

Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Bağlı Oluşan Renal Skarda İdrar Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Asuman Gedikbaşı¹, Sami Hatipoğlu², Alev Yılmaz³, Esra Sevketoglu², Savaş Karyavaş⁴, Aysel Kıyak³, Mehmet Mulazimoğlu⁴, Gönül Aydoğan³, Tefrik Özpaçacı⁴

¹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul

²Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

³Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Pediatrik Nefroloji Kliniği, İstanbul

⁴Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul

ÖZET

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına bağlı oluşan renal skarda idrar makrofaj migrasyon inhibitör faktör düzeylerinin değerlendirilmesi

Amaç: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) sepsis, pnömoni, diyabet, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ve kanser gibi birçok hastalıkta etken rol oynayan pleiotropik proinflamatuvar bir sitokindir. Bu çalışmada tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonuna bağlı gelişen renal skarda makrofaj migrasyon inhibitör faktör düzeylerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle takip edilen 88 çocuk hasta dahil edildi. Çocukların 44 tanesinde sintigrafi ile doğrulanan renal skar vardı. Her iki gruptan alınan idrar örneklerinde makrofaj migrasyon inhibitör faktör ELISA yöntemi ile analiz edildi.

Bulgular: Renal skar olmayan grup ile skarlı grup MIF düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$); skar görülen olgularda MIF düzeyleri ortalama $331,14 \pm 256,20$ ($254,85$) skar bulunmayan olgulara göre $195,30 \pm 298,68$ ($111,55$) anlamlı olarak yüksektir. Skar varlığına göre MIF/kreatinin düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Sonuç: Renal skar varlığında idrar MIF düzeylerinin, biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılabilmesi için bu konuda daha çok prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonu, renal skar, makrofaj migrasyon inhibitör faktör

ABSTRACT

Urine macrophage migration inhibitory factor levels in children with renal scarring due to recurrent urinary tract infections

Objective: Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a pleiotropic proinflammatory cytokine that plays an important role in several disease including sepsis, pneumonia, diabetes, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and cancer. In this study, our aim was to examine the levels of macrophage migration inhibitory factor in children with renal scarring due to recurrent urinary tract infection

Material and methods: Eighty eight children with renal scarring due to recurrent urinary tract infection were included. Dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy revealed renal scarring in 44 of them. Macrophage migration inhibitory factor were analyzed by ELISA from the urine samples in both groups.

Results: Urine MIF levels were statistically significantly high in renal scar group than without scar group ($p<0.001$), the average levels of urine MIF in scar group was $331,14 \pm 256,20$ ($254,85$) than those in patients without scar $195,30 \pm 298,68$ ($111,55$) MIF/creatinine levels were not statistically significant between groups ($p>0.05$).

Conclusion: In patient with renal scarring, for using urine MIF levels as a biochemical marker, more prospective studies are needed on this subject.

Key words: Urinary tract infection, renal scarring, macrophage migration inhibitory factor

Bakırköy Tıp Dergisi 2011;7:52-55

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları, çocukluk çağında sık görülen, altta yatan bir sebebe bağlı olarak tekrarlayabilen ve yetersiz tedavi edildiğinde kronik böbrek yet-

mezliği gibi ciddi mortalitesi olan hastalıklara neden olan enfeksiyonlardır. Üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan çocuklarda veziköüretal reflü (VUR) görülme sıklığı %30-50 arasında değişebilmektedir. Bu vakaların %30'unda ise renal parenkimal skar görülebilmektedir (1). Reflü nefropatisi sonucunda glomerülosklerozun ortaya çıkışında çeşitli mekanizmalar rol oynar. İmmüno-lojik hasar, proteinüri, hipertansiyon ve glomerül içi hemodinamik değişiklikler olayın ilerlemesine neden olan faktörler arasındadır (2). VUR ile ilişkili renal skar çocuklarda ve genç erişkinlerde önemli hipertansiyon nedenlerinden biri olduğundan erken ve doğru tanı ile

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Asuman Gedikbaşı
Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul

Telefon / Phone: +90-212-414-7342

Elektronik posta adresi / E-mail address: asugedikbasi@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 25 Mart 2011 / March 25, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance: 14 Nisan 2011 / April 14, 2011

uzun vadede renal skar olan bir çocuğun izlemi önemlidir. Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi, renal skar tanısında en duyarlı test olarak kabul edilir ve tarama için yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (3).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) neredeyse 40 yıl önce tanımlanmış olan güçlü bir proinflamatuvar sitokin olup ağır sepsis, romatoid artrit ve akut piyelonefrit gibi akut ve kronik çeşitli inflamasyonlarla ilişkili olarak başlıca T lenfositler, makrofajlar olmak üzere pek çok hücre tarafından salgınır (4,5). Salınımı adenohipofiz tarafından kontrol edilir. Hayvan modellerinde, üriner sistem epitelinin MIF için zengin bir kaynak olduğu gösterilmiştir (6). Deneysel mesane iltihabi oluşturulan ratlarda intraluminal sıvı içine MIF salgılandığı ve bu üretimin mesane lümeni içindeki lipopolisakaritler tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (7). Bu intraluminal ürotelyal MIF'in doğal bağışıklık yanıtı ile ilişkili proinflamatuvar olayları uyardığı gösterilmiştir (8).

Çalışmamızın amacı renal skar oluşumunda MIF'in olası etkilerini araştırmak ve üriner MIF düzeylerinin, renal skar için biyolojik bir belirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çok merkezli, prospektif olarak yürütülen çalışmaya, Ocak 2009-Haziran 2009 tarihleri arasında Bakırköy Çocuk ve Kadın Doğum Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Nefroloji polikliniğinde, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle takip edilen 63 kız, 25 erkek olmak üzere toplam 88 olgu dahil edilmiştir. Tüm olguların serum üre ve kreatinin değerleri normaldi, proteinüri, hipertansiyon öyküleri yoktu. Başvuru anında idrar yolu enfeksiyonları bulunmayan hastaların idrar biyokimya ve mikroskopik özellikleri de normaldi. Fizik muayene sonrası, olguların geçmişte çekilen floroskopik voiding sistoüretrografi bulguları kaydedildi. Renal skar açısından DMSA sintigrafisi ile değerlendirilen olguların 44 tanesinde skar tespit edildi ve Goldraich sınıflamasına göre 4 dereceye ayrıldı. Tüm olgulardan toplanan spot idrar örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve ayrılan süpernatantta kreatinin çalışıldıktan sonra sonra, alikotlanarak toplu olarak MIF çalışmak üzere -80°C'de saklandı. İdrar MIF düzeyleri, Human MIF/Lipocalin-2 ELISA Kit (Cat no: CY-8070), CircuLex (Tera- Sawaoka, Japan) ile

kit bilgilerine uygun olarak analiz edildi. MIF seviyeleri pg/ml olarak ifade edildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı.

BULGULAR

Olguların %50'sinde (n=44) renal skar görülmekte iken, %50'sinde (n=44) görülmemektedir. Skar görülen olgularda grade düzeyleri incelendiğinde; grade 1'de 16 (%36,4); grade 2'de 7 (%15,9); grade 3'te 15 (%34,1); grade 4'te 6 (%13,6) olgu görülmektedir. Skar görülen olguların %81,8'inde (n=36) unilateral; %18,2'sinde (n=8) de bilateral skar görülmektedir.

Skar görülen olguların %18,2'sinde (n=8) DMSA fonksiyon kaybı görülmemekte iken; %81,8'inde (n=36) unilateral fonksiyon kaybı görülmektedir. Skar görülen olguların %50'sinin (n=22) böbrek boyutunda küçülme yokken; %47,7'sinde (n=21) unilateral, %2,3'ünde (n=1) bilateral küçülme görülmektedir. Skar görülen olguların %19'unda (n=8) VUR görülmemekte iken; %45,2'sinde (n=19) unilateral, %35,7'sinde (n=15) bilateral VUR görülmektedir (Tablo 1).

DMSA durumlarına göre MIF düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$); skar görülen olgularda MIF düzeyleri normal olgulardan anlamlı yüksektir (Şekil 1). DMSA durumlarına göre MIF/Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

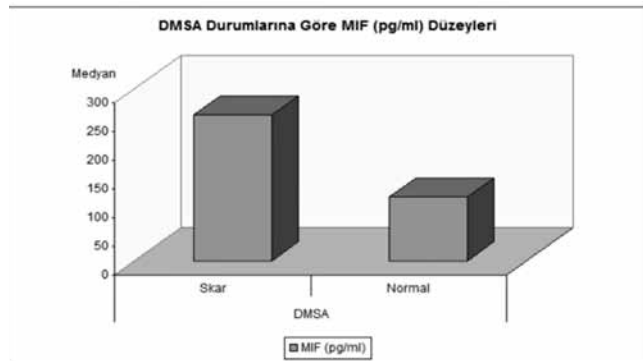
Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarında, enfekte reflüye bağlı olarak ortaya çıkan böbrek parankimindeki skar tablosu, günümüzde reflü nefropatisi olarak tanımlanmaktadır. Fokal renal skar ile karakterli reflü nefropatisinde tanı koydurucu özgün laboratuvar ve klinik bulgu bulunmamaktadır. Hipertansiyon, serum üre ve kreatinin düzeylerinin artışı ve ağır proteinüri gibi bulgular, çoğu kez böbrek hasarının yaygın olduğu geç evrelerde böbrek yetmezliği bulguları şeklinde ortaya çıkmaktadır (9).

Tablo 1: DMSA'ya göre değerlendirme.

		n	%
DMSA	Normal	44	50
	Skar	44	50
Skar Grade	Grade 1	16	36,4
	Grade 2	7	15,9
	Grade 3	15	34,1
	Grade 4	6	13,6
Skar Tarafı	Unilateral	36	81,8
	Bilateral	8	18,2
Böbrek Boyutunda Küçülme	Yok	22	50
	Unilateral	21	47,7
	Bilateral	1	2,3
DMSA Fonksiyon Kaybı	Yok	8	18,2
	Unilateral	36	81,8
VUR	Yok	8	19
	Unilateral	19	45,2
	Bilateral	15	35,7

Tablo 2: DMSA'ya göre MIF düzeyleri

	DMSA		p
	Skar (n=44)	Normal (n=44)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
MIF (pg/ml)	331,14±256,20 (254,85)	195,30±298,68 (111,55)	0,001 **
MIF/Cr (pg/mg)	531,78±492,33 (351,42)	513,08±582,82 (271,89)	0,350

**Şekil 1:** DMSA durumlarına göre MIF düzeyleri dağılımı

Son yıllarda, Tc99m ile yapılan sintigrafik incelemelerin, erken dönemdeki böbrek parankim değişiklikleri ile skarlaşmanın erken dönemde tanınmasında çok duyarlı olduğu bildirilmektedir (10).

Deneyel nefrit oluşturulmuş hayvan modellerinde renal MIF'in yüksek ekspresyonu, makrofaj birikimi ve doku hasarı ile sıkı ilişkili bulunmuştur (11). İnsanlarda, MIF böbrek allograft akut hücreli reddinde ve proliferatif glomerulonefritlerin çeşitli formlarının patogeneğinde önemli bir mediyatör olarak gösterilmiştir (12,13). Tang ve arkadaşları, transferrin uyarımı sonrası insan proksimal renal tubuler hücrelerinden kemokin salınımının glo-

merulopatik proteinüri ile ilişkisini inceledikleri çalışmada, MIF gen ekspresyonunda artış tespit etmişler ve tubuloglomeruler bileşkeye etkisi üzerinde düşündüren invitro kanıtlar elde etmişlerdir (14). Crowley ve arkadaşları tarafından, ratlarda yapılan başka bir çalışmada renal hasarın oluşmasında, Anjiyotensin II'nin vazoaaktif ve proinflatuvar etkilerinin MIF aracılı olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir (15). Sakaski ve arkadaşları, transgenik fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda fare böbreklerinde MIF'in podosit yaralanması ve mezengial skleroza neden olduğunu göstermişlerdir (16). Biz de, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonuna bağlı gelişen renal skarlı olgularda üriner MIF düzeylerini, skar gelişmemiş olgularla karşılaştırmak yoluyla MIF'in skar gelişimindeki olası rolünü aydınlatmayı amaçladık. İki grubun idrar MIF düzeyleri arasında anlamlı fark elde etmiş olmamıza rağmen,

analizi spot idrar örneklerinde yaptığımızdan, sonuçları kreatininle oranladığımızda aynı anlamlılığı tespit edemedik. MIF'i renal skar için biyokimyasal bir belirteç olarak işaret edebilmek için daha fazla prospektif, kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Renal skar oluşumunda rol oynadığı düşünülen ve tedavide yeni ufuklar açılmasını amaçlayan kemokin, sitokin ve büyüme faktörlerinin moleküler düzeyde inceleme çalışmaları, deney hayvanlarında hızlı ve önemli gelişmeler kaydetmesine rağmen, ne yazık ki, bu verilerin şimdiye kadar insanlarda sınırlı etkisi olmuştur. Bu olayların daha iyi anlaşılması, onların manipülasyonlarına imkan vererek, daha rasyonel müdahaleler gelişimine katkı sağlayacak, bu da sonuçta kronik böbrek yetmezliği ilerlemesini yavaşlatmak yoluyla, diyaliz ve replasman tedavisi gerektiren hasta sayısını azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: Report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981; 67: 392-400.
2. Rushton HG, Jodal U. Vesicoureteral reflux and renal scarring. In: Avner ED, Harmon WEB, Niaudet P (Eds). *Pediatric Nephrology*, 5th edition, Philadelphia, USA, Lippincott Williams&Wilkins, 2004; pp.1027-1048.
3. Bhatnagar V, Mitra DK, Agarwala S, et al. The role of DMSA scans in evaluation of the correlation between urinary tract infection, vesicoureteric reflux, and renal scarring. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 128-134.
4. Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 791-800.
5. Chagnon F, Metz CN, Bucala R, Lesur O. Endotoxin-induced myocardial dysfunction effects of macrophage migration inhibitory factor neutralization. *Circ Res* 2005; 96: 1095-1102.
6. Meyer-Siegler KL, Leifheit EC, Vera PL. Inhibition of macrophage migration inhibitory factor decreases proliferation and cytokine expression in bladder cancer cells. *BMC Cancer* 2004; 4: 34.
7. Meyer-Siegler KL, Vera PL. Substance P induced release of macrophage migration inhibitory factor from rat bladder epithelium. *J Urol* 2004; 171: 1698-1703.
8. Meyer-Siegler KL, Vera PL. Intraluminal antibodies to macrophage migration inhibitory factor decrease substance P induced inflammatory changes in the rat bladder and prostate. *J Urol*, 2004; 172: 1504-1509.
9. Mir S, Aydınok Y, Kabasakal C, Aksu N, Cura A. Veziko üreteral reflü olgularında renal skarın değerlendirilmesinde Beta-2 mikroglobulin. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1992; 2: 112-116.
10. Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 1989; 3:1-5.
11. Lan HY, Mu W, Yang N, et al. De Novo renal expression of macrophage migration inhibitory factor during the development of rat crescentic glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1996; 149: 1119-1127.
12. Lan HY, Yang N, Brown FG, et al. Macrophage migration inhibitory factor expression in human renal allograft rejection. *Transplantation* 1998; 66: 1465-1471.
13. Lan HY, Yang N, Nikolic-Paterson DJ, et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 57: 499-509.
14. Tang S, Leung JC, Tsang AW, et al. Transferrin up-regulates chemokine synthesis by human proximal tubular epithelial cells: Implication on mechanism of tubuloglomerular communication in glomerulopathic proteinuria. *Kidney Int* 2002; 61: 1655-1665.
15. Crowley SD, Frey CW, Gould SK, et al. Stimulation of lymphocyte responses by angiotensin II promotes kidney injury in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F515-524.
16. Sasaki S, Nishihira J, Ishibashi T, et al. Transgene of MIF induces podocyte injury and progressive mesangial sclerosis in the mouse kidney. *Kidney Int* 2004; 65: 469-481.