde ilk sıralarda yer almakta ve nazokomiyal infeksiyonların yaklaşık %40-60'ından sorumlu tutulmaktadır. Yaşlılıkta immün sistem değişiklikleri, doku ve organ değişiklikleri, eşlik eden ko-morbid hastalıklar nedeni ile üriner sistem infeksiyonu artmış sıklıkta görülmektedir. İleri yaştaki hastalarda infeksiyonun klasik semptomları ile presente olmaması nedeni ile tanı ve tedavi de olabilecek gecikmelere bağlı mortalite görülmektedir. Bu nedenle bu popülasyonda idrar yolu infeksiyonunun nedenleri iyi bilinmeli, tanı ve tedavide gecikilmemelidir.

İleri yaşlarda dokularda meydana gelen hangi değişikliklerin infeksiyona yatkınlığı arttırdığı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar lokal immün sistemdeki değişikliklerin infeksiyon patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Yeni çalışmalar sinir sisteminin immün sistemin regülasyonda önemli olduğunu düşündürmektedir. Örneğin kapsaisine duyarlı duyuşal sinirlerden salınan nöropeptitler lokal kan akımını, immün sistemi ve yara iyileşmesini kontrol etmektedir (4). Duyuşal sinirlerde yaşa bağlı dejenerasyon insanlarda henüz ayrıntılı çalışılmamıştır. Deney hayvanlarında yapılan sınırlı sayıdaki çalışma nöropeptit içeren duyuşal sinirlerde azalma olduğunu göstermektedir (118). İleri yaşta idrar yolu infeksiyonu geçiren hastalarda duyuşal sinirlerde meydana gelebilecek olası dejenerasyonun hastalıkla ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmada bu olasılığı test etmek için ileri yaştaki hastaların idrarlarında duyuşal sinir sonlanmalarında bulunan SP, VIP ve CGRP düzeyindeki olası değişiklikler araştırıldı.

Yaş aralığı 50-90 olan ve idrar yolu infeksiyonu geçiren hastaların idrarlarında beklenenin tersine CGRP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Fakat SP ve VIP düzeyinde değişikliğe rastanmadı. Çalışılan nöropeptitler nöron sonlanmalarında bulunduğu gibi nöron dışı hücrelerde de bulunabilir. Lökositlerde bu peptitlerin varlığı gösterilmiştir (53). Dolayısıyla CGRP'deki bu artışın lökositlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığını anlamak için idrar lökosit düzeyi ile peptit düzeyi arasında bir korelasyon olup

olmadığı da araştırıldı. VIP ve CGRP değerleri sadece idrar mm³'ünde 2782 ve üzeri lökosit bulunan grupta mm³'de 500 ve daha az bulunanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Fakat idrada 500-100 arasında lökosit bulunanlarla 15'ten daha az lökosit bulunan hastalar arasında peptit düzeyinde anlamlı fark bulunamadı. Çalışmadaki hastaların çoğunda idrar lökosit düzeyi mm³'de 500'den azdı. Bu sonuçlar CGRP düzeyindeki artışın immün hücrelerden kaynaklanmadığını göstermektedir.

CGRP'deki bu artış lokal enfeksiyona ve inflamasyona reaktif gelişmiş olabilir. Yapılan çalışmalar CGRP'nin akut inflamatar cevabın genişlemesinde negatif feedback mekanizmanın bir parçası olduğunu, infeksiyonlarda arttığını ve üstelik koruyucu bir rol oynadığını göstermiştir. CGRP bu etkisini antiinflamatuvar etki göstererek özellikle de monosit fonksiyonları ve IL-1, IL-6, IL-12 ve TNF-alfa seviyeleri azaltarak yapmaktadır. Sandra B ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postoperatif sepsisli hastalarda CGRP artışı saptanmıştır (111). Rachel N ve arkadaşlarının yaptığı farelerde peritonit tablosunda CGRP benzer şekilde artmıştır (112). Değişik çalışmalarda da sepsis gibi ciddi infeksiyonlarda CGRP düzeyleri artmış bulunmuş ve hastalığın şiddeti ile artışın korele olduğu gözlenmiştir (102-110). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar bu sonuçlar ile koreledir.

Tedavinin ya da iyileşmenin nöropeptit düzeyini etkileyip etkilemediğini araştırmak amacı ile çalışmaya alınan 67 hastanın 15'inin tedavi sonrası kontrol idrar örneklerinde SP, VIP, CGRP düzeylerine bakıldı. Tedavi sonrası SP, VIP düzeyinde herhangi bir değişiklik saptanmaz iken, ilginç olarak CGRP düzeyleri yüksek saptandı. Bu durum iyileşme döneminde anti-inflamatuvar bir mekanizmanın göstergesi olabilir ve yukardaki bilgilerle uyumlu olduğunu düşünüyoruz.

Kullanılan antibiyotiklerin peptitler üzerinde bir etkisi olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların 7'si seftriakson ile tedavi edilmişti. Ve bu hastaların tedavi sonrası SP düzeyleri tedavi öncesi düzeylerine göre istatistiksel olarak da anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi. Literatür araştırması yapıldığında bir sefalosporin olan sefaklorun kapsaisine duyarlı duyuşal sinirleri aktive ettiğı ve bu yolla gastrik motiliteyi arttırdığı bulunmuştur (119). Bizim gözlemlediğimiz seftriaksona bağı SP'deki azalış duyuşal sinirlerin aktivasyonuna bağı SP'nin

sinir uçlarından salınıp düzeyinin zamanla azalmasına bağlı olabilir. Bu sonuçlar ayrıca sefalosporin grubu antibiyotiklerin SP içeren duyuşal sinir lifleri yolu ile tedavi edici olduğunu düşünmektedir.

Duyuşal sinirlerin yoğunluğu ve içerdikleri nöropeptit miktarının bazı dokularda yaşa göre değiştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (118). Duyuşal sinirlerde yaşa bağlı dejenerasyon insanlarda henüz ayrıntılı çalışılmamıştır. Literatürde yaşa bağlı nöropeptitlerin düzeyinin üriner sistemde değişip değişmediğini gösteren çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda hastaları iki gruba 50-60 ve 61-90 olmak üzere iki gruba ayırarak bu gruplardaki nöropeptit düzeyini karşılaştırdık. İdrar yolu enfeksiyonu saptanmış hastalardan 61-90 yaş arasındaki grupta CGRP ve VIP yüksek bulundu. Bu sonucu aynı yaş grubu kontrol grubu ile karşılaştırmak bizim kriterlerimize uyan kontrol sayısı yetersizliğinden (n=5) dolayı mümkün olmadı.

Cinsiyete bağlı olarak inflamatuvar ve otoimmun hastalık sıklığında değişiklikler iyi bilinmektedir ve bu tip hastalıklar kadınlarda daha sık görülmektedir. Duyuşal sinirlerden salınan bu nöropeptidlerdeki artışın bu hastalıkların etyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Dolayısı ile kadınlarda peptid düzeylerinin daha fazla olması beklenmektedir. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar bu verilerle uyumludur. Kadın ve erkekler kendi aralarında karşılaştırıldığında kadınlarda SP, VIP ve CGRP düzeyi erkeklere göre daha yüksektir.

Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar içinde acil idrara çıkma, dizüri, bel ağrısı, idrar yaparken yanma vb. semptomu olanlarda semptomu olmayan hastalara göre daha yüksek SP ve CGRP düzeyleri saptanmıştır. Nöropeptitlerin semptomların oluşmasında önemli olabileceğini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Örneğin CGRP ve SP güçlü vasodilatör etki göstermekte, ödeme, ekstrasvazyona (57) ve inflamasyona bağlı ağrıya neden olabilmektedirler. SP'nin ağrı durumunda periferik sinirlerden salınımının arttığı gösterilmiştir. Hiperaljezi CGRP antagonistleri ile durdurulmuştur. Bu da CGRP'nin de inflamasyona bağlı ağrıda rol oynadığını göstermektedir.

SP'nin mesane kasının istemsiz kasılmasına neden olduğu da daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. İnterstitiyel sistit (İS) enfeksiyöz ajanlardan bağımsız

olarak, nedeni bilinmeyen mast hücre aktivasyonu ve steril inflamasyonla seyreden bir mesane hastalığıdır. İS kadınlarda daha çok görülen ve idrara sık çıkma, suprapubik / pelvik ağrı gibi klinik semptomları olan bir hastalıktır. Ülseratif tip olmayan İS'li hastaların biyopsilerinde değişik oranlarda mesane inflamasyonu vardır (121). İS'li hastaların biyopsilerinde mukoza hasarı (122) ve aktive olmuş mast hücrelerinin sayısında artış (123) gösterilmiştir. İS'li hastalarda mast hücrelerinin sinir sonlanmalarının komşuluğunda (124) yerleştiği, bazılarının SP pozitif olduğu (125) ve nörokinin (NK) reseptör ekspresyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir. Invivo hayvan çalışmaları kemirgenlerde akut stresin mast hücre aktivasyonunu arttırdığı ve NK1 reseptör antagonistinin (126,127) gerek insan çalışmaları, gerekse de deneysel çalışmalarda mesanede sinir lifleri ile mast hücre ilişkisi ortaya konulmuş (128-133), İS gibi inflamatuvar hastalıkların stres şartlarında sinir liflerinin aktivasyonu üzerinden mast hücrelerini aktive ettiği ve böylece mesane semptomlarının da kötüleştiği düşünülmektedir. SP antagonistleri verilerek bu semptomlar azaltılmıştır. SP artışı bu mekanizmalarla sistit semptomlarından sorumlu olabilir. Semptomatik tedavide ileride SP ve antagonistlerinin kullanımı gündeme gelebilir.

DM'de kapsaisine duyarlı duyuşal nöronların yapısal ve fonksiyonel işlevlerinin bozulduğu ve bu durumun nöropati gelişiminde, yara iyileşmesinde gecikme de rol oynadığı gösterilmiştir SP, CGRP ve VIP vasodilatör etkileri ile lokal kan akımının regülasyonunda önemli rol oynamaktadır.(133) Yapılan çalışmalarda periferik nöropati, otonom disfonksiyon, retinopati gibi diabet komplikasyonlarında bu nöropeptidlerin azaldığı saptanmıştır. HT'nun patogeneğinde de başta CGRP olmak üzere diğer kapsaisine duyarlı nöropeptidlerin düzeyinde azalmanın rol oynadığı gösterilmiştir. (97,116)

Bizim çalışmamızda hem HT, hem DM olan grupta nöropeptid düzeyleri anlamlı bir farklılık bulmadık. Seçilmiş hastalarda DM ve HT tanıları 3 yıldan fazla değildi. İnsülin kullanan ve HbA1c düzeyleri 8 ve daha fazla olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tansiyon düzeyleri Evre 1'di (sistolik 140-160 mmHg , diastolik 90-100mmHg). İlerlemiş hastalığa sahip olmamaları nedeni ile bu peptidlerde anlamlı artma ya da azalma saptanmamış olabilir.

Sonuç olarak çalışmada ileri yaş idrar yolu infeksiyonlarında özellikle semptomu olan hastalarda SP ve CGRP'nin yükseldiği bulunmuştur. Bu sonuçlar semptomların giderilmesinde SP ve CGRP antagonistlerinin etkili olabileceğini gündeme getirmiştir. Elde ettiğimiz preliminar sonuçlar CGRP'nin hastalık patogenezinde ve iyileşme sürecinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bulgularımız Sefalosporinlerin duyuşal sinirleri aktive ederek de anti-mikrobiyal etki gösterdiğini düşündürmektedir. Son olarak elde ettiğimiz sonuçlar daha fazla sayıda hastada ve değişik yaş gruplarında çalışmanın yapılmasının önemli bulgular verebilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada idrar yolu infeksiyonu saptanmış hastaların idrar örneklerinde nöropeptid düzeyini incelendi. İnfeksiyon saptanmış hastalarda kontrol grubuna göre CGRP düzeyinin anlamlı derece daha yüksek olduğu bulundu. Steril piyüri saptanmış grupta da CGRP benzer şekilde daha yüksekti. Kadın hastalarda ve semptomatik hastalarda SP, VIP, CGRP düzeyinin erkeklere ve asemptomatik bireylere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Hastalar 50-60 ve 61-90 yaş aralığına bölündüğünde, 61-90 yaş aralığında olan bireylerde VIP ve CGRP düzeyinin daha yüksek olduğu bulundu.

7. ÖZET

Toplumda idrar yolu infeksiyonu çok sık görülen özelliklede yaşlı popülasyonda ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanan, tanınması ve tedavisi çok önemli olan bir hastalıktır. Duysal sinirlerden salınan VIP, CGRP ve SP'nin inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklarda arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu peptidlerin artışı inflamasyonu tetiklediği gibi organizmayı patojenlere karşı koruyabilmektedir. Çeşitli çalışmalarda bu nöropeptidlerin duysal sinirlerde yaş başta olmak üzere çeşitli faktörlerle (örn: DM) azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada amacımız 50 yaş üstü idrar yolu infeksiyonu saptanmış hastaların idrarlarında bu peptidlerin düzeylerinin nasıl değiştiğini saptamaktır.

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniklerine başvuran veya klinikte yatmakta olan idrar yolu infeksiyonu saptanmış 50-90 yaş arası olan 67 hasta alındı. Kontrol grubu olarakta yine 50 yaş üstü, ek hastalığı olmayan aktif yakınması ve herhangi bir idrar yolu infeksiyon semptomu olmayan 37 sağlıklı gönüllü birey alındı. Tüm hastalar, cinsiyetlerine, semptomların olup olmamasına, yaş aralıklarına göre (50-60 yaş ve 61-90 yaş olarak) sınıflandırıldı. İyileşme gösteren hastaların 15 tanesinde, tedavi sonrası idrar örneğini alınarak, nöropeptit düzeyleri belirlendi ve ilk sonuçlarla karşılaştırıldı.

Hasta grubunda CGRP düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı artış bulundu ($P=0,0069$). Benzer bulgular literatürde ciddi sistemik infeksiyonu olan hastalarda bildirilmiştir. Diğer peptidlerde anlamlı azalma ve artma saptanmadı. Ayrıca steril piyüri olarak sınıflandırdığımız grupta da CGRP düzeyi benzer şekilde yüksek bulundu ($P=0,00318$). Bu hastaların 15'i kültürde üreyen etken mikroorganizmaya duyarlı antibiyotik ile tedavi edildikten sonra yeniden idrar örnekleri incelendi. Seftriakson ile tedavi edilen grupta tedavi sonrası SP düzeyleri anlamlı olarak düşüş gösterdi ($P=0,0125$). Bu durum, literatürdeki bilgilerde göz önüne alındığında Seftriaksonun duysal sinirleri aktive ederek SP'nin salınımını ve atılımını arttırmasına bağlı olabilir. Ayrıca hastaları cinsiyetlerine göre sınıflandırdığımızda kadınlarda bu 3 peptid daha fazla bulundu. Hastaları idrar yolu infeksiyonları semptomu olanlar ve olmayanlar

olarak sınıflandırdığımızda semptomu olan tüm hastaların olmayanlara göre daha yüksek SP, CGRP ve VIP düzeyleri saptandı. ($P=0,0069$).

Sonuç olarak literatür incelendiğinde bu çalışma idrar yolu infeksiyonu saptanmış hastaların idrar örneklerinde nöropeptid düzeyini çalışan ilk çalışmadır. Bulgularımız infeksiyonla ve inflamasyonla CGRP'nin arttığı yönünde olduğu için bu peptidin patogeneizde rol alabileceğini ve semptomatik hastalarda artmış olan bu nöropeptidlerin antagonistlerinin semptomatik tedavide kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Sefalosporin grubu antibiyotiklerin anti-bakteriyel özelliklerine ek olarak duyuşal sinirlerin aktivasyonuna neden olabileceğine ilişkin kanıtlar bulunması ilginç bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: İdrar yolu infeksiyonları, Substans P, Vasoaktif intestinal peptid, Kalsitonin gen ilişkili peptid.

8. ABSTRACT

CHANGES IN URINE SUBSTANS P, VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE AND CALCITONIN-GENE-RELATED PEPTIDE LEVELS IN FIFTY-YEARS OLD OR OLDER PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTION

Urinary tract infection is a commonly encountered disease leading to serious mortality and morbidity particularly in the elderly population. Hence early diagnosis and treatment is curicial. It was shown that; VIP, CGRP and SP, which are released from the sensory nerves, increased in inflammatory and infectious diseases. Increased peptide levels not only increases the local inflammatory response but also protect the organism against the pathogens.

67 patients between the ages of 50 and 90 years old, with the diagnosis of urinary tract infection from the outpatient or inpatient clinics of the Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital, were included in the study. 37 healthy persons over 50 years-old age without any active complaint or any urinary tract infection symptoms were also included as the control group. Additionally, patients with the urinary tract infection symptoms (disurie, urgency) but without any microorganism cultivated in the urine cultures, were included in the study. All the patients were classified with respect to their sex, age (50-60 years old and 61-90 years of old age groups), presence of symptoms, presence of HT and DM history. Urine neuropeptide levels were determined in 15 improving patients after treatment, and they were compared with the previous results.

There was a statistically significant increase in the CGRP levels of patient group with respect to the control group. Similar findings were previously reported in patients with severe systemic infection. VIP and SP levels were not significantly different between groups. CGRP levels were also increased in patients with sterile pyuria. Urinary samples were reexamined after appropriate antibiotic treatment in 15 patients. After-treatment SP levels showed a statistically significant decrease in the ceftriaxone treated group. This fact, considering the information in the literature, may be due to stimulation of sensory nerve endings

by Ceftriaxone which depletes SP. SP, CGRP and VIP levels were consistently higher in female patients compared to male patients

In conclusion, this study examined the urine neuropeptide levels of patients with urinary tract infection for the first time. Because we found that CGRP levels were increased in infection, it became a current issue that this peptide might have a role in pathogenesis. Furthermore increased levels of VIP, CGRP, SP observed in symptomatic patients suggest that symptoms of urinary tract infections may be treated with peptide antagonists. Further studies however required. Interestingly, in this study, it has been observed that cephalosporin group antibiotics may lead to sensory nerve activation in addition to their antibacterial properties.

Key words: Urinary tract infections, substance P, vasoactive intestinal peptide, calcitonin gene related peptide.

9. KAYNAKLAR

1. Fatma Ulutan, Yaşlılıkta infeksiyonu kolaylaştıran faktörler ve yaşlılıkta sık görülen infeksiyonların özellikleri. *Klinik Dergisi* 2004; 17(3): 139 -41.
2. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections adult. *N Engl J Med* 1993; 329: 1328-34.
3. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP. Aprospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468-74.
4. Szolcsányi J. Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides* 2004; 38(6): 377-84.
5. Ursavas A. Upregulating substance P levels to treat obstructive sleep apnea. *Expert Opin Ther Targets* 2008 May;12(5):583-8
6. Marriott I, Bost KL. Substance P receptor mediated macrophage responses. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001;493:247-54.
7. Hegde A, Tamizhselvi R, Manikandan J, Melendez AJ, Moochhala SM. Substance P in polymicrobial sepsis, molecular fingerprint of lung injury in preprotachykinin A-/- mice. *Mol Med* 2010; 16(5-6): 188-98.
8. Koon HW, Pothoulakis C. Immunomodulatory properties of substance P: the gastrointestinal system as a model. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088: 23-40.
9. Said SI. Vasoactive Intestinal peptide. *Journal of Endocrinol Invest* 1986; 9: 191-200.
10. Said SI. Vasoactive Intestinal peptide Airway Smooth Muscle, Peptide Receptors, Ion Channels and Signal Transduction ed by Roseburn and MA. Giembyez, Birkhuser Verlag, Basel *Pulm. Pharmacol Ther* 2002; 15(2): 121-7
11. Tuncel N, Tuncel M, Boul -Enein HY. 'Effects of vasoactive intestinal peptide on stress-induced mucosal ulcers and modulation of methylation of histamine in gastric tissue of the rats'. *Farmaco* 2003; 58: 449 -54.
12. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative Processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982; 298: 240-4.
13. Brain SD, Willams TJ, Tippins JR Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985; 313: 54-6
14. Gibbins IL, Furness JB, Costa M, Macintyre I, Hillyard CJ, Girgis S. Colocalization of calcitonin gene related peptide like immunoreactivity with substance P in cutaneous, vascular and visceral sensory neurons of guinea-pig. *Neurosci Lett* 1985; 57: 125-30.
15. Beer S, Weighardt H, Emmanuilidis K. Systemic neuropeptide levels as predictive indicators for lethal outcome in patients with postoperative sepsis.
16. Dey AB Chaudhury D. Infection in the elderly. *Indian J Med Res* 1997;106: 273-85.

17. Rhyn RL, Roche RJ. Infection in the elderly. In Brilman JC, Quenze RW eds. *Infectious Disease in Emergency Medicine*. 2nd ed Philadelphia: Lippincott Raven 1998; 291-316.
18. Sen P, Middleton JR, Perez G, Gombert ME, Lee JD, Louria DB. Host defense abnormalities and infections in older persons. *Highlights from Infections in Medicine* 1996; 11(2): 17-22.
19. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; 875-905.
20. Norris DL, Young JD. Urinary tract infections: diagnosis and management in the emergency department. *Emerg Med Clin N Am* 2008; 26: 413.
21. Mamıkoğlu L, İnan D. İdrar yolu infeksiyonları. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde*. Üçüncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 1487-99.
22. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 273-80.
23. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Urinary tract infections caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 896-8.
24. Nicole 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: 643-54.
25. Akata F. Üriner sistem infeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanımı. *Klinik Derg* 2001; 14(3): 114-23.
26. Tanyel E, Taşdelen NF, Tülek N, Leblebicioğlu H. Yaşlı hastalardaki üriner sistem infeksiyonlarının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2006; 20(2): 87-91.
27. Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infections; diagnosis and prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 44-8.
28. Hoepelman AIM, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 35-43.
29. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections; an update. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(1): 1-7.
30. Stapleton A. Novel mechanism of P-fimbriated *Escherichia coli* virulence in pyelonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3458-60.
31. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4(1): 80-128.

32. Arthur M, Johson CE, Rubin RH, Arbeit RD, Campanelli C, Kim C, et al. Molecular epidemiology of adhesin and hemolysin virulence factors among uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1989; 57(2): 303-13.
33. Yıldız A. Tam idrar tahlilinin infeksiyon hastalıklarının tanı ve izlemine katkısı. *Aknem Derg* 2005; 19(Ek 2): 85-6.
34. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new antiinfective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis* 1992; 15(1): 216.
35. 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: 745–58.
36. Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Stamm WE, Moram GJ. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1150-8.
37. Nicole 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: 643–54.
38. Sobel K, Kaye D. Urinary tract infections. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2000: 773-805.
39. Reese RE, Betts RF. Urinary antiseptics. In: Reese RE, Betts RF, Gummustop B (eds) *Handbook of Antibiotics* 3rd ed. Philadelphia Lippincott Williams Wilkins 2000: 564 - 73.
40. Downton JH, Andrews K, Puxty JAH. Silent pyrexia in the elderly. *Age Ageing* 1987; 16: 41-4.
41. Rhyn RL, Roche RJ. Infection in the elderly. In Brilman JC, Quenze RW eds. *Infectious Disease in Emergency Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven 1998: 291-316.
42. Crossley KB, Peterson PK. Infections in the elderly. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice in Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone 2000; 3164-9.
43. Baldassarre SJ, Kaye D. Special problems of urinary tract infection in the elderly. *Med Clin North Am* 1991; 75(2): 375-91.
44. Page NM. Hemokinins and endokinins. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 1652–63.
45. Severini C, Importa G, Falconieri-Erspamer G, Salvadori S, Erspamer V. The tachykinin peptide family. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 285–322.

46. Stout SC, Owens MJ, Nemeroff BC. Neurokinin 1 receptor antagonists as potential antidepressants. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 877–906.
47. Regoli D, Boudon A, Fauchere JL. Receptors and antagonists for substance P and related peptides. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 551–99.
48. Zhang Y, Lu L, Furlonger C, Wu GE, Paige CJ. Hemokinin is a hematopoietic-specific tachykinin that regulates B lymphopoiesis. *Nature Immunology* 2000; 1(5): 392–7.
49. Lundgren JD, Shelhamer JH. Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 399.
50. Astalji M, Meini S, Treggiara S. Characterization of the NK-2 receptor which mediates the motor response to tachykinins in human isolated bronchi. *Neuropeptides* 1993; 24: 189 A.
51. Koon HW and Pothoulakis C. Immunomodulatory properties of substance P: the gastrointestinal system as a model. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088: 23–40.
52. Ho WZ, Lai JP, Zhu XH, Uvaydova M, Douglas SD. Human monocytes and macrophages express substance P and neurokinin-1 receptor. *J Immunol* 1997; 159: 5654–60.
53. Lai JP, Douglas SD, Rappaport E, Wu JM, Ho WZ. Identification of a delta isoform of preprotachykinin mRNA in human mononuclear phagocytes and lymphocytes. *J Neuroimmunol* 1998; 91: 121–8.
54. Lambrecht BN, Germonpre PR, Everaert EG. Endogenously produced substance P contributes to lymphocyte proliferation induced by dendritic cells and direct TCR ligation. *Eur J Immunol* 1999; 29: 3815–25.
55. Costa SK, Yshii LM, Poston RN, Muscara MN, Brain SD. Pivotal role of endogenous tachykinins and the NK1 receptor in mediating leukocyte accumulation, in the absence of oedema formation, in response to TNF α in the cutaneous microvasculature. *J Neuroimmunol* 2006; 171: 99–109.
56. Blum AM, Metwali A, Elliott DE, Weinstock JV. T cell substance P receptor governs antigen-elicited IFN- γ production. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G197–204.
57. Tominaga K, Honda K, Akahoshi A. Substance P causes adhesion of neutrophils to endothelial cells via protein kinase C. *Biol Pharm Bull* 1999; 22: 1242–5.
58. Marriott IKL, Substance PJJ, Oppenheim Feldmann M eds. *The Cytokine Reference* Academic Press, London 2001.
59. Marriott IKL. Substance P receptor mediated macrophage responses. *Adv. Exp. Med. Biol* 2001; 493: 247–54.
60. Marriott IKL. Substance P diminishes lipopolysaccharide and interferon- γ -induced TGF- β 1 production by cultured murine. 1998.

61. Marriott I. The role of tachykinins in central nervous system inflammatory responses. *Front. Biosci* 2004; 9: 2153-65.
62. Rasley AKL, Bost JK, Olson SD, Miller I. Expression of functional NK-1 receptors in murine microglia. *Glia* 2002; 37: 258-67.
63. Blum AM, Metwali A, Kim-Miller A, Li J, Qadir K, Elliott DE, et al. The substance P receptor is necessary for a normal granulomatous response in murine schistosomiasis mansoni. *J Immunol* 1999; 162: 6080-5.
64. Too HP, Marriott DR, Wilkin GP. Preprotachykinin-A and substance P receptor (NK1) gene expression in rat astrocytes in vitro. *Neurosci Lett* 1994; 182: 185-7.
65. Lubet-Narod J, Kage R, Leeman SE. Substance P enhances the secretion of tumor necrosis factor- α from neuroglial cells stimulated with lipopolysaccharide. *J Immunol* 1994; 152: 819-24.
66. Van Ginkel FW, Pascual DW. Recognition of neurokinin 1 receptor (NK1-R): an antibody to a peptide sequence from the third extracellular region binds brain NK1-R. *J Neuroimmunol* 1996; 67: 49-58.
67. Marriott I, Bost KL. Substance P. J. J. Oppenheim, and M. Feldmann, eds. *The Cytokine Reference Academic Press, London* 2001.
68. Marriott, I, Bost KL. Substance P receptor mediated macrophage responses. *Adv Exp Med Biol* 2001; 493: 247-54.
69. Chauhan VS, Sterka DG. Neurogenic Exacerbation of Microglial and Astrocyte Responses to *Neisseria meningitidis* and *Borrelia burgdorferi* *The Journal of Immunology* 2008; 180: 8241 -9.
70. Gonkowski S, Kamińska B, Bossowska A. The influence of experimental *Bacteroides fragilis* infection on substance P and somatostatin-immunoreactive neuralelements in the porcine ascending colon a preliminary report *Folia Morphol*; 62(4): 455–7.
71. Lighvani S, Huang X, Prachi P. Trive Substance P regulates natural killer cell interferon-cproduction and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* infection *Eur J Immunol* 2005; 35: 1567–75.
72. Kincy-Cain T. and Bost KL. Increased susceptibility of mice to *Salmonella* infection following in vivo treatment with the substance P antagonist, spantide II. *J Immunol* 1996; 157: 255–64.
73. Blum AM, Metwali A, Cook G, Mathew RC, Elliott D, Weinstock JV. Substance P modulates antigen-induced, IFN-gamma production in murine *Schistosomiasis mansoni*. *J Immunol* 1993; 151: 225–33.
74. Bremell T, Abdelnour A, Tarkowski A. Histopathological and serological progression of experimental *Staphylococcus aureus* arthritis. *Infect Immun* 1992; 60: 2976–85.

75. Verdrengh M, Tarkowski A. Role of neutrophils in experimental septicemia and septic arthritis induced by *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 1997; 65: 2517–21.
76. Verdrengh M, Erlandsson-Harris H, Tarkowski A. Role of selectins in experimental *Staphylococcus aureus*-induced arthritis. *Eur J Immunol* 2000; 30: 1606–13.
77. Fahrenkrug J. Transmitter role of vasoactive intestinal peptide. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72(6): 354-63.
78. Chorny A, Gonzalez-Rey E, Varesa N, Robledo G, Delgado M, 'Signaling mechanisms of vasoactive intestinal peptide in inflammatory conditions'. *Regul Pept* 2006; 137: 67-74.
79. Ishihara T, Shigemoto R, Mori K, Takashi K, Nagaha S. 'Functional expression and tissue distribution of a novel receptor for vasoactive intestinal polypeptide' *Neuron* 1992; 8: 811-9.
80. Reubi JC. 'In vitro evaluation of VIP/ PACAP receptors in healthy and diseased human tissues. Clinical implications.' *Ann N Y Acad Sci* 2000; 921: 1-25.
81. Delgado M, Martinez C, Jonshon MC, Gomariz RP, Ganea D. 'Differential expression of vasoactive intestinal peptide receptors 1 and 2 (VIP R1 and VIP R2) mRNA in murine lymphocytes. *J Neuroimmunol* 1996; 68: 27-38.
82. Usdin TB, Bonner TI, Mezey E. 'Two receptors for vasoactive intestinal polypeptide with similar specificity and complementary distributions'. *Endocrinology* 1994; 135: 2662-80.
83. Hashimoto H, Nogi H, Mori K, Ohishi H, Shigemoto R, Yamamoto K, et al. 'Distribution of the mRNA for a pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor in the rat brain: an in situ hybridization study.' *J Comp Neurol* 1996; 371: 567-77.
84. Delgado M. The many faces of VIP in neuroimmunology: a cytokine rather than a neuropeptide. *FASEB J* 2004; 18(12): 1325-34.
85. Delgado M, Pozo D and Ganea D. 'The significance of vasoactive intestinal peptide in immunomodulation.' *Pharmacol Rev* 2004; 56(2): 249-90.
86. Kabakçı T. Allerjik Reaksiyonun Nöroregülasyonu Dr, T Klin J Allergy-Asthma 1999; 1.
87. Pozo D, Gonzalez-Rey E, Chorny A, Anderson P, Varela N, Delgado M. Tuning immune tolerance with vasoactive intestinal peptide: a new therapeutic approach for immune disorders. *Peptides* 2007; 28(9): 1833-46. Epub 2007 Apr 20.
88. Nakane A, Asano BM, Miura T, Sasaki S. Neuropeptides in the livers of mice during bacterial infections. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1998; 20: 159-64.
89. Sarker P, Bhuiyan TR, Qadri F. Differential expression of enteric neuroimmune network in invasive and acute watery diarrhoea. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 70–e29.

90. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982; 298: 240–4.
91. Gibbins IL, Furness JB, Costa M, MacIntyre I, Hillyard CJ, Girgis S. Colocalization of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity with substance P in cutaneous, vascular and visceral sensory neurons of guinea-pig. *Neurosci Lett* 1985; 57: 125–30.
92. Dawbrand D, Gregory J, Emson PC. Visualisation of calcitonin gene-related peptide receptors in the rat. *Eur J Pharmacol* 1985; 111: 407.
93. Trengghi G. Distribution and origin of calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the sensory innervation of the mammalian eye. *J Comp Neuro* 1985; 233: 506.
94. Lundberg JM, Franco-Cereceda A, Hua X, Hokfelt T, Fischer JA. Co-existence of substance P and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivities in sensory nerves in relation to cardiovascular and bronchoconstrictor effects of capsaicin. *Eur J Pharmacol* 1985; 108: 315–9.
95. Girgis SI, Mac Donald DW, Stevenson JC. Calcitonin gene-related peptide: Potent vasodilator and major product of calcitonin gene. *Lancet* 1985; 2: 14-6.
96. Franco-Cereceda A. Calcitonin gene-related peptide and human epicardial coronary arteries: Presence, release and effects. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 506-10.
97. Franco-Cereceda A. Calcitonin gene-related peptide and tachykinins in relation to local sensory control of cardiacontractility and coronary vascular tone. *Acta Physiol Scan* 1988; 133 (suppl 569): 1-63.
98. McEwan J, Larkin S, Davies G. Calcitonin gene-related peptide: potent dilator of human epicardial coronary arteries. *Circulation* 1986; 74: 1243-7.
99. Casale TB. Neurogenic control of inflammation and airway function. Middleton et al. (eds). *Allergy: Principles and Practice*, 4th edition, Mosby, 1993: 650.
100. Casale TB, Baraniuk JN. The autonomic nervous system, neuropeptides and allergy. Kaplan (edit), *Allergy*, 2nd edition, Saunders, 1997: 298.
101. Manzini S, Perretti F, De Benedetti L. A comparison of bradykinin- and capsaicin-induced myocardial and coronary effects in isolated perfused heart of guinea-pig: Involvement of substance P and calcitonin gene-related peptide. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 303–12.
102. Dunzendorfer S, Kaser A, Meierhofer C. Peripheral neuropeptides attract immature and arrest mature blood-derived dendritic cells. *J Immunol* 2001; 166: 2167–72.
103. Numao T, Agrawal DK. Neuropeptides modulate human eosinophil chemotaxis. *J Immunol* 1992; 149: 3309 –15.
104. Levite M, Cahalon L, HersHKoviz R. Neuropeptides, via specific receptors, regulate T cell adhesion to fibronectin. *J Immunol* 1998; 160: 993–1000.

105. Asahina A, Moro O, Hosoi J. Specific induction of cAMP in Langerhans cells by calcitonin gene-related peptide: Relevance to functional effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8323–7.
106. Carucci JA, Ignatius R, Wei Y. Calcitonin gene-related peptide decreases expression of HLA-DR and CD86 by human dendritic cells and dampens dendritic cell-driven T cell-proliferative responses via the type I calcitonin gene-related peptide receptor. *J Immunol* 2000; 164: 3494–9.
107. Fox FE, Kubin M, Cassin M. Calcitonin gene-related peptide inhibits proliferation and antigen presentation by human peripheral blood mononuclear cells: Effects on B7, interleukin 10, and interleukin 12. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 43–8.
108. Hosoi J, Murphy GF, Egan CL. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1993; 363: 159–63.
109. Liu J, Chen M, Wang X. Calcitonin gene-related peptide inhibits lipopolysaccharide-induced interleukin-12 release from Mouse peritoneal macrophages, mediated by the cAMP pathway. *Immunology* 2000; 101: 61–7.
110. Monneret G, Pachot A, Laroche B. Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced TNF production by human circulating blood cells. *Cytokine* 2000; 12: 762–4.
111. Beer S, Weighardt H, Emmanuilidis K, Marit D, Harzenetter, BSc; Systemic neuropeptide levels as predictive indicators for lethal outcome in patients with postoperative sepsis. *Crit Care Med* 2002 Aug; 30(8) 1794-8
112. Gomes RN, Hugo C, Faria-Neto C. Calcitonin Gene-Related peptide inhibits local acute inflammation against lethal endotoxemia. *Shock* 2005; 24(6): 590–4.
113. Rohrenbeck AM, Bette M, Hooper DC. Upregulation of COX-2 and CGRP Expression in Resident Cells of the Borna Disease Virus-Infected Brain Is Dependent upon Inflammation *Neurobiology of Disease* 1999; 6: 15–34.
114. *Am J Physiol* 270 Lung Cell. Mol. Physiol. 14: L393-L403, 1996.
115. Arnalich F, Sanchez JF, Martinez M. Changes in plasma concentrations of vasoactive neuropeptides in patients with sepsis and septic shock. *Life Sci* 1995; 56: 75–81.
116. O'Halloran DJ, Bloom SR. Calcitonin gene related peptide. *BMJ* 1991; 302: 739–40.
117. Holzer P. Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 5–11.
118. Saleh HA. Vanilloid receptor type 1-immunoreactive nerves in the rat urinary bladder and primary afferent neurones: The effects of age *Folia Morphol (Warsz)* 2006; 65(3): 213-20.
119. Bozkurt A, Deniz M, Yegen BC. Cefaclor, a cephalosporin antibiotic, delays gastric emptying rate by a CCK-A receptor-mediated mechanism in the rat. *Br J Pharmacol* 2000; 131(3): 399-404.

120. Yoshimura N. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and bladder afferent activity. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(6): 908-13.
121. Johansson S, Fall M. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J Urol* 1990; 143(6): 1118-24.
122. Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol* 1991; 145(4): 732-5.
123. Theoharides TC, Sant GR, El-Mansoury M, Letourneau RJ, Ucci JAA, Meares JEM. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study. *J Urol* 1995; 153(3 Pt 1): 629-36.
124. Christmas TJ, Rode J, Chapple CR, Milroy EJ, Turner-Warwick RT. Nerve fibre proliferation in interstitial cystitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 416(5): 447-51.
125. Pang X, Marchand J, Sant GR, Kream RM, Theoharides TC. Increased number of substance P positive nerve fibers in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1995; 75(6): 744-50.
126. Marchand JE, Sant GR, Kream RM. Increased expression of substance P receptor-encoding mRNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis. *Br J Urol* 1998; 81(2): 224.
127. Ercan F, Akici A, Ersoy Y, Hurdag C, Erin N. Inhibition of substance P activity prevents stress-induced bladder damage. *Regul Pept* 2006; 133(1-3): 82-9.
128. Ercan F, Şan T, Çavdar S. The effects of cold-restraint stress on urinary bladder wall: comparing with interstitial cystitis morphology. *Urol Res* 1999; 27(6): 454-62.
129. Demir A, Onol FF, Ercan F, Tarcan T. Effect of cold-induced stress on rat bladder tissue contractility and histomorphology. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(2): 296-301.
130. Ercan F, Çetinel Ş, Erin N. The volume of nerve fibers in the stress-induced urinary bladder of adult rats following capsaicin treatment. *Urol Int* 2003; 71(4): 393-8.
131. Çetinel S, Ercan F, Cikler E, Contuk G, Sener G. Protective effect of melatonin on water avoidance stress induced degeneration of the bladder. *J Urol* 2005; 173(1): 267-70.
132. Ercan F, Erin N, Oktay Ş. Role of afferent neurons in stress induced degenerative changes of the urinary bladder. *J Urol* 2001; 165(1): 235-9.
133. Garry Pittenger, Aaron Vinik. Nerve Growth Factor and Diabetic Neuropathy *Experimental Diabet. Res.* 4: 271-285,2003