

Sıçanlarda Normal Böbrek Morfolojisine ve DeneySEL Piyelonefrit Oluşumuna Östrojenin Etkisi*

Osman MANAVOĞLU**

ÖZET

Çalışmamızda, sıçanlarda östrojen uygulamasının normal böbrek morfolojisine ve deneySEL tek taraflı *E. Coli* Piyelonefriti oluşumuna etkisi araştırıldı. Bu amaçla 110 adet sıçan kullanıldı ve östrojen, hayvanlara değişik sürelerle uygulandı. Sonuç olarak östrojenin, böbrek dokusunda bir nevi "non-spesifik nefropati" meydana getirdiğini veya en azından piyelonefrit oluşumunu kolaylaştırıcı bir seri değişikliklere zemin hazırladığını ve bu bulguların östrojen uygulama süresi ile orantılı olarak arttığı gözlemlendi.

SUMMARY

Effects of Estrogen on Normal Kidney Morphology and on The Experimental Pyelonephritis in Rats

Effects of estrogen application on the kidney morphology and its predisposing action on the experimental unilateral *E. Coli* pyelonephritis were searched in rats. 110 rats were used for this purpose and estrogen was applied in different periods of time to rats. As conclusion, we observed that estrogen yielded a "non-specific nephropaty" or at least a serial morphological changes in normal kidney tissue which can be accepted as a predisposing factor in the pathogenesis of pyelonephritis. In addition, this finding correlates well with the estrogen application period.

* I. Ulusal Dializ ve Transplantasyon Kongresinde tebliğ edilmiştir. 4-6 Haziran 1980 Bursa

** U.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Bu çalışmada histo-patolojik değerlendirme İ.Ü. Tıp Fak. Prof. Dr. Münevver Yenerman tarafından yapılmıştır.

Gebelikte piyelonefrit insidensinin arttığı bilinen bir gerçektir^{2.12.13.17.19.20.21.25.26.29.32.37.38}. Büyümüş olan uterusun yaptığı mekanik etki sonucunda oluşan böbrek pelvis ve ureterlerindeki dilatasyon ve atoni^{2.6.36.38}, bunun yanında ureterlerin peristaltizmde azalma ve Longitudinal kaslardaki hipertrofiye sebep olan hormonal bir faktörün rolü^{36.38} ve bu morfolojik değişiklikler dışında gebeliğe bağlı aşırı kuzmalar ve ödemler nedeniyle kullanılan kaliüretik diüretiklerin etkisiyle olan potasyum eksikliği²⁸, gebelikte ortaya çıkabilen glikozüri³⁵ piyelonefrit insidensindeki artışın sebebi olarak gösterilmiştir.

Fainstat'ın^{7.8} dört bacaklı gebe hayvanlarda bası olmamasına rağmen alt üriner sistemde morfolojik değişiklikleri göstermesi, Kass'ın²¹ gebelerde, daha anatomik değişiklikler oluşmadan da anlamlı bakteriürinin ortaya çıkabileceğini belirtmesi ile böbreklerde enfeksiyona karşı hormonal kaynaklı kolaylaştırıcı faktörler olduğu kanısı yaygınlaşmaya başlamıştır.

İlk kez Andriole ve Cohn¹, bu morfolojik değişikliklere ve piyelonefrit insidensindeki artışa gebelerdeki serum östrojen konsantrasyonundaki artışın sebep olabileceğini ileri sürdüler.

Sonradan bazı araştırmacılar sıçanlarda östrojene bağlı olarak virulansı yüksek olan organizmalara karşı duyarlılığın arttığı fikrini savundular^{4.15}.

Corriere ve ark.⁵ da östrojen uygulanan sıçanlarda piyelonefrit oluşumundaki artışa, assandan piyelografi ile ortaya koydukları, östrojen etkisi ile oluşan ureterektazis, hidroureter ve hidronefroz nedeni ile enfeksiyonların assandan olarak böbreklere ulaşmasını neden olarak göstermişlerdir.

Freisleben^{9.10} ise, bu morfolojik değişikliklerden başka östrojenin lökositlerin mobilizasyonlarını bozarak enfeksiyonun böbreklerde yerleşmesinin kolaylaşabileceği görüşünü ortaya atmıştır.

Harle ve ark.¹⁴, erkek ve dişi sıçanlarda damar yolu ile özellikle böbrek affinitesi olan *Escherichia Coli* suşları verildiği zaman böbreklerde meydana gelen piyelonefritik değişikliklerin, östrojen uygulanması ile şiddetlendiğini ve bunun östrojen uygulama süresi ve dozu ile de yakından ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Görüldüğü gibi gebelikte piyelonefrit insidensindeki artışın mekanizması tüm ayrıntıları ile henüz tam olarak açıklanabilmiş değildir. Konunun önemi dikkate alındığında literatür verilerinin çok sınırlı oluşu ve mevcut çalışmalarda östrojenin böbrek pelvisi ve ureterlerdeki anatomik değişiklikler dışında piyelonefrit oluşumunu kolaylaştırıcı etkilerinin objektif olarak ortaya konamamış olması, yine aynı şartlardaki aynı bireyde östrojen verildikten sonra akut piyelonefrit oluşan böbrek ile sağlam böbreğin karşılaştırma olanağının yaratılmamış olması, bizde takdim edeceğimiz çalışmanın yapılması fikrini doğurmuştur.

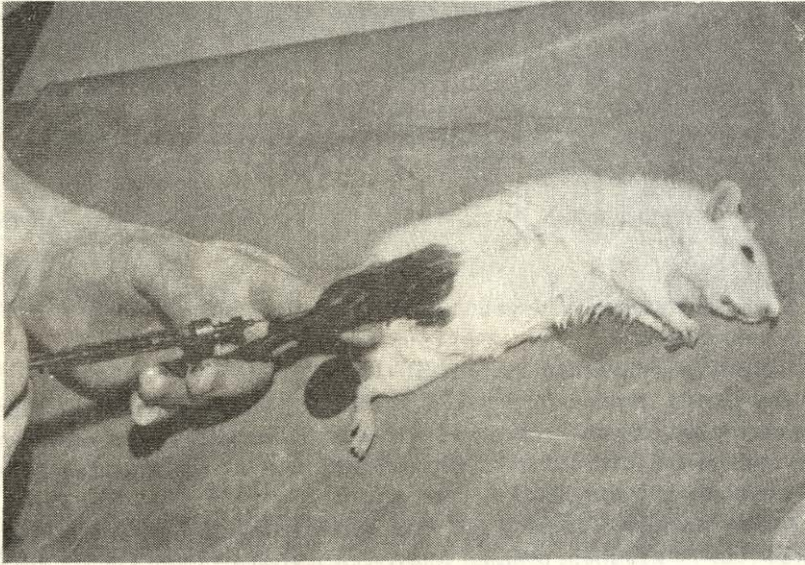
Bu çalışmada sıçan böbreğine direkt olarak *Escherichia Coli* inokule etmek sureti ile akut tek taraflı piyelonefrit oluşturmayı, kas içi ve değişik sürelerle uygulanan östrojenin bunun oluşumuna ve normal böbrek morfolojisine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda ağırlıkları 290-350 gram arasında değişen 110 adet albino tipi erkek sıçan kullanılmıştır.

Siçanlar 5 gruba ayrılmış olup, 1. gruba sadece bakteri verilerek; piyelonefrit oluşumu araştırılmıştır. Bu amaçla böbrek affinitesi olan *Escherichia Coli* suşundan 0.01 ml'de $3-4 \times 10^5$ bakteri inokulasyonundan üç hafta önce başlanarak, haftada bir olmak üzere 3 kez, 3. gruba da bakteri inokulasyonundan bir gün önce sadece bir kez östrojen uygulanmıştır. Böylece östrojenin kısa ve uzun süreli uygulamalarının akut piyelonefrit oluşumuna etkileri araştırılmak istenmiştir. 4. grubda, sadece östrojenin böbrek morfolojisi üzerine etkisini araştırabilmek amacı ile, bu hayvanlara bakteri inokulasyonu yapılmadan haftada bir olmak üzere, toplam 3 kez östrojen uygulanmıştır.

Gebe siçanlardaki fizyolojik şartlardaki östrojen konsantrasyonunu temin etmek amacıyla östrojen, östradiol valerate olarak Progynon Depot "Schering" 7,5 mgr/kg/hafta hesabı ile ve kas içi enjeksiyonu şeklinde uygulanmıştır¹⁴. (Resim 1: Östrojenin kas içi uygulaması). 5. grubdaki hayvanlara östrojen enjeksiyonu ve bakteri inokulasyonu yerine plasebo olarak fizyolojik serum uygulanmıştır.

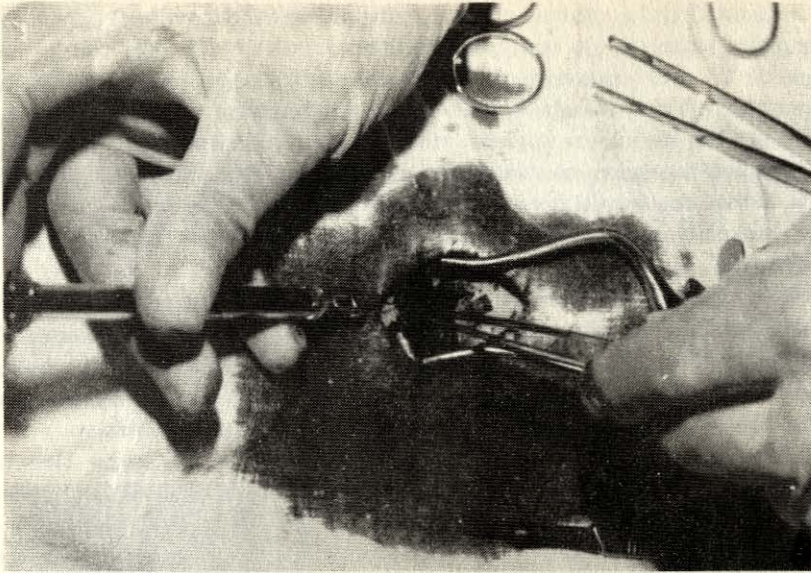


Resim: 1
Östrojenin kas içi uygulaması

1. ve 4. gruplarda 20 şer, 2. ve 3. gruplarda 30'ar, 5. grupta da 10 siçan mevcuttu.

Dişilerde mevcut diğer hormonların etkilerini ve yine dişilerdeki sıklusa bağlı östrojen konsantrasyon farklılıklarını ihmal edebilmek amacıyla hayvanlar erkek seçilmiştir.

Piyelonefrit oluşumu için hayvanlar uyutulup, gerekli steril şartlar temin edildikten sonra sol kostolomber bölgelerinden yapılan insizyon ile sol böbreğe ulaşılarak, önceden hazırlanmış ve böbrek affinitesi olan *Escherichia Coli* süspansiyonundan 0.01 ml, alt kutbuna ve 1-2 mm derine inokule edildi (Resim: 2). Sonunda adale tabakası cat-cut ile kapatılıp, cilde agraf tatbik edilmiştir.



Resim: 2

Ortaya konan böbreğe hazırlanan bakteri süspansiyonunun inokülasyonu

Piyelonefrit oluşumu ve östrojenin böbrek morfolojisine etkisi şu kriterlere göre değerlendirildi.

- 1- Histo-patolojik inceleme.
- 2- Abselerden alınan materyelin bakteriolojik incelenmesi,
- 3- İdrar kültürü,
- 4- Maksimal renal konsantrasyon testi (Max U osm.)

Max U osm. piyelonefritte erken bozulan ve oldukça güvenilir bir böbrek fonksiyon testidir. Çalışmanın başında ve sonunda ikişer kez, 24 saat susuzluktan sonraki sekiz saatlik idrar usulüne uygun olarak alınarak hiç bekletilmeden Advanced-D-3 osmometer ile osmolalite tayinleri yapıldı^{3, 11, 18, 22, 30}.

Bakteri inokulasyonundan 8 gün sonra, intra-peritoneal sodyum pentobarbital injeksiyonu ile uyutulup, penisleri (dolayısıyla uretraları) klampe edilen sıçanların median insizyon ile karın boşluklarına girildi.

Steril pasteur pipeti ile mesaneden idrar örneği alınıp uygun vasata kültür ve koloni sayımı için ekim yapıldı. Bundan sonra hayvanların böbrekleri yerinde incelenerek, piyelonefritik abse oluşumlarının makroskopik değerlendirilmeleri yapıldı (Resim: 3).

Piyelonefritik abse oluşumları aşağıda görüldüğü gibi değerlendirildi.

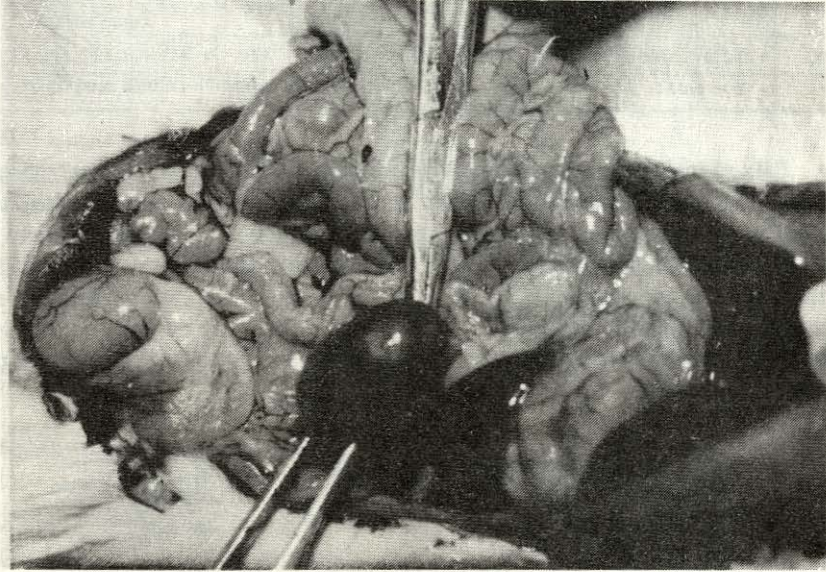
- 0 puan: Böbreklerde hiç lezyon yok.
- 1 puan: Böbreklerde mikroskopik inflamasyon.
- 2 puan: Böbreklerde gözle görülebilen 1-2 abse.
- 3 puan: Böbreklerde ikiden fazla küçük abse.
- 4 puan: Abselerde kümelenme.

Piyelonefritik abselerdeki patojen ajanın tayini amacıyla steril şartlarda lez-

yonlardan eküvion ile materyal alınarak kültür ve tip tayini yapıldı. Böbrekler, yerinde incelenip abse değerlendirilmeleri yapıldıktan sonra çıkartılarak, histo-patolojik tetkik yapılmak üzere % 10'luk formalin içinde muhafaza edildi.

Sonunda sıçanlar toraks boşluklarına kanatılarak öldürüldüler.

Veriler arasındaki istatistiki değerlendirme Student "t" testi ile yapıldı.



Resim: 3

Böbrekler yerinde incelenerek pyelonefritik abse oluşumlarının makroskopik değerlendirilmeleri yapıldı.

BULGULAR

Deneysel tek taraflı akut Escherichia Coli piyelonefriti oluşturmak amacıyla böbreklerine direkt bakteri inoküle edilen 1., 2. ve 3. gruplardaki sıçanların tümünde akut piyelonefrit meydana gelmiştir (% 100).

Çalışmanın başında ve sonunda tartılan hayvanların ağırlıkları arasında: 1., 3., 4. ve 5. gruplarda istatistiki yönden anlamlı bir fark saptanmamıştır. 2. gruptaki hayvanlarda ise çalışma başında 343 gram olan ortalama ağırlığının, çalışmanın sonunda 263 grama düştüğü görülmüş ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

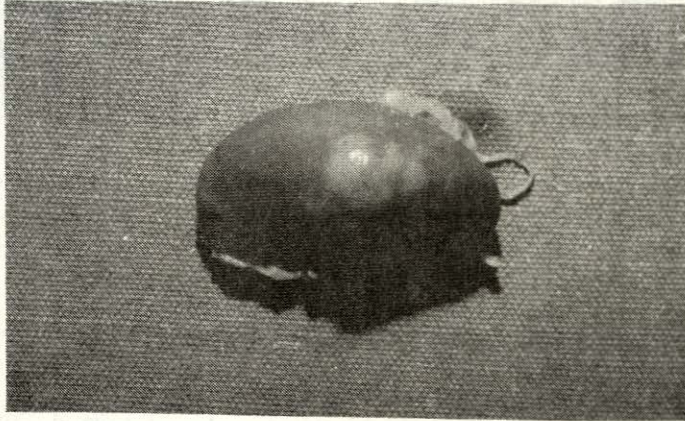
Çalışmanın başında yapılan her grubun max U osm. değerlerinin birbirleri ile istatistiki yönden karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışma öncesi ve sonrası maksimal renal konsantrasyon testi sonuçları karşılaştırıldığında: 5. grubda istatistiki yönden herhangi bir anlamlı fark olmadığı ve fakat diğer gruplarda istatistiki olarak anlamlı farklar olduğu saptanmıştır. Bu gruplar arasında, 4. gruba göre 1., 2. ve 3. gruplardaki farkın istatistiki bakımdan çok daha anlamlı olduğu dikkati çekmektedir (Tablo: I).

Tablo: I
Maksimal Renal Konsantrasyonu Testi Sonuçları

De- ğerler	GRUPLAR									
	1		2		3		4		5	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
\bar{x} h	3041.4	1951.5	2927.9	2188.8	2959.7	2557.7	2967.2	2720.4	2987.6	2890.6
SD	±212.2	±346.2	±149.6	±320.6	±290.7	±398.4	±339	±315.6	±118.1	±117.8
p	p < 0.001		p < 0.001		0.001 < p < 0.005		0.025 < p < 0.05		0.05 < p < 0.1	

Bakteri inokulasyonu yapılmış olan gruplardaki (1., 2. ve 3. gruplar) hayvanların bakteri inokule edilen böbreklerinde yapılan makroskopik abse değerlendirilmesinde: Östrojen uygulanmamış olan 1. gruptaki abselere verilen ortalama puan 2,3 iken, östrojen uygulanmış olan 2. ve 3. gruplardaki puan ortalamalarının 3,51 ile 2,96 olduğu ve bu gruplardaki (2. ve 3. grup) piyelonefritik lezyonların daha ağır seyrettiği gözlenmiştir. Bu arada 3. gruba oranla, total östrojen dozu daha yüksek olan 2. gruptaki piyelonefritik abse oluşumunun daha ağır olduğu da dikkati çekmektedir (Resim: 4).



Resim: 4
2. Gruptaki sıçan böbreklerindeki pyelonefritik abse oluşumlarının daha ağır ve yaygın olduğu gözlemlendi.

Östrojen uygulandıktan sonra piyelonefrit oluşturulan 2. ve 3. grup abse değerleri ile östrojen uygulanmaksızın piyelonefrit oluşturulan 1. grup abse değerleri arasındaki fark ile kısa ve uzun süre östrojen uygulanan 2. ve 3. grupların abse değerleri arasındaki fark istatistikî yönden anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Akut tek taraflı piyelonefrit oluşturulan 1., 2. ve 3. gruplardaki sıçanların bakteri inokulasyonu yapılmayan böbreklerinde ve hiç bakteri inokule edilmemiş olan 4. ve 5. gruplardaki sıçanların her iki böbreklerinde de makroskopik ve mikroskopik olarak herhangi bir piyelonefritik abse oluşumu saptanmamıştır (Tablo: II).

Tablo: II

	GRUPLAR				
	1.	2.	3.	4.	5.
A- Ağırlık farkı	$\frac{4}{0.05 < p < 0.1}$	$\frac{-80}{p < 0.001}$	$\frac{-2.3}{0.3 < p < 0.4}$	$\frac{-2}{0.4 < p < 0.5}$	$\frac{-1.5}{0.5 < p < 0.6}$
B-Ortalama abse puanlaması	2.3	3.51	2.96	0	0
C- Abselerde Escherichia Coli	$\frac{4}{4}$	$\frac{4}{4}$	$\frac{4}{4}$	--	--
D- İdrar kültürü	$\frac{7}{12}$	$\frac{11}{12}$	$\frac{18}{19}$	$\frac{0}{16}$	$\frac{0}{8}$

A- Çalışmanın başındaki ağırlık ortalamaları ile sonundaki ağırlık ortalamaları farkının gram olarak gösterilmesi ve istatistiki değerleri

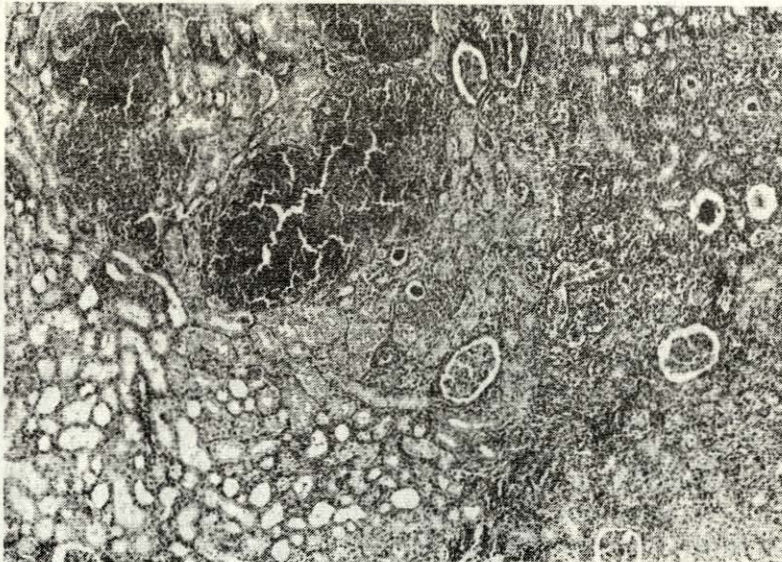
B- Her grup hayvan böbreklerindeki abselerin puan ortalamaları

C- Piyelonefrit oluşturulan her gruptaki 4 hayvanın, piyelonefritik abselerinden alınan materyellerin tümünde Escherichia Coli üretildi.

D- Direkt mesane ponksiyonuyla alınabilen idrar örneklerinden Escherichia Coli üretilenler.

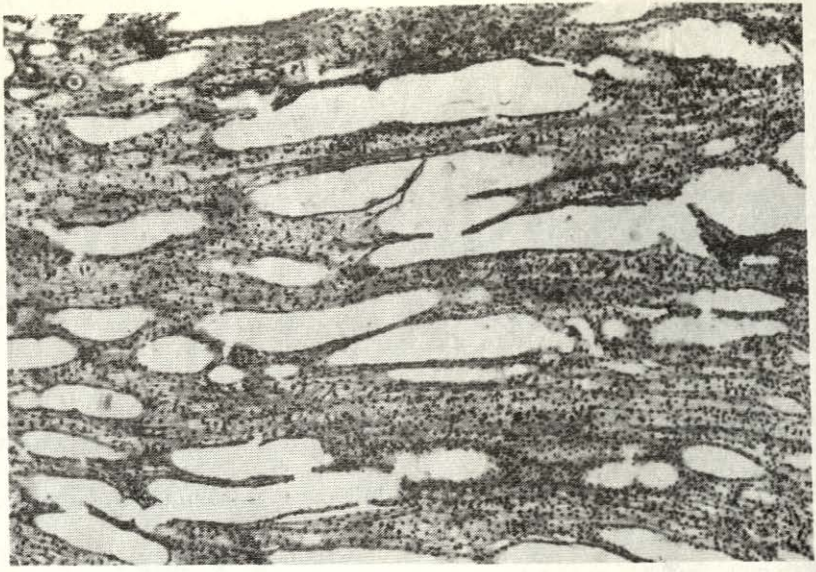
Böbreklerin, yapılan histo-patolojik incelenmesinde:

Piyelonefrit oluşturulan 1., 2. ve 3. gruplardaki böbreklerin abse sahalarında, polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve bu sahadaki glomerül ve tubuluslarda destrüksiyon, çevredeki interstisyel dokuda ödem ve tubulus lümenlerinde de polimorf nüveli lökositler görülmüştür (Resim: 5, 6).



Resim: 5

Pyelonefrit oluşturulan böbreklerin mikroskopik tethiki



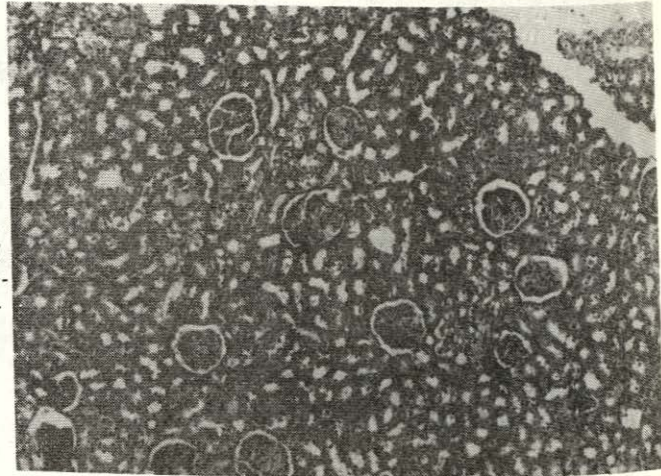
Resim: 6

Östrojen uygulanan grubdaki nonspesifik nefropati bulguları. Kollektör tubuluslardaki belirgin genişlemeler

Östrojen uygulanmaksızın salt piyelonefrit oluşturmak amacıyla böbreklerine bakteri inokulasyonu yapılan 1. gruptaki hayvanların piyelonefritik lezyonlarının dışında kalan sahalarda ve böbreklerine fizyolojik serum enjekte edilen 5. gruptaki hayvanların böbreklerinde; tubulusların, mesangial bölgenin ve glomerüllerin normal ve yer yer çok dar sahalarda, damar çevrelerinde mononükleer hücre infiltrasyonu olduğu gözlemlendi. Sadece östrojen uygulanan 4. gruptaki hayvanların böbreklerinde ise, glomerüllerde şişme, yer yer bowman kapsülüne yapışıklık, mesangial sahalarda genişleme, proksimal tubuluslarda vakuoler dejeneresans ve bazı tubulus lümenlerinde asidofilik silindirler ile kollektör tubuluslarda genişlemeler olduğu saptandı (Resim: 6, 7).

Resim: 7

Östrojen uygulanan grubdaki glomerüllerde şişme, yer yer bowman kapsülüne yapışıklık, mesangial sahalarda genişleme, proksimal tubuluslarda vakuoler dejeneresans



Aynı süre östrojen uygulandıktan sonra piyelonefrit oluşturulan 2. gruptaki hayvanların piyelonefritik lezyonlarının dışında kalan sahalarda da buna paralel (4. gruptakilere) patolojik bulgular saptadık. Kısa süre östrojen uygulandıktan sonra piyelonefrit oluşturduğumuz 3. gruptaki hayvanların böbreklerinin piyelonefritik lezyonlar dışındaki sahalarda ise, 4. gruptakilere göre daha hafif olmak üzere benzer bulguları gözledik. Sadece, uzun süre östrojen uygulandıktan sonra piyelonefrit oluşturulan 2. gruptaki hayvanların böbreklerinde, piyelonefrit oluşturulan diğer grupların (1. ve 3. gruplar) histo-patolojik bulgularına ilave olarak, piyelonefritik lezyonlarının yakınındaki bazı nefronların bowman kapsülü dış yaprağının çevresinde fibroz bir dokunun geliştiği dikkati çekmiştir (Tablo: III).

Tablo: III

1., 2. ve 3. Gruplarda Abselerin Dışındaki Bölgeler ile 4. ve 5. Gruplardaki Böbrek Dokusunun Histo-patolojik Bulgularının Şematik Değerlendirilmesi

PATOLOJİK LEZYONLAR	GRUPLAR				
	1.	2.	3.	4.	5.
Glomerüllerde şişme	(--)	(++)	(+)	(++)	(--)
Bowman kapsülüne yapışıklık	(--)	(++)	(+)	(++)	(--)
Mesangial genişleme	(-)	(++)	(+)	(++)	(-)
Tubulus lümenlerinde asidofilik silindirler	(--)	(+)	(+)	(+)	(-)
Proksimal tubuluslarda vakuoler dejenerasyon	(-)	(++)	(+)	(++)	(-)
Kollektör tubuluslarda genişleme	(-)	(++)	(+)	(++)	(-)
Bowman kapsülü dış yaprağı çevresinde fibroz doku gelişimi	(-)	(+)	(-)	(-)	(--)

(-): Lezyon yok, (+): Lezyon hafif, (++) : Lezyon belirgin

Böbreklere direkt bakteri inokulasyonundan sonra, 1. ve 2. gruptan birer hayvan narkoz komplikasyonu, 2. ve 3. gruplardan birer hayvan ise peritonit nedeniyle ölmüşlerdir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda böbreklerine direkt bakteri inokule edilen 1., 2. ve 3. gruplardaki sıçanların tümünde akut tek taraflı piyelonefrit meydana gelmiştir. Oluşan piyelonefritik lezyonlardan alınan materyellerin tümünde Escherichia Coli üretilmesi ile bu lezyonların, böbreklere inokule edilen bakteri ile ilgili olduğu doğrulanmıştır.

Bakteri inokulasyonu yapılmış olan gruplardaki deney hayvanlarının, bakteri inokule edilen böbreklerinde oluşan abselerin makroskopik değerlendirilmesinin gruplar arasında yapılan karşılaştırmasında: Östrojen uygulanmamış olan 1. gruba oranla, östrojen uygulanmış olan 2. ve 3. gruplarda daha fazla sayıda ve daha şiddetli abselerin oluştuğu ve bu iki gruptaki ortalama abse puan değerlerinin daha yüksek,

aradaki farkın da istatistiki yönden anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu bulgu östrojenin piyelonefrit oluşumunu kolaylaştırdığını bildiren literatür verilerine uygunluk göstermektedir^{4.5.9.10.14.15}.

Bu arada uzun süre östrojen uygulanan 2. grupta, kısa süre östrojen uygulanan 3. gruba oranla piyelonefritik lezyonların daha şiddetli seyrettiği gözlenmiş ve abse değerleri arasındaki farkın istatistiki yönden (2. grupta 3,51, 3. grupta 2,96) anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu gözlemimiz de piyelonefritik değişikliklerin derecesinin, östrojen uygulanma süresi ve dozu ile yakından ilişkili olduğunu bildiren Harle ve Ark. ın¹² gözlemine uymaktadır.

Literatürde piyelonefrit oluşturulmaksızın östrojenin böbrekler üzerindeki etkisini araştıran çalışmalara seyrek de olsa rastlanmaktadır. Nitekim Huang ve Ark. ile Smith^{16.33}, overleri çıkarılan sıçanlarda böbreklerin büyüme hızının arttığını ve bu hayvanlara yüksek doz östrojen verilmesi halinde böbreklerinin küçülüp, korteksin juxta-medüller tabakasında kiste benzer dejeneratif değişikliklerin meydana geldiğini göstermişlerdir. Kovacs ve Ark.²³, önceden östrojen uygulanan sıçanlara vazopressin verilmesine, Lazslo ve Ark.²⁴ da aynı şartlardaki hayvanlarda böbrek arterinin klampe edilmesi ile oluşturulan hipoksiye, böbrek tubuluslarının duyarlılığının arttığını göstermişlerdir. Her iki halde de Henle kulpu ve proksimal tubulusların epitel hücrelerinde dejeneratif değişiklikler ile birlikte fokal kortikal nekroz gözlenmiştir.

Rohr ve Bertram³¹ sıçanlarda kısa süre östrojen uygulandıktan sonra elektron mikroskopik olarak proksimal tubulusların terminal kısımlarında daha belirgin olmak üzere dejeneratif değişikliklerin ortaya çıktığını göstermişlerdir.

Bizim, östrojen uygulanan sıçanlardaki histo-patolojik bulgularımız da bu literatür verilerine benzerlik göstermektedir. Literatürden farklı olarak deney hayvanlarımızın böbreklerinde, tubuluslardaki dejeneratif değişikliklere ek olarak, glomerüllerde şişme, yer yer bowman kapsülüne yapışıklık, mesangial sahalarda ve kollektör tubuluslarda genişleme gibi değişiklikler de saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızın literatürde adı geçen çalışmalardan ayrıcalık gösteren bir yönü de, sıçanlarımızın böbreklerinde, kas içi östrojen uygulanması dışında, ovariektomi, vazopressin verilmesi, böbrek arterinin klampe edilmesi gibi hiçbir ek faktör olmaksızın yukarıda belirtilen histo-patolojik bulguların saptanmış olmasıdır.

Histo-patolojik incelemede saptamış olduğumuz kollektör tubuluslardaki genişleme, Corriere ve Ark.⁵'in assandan piyelografi ile ortaya koydukları ve östrojenin etkisi ile oluştuğunu ileri sürdükleri böbreğin kaliks, pelvis ve ureterlerindeki genişleme bulgularıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda piyelonefrit oluşturulan 1., 2. ve 3. gruptaki sıçanların Maksimal Renal Konsantrasyon Kabiliyeti değerlerinde, kontrol grubuna oranla belirgin bir düşme saptanmış ve çalışma öncesi ve sonrası değerleri arasındaki fark her üç grupta da istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo: I). Bilindiği gibi Maksimal Renal Konsantrasyon testi piyelonefritte en erken bozulan ve güvenilir bir testtir^{3.11.18.22.30.34}. Kontrol grubunda sıçanların (5. grup) çalışma öncesi ve sonrası Max U osm değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmamasına karşın, salt östrojen uygulanan hayvanların renal konsantrasyon kabiliyetinde istatistiki olarak anlamlı bir düşüşün olması, bu hayvanlarda sadece östrojen etkisine bağlı olarak bir nefropatinin gelişmiş olabileceği izlenimini vermektedir.

Önceden östrojen uygulanan sıçanlardaki piyelonefritik lezyonların; östrojen uygulanmaksızın piyelonefrit oluşturulan gruplardakilere oranla daha ağır seyretmesi ve bu gruplardaki (2. ve 3. gruplar) hayvanların idrar kültürlerinin, sadece böbreklerine bakteri inokule edilen hayvanlardakine göre daha yüksek bir oranda müsbet bulunması östrojenin piyelonefrit oluşumunu belirgin bir şekilde şiddetlendirdiğini göstermektedir. Ayrıca, en ağır lezyonların görüldüğü uzun süre östrojen uygulandıktan sonra piyelonefrit oluşturulan 2. gruba dahil sıçanlardaki anlamlı ağırlık kaybı bir bakıma bu grubdaki infeksiyon şiddetinin fazlalığına bağlı olabilir.

Sadece östrojen uygulanan hayvanlarda piyelonefrit oluşmamasına karşın, bunların böbreklerinin histo-patolojik incelenmesinde nefronun ve özellikle glomerüllerin çeşitli yerlerinde görülen değişiklikler ile 2. ve 3. gruplardaki sıçanların böbreklerinin lezyonsuz bölgelerindeki nefronlarda görülen değişikliklerin hayret verici derecede birbirine benzerlik göstermesi, östrojenin adeta bir nevi nonspesifik nefropatiye yol açtığı veya en azından infeksiyon böbreklerde tutunabilmesi için bir seri değişikliklere zemin hazırladığı izlenimini önemle uyandırmaktadır.

Sonuç olarak, literatür verilerinin ışığında, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara dayanarak, östrojenin sıçanlardaki *Escherichia Coli*'ye bağlı akut tek taraflı piyelonefrit oluşumunu kolaylaştırıcı önemli bir etkisi olduğu ve bunun östrojen uygulanma süresi ile orantılı olarak arttığı kanısına varmış bulunuyoruz.

KAYNAKLAR

1. ANDRIOLE, V.T., COHN, G.I.: The effect of diethylstilbestrol on the susceptibility of rats hematogeneous pyelonephritis. *J. Clin. Invest.* 43: 1136, 1964.
2. BEESON, P.B.: Factors in the pathogenesis of pyelonephritis. *Yale J. Biol. Med.* 28: 81, 1955.
3. BECK, D., FREEDMAN, L.R., LEVITIN, H., FERRIS, T.F., EPSTEIN, F. H.: Effect of experimental pyelonephritis on the renal concentrating ability of the rat. *Yale J. Biol. Med.* 34: 52, 1961.
4. COMMICHAU, R., HUBKEL, W., FREIESLEBEN, H., SACK, K.: Die Bedeutung der ostrogen-gebahnten pyelonephritis zur in-vivo testung von antibiotika. *Int. J. Elin. Phem.* 10: 70, 1974.
5. CORRIERE, J.H., Jr. MURPHY, J.J.: The effect of ostrogen upon assending urinary tract infection in rats. *Br. J. Urology*, 40: 306, 1968.
6. CRABTREE, E.G.: "Urological Diseases of Pregnancy". Boston: Little, Brown 1942, p. 61.
7. FAINSTAT, T.: Physiological hydrourether of pregnancy in four legged animal. *Am. J. Obstet. Gynec.* 87: 486, 1963.
8. FAINSTAT, T.: Urethral dilatation in pregnancy. *A. Rev. Obstet. Gynec. Survey* 18: 845, 1963.

9. FREISLEBEN, H.: Humorale und zellulare faktoren der infektabwehr am Beispiel der hormon-gebenhten pyelonephritis der ratte. 34. Tg. DGHM. Essen, 1973.
10. FREISLEBEN, H., MARRE, R., WÖHRMANN, W., COMMICHAU, R., HENKEL, W.: Sensitivity to antibodies, resistance to serum bactericidal activity and virulence of Escherichia Coli. 8th Int. Congr. Chemother., Athen., 1973.
11. GONICK, H.C., GOLDBERG, G., RUBINI, M.E., GUZE, L.B.: Functional abnormalities in experimental pyelonephritis. 1. Studies of Concentrating ability. *Nephron* 2: 193, 1965.
12. GOWER, P.E., HASWELL, B., SIDAWAY, M.E., WARDENER, H.E.: Follow-up of 164 patients with bacteriuria of pregnancy. *The Lancet* 1: 990, 1968.
13. GRUNEBERG, R.N., ZEIPH, D.A., BRUMFITT, W.: Relationship of bacteriuria in pregnancy to acute pyelonephritis, prematurity and foetal mortality. *The Lancet*. II: 1, 1969.
14. HARLE, E.M.J., BULLEN, J.J., THOMSON, D.A.: Influence of oestrogen on experimental pyelonephritis caused by E. Coli. *The Lancet*, II: 283, 1975.
15. HENKEL, W., COMMICHAU, R.: Serum resistenz und "Nephropathogenitnant" antigenetisch definierter stamme von E. Coli. 3. Experimentelle Pyelonephritis mit unterschiedlich serum resistenten Keimen. *Z. Med. Mikrobiol. Immunol.* 156: 297, 1971.
16. HUANG, K.C., MCINTOSH, B.: Effect of sex hormones on renal transport of P-aminohippuric acid. *Am. J. Physiol.* 183: 387, 1955.
17. KAITZ, A.L., LODDER, E.W.: Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. A prospective study of 616 pregnant women. *New Eng. J. Med.* 265: 667, 1961.
18. KAITZ, A.L.: Urinary concentrating ability in pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *J. Clin. Invest.* 40: 1331, 1961.
19. KASS, E.H.: Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Archs. Intern. Med.* 105: 194, 1960.
20. KASS, E.H.: The role of Asymptomatic bacteriuria in the pathogenesis of pyelonephritis. In Quinn, E.L. and Kass, E.H. (eds.), *Biology of pyelonephritis.* (Henry Ford Hospital International Symposium). Boston: Little, Brown, 1960, p. 399.
21. KASS, E.H.: Hormones and host resistance to infection. *Bact. Rev.* 24: 177, 1960.
22. KAYE, D., ROCHA, H.: Urinary concentrating ability in early experimental pyelonephritis. *J. Clin. Invest.* 49: 1427, 1970.
23. KOVACS, K., DAVID, M., LASZLO, F.: Effect of hypophysectomy on the development of renal cortical necrosis induced by posterior pituitary extract in oestrone pretreated rats. *Br. J. Exp. Pathol.* 45: 415, 1964.
24. LASZLO, F., MONUS, Z.: The effect of oestrogen, ACTH and cortisone administration and hypophysectomy on histological changes induced by unilateral renal pedicle clamping. *Br. J. Exp. Pathol.* 54: 306, 1973.
25. LEIGH, D.A., GRUNEBERG, R.N., BRUMFITT, W.: Long term follow-up of bacteriuria in pregnancy. *The Lancet* 1: 603, 1968.

26. LITTLE, P.: The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *The Lancet* 11: 925, 1966.
27. MILLER, T.B., ROBINSON, K.B.: Experimental pyelonephritis. A new method for inducing pyelonephritis in the rat. *The J. Infect. Disease* 127 (3): 307, 1973.
28. MUEHRCKE, R.C.: Prolonged potassium deficiency and chronic pyelonephritis in man and animals. In Quinn, E.L., and Kass, E.H. (eds.) *Biology of Pyelonephritis*. (Henry Ford Hospital International Symposium) Boston: Little, Brown, 1959, Chap. 40.
29. NORDEN, C.W., KASS, E.H.: Bacteriuria of pregnancy. *Ann. Rev. Med.* 19: 431, 1968.
30. ÖBEK, A., ANG, Ö., İPLİKÇİ, A., EROĞLU, A., GÜNGÖR, M.: Deneysel piyelonefritte böbrek fonksiyonları, *İst. Tıp Fak. Mec.* 36: 681, 1973.
31. ROHR, H., BERTRAM, E.: Elektronenmikroskopisch-morphometrische Untersuchungen an den Zellen des proximalen tubulus der Rattenniere nach Oestrogen gabe. *Z. Mikrosk. Anat. Forsuh.* 78: 484, 1968.
32. SAVAGE, W.E., HAJJ, N.S., KASS, E.H.: Demographic and prognastic characteristics of bacteriuria in pregnancy. *W.E. Medicine*, 46: 385, 1967.
33. SMITH, H.: *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. New York, Oxford, 1951, p. 465.
34. FREEDMAN, L.R.: *Diseases of the Kidney: Urinary Tract Infection, Pyelonephritis, and Other Forms of Chronic Interstitial Nephritis*. Ed. Strauss, M.B. and Welt, L.G. Little, Brown: Boston, Chap. 18, p. 667, 1971.
35. SIMS, E.A.H.: *Diseases of the Kidney: The Kidney in Pregnancy*, Ed. Strauss, M.B. and Welt, L.G. Little, Brown, Boston, Chap. 32, p. 1187, 1971.
36. TRAUT, H.F., MC LANE, C.M.: Physiological changes in the urether associated with pregnancy. *Surgery Gynec. Obstet.* 62: 65, 1936.
37. WHALLEY, P.: Bacteriuria of pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 97: 723, 1967.
38. VAN VAGENEN, G., JENKINS, R.H.: Experimental examination of factors causing urethral dilatation of pregnancy. *J. Urology* 42: 1010, 1939.

Osman MANAVOĞLU

Uludağ Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

BURSA