

**KLİNİK MİKROBİYOLOJİ:
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
LABORATUVAR TANILARINDA
GÜNCEL YAKLAŞIMLAR**

**EDİTÖR
Prof. Dr. Gülhan BORA**

**Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ
Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN
Doç. Dr. Yusuf ÖZAY
Dr. Elif EMRE
Arş. Gör. Doğukan Faik BAYTAŞ
Biyomühendis Kadir Ziya KARADAĞ
Uzm. Biyolog Sezen ÇİLİNGİR
Biyolog Anıl KAVUK
Yasemin KÖRPEŞ**

ISBN: 978-625-6181-70-0

Ankara -2024

**KLİNİK MİKROBİYOLOJİ: ENFEKSİYON
HASTALIKLARI VE LABORATUVAR
TANILARINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR**

EDİTÖR

Prof. Dr. Gülhan BORA
ORCID ID:0000-0002-5451-5793

YAZARLAR

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ¹

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN²

Doç. Dr. Yusuf ÖZAY³

Dr. Elif EMRE⁴

Arş. Gör. Doğukan Faik BAYTAŞ⁵

Biyomühendis Kadir Ziya KARADAĞ⁶

Uzm. Biyolog Sezen ÇİLİNGİR⁷

Biyolog Anıl KAVUK⁸

Yasemin KÖRPEŞ⁹

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A. D., Elazığ,
Türkiye, ybulut@firat.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A. D., Elazığ,
Türkiye, zulalasci@firat.edu.tr
ORCID ID:0000-0001-5202-8564

³Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı,
Adıyaman, Türkiye
ORCID ID:0000-0003-3855-6197

⁴Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi A.D., Elazığ, Türkiye,
eemre@firat.edu.tr
ORCID ID:0000-0001-5659-3499

⁵Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, Türkiye
dogukanbaytas@gmail.com

⁶Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A. D., Elazığ,
Türkiye, kadirziyaa@gmail.com

⁷Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, Türkiye, sezencilingir14@gmail.com
ORCID NO: 0000-0002-9167-0338

⁸Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A. D., Elazığ,
Türkiye, anilkavuk@gmail.com

⁹Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı,
Adıyaman, Türkiye
ORCID ID:0009-0008-3098-4369

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14507216>



Copyright © 2024 by UBAK publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or
transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical
methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses
permitted by copyright law. UBAK International Academy of Sciences Association
Publishing House®
(The Licence Number of Publicator: 2018/42945)

E mail: ubakyayinevi@gmail.com

www.ubakyayinevi.org

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

UBAK Publishing House – 2024©

ISBN: 978-625-6181-70-0

December / 2024

Ankara / Turkey

ÖNSÖZ

Modern tıp, insan sağlığını koruma ve iyileştirme konusunda ilkel çağlardan günümüze büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Teknolojinin de insan hayatına adaptasyonu ile beraber insanoğlunun enfeksiyon hastalıklarına çözümleri artmakta ve ortalama insan ömrü pozitif anlamda artış göstermektedir. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojinin başlıca önemi ise, insanlık tarihi boyunca toplum sağlığını tehdit eden salgınlar ve bu salgınların önlenmesi için geliştirilen çözümlerle defalarca anlaşılmıştır. Özellikle son yıllarda COVID-19 pandemisinin tüm dünyayı sarsan etkileri, enfeksiyonların sadece bireysel sağlığı değil, küresel ekonomiyi ve sosyal yapıyı da ne derece derinden etkileyebileceğini bir kez daha göstermiştir. Bu bağlamda, enfeksiyon hastalıklarının teşhisi, kontrolü ve önlenmesinde klinik mikrobiyolojinin oynadığı kritik rol her zamankinden daha görünür hale gelmiştir.

Bu kitap bölümü, alanında uzman bilim insanlarını bir araya getirerek, majör olarak görülebilen bazı enfeksiyonlarda mikrobiyolojik tanı yöntemleri, biyobelirteç olarak kullanılabilecek miRNA'lar, biyogüvenlik yaklaşımları ve bakteriyel bulaş riskini bir bütünlük içinde ele almayı amaçlamaktadır. Ayrıca tıbbi biyoloji alanında RNA'ların yara iyileşmesindeki rolünden bahsetmektedir. Kitap bölümünde ele alınan konular hem akademik hem de klinik uygulamalara rehberlik edecek değerli bilgiler sunmaktadır.

Bununla birlikte, biyogüvenlik kavramına özel bir vurgu yapılması büyük önem arz etmektedir. Sadece mikrobiyologların değil

laboratuvar anlamında üreten bir merkezde biyogüvenlik prensiplerinin anlaşılması hayati öneme sahiptir. Laboratuvar güvenliğinden güvenlik ekipmanlarına, uçucu radyoaktif/kimyasallardan korunmak için kullanılan kabinlere kadar pek çok kritik başlık, derginin disiplinler arası yapısını güçlendiren bir perspektif sunmaktadır.

Eser yalnızca bilimsel bilginin paylaşımı için bir araç değil, aynı zamanda gelecekte karşılaşılabilecek enfeksiyon tehditlerine karşı hazırlanmanın bir rehberi olma misyonunu taşımaktadır. Bu değerli çalışmayı hazırlayan yazarlarımıza, hakemlerimize ve yayın ekibimize, bilimin sınırlarını genişletme ve sağlık hizmetlerine katkıda bulunma hedefimizdeki özverili çabaları için şükranlarımı sunuyorum. Sağlık profesyonellerine yol gösterme amacını başarıyla yerine getireceğini ümit ediyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Gülhan BORA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ..... iv

BÖLÜM 1

YARA İYİLEŞMESİNDE KODLAMAYAN RNA'LARIN ROLÜ.....(1-33)

BÖLÜM 2

HELICOBACTER PYLORI'ye BAĞLI GASTRİK MUKOZA ENFEKSİYONLARININ ERKEN TANISINDA BİYOBELİRTEÇ OLARAK KULLANILABİLECEK MİKRORNA'LAR.....(34-60)

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Biyomühendis Kadir Ziya KARADAĞ

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

BÖLÜM 3

VENTİLATÖRLE İLİŞKİLİ PNÖMONİ.....(61-112)

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Arş. Gör. Doğukan Faik BAYTAŞ

BÖLÜM 4

TIP ALANINDA MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARLARININ BİYOGÜVENLİK İLKELERİ ve RİSK GRUPLARININ BELİRLENMESİ.....(113-148)

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Biyolog Anıl KAVUK

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

Biyomühendis Kadir Ziya KARADAĞ

BÖLÜM 5

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ MİKROBİYOLOJİK
TANISI.....(149-223)

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Uzm. Biyolog Sezen ÇİLİNGİR

BÖLÜM 6

FORMALİNLE SABİTLENMİŞ KADAVRALARDA BAKTERİYEL
BULAŞ RİSKİ VE ALINMASI GEREKEN
ÖNLEMLER.....(224-245)

Dr. Elif EMRE

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

BÖLÜM 1

YARA İYİLEŞMESİNDE KODLAMAYAN RNA'LARIN ROLÜ

Yüksek lisans öğrencisi Yasemin KÖRPEŞ

Doç. Dr. Yusuf ÖZAY

GİRİŞ

Deri dokusu, organizma ile dış çevre arasında ilk mekanik bariyer görevi gören, organizmayı zararlı etkenlere karşı koruyan, termal düzenlemeyi kontrol eden, su ve elektrolit homeostazını düzenleyen, insanların en büyük organıdır (Proksch ve ark., 2008). Cildin morfolojik yapısı epidermis ve dermis olmak üzere iki katmandan oluşur. Epidermis, cildin en dış tabakasıdır ve vücudun bölgesine bağlı olarak dört veya beş alt tabakaya ayrılır (Man ve Hoskins, 2020). Epidermisi oluşturan hücreler arasında, ana hücre tipi olan keratinositlerin yanı sıra melanositler, Langerhans hücreleri, Merkel hücreleri ve granstain bulunur. Dermis, fibroblastlar tarafından sentezlenen ekstraselüler matris proteinlerinden (kolajenler, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar) oluşan epidermisi destekleyen bağ dokusu tabakasıdır (Rittié, 2016).

Cilt, insan vücudundaki en büyük organdır ve dış ortama karşı hayati bir bariyer sağlar. Şiddetli cilt yaraları veya yanıklar, iyi senkronize edilmiş tüm aşamaları kontrollü olan bir dizi iyileşme sürecini tetikler: bu süreçler hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden modellemedir (Velnar ve ark., 2009, Schultz ve ark., 2011). Normal bir

yara iyileşme sürecinde, bu aşamaların her basamağı uygun bir süresi olacak şekilde belirli bir sırayla ilerler. İyileşme aşamalarının süresi farklı yara tiplerine göre değişir (Schultz ve ark., 2011, Nunan ve ark., 2014).

Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar), 200 nt'den daha uzun bir uzunluğa sahip büyük ve çeşitli bir kodlamayan RNA molekülleri sınıfıdır. İnsanlarda 40.000'den fazla lncRNA lokusu tanımlanmış olsa da, bunların %1'inden daha azı işlevsel olarak açıklanmıştır (Kopp ve Mendell, 2018, Volders ve ark., 2013). Yeni ortaya çıkan çalışmalar lncRNA'ların cilt biyolojisindeki önemli işlevlerini ortaya koymuştur (örneğin, TINCR ve ANCR lncRNA'lar epitel farklılaşmasını düzenleyebilir) (Kretz ve ark., 2013, Kretz ve ark., 2012) . Bu nedenle bu çalışmada, lncRNA'ların yara iyileşmesi etkilerine ilişkin mevcut bilimsel araştırmalar incelenmiştir.

1. YARA İYİLEŞMESİ

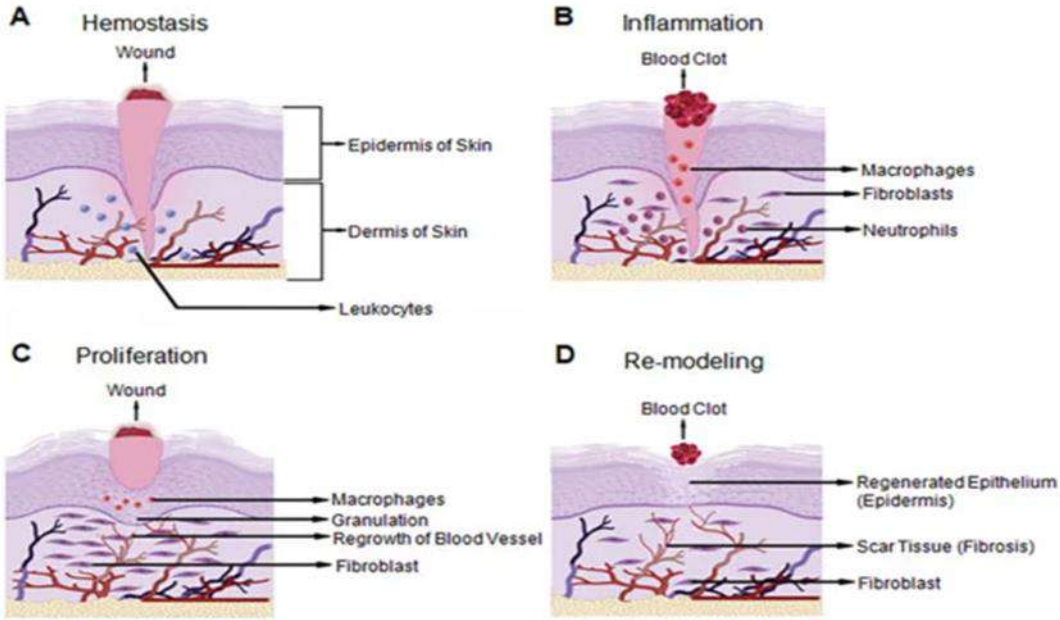
Yara, canlı bir dokunun hücresel, anatomik ve işlevsel sürekliliğinin bozulması olarak tanımlanır ve fiziksel, kimyasal, termal, mikrobiyal veya immünolojik saldırılar sonucu oluşabilir. Başka bir deyişle yara, epitel bütünlüğünde bir kopmadır ve alttaki normal dokunun yapısının ve işlevinin bozulmasıyla birlikte olabilir (Mulkalwar ve ark., 2015, Shrimanker ve ark., 2013, Velnar ve ark., 2009).

Yaralı dokunun yapısının onarılması için, birden fazla hücre tipinin (örn; epidermal, dermal, infiltre eden inflamatuvar hücreler) göçü, çoğalması, etkileşimi ve farklılaşması, biyomoleküler etkileşimleri ile matris bileşenlerinin sentezini ve karmaşık bir sinyal ağını içeren karmaşık bir sürecin gerçekleşmesi gerekir (Koschwanez ve Broadbent 2011, Mendonça ve ark., 2006, Stephens ve ark., 2013, Stojadinovic ve Tomic-Canic 2013).

1.1. Yara İyileşme Evreleri

Yara iyileşmesi, dört yüksek düzeyde düzenlenmiş fazdan oluşan belirgin bir doğal süreçtir: bu süreçler “ homeostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden modelleme” dir (Şekil 1.1.1.). Bir yaranın düzgün bir şekilde iyileşmesi için, aşamalar doğru sırayla ve belirli bir zaman dilimi içinde gerçekleşmelidir.

Yetişkinlerde yara iyileşme süreci homeostazı, bir inflamatuvar yanıtı, farklılaşmayı, çoğalmayı, mezenkimal hücrelerin hareketini, anjiyogenezi, kısa süreli yeniden epitelizasyonu ve iyileşen dokuya dayanışma sağlamak için kolajenin sentezini, çapraz bağlanmasını ve düzenlenmesini içerir (Velnar ve ark., 2009, Schultz ve ark., 2011).



Şekil 1.1.1. İnsan derisinin üç katmanında gösterilen yara iyileşme aşamaları (Firlar ve ark., 2022)

1.1.1. Hemostaz

Lokal kanamaya neden olan vasküler hasar, doku hasarının evrensel bir özelliğidir (Luyendyk ve ark., 2019). Yaralanmadan birkaç dakika sonra, dolaşımdaki trombositler yaralı bölgeye yapışmaya başlar ve kan pıhtılarının oluşumunu teşvik eder (Eisinger ve ark., 2018), bunlar ağırlıklı olarak çapraz bağlı fibrin, plazma fibronektini ve vitronektin ve trombospondinler gibi diğer hücre dışı matris (ECM) proteinlerinden oluşur (Bergmeier ve Hynes, 2012).

1.1.2. İnflamasyon

İnflamatuar hücreler, yaralanmadan birkaç dakika sonra venüller ve diapedez yoluyla hasarlı dokulara girer (Muller, 2014, Vestweber,

2015). Nötrofiller, deri hasarına yanıt veren ilk bağışıklık alt kümesidir (Wang, 2018). Kirletici mikroorganizmaları fagosite etmek ve öldürmek için antimikrobiyal cepaneliklerini kullanırlar ayrıca makrofajları, T hücrelerini ve ek nötrofilleri uyaran bir dizi sitokin salgırlar (Kolaczowska ve Kubes, 2013).

Mast hücreleri ciltte bol miktarda bulunur ve yara iyileşmesinin erken aşamalarını düzenler (Ud-Din ve ark., 2020). Nekrotik hücreler tarafından ST2 reseptörü aracılığıyla salınan interlökin (IL)-33'ü tanırlar ve bağışıklık tepkisini uyaran histamin ve diğer sitokinleri salgırlar (Ud-Din ve ark., 2020, Lunderius-Andersson ve ark., 2012). Bu, diğer bağışıklık hücrelerini yaraya çekmek ve iltihabı teşvik etmek için kritik öneme sahiptir (Bacci, 2022).

Monositler ve makrofajlar, ölü hücreleri ve hücrel artıkları temizlemek ve proinflatuar yanıtı uyarmak için T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreleri toplamak üzere yaralardaki nötrofilleri takip eder. Bu aşamanın sonunda, bu makrofajlar ya yarada ölür ya da drene olan lenf düğümüne göç eder. Bu olaylar, sonraki yara iyileşme fazlarını teşvik eder (Brancato ve Albina, 2011).

1.1.3. Proliferasyon

Proliferasyon, yara iyileşmesinin üçüncü aşamasıdır. Bu aşamada, uygun miktarda nem ve oksijen varlığında, yeni bağ dokusu ve kan damarlarından oluşan ekstraselüler matrisli (ECM) granüle doku oluşur (Wang ve ark., 2019). Bu aşama, lezyonun kapanmasını uyaran anjiyogenez, fibroplazi ve reepitelizasyonu içerir. Anjiyogenez (yeni

mikro damarlanma oluşumu), sıvı, oksijen, besin maddeleri ve bağıklık açısından yetkin hücrelerin taşınmasını sağlar (Gonzalez ve ark., 2016). Fibroplazi, granülasyon dokusunun oluşumuyla başlar (Cañedo-Dorantes ve Cañedo-Ayala, 2019) ve yapışma ve göç için gerekli olan kolajen matrisini biriktiren fibroblastların çoğalmasıyla karakterize edilir (Tracy ve ark., 2016). Fibroblastlar, büyük plastisiteye ve farklı dermal katmanlarda farklı rollere sahip, iyi tanımlanmamış heterojen bir hücre grubudur (Tracy ve ark., 2016, Werner ve ark., 2007). Kasılma özelliklerine sahip özel fibroblastlar olan miyofibroblastlar, granülasyon dokusu içindeki yaradaki geçici matrisin yerini alan ECM bileşenlerinin üretiminden sorumludur (Darby ve ark., 2014). Bu hücreler, mikrofilament demetlerindeki α -düz kas aktini (α -SMA) varlığı nedeniyle kasılma yeteneklerine sahiptir ve bu da onların granülasyon dokusunun kasılmasına ve olgunlaşmasına önemli ölçüde katkıda bulunur (Hinz ve Gabbiani, 2003).

1.1.4. Yeniden yapılanma

Bu faz, granülasyon dokusundan yara izine geçişi işaret eder. Yaralanmadan bir ila iki hafta sonra başlar ve iki yıla kadar devam eder (Broughton ve ark., 2006). Bu aşamada, yara dokusu esas olarak kolajen tip I tarafından domine edilir ve kolajen tip III'ün yerini almıştır (Gonzalez ve ark., 2016). Bu, normal deriye kıyasla daha az çekme mukavemeti ve elastikiyete sahip yoğun bağ dokusu içeren bir yara izi oluşumuyla sonuçlanır (Xue ve Jackson, 2015). Granülasyon dokusu,

yara onarımı ve miyofibroblast apoptozunun tamamlanmasından sonra hücresiz yara izi ile değiştirilir (Gurtner ve ark., 2008).

2. KODLAMAYAN RNA'LAR

Enerji metabolizmasından yapısal bileşenlere, sinyal iletiminden gen ifadesinin temel düzenleyicilerine kadar uzanan temel hücresel işlevlere sahip proteinlere büyük bilimsel ilgi gösterilirken, birkaç istisna dışında RNA, protein üretimi için gerekli kaçınılmaz aracı olarak düşünülmüyordu. Ancak, yüksek verimli dizileme verileri insan genomunun üçte ikisinden fazlasının aktif olarak RNA'ya transkripsiyona uğradığını ancak yalnızca %2'sinden azının gerçekten protein kodladığını ortaya koyduğunda bu resim önemli ölçüde değişti (Djebali ve ark., 2012).

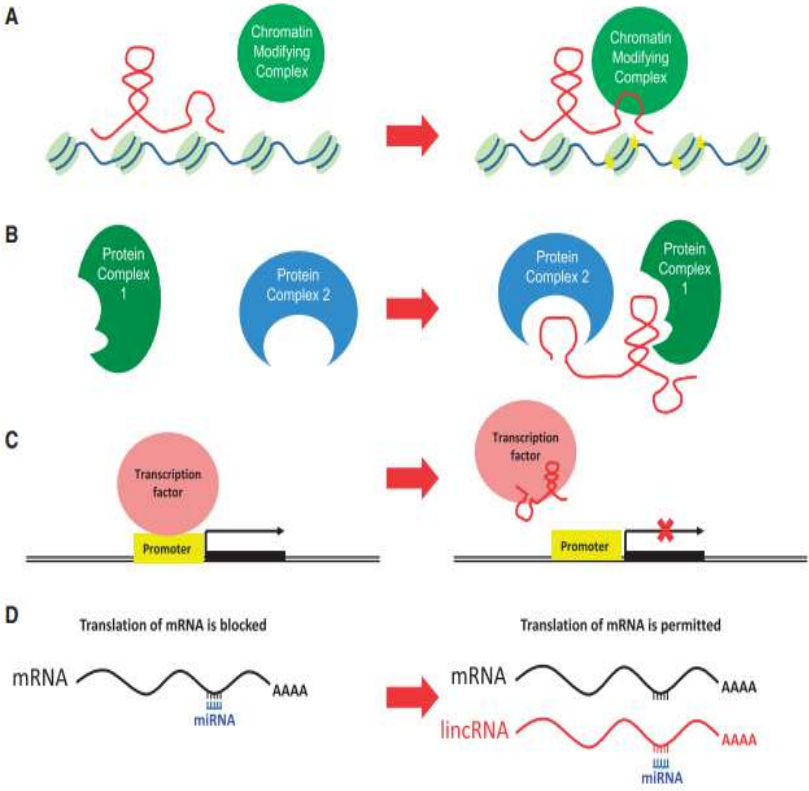
Kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar), protein translasyon fonksiyonu olmadan genomdan transkripsiyona uğrayan ancak yine de belirli biyolojik fonksiyonları yerine getirebilen potansiyel yeni biyobelirteçlerdir. ncRNA'lar, nükleotidlerin uzunluğuna bağlı olarak iki kategoriye ayrılabilir; 200 nükleotidden daha kısa olan kısa zincirli RNA'lar veya mikroRNA'lar (miRNA'lar) ve 200 nükleotidden daha uzun olan uzun ncRNA'lar (lncRNA'lar). Ortaya çıkan kanıtlar, mikrodizi ve yüksek verimli dizilemenin geliştirilmesine dayanarak, ncRNA'ların şeker hastalığı (DM) gibi çeşitli metabolik hastalıklarda önemli bir düzenleyici role sahip olduğunu göstermektedir (Zhang ve ark., 2019).

NcRNA'lar, proteinlere bağlanarak veya hücre dışı veziküllere paketlenerek RNA enzim aktivitesinin, sıcaklık değişimlerinin ve aşırı pH değerlerinin etkilerinden korunabilirler.

Bu şekilde, ncRNA'lar hücre dışı ortamda stabil durumlarını koruyabilir ve hastalıkları teşhis etmek ve tedavi etmek için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilirler (Faruq ve Vecchione, 2015, Li ve ark., 2015, Shi ve ark., 2016).

2.1. Uzun Kodlamayan Rna'lar (LncRNA)

LncRNA'lar, 200'den fazla nükleotid uzunluğunda olan büyük ve çeşitli bir ncRNA molekülleri sınıfını temsil eden ncRNA'lar olarak tanımlanır (Mercer ve ark., 2009). Genel olarak, mRNA'larla karşılaştırıldığında, lncRNA'lar hücrede daha az miktarda bulunur ve daha çok doku ve hücre tipinde özgül bir şekilde ifade edilir (Derrien ve ark., 2012). LncRNA'ların deri dokusunda epidermal gelişim, keratinosit farklılaşması ve melanosit fonksiyonları gibi önemli düzenleyici gibi rolleri son zamanlarda ortaya çıkarılmıştır (Meisgen ve ark., 2014). LncRNA'lar etkilerini çeşitli mekanizmalarla gösterirler. Şekil 2.1.1. bu mekanizmaları göstermektedir (Moran ve ark., 2012).



Şekil 2.1.1. LncRNA'lar etkilerini çeşitli mekanizmalarla gösterirler. (A) lncRNA'lar kromatin değiştiren kompleksler için kılavuz ve bağlayıcı görevi görebilir ve böylece dokuya özgü gen ifadesine katkıda bulunabilirler. (B) lncRNA'lar protein-protein etkileşim alanlarından yoksun protein kompleksleri için moleküler iskele görevi görebilirler. (C) lncRNA'lar transkripsiyon faktörlerine bağlanabilir ve bunların hedef DNA dizisine bağlanmasını önleyebilirler. (D) lncRNA'lar doğrudan mikroRNA'larla (miRNA'lar) etkileşime girebilir ve bunların mRNA'ya bağlanmasını önleyebilirler, böylece protein sentezini düzenlerler (Moran ve ark., 2012).

3. UZUN KODLAMAYAN RNA'LARIN YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

Giderek artan sayıda kanıt, lncRNA'ların nükleer kromatin organizasyonu, mRNA stabilitesi, transkripsiyon, translasyon ve sitoplazmik translasyon sonrası modifikasyonlar dahil olmak üzere çoğu küresel, hücrel sürecin düzenleyicileri olduğunu göstermektedir (Yao ve ark., 2019, Wilusz ve ark., 2009). Bu nedenle, lncRNA'lar insan fizyolojisinde kanser, deri hastalıkları ve şeker hastalığı (DM) dahil olmak üzere birçok hastalığın patolojisinde rol oynamıştır (Fang ve Fullwood, 2016, Beermann ve ark., 2016, Schmitz ve ark., 2016, Batista ve Chang, 2013, Wan ve Wang, 2014, Hulstaert ve ark., 2017, He ve ark., 2017). Günümüzde yapılan çalışmalar göstermiştir ki lncRNA'ların bahsedilen bu rollere ek olarak yara iyileşme sürecinin de parçası olduğudur. Aşağıda bu sürece katılan bazı lncRNA'ların yara iyileşmesine etkisine değindik.

3.1. WAKMAR1

Dongqing Li ve arkadaşları, "yara ve keratinosit göçü ile ilişkili lncRNA1" (WAKMAR1) olarak adlandırılan cilde özgü bir lncRNA'nın yara iyileşmesine etkisini çalıştılar. WAKMAR1'in keratinosit göçü için kritik olduğunu ve eksikliğinin yara reepitelizasyonunu bozduğunu tespit ettiler. Mekanik olarak, WAKMAR1 DNA metiltransferazlarla etkileşime girer ve göç eden genler ağını kontrol eden önemli bir transkripsiyon faktörü olan E2F1 geninin promotör metilasyonuna müdahale eder. Bu kanıt dizisi,

lncRNA'ların insan cilt yara iyileşmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Li ve ark., 2019).

Dongqing Li ve arkadaşları sağlıklı donörlerin derisinde eksizyonel bir normal yara (NW) oluşturdu. 1 gün (NW1) ve 7 gün (NW7) sonra yara kenarlarını topladılar; bunlar yara onarımının inflamatuvar ve proliferatif fazındaki yaraları temsil ediyordu. Ek olarak, VU (Venöz Ülser) ve DFU'lu (Diyabet Ayak Ülseri) hastalardan kronik iyileşmeyen yara kenarı biyopsileri topladılar. Araştırmacıların qPCR ile yapmış oldukları analiz WAKMAR1 ifadesinin deri yarası iyileşmesi sırasında arttığını gösterdi. Ancak seviyesi, sağlıklı donörlerden alınan 7. gün yaralarına kıyasla VU ve DFU'da önemli ölçüde daha düşüktü (Li ve ark., 2019). İyileşme sırasında artan ekspresyonuna ve kronik yaralardaki kaybına dayanarak WAKMAR1'in yara onarımında önemli bir rol oynayabileceği sonucuna vardılar.

3.2. Lnc-URİDS

Mengdie Hu ve arkadaşları lncRNA UpRegulated (lnc-URIDS)'in yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemiştir. Yaptıkları çalışmada Diyabetik Ciltte lncRNA UpRegulated (lnc-URIDS) adlı bir lncRNA, MRAK052872'yi belirleyerek lnc-URIDS'nin subkutan adenovirüs enjeksiyonu ile inhibisyonunun, tip I kollajen içeriğini ve kollajen I/III oranını arttırdığını, buna eşlik eden diyabetik cilt dokularında yara kapanmasının arttığını gözlemlediler. Ayrıca lnc-URIDS'in, kollajen sentezi, montajı ve çapraz bağlanma sürecinde görevli kritik bir enzim olan Lizil Hidroksilaz 1'i kodlayan Plod1 ile etkileşime girdiğini

gösterdiler. Çalışmalarında Plod1'in fibroblastlarda yıkılmasının, protein seviyelerinde ve kollajen I salgılanmasında önemli bir düşüşe yol açtığını gözlemladiler ve bu nedenle, Plod1 yıkımından sonra sentezlenen ve salgılanan kollajen I/III oranının azaldığı sonucuna vardılar. Çalışmalarının sonucunda lnc-URIDS'in Plod1 proteinine bağlanabildiğini ve stabilitesini azaltabildiğini, bunun da kollajen üretimi ve birikiminde düzensizliğe yol açtığını gösterdiler (Hu ve ark., 2020).

3.3. PRİNS

LncRNA'ların ifadesi ve işlevi, yara iyileşmesiyle birçok ortak özelliği paylaşan kronik inflamatuvar bir cilt hastalığı olan sedef hastalığı gibi çeşitli cilt hastalıklarında da karakterize edilmiştir (Morhenn ve ark., 2013). Sedef hastalığı, dermal-epidermal bağlantı noktasında T lenfositlerin infiltrasyonu ile tetiklenen epidermin hiperproliferasyonu (Bos ve ark., 1983) ve keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını doğrudan düzenleyen çeşitli sitokinlerin ve inflamatuvar medyatörlerin birikimi (Terui ve ark., 2000) gibi epidermal büyüme ve farklılaşmadaki karmaşık değişikliklerle karakterize, sık görülen, kronik ve inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Sedef hastalığının patogeneze katkıda bulunan epidermisteki genetik faktörleri ve biyokimyasal değişiklikleri belirlemek için önemli çabalar sarf edilmiştir ve bu, son yıllarda sedef hastalığına yatkınlık lokuslarının, çok sayıda sedef hastalığıyla ilişkili genin ve anormal şekilde ifade

edilen genlerin ve proteinlerin keşfiyle sonuçlanmıştır (Duffin ve ark., 2008 , Nair ve ark., 2009, Sagoo ve ark., 2004).

Diferansiyel görüntüleme kullanılarak bir lncRNA olan, stresle indüklenen sedef hastalığı duyarlılığıyla ilişkili RNA geninin (PRINS), sedef hastalarının epidermisinde artmış olduğu bulunmuştur (Sonkoly ve ark., 2005). Daha sonraki çalışmalar PRINS'in keratinositlerde hücrel stres yanıtına ve apoptoza katkıda bulunduğunu da göstermiştir (Széll ve ark., 2016).

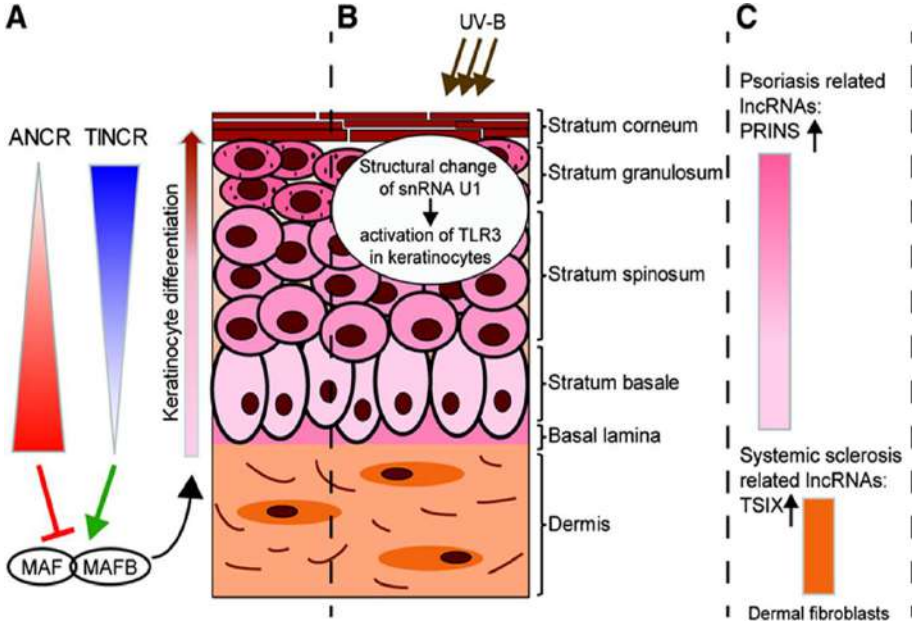
3.4. SnRNA U1

Keratinositlerin, cilt yaralanması veya ultraviyole (UV)-B radyasyonuna uzun süre maruz kalma sonucu hasar gören hücrelerden gelen RNA'ya yanıt vermek için TLR3'e ihtiyaç duyduğu, bunun sonucunda TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin salındığı ve epidermal geçirgenlik bariyerinin onarımı ve bakımında yer alan genlerin ekspresyonunun arttığı bilinmektedir (Bernard ve ark., 2012, Borkowski ve ark., 2013, Lai ve ark., 2009). Bernard ve arkadaşları, UV-B'nin bir ncRNA'nın, yani snRNA U1'in yapı değişikliklerine neden olduğunu, bunun da keratinositlerde TLR3'ü aktive ederek inflamatuvar yanıt ve yara onarımına katkıda bulunduğunu bulmuşlardır (Şekil 3.5.1-B) (Herter ve Landén, 2017).

3.5. TINCR ve ANCR

Yara iyileşmesinde rol oynayan miRNA'lar hakkındaki bilgi sürekli artarken, bu süreçte lncRNA'ların ifadesi ve işlevi büyük ölçüde

keşfedilmemiş durumdadır. Son yıllarda yapılan yoğun çalışmalar, birçok lncRNA'nın hem fizyolojik hem de patolojik koşullar altında çeşitli hücre/doku tiplerinde önemli roller oynadığını ortaya koymuştur (Quinn ve Chang, 2016). Özellikle, artan sayıda lncRNA'nın derideki biyolojik süreçlerle, örneğin; doku farklılaşmasını indükleyen ncRNA (TINCR) ve anti-farklılaşma ncRNA (ANCR) ile ilişkilendirildiği görülmektedir (Kretz ve ark., 2013, Kretz ve ark., 2012). TINCR, esas olarak farklılaşmış keratinositlerin sitoplazmasında bulunan 3,7 kb'lik bir lncRNA'dır. 25 nükleotidlik bir motif aracılığıyla farklılaşma için önemli olan mRNA'larla ilişki kurarken, Staufen1 (STAU1) proteinine bağlanır ve bu da STAU1 tarafından bu farklılaşmayla ilgili mRNA'ların stabilitesinin artmasına yol açar. Bu nedenle, TINCR keratinosit farklılaşması için vazgeçilmezdir (Kretz ve ark., 2013). Bunun aksine, ANCR'nin keratinositler, yağ hücreleri ve osteoblastların farklılaşması sırasında güçlü bir şekilde aşağı düzenlendiği gösterilmiştir. Epidermal farklılaşma programını baskılamak ve epidermal progenitör bölgesinde farklılaşmamış durumu korumak önemlidir (Kretz ve ark., 2012). Keratinosit farklılaşması, kronik yaralarda bozulan cilt yara iyileşmesinin önemli bir adımı olduğundan (Demidova-Rice ve ark., 2012), bu lncRNA'ların cilt yarası onarımı sırasında da düzenleyici bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Şekil 3.5.1.'de epidermal homeostaz ve cilt hastalıklarında bazı lncRNA'lar gösterilmiştir (Herter ve Landén, 2017).



Şekil 3.5.1. Epidermal homeostaz ve cilt hastalıklarında lncRNA'lar. (A) İnsan derisinin şeması.

ANCR, epidermal progenitör bölgesinde farklılaşmamış durumu korumak için önemli olan bazal katman keratinositlerinde en fazla ifade edilendir. TINCR, farklılaşmış katmanlarda en bol bulunanıdır ve keratinositlerin farklılaşmasını düzenler. Her ikisi de epidermal farklılaşma için hem yeterli hem de gerekli olan transkripsiyon faktörleri olan MAF ve MAFB'nin yukarı akışında hareket eder. (B) UV-B ile yaralanmada snRNA U1 yapısal bir değişime uğrar ve keratinositlerde TLR3'ü aktive eder. (C) PRINS, sedef hastalığı cildinde yukarı düzenlenen lncRNA'lardan biridir. TSIX, kolajen I mRNA'sının stabilitesini düzenler ve sistemik sklerozlu hastaların dermal fibroblastlarında aşırı ifade edilir. (Herter ve Landén, 2017).

ANCR, anti-farklılaşma ncRNA'sı; PRINS, stresle indüklenen sedef hastalığı duyarlılığıyla ilişkili RNA geni; TGF, dönüştürücü büyüme faktörü; TINCR, doku farklılaşmasını indükleyen kodlamayan RNA; TLR, toll benzeri reseptör; UV, ultraviyole.

4. SONUÇ

Binlerce lncRNA'nın keşfi, memeli genomlarının ve transkriptomlarının karmaşıklığına ve gen ifadesinin transkripsiyonel ve transkripsiyon sonrası düzenlenmesi de dahil olmak üzere biyolojinin birçok başka yönüne ilişkin görüşümüzü değiştirdi. lncRNA'ların çeşitli kanser tipleri de dahil olmak üzere çok çeşitli insan hastalıkları ve bozukluklarında düzensiz olduğu bulunmuştur (Moran ve ark., 2012). Kanserdeki rollerinin yanı sıra, lncRNA'ların kalp hastalığı (Ishii ve ark., 2006, Pasmant ve ark., 2007), alzheimer hastalığı (Faghihi ve ark. 2008) , sedef hastalığı (Sonkoly ve ark., 2005), spinoserebellar ataksi tip 8 (Daughters ve ark., 2009) ve kırılğan X sendromu (Khalil ve ark., 2008) dahil olmak üzere çeşitli diğer hastalıklarda da düzensiz olduğu bilinmektedir. Birçok insan hastalığında gözlemlenen lncRNA'ların bu düzensizliği, lncRNA'ların tıpta biyobelirteç ve/veya ilaç hedefi olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Taft ve ark., 2010).

Bu incelemede çeşitli lncRNA'ların yara iyileşmesine etkisi ile ilgili yapılan bazı çalışmalar sunulmuştur. Bu çalışmalarda araştırılan lncRNA'lardan bazılarının ekspresyonu yara iyileşmesine olumlu katkı yaparken, bazılarının ise inhibisyonunun yara iyileşmesini olumlu

yönde etkilediği görölmüştür. Özellikle diyabet ayak ülseri gibi hastalıklarda yara iyileşmesi sürecinde yaşanan bozukluklar alt ekstremitelerde ülserasyon ve amputasyonlara sebep olduğu için lncRNA'ların daha fazla çalışılmasının önemli olduğu düşünölmektedir.

KAYNAKÇA

- Bacci S. (2022). Fine Regulation during Wound Healing by Mast Cells, a Physiological Role Not Yet Clarified. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1820.
<https://doi.org/10.3390/ijms23031820>
- Batista, P. J., & Chang, H. Y. (2013). Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. *Cell*, 152(6), 1298–1307. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.012>
- Beermann, J., Piccoli, M. T., Viereck, J., & Thum, T. (2016). Non-coding RNAs in Development and Disease: Background, Mechanisms, and Therapeutic Approaches. *Physiological reviews*, 96(4), 1297–1325.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2015>
- Bergmeier, W., & Hynes, R. O. (2012). Extracellular matrix proteins in hemostasis and thrombosis. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4(2), a005132.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005132>
- Bernard, J. J., Cowing-Zitron, C., Nakatsuji, T., Muehleisen, B., Muto, J., Borkowski, A. W., Martinez, L., Greidinger, E. L., Yu, B. D., & Gallo, R. L. (2012). Ultraviolet radiation damages self noncoding RNA and is detected by TLR3. *Nature medicine*, 18(8), 1286–1290. <https://doi.org/10.1038/nm.2861>
- Borkowski, A. W., Park, K., Uchida, Y., & Gallo, R. L. (2013). Activation of TLR3 in keratinocytes increases expression of genes involved in formation of the epidermis, lipid accumulation,

- and epidermal organelles. *The Journal of investigative dermatology*, 133(8), 2031–2040.
<https://doi.org/10.1038/jid.2013.39>
- Bos, J. D., Hulsebosch, H. J., Krieg, S. R., Bakker, P. M., & Cormane, R. H. (1983). Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Archives of dermatological research*, 275(3), 181–189.
<https://doi.org/10.1007/BF00510050>
- Brancato, S. K., & Albina, J. E. (2011). Wound macrophages as key regulators of repair: origin, phenotype, and function. *The American journal of pathology*, 178(1), 19–25.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.08.003>
- Broughton, G., 2nd, Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). Wound healing: an overview. *Plastic and reconstructive surgery*, 117(7 Suppl), . <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9>
- Cañedo-Dorantes, L., & Cañedo-Ayala, M. (2019). Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *International journal of inflammation*, 2019, 3706315.
<https://doi.org/10.1155/2019/3706315>
- Darby, I. A., Laverdet, B., Bonté, F., & Desmoulière, A. (2014). Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 7, 301–311.
<https://doi.org/10.2147/CCID.S50046>
- Daughters, R. S., Tuttle, D. L., Gao, W., Ikeda, Y., Moseley, M. L., Ebner, T. J., Swanson, M. S., & Ranum, L. P. (2009). RNA gain-

- of-function in spinocerebellar ataxia type 8. *PLoS genetics*, 5(8), e1000600. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000600>
- Demidova-Rice, T. N., Hamblin, M. R., & Herman, I. M. (2012). Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 2: role of growth factors in normal and pathological wound healing: therapeutic potential and methods of delivery. *Advances in skin & wound care*, 25(8), 349–370. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000418541.31366.a3>
- Derrien, T., Johnson, R., Bussotti, G., Tanzer, A., Djebali, S., Tilgner, H., Guernec, G., Martin, D., Merkel, A., Knowles, D. G., Lagarde, J., Veeravalli, L., Ruan, X., Ruan, Y., Lassmann, T., Carninci, P., Brown, J. B., Lipovich, L., Gonzalez, J. M., Thomas, M., ... Guigó, R. (2012). The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome research*, 22(9), 1775–1789. <https://doi.org/10.1101/gr.132159.111>
- Djebali, S., Davis, C. A., Merkel, A., Dobin, A., Lassmann, T., Mortazavi, A., Tanzer, A., Lagarde, J., Lin, W., Schlesinger, F., Xue, C., Marinov, G. K., Khatun, J., Williams, B. A., Zaleski, C., Rozowsky, J., Röder, M., Kokocinski, F., Abdelhamid, R. F., Alioto, T., ... Gingeras, T. R. (2012). Landscape of transcription in human cells. *Nature*, 489(7414), 101–108. <https://doi.org/10.1038/nature11233>
- Duffin, K. C., Chandran, V., Gladman, D. D., Krueger, G. G., Elder, J. T., & Rahman, P. (2008). Genetics of psoriasis and psoriatic

- arthritis: update and future direction. *The Journal of rheumatology*, 35(7), 1449–1453.
- Eisinger, F., Patzelt, J., & Langer, H. F. (2018). The Platelet Response to Tissue Injury. *Frontiers in medicine*, 5, 317. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00317>
- Fang, Y., & Fullwood, M. J. (2016). Roles, Functions, and Mechanisms of Long Non-coding RNAs in Cancer. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 14(1), 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.09.006>
- Faghihi, M. A., Modarresi, F., Khalil, A. M., Wood, D. E., Sahagan, B. G., Morgan, T. E., Finch, C. E., St Laurent, G., 3rd, Kenny, P. J., & Wahlestedt, C. (2008). Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of beta-secretase. *Nature medicine*, 14(7), 723–730. <https://doi.org/10.1038/nm1784>
- Faruq, O., & Vecchione, A. (2015). microRNA: Diagnostic Perspective. *Frontiers in medicine*, 2, 51. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00051>
- Firlar, I., Altunbek, M., McCarthy, C., Ramalingam, M., & Camci-Unal, G. (2022). Functional Hydrogels for Treatment of Chronic Wounds. *Gels (Basel, Switzerland)*, 8(2), 127. <https://doi.org/10.3390/gels8020127>
- Gonzalez, A. C., Costa, T. F., Andrade, Z. A., & Medrado, A. R. (2016). Wound healing - A literature review. *Anais brasileiros de dermatologia*, 91(5), 614–620. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>

- Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, *453*(7193), 314–321. <https://doi.org/10.1038/nature07039>
- He, X., Ou, C., Xiao, Y., Han, Q., Li, H., & Zhou, S. (2017). LncRNAs: key players and novel insights into diabetes mellitus. *Oncotarget*, *8*(41), 71325–71341. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19921>
- Herter, E. K., & Xu Landén, N. (2017). Non-Coding RNAs: New Players in Skin Wound Healing. *Advances in wound care*, *6*(3), 93–107. <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0711>
- Hinz, B., & Gabbiani, G. (2003). Cell-matrix and cell-cell contacts of myofibroblasts: role in connective tissue remodeling. *Thrombosis and haemostasis*, *90*(6), 993–1002. <https://doi.org/10.1160/TH03-05-0328>
- Hu, M., Wu, Y., Yang, C., Wang, X., Wang, W., Zhou, L., Zeng, T., Zhou, J., Wang, C., Lao, G., Yan, L., & Ren, M. (2020). Novel Long Noncoding RNA Inc-URIDS Delays Diabetic Wound Healing by Targeting Plod1. *Diabetes*, *69*(10), 2144–2156. <https://doi.org/10.2337/db20-0147>
- Hulstaert, E., Brochez, L., Volders, P. J., Vandesompele, J., & Mestdagh, P. (2017). Long non-coding RNAs in cutaneous melanoma: clinical perspectives. *Oncotarget*, *8*(26), 43470–43480. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16478>
- Ishii, N., Ozaki, K., Sato, H., Mizuno, H., Susumu Saito, Takahashi, A., Miyamoto, Y., Ikegawa, S., Kamatani, N., Hori, M., Satoshi Saito, Nakamura, Y., & Tanaka, T. (2006). Identification of a

- novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction. *Journal of human genetics*, *51*(12), 1087–1099. <https://doi.org/10.1007/s10038-006-0070-9>
- Khalil, A. M., Faghihi, M. A., Modarresi, F., Brothers, S. P., & Wahlestedt, C. (2008). A novel RNA transcript with antiapoptotic function is silenced in fragile X syndrome. *PloS one*, *3*(1), e1486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001486>
- Kolaczkowska, E., & Kubes, P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature reviews. Immunology*, *13*(3), 159–175. <https://doi.org/10.1038/nri3399>
- Kopp, F., & Mendell, J. T. (2018). Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell*, *172*(3), 393–407. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011>
- Koschwanez, H. E., & Broadbent, E. (2011). The use of wound healing assessment methods in psychological studies: a review and recommendations. *British journal of health psychology*, *16*(Pt1), 1–32. <https://doi.org/10.1348/135910710X524633>
- Kretz, M., Siprashvili, Z., Chu, C., Webster, D. E., Zehnder, A., Qu, K., Lee, C. S., Flockhart, R. J., Groff, A. F., Chow, J., Johnston, D., Kim, G. E., Spitale, R. C., Flynn, R. A., Zheng, G. X., Aiyer, S., Raj, A., Rinn, J. L., Chang, H. Y., & Khavari, P. A. (2013). Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR. *Nature*, *493*(7431), 231–235. <https://doi.org/10.1038/nature11661>

- Kretz, M., Webster, D. E., Flockhart, R. J., Lee, C. S., Zehnder, A., Lopez-Pajares, V., Qu, K., Zheng, G. X., Chow, J., Kim, G. E., Rinn, J. L., Chang, H. Y., Saprashvili, Z., & Khavari, P. A. (2012). Suppression of progenitor differentiation requires the long noncoding RNA ANCR. *Genes & development*, *26*(4), 338–343. <https://doi.org/10.1101/gad.182121.111>
- Lai, Y., Di Nardo, A., Nakatsuji, T., Leichtle, A., Yang, Y., Cogen, A. L., Wu, Z. R., Hooper, L. V., Schmidt, R. R., von Aulock, S., Radek, K. A., Huang, C. M., Ryan, A. F., & Gallo, R. L. (2009). Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nature medicine*, *15*(12), 1377–1382. <https://doi.org/10.1038/nm.2062>
- Li, D., Kular, L., Vij, M., Herter, E. K., Li, X., Wang, A., Chu, T., Toma, M. A., Zhang, L., Liapi, E., Mota, A., Blomqvist, L., Gallais Sérézal, I., Rollman, O., Wikstrom, J. D., Bienko, M., Berglund, D., Ståhle, M., Sommar, P., Jagodic, M., ... Landén, N. X. (2019). Human skin long noncoding RNA WAKMAR1 regulates wound healing by enhancing keratinocyte migration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *116*(19), 9443–9452. <https://doi.org/10.1073/pnas.1814097116>
- Li, Y., Zheng, Q., Bao, C., Li, S., Guo, W., Zhao, J., Chen, D., Gu, J., He, X., & Huang, S. (2015). Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell research*, *25*(8), 981–984. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.82>

- Lunderius-Andersson, C., Enoksson, M., & Nilsson, G. (2012). Mast Cells Respond to Cell Injury through the Recognition of IL-33. *Frontiers in immunology*, *3*, 82.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00082>
- Luyendyk, J. P., Schoenecker, J. G., & Flick, M. J. (2019). The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*, *133*(6), 511–520.
<https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-818211>
- Man, E., & Hoskins, C. (2020). Towards advanced wound regeneration. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, *149*, 105360. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105360>
- Meisgen, F., Xu Landén, N., Wang, A., Réthi, B., Bouez, C., Zuccolo, M., Gueniche, A., Stähle, M., Sonkoly, E., Breton, L., & Pivarcsi, A. (2014). MiR-146a negatively regulates TLR2-induced inflammatory responses in keratinocytes. *The Journal of investigative dermatology*, *134*(7), 1931–1940.
<https://doi.org/10.1038/jid.2014.89>
- Mendonça, A.C, Ferreira A.S., Barbieri, C.H., Thomazine J.A., Mazzer, N. (2006). “Efeitos do ultra-som pulsado de baixa intensidade sobre a cicatrização por segunda intenção de lesões cutâneas totais em ratos”. *Acta Ortopédica Brasileira*, *14*(3), 152-157.
<https://doi.org/10.1590/S1413-78522006000300007>

- Mercer, T. R., Dinger, M. E., & Mattick, J. S. (2009). Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nature reviews. Genetics*, *10*(3), 155–159. <https://doi.org/10.1038/nrg2521>
- Moran, V. A., Perera, R. J., & Khalil, A. M. (2012). Emerging functional and mechanistic paradigms of mammalian long non-coding RNAs. *Nucleic acids research*, *40*(14), 6391–6400. <https://doi.org/10.1093/nar/gks296>
- Morhenn, V. B., Nelson, T. E., & Gruol, D. L. (2013). The rate of wound healing is increased in psoriasis. *Journal of dermatological science*, *72*(2), 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.06.001>
- Mulkalwar, S., Behera, L., Golande, P., Manjare, R., Patil, H. (2015). “Evaluation of wound healing activity of topical phenytoin in an excision wound model in rats”. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, *4*,139-143.
- Muller W. A. (2014). How endothelial cells regulate transmigration of leukocytes in the inflammatory response. *The American journal of pathology*, *184*(4), 886–896. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.12.033>
- Nair, R. P., Duffin, K. C., Helms, C., Ding, J., Stuart, P. E., Goldgar, D., Gudjonsson, J. E., Li, Y., Tejasvi, T., Feng, B. J., Ruether, A., Schreiber, S., Weichenthal, M., Gladman, D., Rahman, P., Schrodi, S. J., Prahalad, S., Guthery, S. L., Fischer, J., Liao, W., ... Collaborative Association Study of Psoriasis (2009). Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-

kappaB pathways. *Nature genetics*, 41(2), 199–204.
<https://doi.org/10.1038/ng.311>

Nunan, R., Harding, K. G., & Martin, P. (2014). Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. *Disease models & mechanisms*, 7(11), 1205–1213.

<https://doi.org/10.1242/dmm.016782>

Pasmant, E., Laurendeau, I., Héron, D., Vidaud, M., Vidaud, D., & Bièche, I. (2007). Characterization of a germ-line deletion, including the entire INK4/ARF locus, in a melanoma-neural system tumor family: identification of ANRIL, an antisense noncoding RNA whose expression coclusters with ARF. *Cancer research*, 67(8), 3963–3969. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2004>

Proksch, E., Brandner, J. M., & Jensen, J. M. (2008). The skin: an indispensable barrier. *Experimental dermatology*, 17(12), 1063–1072. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x>

Quinn, J. J., & Chang, H. Y. (2016). Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nature reviews. Genetics*, 17(1), 47–62. <https://doi.org/10.1038/nrg.2015.10>

Rittié L. (2016). Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. *Journal of cell communication and signaling*, 10(2), 103–120. <https://doi.org/10.1007/s12079-016-0330-1>

- Sagoo, G. S., Cork, M. J., Patel, R., & Tazi-Ahnini, R. (2004). Genome-wide studies of psoriasis susceptibility loci: a review. *Journal of dermatological science*, 35(3), 171–179.
<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2004.02.009>
- Schmitz, S. U., Grote, P., & Herrmann, B. G. (2016). Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 73(13), 2491–2509. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2174-5>
- Schultz, G.S., Chin, G.A., Moldawer, L., Diegelmann, R.F. (2011). “Principles of Wound Healing. In: Fitridge, R., Thompson, M., (Eds.), Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists [Internet]. Adelaide, Australia: University of Adelaide Press; 23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534261/>
- Shi, T., Gao, G., & Cao, Y. (2016). Long Noncoding RNAs as Novel Biomarkers Have a Promising Future in Cancer Diagnostics. *Disease markers*, 2016, 9085195.
<https://doi.org/10.1155/2016/9085195>
- Shrimanker, M., Patel, N., Modi, H., Dave, R. (2013). “ A review: screening models for wound healing activity in animals”. *American Journal of PharmTech Research*, 3, 237-251.
- Sonkoly, E., Bata-Csorgo, Z., Pivarcsi, A., Polyanka, H., Kenderessy-Szabo, A., Molnar, G., Szentpali, K., Bari, L., Megyeri, K., Mandi, Y., Dobozy, A., Kemeny, L., & Szell, M. (2005). Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS. *The Journal*

of biological chemistry, 280(25), 24159–24167.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M501704200>

Stephens, P., Caley, M., & Peake, M. (2013). Alternatives for animal wound model systems. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1037, 177–201. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-505-7_10

Stojadinovic, O., & Tomic-Canic, M. (2013). Human ex vivo wound healing model. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1037, 255–264. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-505-7_14

Széli, M., Danis, J., Bata-Csörgő, Z., & Kemény, L. (2016). PRINS, a primate-specific long non-coding RNA, plays a role in the keratinocyte stress response and psoriasis pathogenesis. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 468(6), 935–943. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1803-z>

Taft, R. J., Pang, K. C., Mercer, T. R., Dinger, M., & Mattick, J. S. (2010). Non-coding RNAs: regulators of disease. *The Journal of pathology*, 220(2), 126–139. <https://doi.org/10.1002/path.2638>

Terui, T., Ozawa, M., & Tagami, H. (2000). Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Experimental dermatology*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2000.009001001.x>

Tracy, L. E., Minasian, R. A., & Caterson, E. J. (2016). Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing

- Wound. *Advances in wound care*, 5(3), 119–136.
<https://doi.org/10.1089/wound.2014.0561>
- Ud-Din, S., Wilgus, T. A., & Bayat, A. (2020). Mast Cells in Skin Scarring: A Review of Animal and Human Research. *Frontiers in immunology*, 11, 552205.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.552205>
- Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *The Journal of international medical research*, 37(5), 1528–1542.
<https://doi.org/10.1177/147323000903700531>
- Vestweber D. (2015). How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nature reviews. Immunology*, 15(11), 692–704.
<https://doi.org/10.1038/nri3908>
- Volders, P. J., Helsens, K., Wang, X., Menten, B., Martens, L., Gevaert, K., Vandesompele, J., & Mestdagh, P. (2013). LNCipedia: a database for annotated human lncRNA transcript sequences and structures. *Nucleic acids research*, 41(Database issue), D246–D251. <https://doi.org/10.1093/nar/gks915>
- Wan, D. C., & Wang, K. C. (2014). Long noncoding RNA: significance and potential in skin biology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 4(5), a015404.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015404>
- Wang J. (2018). Neutrophils in tissue injury and repair. *Cell and tissue research*, 371(3), 531–539. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2785-7>

- Wang, X., Balaji, S., Steen, E. H., Li, H., Rae, M. M., Blum, A. J., Miao, Q., Butte, M. J., Bollyky, P. L., & Keswani, S. G. (2019). T Lymphocytes Attenuate Dermal Scarring by Regulating Inflammation, Neovascularization, and Extracellular Matrix Remodeling. *Advances in wound care*, 8(11), 527–537. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.0981>
- Werner, S., Krieg, T., & Smola, H. (2007). Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *The Journal of investigative dermatology*, 127(5), 998–1008. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700786>
- Wilusz, J. E., Sunwoo, H., & Spector, D. L. (2009). Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes & development*, 23(13), 1494–1504. <https://doi.org/10.1101/gad.1800909>
- Xue, M., & Jackson, C. J. (2015). Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Advances in wound care*, 4(3), 119–136. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0485>
- Yao, R. W., Wang, Y., & Chen, L. L. (2019). Cellular functions of long noncoding RNAs. *Nature cell biology*, 21(5), 542–551. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0311-8>
- Zhang, T. N., Yang, N., Goodwin, J. E., Mahrer, K., Li, D., Xia, J., Wen, R., Zhou, H., Zhang, T., Song, W. L., & Liu, C. F. (2019). Characterization of Circular RNA and microRNA Profiles in Septic Myocardial Depression: a Lipopolysaccharide-Induced

Rat Septic Shock Model. *Inflammation*, 42(6), 1990–2002.
<https://doi.org/10.1007/s10753-019-01060-8>

BÖLÜM 2

HELICOBACTER PYLORI'ye BAĞLI GASTRİK MUKOZA ENFEKSİYONLARININ ERKEN TANISINDA BİYOBELİRTEÇ OLARAK KULLANILABİLECEK MİKRORNA'LAR

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Biyomühendis Kadir Ziya KARADAĞ

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

GİRİŞ

Helicobacter pylori

İlk kez 1982 yılında gastritli bir hastanın midesinden izole edilen *H. pylori*, gram negatif, spiral şekilli ve mikroaerofilik bir bakteridir. İlk izolasyonundan yaklaşık otuz yıl sonra *H. pylori*'nin dünya nüfusunun yarısından fazlasının mide mukozasında kolonileştiği ortaya çıkmıştır. Enfekte bireylerin yaklaşık %20'sinde *H. pylori* enfeksiyonu; peptik, duodenal ülser, mide adenokarsinomu veya mukozayla ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması olarak kendini gösteren klinik hastalığa neden olmaktadır. Bu durum, *H. pylori*'nin Dünya Sağlık Örgütü tarafından Sınıf I kanserojen olarak sınıflandırılan tek bakteri olmasına neden olmuştur (Everhart vd., 2000).

H. pylori, yaklaşık %50 prevalansı ile dünya çapında en yaygın kronik enfeksiyondur. Ancak enfekte bireylerin çoğunluğu asemptomatiktir ve yaygınlık açısından ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde %30 kadar düşük bir

seviyeden, İnan gibi gelişmekte olan ũlkelerde %90'a ulaşan yũksek dũzeyde değişim gŦstermektedir. Aseptomatik taşıyıcılardan oluşan bu bũyũk rezervuar, *H. pylori*'yi yok edilmesi zor bir enfeksiyon haline getirmektedir. Bir ũlkenin enfeksiyon oranını biręok faktŦr belirlemektedir. Bunlar; sosyoekonomik durum ve erken ęocukluk dŦnemindeki yaşam koşulları temel belirleyicilerdir. Bir diğer Ŧnemli faktŦr ise bulaşma şeklidir. Gelişmekte olan ũlkelerde genel nũfus arasında yatay bulaşma, sanayileşmiş ũlkelerde aile ũyeleri aracılığıyla bulaşmaya karşı baskındır. Bu enfeksiyonun kişiden kişiye bulaşmasının birden fazla yolla geręekleřtięi dũřũnũlmektedir. Ŧrnek olarak fekal-oral, oral-oral ve ayrıca kontamine su kaynağı yoluyla ęevresel bulaşma verilebilir (Siao vd., 2014).

H. pylori enfeksiyonunun, kronik atrofik gastrit (AG) veya gastrik bağırsak metaplazisi (GIM) gibi kanser Ŧncesi lezyonların gelişimi ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Sadece mide kanserinde (GC) değil aynı zamanda kanser Ŧncesi lezyonlarda da ęeřitli molekũler değişiklikler tanımlanmıştır. *H. pylori* tedavisi AG ve GIM'i iyileştiriyor gibi gŦrũnse de halen tartışma konusudur. Buna karşılık, meta-analiz de dahil olmak ũzere pek ęok ęalıřma, *H. pylori*'nin yok edilmesinin GC'yi azalttığını gŦstermektedir (Vo vd., 2023).

H. pylori kaynaklı GC'nin patogenezinde inflamasyon, reaktif oksidatif stres, genetik ve epigenetik değişikliklerin birikiminin neden olduğu genetik dengesizlik, immũn yanıt ve immũn kağış, mide mikrobiyomu ile etkileşimler ve ęevresel faktŦrleri kapsayan ęeřitli patojenik mekanizmalar rol oynar. En kapsamlı şekilde incelenen *H. pylori* virũlans faktŦrlerinden ikisi onkoprotein sitotoksinle ilişkili gen

A (CagA) ve vakuolleştirici sitotoksin A (VacA) artan GC riskiyle ilişkilidir. Bu faktörler mide epitel hücreleriyle etkileşime girerek kronik inflamasyonu, mukozal hasarı, gen ekspresyonu değişikliğini, genetik ve epigenetik modifikasyonları tetikleyerek GC'yi etkilemektedir (Fischbach vd., 2018).

MikroRNA

miRNA'lar; yaklaşık 22 nükleotit uzunluğunda, hedef genlerin 3'-çevrilmemiş bölgesine (UTR), 5'-UTR'ye ve kodlama bölgesine bağlanarak gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde rol oynayan küçük endojen kodlamayan RNA'lardır. miRNA'lara bağlı hastalık süreçleri, özellikle insan kanserleri üzerindeki etkisine odaklanmıştır. Düzensiz miRNA'lar kanserin başlatılmasında, ilerlemesinde ve prognozunda yaygın ve çok önemlidir. Bu nedenle, onkogenik miRNA'lar (oncomiR'ler) ve tümör baskılayıcı miRNA'lar (tsmiR'ler), terapötik hedefler ve biyobelirteçler olarak görev yapabilir. Tipik olarak miRNA genleri, kodlamayan genler arası bölgelerde (intergenik miRNA'lar) veya protein kodlayan konakçı genlerin intronik bölgelerinde (intronik miRNA'lar) bulunur. miRNA'lar yakın zamanda translasyonel ve transkripsiyonel süreçlerin temel düzenleyicileri olarak kabul edilmiştir (Lin vd., 2015).

miRNA bozukluklarının görülme sıklığı, tümöre özgü olan ve önemli bir tanısal ve prognostik biyobelirteç haline gelebilecek gen mutasyonlarından daha yüksektir. Ayrıca miRNA değişiklikleri geri dönüşümlü olduğundan umut verici terapötik hedefler olarak hizmet

edebilirler. Bu nedenle epigenetik düzenlemenin daha iyi anlaşılması, *H. pylori* kaynaklı GC için yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesini hızlandıracaktır (Valenzuela vd., 2015).

miRNA'lar; serum, plazma, mide suyu, tükürük, idrar ve sinovyal sıvılar dahil olmak üzere çeşitli hücre dışı biyo-sıvılarda stabil kalır ve bu da sıvı biyopsi yoluyla insan hastalıklarında erken teşhis, prognoz ve terapötik yanıtın izlenmesi için önemli faydalar sunar. Vücut sıvılarındaki miRNA'lar gastrointestinal bozukluklar için güvenilir biyobelirteçler oluşturabilir. Örneğin serum miR-7 ve miR-153 seviyeleri, GC'li hastalar ile *H. pylori* enfeksiyonu olan sağlıklı bireyler arasında büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Bu iki miRNA'nın azalması, *H. pylori*'nin neden olduğu GC'nin teşhisinde duyarlılığın ve özgüllüğün artmasına neden olur (Prinz vd., 2021).

Çevresel faktörler ve nispeten stabil genetik değişikliklerle karşılaştırıldığında, GC'deki epigenetik modifikasyonlar sıklıkla değişir, tersine çevrilebilir veya kalıtsal olabilir. Epigenetik düzenleyici mekanizmalar proto-onkogenleri ve tümör baskılayıcı gen ekspresyonunu etkiler. Sinyal yollarında, protein transkripsiyonu ve translasyonunda ve hücre biyolojik davranışın düzenlenmesinde rol oynarlar. Bu epigenetik süreçler gastrik tümör oluşumuna katkıda bulunur. miRNA'lar, epigenetik değişiklikleri indükleyerek *H. pylori* kaynaklı GC'yi etkilemektedir (Lu vd., 2005).

Tek bir miRNA'nın birden fazla mRNA'yı hedef alabileceği ve tek bir mRNA'nın birden fazla miRNA tarafından düzenlenebileceği iyi bilinmektedir. İnsan genomunun yaklaşık %30'unun miRNA düzenleyici bölgelere sahip olduğu tahmin edilmektedir. Bazı veri

tabanları, çok sayıda deneysel yaklaşıma dayalı olarak raporlanan miRNA-mRNA etkileşimlerini kataloglamış ve miRNA hedeflerini tahmin etmek için çeşitli araçlar önerilmiştir. Bu tür miRNA-mRNA etkileşimleri spektrumu, *H. pylori* enfeksiyonunun çeşitli biyolojik bağlamlarında üretilen veri miktarındaki karmaşıklığın yanı sıra, analizlerini de karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle, bu enfeksiyona yanıt olarak ifade edilen miRNA'nın düzenleyici ağının konsolidasyonu, patogeneze ilişkin spesifik süreçleri ve yolları daha iyi kavrayabilir (Matsushima vd., 2011).

Helicobacter pylori ve MikroRNA'lar Arasındaki İlişki

H. pylori enfeksiyonuna yanıt olarak bozulan çeşitli biyomoleküller, patogenezdaki katkıda bulunan rollerini anlamak için incelenmiştir. Bunlar arasında miRNA'lar bu enfeksiyon altında bozulduğu gösterilen temel hücresel yanıt düzenleyicilerinden biridir.

H. pylori ve virülans faktörleri miRNA ekspresyonunu değiştirerek karsinogenezi kolaylaştırabilir. Örneğin; GC dokularında *H. pylori* enfeksiyonunun neden olduğu miR-29a-3p'nin yukarı regülasyonu, gastrik epitel hücrelerinin metastazını artırır ve ubikuitin düzenleyici enzim A20'yi hedef alarak epitelyalden mezenkimal geçiş (EMT) indüksiyonunu arttırmaktadır. *H. pylori*, CagA tarafından indüklenen miR-223-3p'nin yukarı regülasyonu, AT-zengin etkileşimli alan içeren protein 1A (ARID1A) ekspresyonunu inhibe ederek GC hücrelerinin yayılımını ve proliferatif yeteneklerini artırır (Kang vd., 2017).

miR-146a, *H. pylori*'ye yanıt olarak yukarı doğru düzenlenir ve NF-κB'ye bağımlıdır. İnterlökin-1 (IL-1) reseptörüyle ilişkili kinaz 1'i (IRAK1) ve Tümör Nekroz Faktörü (TNF) reseptörüyle ilişkili faktör 6'yı (TRAF6) hedefleyerek insan mide epitel hücrelerindeki inflamatuvar yanıtı negatif olarak modüle edebilir (Adami vd., 2019).

miR-125a-5p ve miR-125b gibi miRNA'lar, LPS ve *H. pylori*'ye maruz kalmaya yanıt olarak azalmış seviyeler sergiler . Bir tümör baskılayıcı olan miR-125a-5p, mide iltihabında ve GC'de rol oynar. miR-125b'nin aşağı regülasyonu, TNF-a'yı hedef alarak inflamatuvar bir yanıtın sağlanmasında önemlidir (Rossi vd., 2016).

miR-375 ve miR-223'ün *H. pylori* ile ilişkili GC'de immün-inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynadığı görülmektedir. miR-375, *H. pylori* enfeksiyonunu takiben aşağı regüle edilir ve GC'de PD-L1'i negatif olarak düzenler. miR-223'ün aşırı ekspresyonu, IRAK-1, NF-κB veya MAPK sinyal yollarını aşağı doğru düzenleyerek *H. pylori* ile enfekte olmuş makrofajlardaki proinflamatuvar yanıtı baskılar (Ye vd., 2015).

H. pylori enfeksiyonunun ardından miR-21'in yukarı regülasyonu, NF-κB'yi bloke ederek ve IL-10 seviyelerini artırarak inflamasyonu hafifletebilir (Zhang vd., 2012).

Bazı miRNA'ların fonksiyonel ve biyolojik hedefleri aşağıda verilen tablodaki gibidir.

Tablo 1. *H. pylori* kaynaklı inflamatuvar ve kanserojen süreçlerde rol oynayan mikroRNA'lar (Baud vd., 2013)

miRNA'lar	Düzenleme	Hedefler
let-7b	Aşağı	IL1B Bağışıklık tepkisinin başlatılması
hsa-miR-21	Yukarı	Göçü ve invazyonu teşvik eder, apoptozu engeller
hsa-miR-25	Yukarı	Belirsiz
miR-93	Yukarı	Belirsiz
miR-103	Aşağı	TNF α ND
hsa-miR-146a	Yukarı	PTGS2 tümör destekleyici sitokinleri ve büyüme faktörlerini engeller
hsa-miR-155	Yukarı	SMAD2 inflamatuvar yanıtın hafifletilmesi
hsa-miR-194	Yukarı	NDND
hsa-miR-196	Yukarı	Belirsiz
hsa-miR-200b	Yukarı	ZEB1EMT'yi teşvik eder

miR-200c	Yukarı	ZEB1
miR-222	Yukarı	RECK hücre çoğalmasını destekler
miR-223	Yukarı	IL6, IL1B
hsa-miR-370	Aşağı	FoxM1 yayılmayı teşvik eder
hsa-miR-371-5p	Aşağı	LATS2 hücre döngüsü ilerlemesini engeller
miR-372	Aşağı	LATS2 hücre döngüsü ilerlemesini engeller
miR-373	Aşağı	LATS2 hücre döngüsü ilerlemesini engeller
hsa-miR-375	Aşağı	IL8ND
miR-449b	Aşağı	HDAC1 Proliferasyonu destekler, yaşlanmayı ve apoptozu engeller
miR-584	Yukarı	Foxa1 EMT ve kök hücre farklılaşmasını destekler

hsa-miR-1290	Yukarı	Foxa1 EMT ve kök hücre farklılaşmasını destekler
--------------	--------	--

Helicobacter pylori'nin Etki Ettiği MikroRNA'lar

H. pylori enfeksiyonuna yanıt olarak insanlarda diferansiyel olarak eksprese edilen miRNA'ları araştıran yeni bir çalışma, 18 yukarı regüle edilmiş ve 21 aşağı regüle edilmiş miRNA tanımlamıştır. Bu miRNA'lardan bazıları aşağıda sıralanmıştır (Ueda vd., 2010).

let-7

miRNA öldürü-7 (let-7), insanlarda incelenen ilk miRNA'dır. Ailesi şu ana kadar 10'dan fazla üyeyi kapsamaktadır. Let-7 aktivitesi, transkripsiyonel olarak biyogenezini baskılayan RNA bağlama proteinleri olan LIN28A/LIN28B proteinleri tarafından düzenlenir. Let-7, karsinogenezdeki çoklu rollerinin yanı sıra, bağışıklık tepkilerinin tetiklenmesinde de rol oynar. let-7b, TLR4 mRNA'nın 3'-UTR bölgesine bağlanır ve normalde transkripsiyon sonrası seviyede aktivitesini bastırır. *H. pylori* enfeksiyonu let-7b düzeylerini azaltır. Ve bunun sonucunda TLR4 ekspresyonunu yukarı düzenler ve NF- κ B'yi aktive ederek sonunda inflamasyona yol açar. Bu bulgu, Isomoto ve arkadaşları tarafından yürütülen ve let-7b ile IL-1b seviyeleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildiren yukarıda bahsedilen çalışmayla tutarlıdır. *H. pylori* CagA pozitif suşları, let-7 ailesi

üyelerinin ekspresyonunu azaltır. Bu nedenle, güncellenmiş Sidney sınıflandırmalarının sağladığı gibi let-7 ekspresyonunun gastrit aktivitesi ve ciddiyet skorları ile negatif korelasyona sahip olması şaşırtıcı değildir. Apoptoz ve hücre farklılaşmasında let-7 ailesinin katılımı, mide kanseri ile ilişkisine ilişkin daha ileri araştırmalar için zemin oluşturmuştur. Bunların ekspresyonu, mide karsinomu da dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde azalmıştır (Wang vd., 2015).

miRNA-21

miRNA-21, NF- κ B'yi aktive eden ve IL-10 üretimini inhibe eden bir protein olan PDCD4'ün transkripsiyon sonrası baskılayıcısıdır. Bu nedenle miRNA-21, NF- κ B'nin blokajını arttırır ve inflamasyonu sınırlayan IL-10 seviyelerini arttırır. Yukarıda bahsedilen protein PDCD4, apoptotik süreçlerin bir sonucu olarak yukarı doğru düzenlenir. PDCD4 bir tümör baskılayıcı olarak görev yaparken, miRNA-21, çeşitli malignite türlerinde aşırı ekspresyonu fark edilen karsinogenin bir destekleyicisidir. *H. pylori* enfeksiyonunun bir sonucu olarak mide epitel hücrelerinde miRNA-21'in yukarı regülasyonu ile karşılaşmıştır ve bunun mide kanseri ortamında kalıcı olması, bu patojenin proliferasyon/apoptoz dengesini bozduğunu göstermektedir. Bunun aksine, *H. pylori* kaynaklı gastrit ve gastrik mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması arasındaki çeşitli mikroRNA'ların ekspresyonunu karşılaştıran bir çalışma, iki grup arasında miRNA-21 ekspresyonunda önemli farklılıkların olmadığını ortaya çıkardı. Bu tartışmalı bulgulara rağmen, yukarı regüle edilmiş

miRNA-21, *H. pylori* enfeksiyonu için potansiyel bir belirteci temsil edebilir, ancak gastritin gastrik malignitelere doğru ilerleyişinde köprü oluşturmadaki kesin rolünü tanımlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Zhang vd., 2008).

miRNA-125

miRNA-155'ten farklı olarak miRNA-125b'nin ekspresyonu, LPS veya bakteriyel patojenlere maruz kaldıktan sonra azalır. miRNA-125b, TNF-a transkriptlerinin 3'-UTR'sini hedefleyebilir. Bu, inflamatuvar bir yanıtın gerçekleşmesini sağlamak için aşağı regülasyonunun zorunlu olduğunu gösterir. Ayrıca, LPS/TNF- α yolu aynı zamanda endotoksin şokunun oluşumunda da yer alır. Bu ise miRNA-125b'nin bakteriyel patojenlere karşı sistemik yanıtı etkileyebileceğini düşündürür. Brezilya'da gerçekleştirilen bir çalışma, *H. pylori* enfeksiyonu varlığında miRNA-125a-5p (miRNA-125b ile ortak çekirdek dizisi ekspresyonunda anlamlı azalma olduğunu bildirdi. *H. pylori* pozitif kontroller (mide mukozasında mikroskobik değişiklikler olmadan), kronik gastrit ve mide kanseri hastaları, *H. pylori* negatif kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük miRNA-125a-5p seviyeleri sergilemiştir. Çalışma aynı zamanda, *H. pylori* enfeksiyonu durumu dikkate alınmaksızın, üç çalışma grubunu bir bütün olarak karşılaştırırken önemli ekspresyon varyasyonunun eksikliğini de vurgulamaktadır. Bu nedenle yazarlar, yalnızca gastrik inflamasyon veya malignitenin aksine bakteriyel patojenin miRNA-125a-5p düzenlemesi üzerindeki etkisinin altını çizmişlerdir. Bu

bulgular aynı zamanda miRNA-125a-5p'nin, meme kanseri metastazı baskılayıcı 1'i (BRMS1) hedefleyerek malign gastrik hücrelerin invaziv ve metastatik özelliklerini inhibe eden bir tümör baskılayıcıyı temsil edebileceğini öne süren daha eski bir teoriyi de desteklemektedir. Bu sonuçlar, miRNA-125a-5p'nin aşağı regüle edilmesinin, kronik gastritin ve dolayısıyla mide kanserine doğru potansiyel evriminin doğru bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (Dos Santos vd., 2021).

miRNA-146

miRNA-146, *H. pylori* dahil bakteriyel patojenlere yanıt olarak miRNA-155'e benzer şekilde yukarı doğru düzenlenir. TLR2, TLR4 ve TLR5'in aktivasyonu, NF- κ B'nin aktivasyonu ile sonuçlanır ve ayrıca miRNA-146a/b ekspresyonunu indükler. miRNA-146, TLR/NF- κ B yolunu modüle eden tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili faktör-6'yı (TRAF6) ve IL-1 reseptörü ile ilişkili kinaz 1'i (IRAK1) hedefler. Bu iki reseptör, TLR2, TLR5, TLR7, TLR8 ve TLR9 ve IL-1 β reseptörü dahil olmak üzere birçok TLR tarafından sinyal hedefi olarak kullanılmıştır. miRNA-146'nın, TRAF6 ve IRAK1'in aşağı regülasyonu yoluyla negatif bir geri besleme mekanizmasını indükleyebildiği ve proinflatuar sitokinlerin salınımını inhibe edebildiği göz önüne alındığında, Nahid ve ark. ile birlikte miRNA-146, birden fazla TLR'nin modülatörü olarak düşünülebilir. Bu, LPS kaynaklı toleransta anahtar bir efektör olarak tanımlanmaktadır. Aynı yazarlar başka bir çalışmada miRNA-146a'nın, miRNA-132 ve miRNA-212 ile birlikte aşırı

bağışıklık tepkisinin sönmüleyicileri olarak rolünün altını çizdiler. miRNA-146'nın aynı NF-κB yolu boyunca IL-8, büyümeyle ilişkili onkogen (GRO)-a ve makrofaj inflamatuvar protein (MIP) -3a'nın negatif modülatörü olarak ek bir rolü de *H. pylori* enfeksiyonunun bir sonucu olarak rapor edilmiştir (Nahid vd., 2011).

H. pylori enfeksiyonunun bir sonucu olarak miRNA-155 ve miRNA-146a'nın benzer şekilde arttırılmış ekspresyonunu dikkate alan Marquez ve ark. *H. pylori* kaynaklı gastrit ortamında bu iki miRNA'nın ekspresyonunun pediatrik, yetişkin hastalar ve bir hayvan modeli arasında değişip değişmediğini karşılaştırmayı amaçladı. *H. pylori* dışı gastrit tanısı alan deneklerle karşılaştırıldığında *H. pylori* gastriti olan yetişkin ve pediatrik hastalarda her iki miRNA'nın ekspresyonunda artış fark edildi. Ancak yalnızca yetişkinlerde önemli farklılıklar kaydedildi. Ayrıca, miRNA-155 ve miRNA-146a ekspresyonundaki artış, gastritin şiddeti ve enfeksiyonun kronikliği ile yakından ilişkilidir. Ekspresyondaki anlamlı derecede yüksek farklılıklar, yetişkin hastalarda foliküler gastrit ve bağırsak metaplazisini düşündürür. Benzer şekilde, farelerde 6 aylık enfeksiyondan sonra miRNA-155'in yukarı regüle edilmiş ekspresyonu kayıtlara geçildi. Oysa miRNA-146a'daki artış yalnızca 18 aylık kalıcı bakteri kolonizasyonundan sonra tanımlanmıştır. Yine de farelerde ekspresyon seviyesi insanlara göre önemli ölçüde daha düşüktür (Liu vd., 2010).

miRNA-155 ve miRNA-146a'nın foliküler gastrit ve bağırsak metaplazisinin biyobelirteçleri olarak kullanılması, erken tanıya yönelik bir kapıyı temsil edebilir. Farklı enfeksiyon modellerinin

karşılaştırılması göz önüne alındığında, *H. pylori* enfeksiyonunun süresinin bu iki miRNA'nın ekspresyonu ile korele olduğunu söylenebilir (Cortés-Márquez vd., 2018).

miRNA-155

En çok çalışılan miRNA'lerden biri olan miR-155 aynı zamanda doğuştan gelen bağışıklık yollarıyla da ilişkilidir. Ekspresyonu, MyD88 ve Trif'e bağımlı sinyal yolları aracılığıyla TLR'lerin aktivasyonu ile indüklenir. miRNA-155'in alternatif bir aktivasyon yolu, PAMP reseptörleri tarafından indüklenen T4SS ile temsil edilir. Ayrıca miRNA-155 ekspresyonu hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlar sırasında yaygın olarak karşılaşılan TNF- α salınımıyla yukarı doğru düzenlenir. Öte yandan, miRNA-155'in *H. pylori* enfeksiyonu durumunda NF- κ B yanıtını azaltarak ve IL-8 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe ederek negatif bir geri besleme mekanizmasına da dahil olduğu görülmektedir. Bu nedenle inflamasyonun zayıflaması, bakteriyel kalıcılığın yanı sıra makrofajlar içindeki apoptoza karşı direnci de destekler. miRNA-155, adaptif bağışıklık tepkisinin araçları olarak tanımlanan Th1 ve Th17 farklılaşmasını indükleyen T hücrelerinin aktivitesinin desteklenmesinde önemli bir katkıya sahiptir. Bu teori, miRNA-155 eksikliği olan deneklerde gastrik atrofi, bağırsak metaplazisi veya epitelyal hiperplazi gibi daha az şiddetli *H. pylori* ile ilişkili gastrik durumlar geliştiği sonucuna varan, fareler üzerinde yürütülen bir çalışma ile desteklenmiştir. Ayrıca, benzer bir popülasyon üzerinde

yürütülen başka bir çalışma, miRNA-155 ekspresyonunun eksikliğinin antitümör bağışıklığının kusurlu olmasına yol açacağı sonucuna varmıştır (Koch vd., 2012).

miRNA-223

miRNA-223 ekspresyonu, monositlerin makrofajlara farklılaşmasının bir sonucu olarak aşağı doğru düzenlenir. Aşırı ekspresyonu, NLRP3 inflamatuvarından IL-1 β salınımını baskılar. miRNA-223'ün promotör bölgesi, NF- κ B için bir bağlanma bölgesi içerir. *H. pylori* tarafından hedeflenen inflamatuvar sinyaller olan IRAK-1, MAPK ve NF- κ B, enfekte makrofajlarda miRNA-223 tarafından negatif olarak modüle edilir. İnflamatuvar sitokinlerin, TNF-a, IL-6, IL-8 ve IL-12'nin ekspresyonu, bu baskılanmış yolların bir sonucu olarak baskılanır. Nötrofil infiltrasyonu miRNA-223 ekspresyonunu olumlu yönde etkileyebilir. Çünkü *H. pylori*'nin yok edilmesi ve nötrofillerin lamina propriadan tamamen yok olması seviyelerini normalleştirir. Dolayısıyla miRNA-223 ekspresyonunun derecesi gastrit aktivitesinin göstergesi olabilir. Ayrıca CagA *H. pylori* suşu ile enfekte mide kanseri hücreleri üzerinde yürütülen deneysel bir çalışma, NF- κ B sinyalleme yoluyla miRNA-223 ekspresyonunda bir artış ve ayrıca (protein 1A içeren AT açısından zengin etkileşimli alan) ARID1A'nın bir aşağı regülasyonunu ortaya çıkarmıştır. Yukarı regülasyonunun, inflamasyon aktivitesinin bir göstergesi olan mide mukozasındaki nötrofil miktarı ile doğrudan ilişkili olduğu dikkate alındığında, miRNA-223'ün gastrit şiddetini öngörmedeki rolünü

vurgulayabiliriz. Bu nedenle miRNA-223'ün aşırı ekspresyonu potansiyel bir mide kanseri biyobelirteci olarak düşünülebilir (Yang vd., 2018).

Diğer miRNA'lar

Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, mide mukozasındaki histopatolojik değişikliklerin gelişiminde önemli bir rol oynar. Isomoto ve ark. *H. pylori* ile ilişkili gastritin patogenezinde yer alan dört inflamatuvar sitokin salınımıyla ilişkili olarak 29 miRNA'nın ekspresyonuna odaklanan bir çalışma yürütmüştür. IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α ve VacA, mast hücrelerini aktive ederek bunların salınmasında önemli bir rol oynar. 17 miRNA'da değiştirilmiş ekspresyon seviyeleri ile en az bir sitokin arasında bir ilişki bulundu. Beş miRNA, incelenen dört sitokin her birinin salınımıyla negatif yönde önemli ölçüde ilişkilidir. Bu beş miRNA; miRNA-103, miRNA-200b, miRNA-200c, miRNA-375 ve miRNA-532'dir. İmmün tepkinin aktivasyonu ile ilişkili olarak yukarı regüle edilmiş ekspresyon yalnızca üç miRNA'da, miRNA-204, miRNA-214 ve miRNA-223'te bulunmuştur. Çalışma aynı zamanda incelenen dört sitokin ile kronik gastrit arasında pozitif bir ilişkinin yanı sıra bağırsak metaplazisi ile ilişkili olarak azalan IL-6 ve IL-8 düzeylerinin önemli bir öngörü değeri olduğunu da bildirmiştir (Isomoto vd., 2012).

H. pylori enfeksiyonuyla ilişkili olarak çoklu miRNA'ların ekspresyonunu analiz eden başka bir çalışma, bunların 55'inde önemli farklılıklar ortaya çıkardı. Yine de yalnızca sekiz miRNA, *H.*

pylori bulaşıcı durumunun olası ayırıcıları olarak nitelendirildi. Bunlar; miRNA-203, miRNA-200a, miRNA-31, let-7e, miRNA-141, miRNA-203, miRNA-204 ve miRNA-455'dir. Bunlardan miRNA-203, yukarı regülasyona tabi tutulan tek üyedir, diğerleri ise kontrollere kıyasla baskılanmıştır. *H. pylori*'nin ortadan kaldırılması, let-7 ailesi, miRNA-200 ailesi, miRNA-141, miRNA-130a, miRNA-106b, miRNA-31, miRNA-500, miRNA-532'ye ait miRNA'ların normal seviyelerine dönmesini sağlamıştır. CagA suşları, yabancı suşlarla karşılaştırıldığında miRNA-let-7a, miRNA-let-7d, miRNA-let-7f, miRNA-125a ve miRNA-500 ekspresyonlarında önemli farklılıklara neden olmuştur. Üç miRNA (miRNA-223, miRNA-375 ve miRNA-200c) ayrıca gastrit aktivite skorları, kronik inflamasyon ve *H. pylori* kolonizasyon yoğunluk skorları ile anlamlı düzeyde ilişkilidir (Matsushima vd., 2011).

H. pylori yok etme şemalarının miRNA ekspresyonu açısından etkisi, Rossi ve arkadaşları tarafından yürütülen ve miRNA-103a-3p, miRNA-181c-5p, miRNA-370-3p, miRNA-375 ve miRNA-223-3p olmak üzere beş miRNA içeren bir çalışmayla da vurgulanmıştır. Yazarlar, *H. pylori* enfeksiyonunun bir sonucu olarak beş miRNA'nın tamamının aşağı regüle edildiğine dikkat çekmiştir. Ancak *H. pylori*'nin yok edilmesi için kullanılan üçlü tedavi rejimi (amoksisilin, klaritromisin ve omeprazol) ile aynı zamanda bu miRNA'ların çoğunda ekspresyonun normalleşmesini de teşvik etmiştir. miRNA-223-3p tek istisnadır ve azalan ekspresyonu tedaviden sonra da devam etmiştir. Bu nedenle, *H. pylori*'nin yok edilmesi açısından etkinliklerinin yanı sıra, terapötik rejimler, miRNA'ların modüle ettiği sinyal yollarındaki

değişiklikleri de iyileştirebilir. Bu durum ise mide karsinogenezini engellemedeki sonraki rolünü düşündürmektedir (Rossi vd., 2016).

Çocuklarda ekstragastrik hastalıklarla ilişkili miRNA ve *H. pylori* enfeksiyonuna odaklanan birkaç çalışma vardır. Küçük bir popülasyon örneği üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, ağız boşluğunda aynı patolojiye sahip ve *H. pylori* durumu negatif olan kişilerin aksine, pulpitisi ve *H. pylori*'li çocuklarda miRNA-204 ekspresyonu azalmıştır. Başka bir küçük ölçekli vaka kontrol çalışması, *H. pylori*'nin neden olduğu pediatrik enterit ile miRNA-32-5p'nin düzenlenmesi arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu sonuçlar, yalnızca *H. pylori* ile ilişkili çocuklarda miRNA değişiklikleri açısından değil, aynı zamanda bu bakterinin sindirim kanalında neden olduğu ekstragastrik patolojiler açısından da yeni araştırma fırsatları sunmaktadır (Feng vd., 2019).

miR-125a-5p ve miR-125b gibi miRNA'lar, LPS ve *H. pylori*'ye maruz kalmaya yanıt olarak azalmış seviyeler sergiler. Bir tümör baskılayıcı olan miR-125a-5p, gastrik inflamasyon ve GC'de rol oynar. miR-125b'nin aşağı düzenlenmesi, TNF- α 'yı hedef alarak inflamatuvar bir yanıtın sağlanmasında kritik öneme sahiptir. Dahası, miR-375 ve miR-223, *H. pylori* ile ilişkili GC'de immün-inflamatuvar reaksiyonlarda yer alıyor gibi görünmektedir. miR-375, *H. pylori* enfeksiyonundan sonra aşağı düzenlenir ve GC'de PD-L1'i negatif olarak düzenler. *H. pylori*, JAK2-STAT3 sinyal yolunu aktive ederek IL-6, IL-10 ve VEGF dahil sitokin salgılanmasını destekleyen miR-375'i negatif yönde düzenleyerek dendritik hücre (DC) olgunlaşmasını inhibe edebilir ve DC'lerin ve GC'nin olgunlaşmamış

farklılaşmasına yol açabilir. miR-223'ün aşırı ekspresyonu, IRAK-1, NF- κ B veya MAPK sinyal yollarını aşağı düzenleyerek *H. pylori* ile enfekte olmuş makrofajlardaki proinflamatuvar yanıtı bastırır. Buna göre, TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-12 üretimi kısıtlanır ve potansiyel olarak inflamatuvar aktivite ve GC'nin belirleyici bir biyobelirteci olarak hizmet eder. Ancak *H. pylori* enfeksiyonundan sonra miR-21'in yukarı düzenlenmesi, NF- κ B'yi bloke ederek ve IL-10 seviyelerini artırarak inflamasyonu hafifletebilir (Li vd., 2021).

miR-140, miR-152 ve miR-200b gibi spesifik miRNA'lar, bağışıklık tepkisinde rol oynayan PD-1/PD-L1 yolunu düzenleyerek *H. pylori* kaynaklı GC'de kritik öneme sahiptir. miR-140, *H. pylori* pozitif GC hücrelerinin çoğalmasını inhibe edebilir ve PD-L1'i hedef alarak antikanser etkisine katkıda bulunabilir, bu da IFN- γ ve TNF- α seviyelerinde artışa, mTOR sinyal yollarının inhibisyonuna ve CD8⁺ T hücrelerinde artışa yol açar. Buna göre, miR-152 ve miR-200b'nin doğrudan hedefi olan B7-H1, PD-1'e bağlanabilir ve hücre aracılı bağışıklık tepkisinde kritik bir immün düzenleyici işlev gösterebilir. *H. pylori*, GC hücrelerinde miR-152 ve miR-200b'yi aşağı düzenleyerek B7-H1'i yukarı düzenleyebilir ve T hücresi çoğalmasını ve bağışıklık tepkisini baskılayabilir. Dahası, aşağı düzenlenmiş miR-4270, miR-328 ve miR-22, sırasıyla *H. pylori*'nin bağışıklık kaçışıyla ilişkili olan ve gastrik mikro ortamların homeostazını bozan bağışıklık reseptörü CD300E, CD44 varyantı 9 (CD44v9) ve inflamazom bileşeni NLRP3'ü hedef alarak *H. pylori* enfeksiyonunu takiben bağışıklık ve inflamatuvar tepkilerde rol oynar (Xie vd., 2017).

miRNA'lar *H. pylori* enfeksiyonunun tetiklediği hastalıklarda bağışıklık ve inflamasyonun temel düzenleyicileri olarak görev yapar. miRNA'ların düzenleyici mekanizmaları ve sinyal yollarının daha fazla araştırılması, *H. pylori* enfeksiyonunun immünopatolojik süreçlerini açıklamak ve yeni terapötik hedefleri belirlemek için önemlidir.

KAYNAKÇA

- Adami, B., Tabatabaeian, H., Ghaedi, K., Talebi, A., Azadeh, M., & Dehdashtian, E. (2019). miR-146a is deregulated in gastric cancer. *Journal of cancer research and therapeutics*, 15(1), 108–114. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_855_17
- Baud, J., Varon, C., Chabas, S., Chambonnier, L., Darfeuille, F., & Staedel, C. (2013). *Helicobacter pylori* initiates a mesenchymal transition through ZEB1 in gastric epithelial cells. *PLoS one*, 8(4), e60315. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060315>
- Cortés-Márquez, A. C., Mendoza-Elizalde, S., Arenas-Huertero, F., Trillo-Tinoco, J., Valencia-Mayoral, P., Consuelo-Sánchez, A., Zarate-Franco, J., Dionicio-Avendaño, A. R., Herrera-Esquivel, J. J., Recinos-Carrera, E. G., Colín-Valverde, C., Rivera-Gutiérrez, S., Reyes-López, A., Viguera-Galindo, J. C., & Velázquez-Guadarrama, N. (2018). Differential expression of miRNA-146a and miRNA-155 in gastritis induced by *Helicobacter pylori* infection in paediatric patients, adults, and an animal model. *BMC infectious diseases*, 18(1), 463. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3368-2>
- Dos Santos, M. P., Pereira, J. N., De Labio, R. W., Carneiro, L. C., Pontes, J. C., Barbosa, M. S., Smith, M. A. C., Payão, S. L. M., & Rasmussen, L. T. (2021). Decrease of miR-125a-5p in Gastritis and Gastric Cancer and Its Possible Association with *H. pylori*. *Journal of gastrointestinal cancer*, 52(2), 569–574. <https://doi.org/10.1007/s12029-020-00432-w>

- Everhart J. E. (2000). Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology clinics of North America*, 29(3), 559–578. [https://doi.org/10.1016/s0889-8553\(05\)70130-8](https://doi.org/10.1016/s0889-8553(05)70130-8)
- Feng, J., Guo, J., Wang, J. P., & Chai, B. F. (2019). MiR-32-5p aggravates intestinal epithelial cell injury in pediatric enteritis induced by *Helicobacter pylori*. *World journal of gastroenterology*, 25(41), 6222–6237. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i41.6222>
- Fischbach, W., & Malfertheiner, P. (2018). *Helicobacter Pylori* Infection. *Deutsches Arzteblatt international*, 115(25), 429–436. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0429>
- Isomoto, H., Matsushima, K., Inoue, N., Hayashi, T., Nakayama, T., Kunizaki, M., Hidaka, S., Nakayama, M., Hisatsune, J., Nakashima, M., Nagayasu, T., Nakao, K., & Hirayama, T. (2012). Interweaving microRNAs and proinflammatory cytokines in gastric mucosa with reference to *H. pylori* infection. *Journal of clinical immunology*, 32(2), 290–299. <https://doi.org/10.1007/s10875-011-9626-3>
- Kang, D. W., Yang, E. S., Noh, Y. N., Hwang, W. C., Jo, S. Y., Suh, Y. A., Park, W. S., Choi, K. Y., & Min, D. S. (2017). MicroRNA-320a and microRNA-4496 attenuate *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A (CagA)-induced cancer-initiating potential and chemoresistance by targeting β -catenin and ATP-binding cassette, subfamily G, member 2. *The Journal of pathology*, 241(5), 614–625. <https://doi.org/10.1002/path.4866>

- Koch, M., Mollenkopf, H. J., Klemm, U., & Meyer, T. F. (2012). Induction of microRNA-155 is TLR- and type IV secretion system-dependent in macrophages and inhibits DNA-damage induced apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(19), E1153–E1162. <https://doi.org/10.1073/pnas.1116125109>
- Li, R., Hu, Z., Wang, Z., Zhu, T., Wang, G., Gao, B., Wang, J., & Deng, X. (2021). miR-125a-5p promotes gastric cancer growth and invasion by regulating the Hippo pathway. *Journal of clinical laboratory analysis*, *35*(12), e24078. <https://doi.org/10.1002/jcla.24078>
- Lin, S., & Gregory, R. I. (2015). MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nature reviews. Cancer*, *15*(6), 321–333. <https://doi.org/10.1038/nrc3932>
- Liu, Z., Xiao, B., Tang, B., Li, B., Li, N., Zhu, E., Guo, G., Gu, J., Zhuang, Y., Liu, X., Ding, H., Zhao, X., Guo, H., Mao, X., & Zou, Q. (2010). Up-regulated microRNA-146a negatively modulate Helicobacter pylori-induced inflammatory response in human gastric epithelial cells. *Microbes and infection*, *12*(11), 854–863. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.06.002>
- Lu, J., Getz, G., Miska, E. A., Alvarez-Saavedra, E., Lamb, J., Peck, D., Sweet-Cordero, A., Ebert, B. L., Mak, R. H., Ferrando, A. A., Downing, J. R., Jacks, T., Horvitz, H. R., & Golub, T. R. (2005). MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, *435*(7043), 834–838. <https://doi.org/10.1038/nature03702>

- Matsushima, K., Isomoto, H., Inoue, N., Nakayama, T., Hayashi, T., Nakayama, M., Nakao, K., Hirayama, T., & Kohno, S. (2011). MicroRNA signatures in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *International journal of cancer*, *128*(2), 361–370. <https://doi.org/10.1002/ijc.25348>
- Nahid, M. A., Satoh, M., & Chan, E. K. (2011). Mechanistic role of microRNA-146a in endotoxin-induced differential cross-regulation of TLR signaling. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *186*(3), 1723–1734. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002311>
- Prinz, C., Mese, K., & Weber, D. (2021). MicroRNA Changes in Gastric Carcinogenesis: Differential Dysregulation during *Helicobacter pylori* and EBV Infection. *Genes*, *12*(4), 597. <https://doi.org/10.3390/genes12040597>
- Rossi, A. F., Cadamuro, A. C., Biselli-Périco, J. M., Leite, K. R., Severino, F. E., Reis, P. P., Cordeiro, J. A., & Silva, A. E. (2016). Interaction between inflammatory mediators and miRNAs in *Helicobacter pylori* infection. *Cellular microbiology*, *18*(10), 1444–1458. <https://doi.org/10.1111/cmi.12587>
- Siao, D., & Somsouk, M. (2014). *Helicobacter pylori*: evidence-based review with a focus on immigrant populations. *Journal of general internal medicine*, *29*(3), 520–528. <https://doi.org/10.1007/s11606-013-2630-y>
- Ueda, T., Volinia, S., Okumura, H., Shimizu, M., Taccioli, C., Rossi, S., Alder, H., Liu, C. G., Oue, N., Yasui, W., Yoshida, K., Sasaki, H., Nomura, S., Seto, Y., Kaminishi, M., Calin, G. A., & Croce,

- C. M. (2010). Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. *The Lancet. Oncology*, *11*(2), 136–146. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70343-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70343-2)
- Valenzuela, M. A., Canales, J., Corvalán, A. H., & Quest, A. F. (2015). Helicobacter pylori-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis. *World journal of gastroenterology*, *21*(45), 12742–12756. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i45.12742>
- Vo, D., Ghosh, P., & Sahoo, D. (2023). Artificial intelligence-guided discovery of gastric cancer continuum. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, *26*(2), 286–297. <https://doi.org/10.1007/s10120-022-01360-3>
- Wang, T., Wang, G., Hao, D., Liu, X., Wang, D., Ning, N., & Li, X. (2015). Aberrant regulation of the LIN28A/LIN28B and let-7 loop in human malignant tumors and its effects on the hallmarks of cancer. *Molecular cancer*, *14*, 125. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0402-5>
- Xie, G., Li, W., Li, R., Wu, K., Zhao, E., Zhang, Y., Zhang, P., Shi, L., Wang, D., Yin, Y., Deng, R., & Tao, K. (2017). Helicobacter Pylori Promote B7-H1 Expression by Suppressing miR-152 and miR-200b in Gastric Cancer Cells. *PloS one*, *12*(1), e0168822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168822>
- Yang, F., Xu, Y., Liu, C., Ma, C., Zou, S., Xu, X., Jia, J., & Liu, Z. (2018). NF-κB/miR-223-3p/ARID1A axis is involved in

Helicobacter pylori CagA-induced gastric carcinogenesis and progression. *Cell death & disease*, 9(1), 12.

<https://doi.org/10.1038/s41419-017-0020-9>

Ye, F., Tang, C., Shi, W., Qian, J., Xiao, S., Gu, M., Dang, Y., Liu, J., Chen, Y., Shi, R., & Zhang, G. (2015). A MDM2-dependent positive-feedback loop is involved in inhibition of miR-375 and miR-106b induced by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *International journal of cancer*, 136(9), 2120–2131. <https://doi.org/10.1002/ijc.29268>

Zhang, B. G., Li, J. F., Yu, B. Q., Zhu, Z. G., Liu, B. Y., & Yan, M. (2012). microRNA-21 promotes tumor proliferation and invasion in gastric cancer by targeting PTEN. *Oncology reports*, 27(4), 1019–1026.

<https://doi.org/10.3892/or.2012.1645>

Zhang, Z., Li, Z., Gao, C., Chen, P., Chen, J., Liu, W., Xiao, S., & Lu, H. (2008). miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 88(12), 1358–1366. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2008.94>

BÖLÜM 3

VENTİLATÖRLE İLİŞKİLİ PNÖMONİ

Zülal AŞÇI TORAMAN

Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Doğukan Faik BAYTAŞ

GİRİŞ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), bir hastada trakeal veya trakeostomi tüpü yoluyla 48 saatlik mekanik ventilasyon sonrasında ortaya çıkan nozokomiyal pnömoni olarak tanımlanır. Genellikle erken başlangıçlı (mekanik ventilasyonun başlamasından sonraki 96 saat içinde ortaya çıkan) veya geç başlangıçlı (mekanik ventilasyonun başlamasından sonraki 96 saatten sonra) olarak sınıflandırılır. Sık görülen, doğru teşhis edilmesi zor ve tedavisi pahalı bir durumdur. Gelişimi, hastanın yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresini uzatır ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Çoğu vakanın, kritik hastaların orofaringeal hava yollarında yaygın olarak kolonize olan patojenik materyalin aspirasyonundan kaynaklandığı görülmektedir. Aspirasyon insidansını azaltmaya veya orofarenkste kolonizasyon yükünü azaltmaya yönelik basit önlemler, ventilatörle ilişkili pnömoninin önlenmesine yardımcı olabilir. Uygun antibiyotiklerin zamanında verilmesi durumunda olumlu bir sonuç daha olası görünmektedir (J D Hunter, vd., 2006).

Yoğun bakım ünite (YBÜ)'lerinde görülen enfeksiyonlar nozokomiyal enfeksiyonların %25'ini oluşturmakta, bunların içerisinde en sık

solunum sistemi enfeksiyonları bildirilmektedir. Bu enfeksiyonlardan izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç durumları hastaneler arasında farklılıklar gösterebileceği gibi aynı ünite içinde de zamanla değişiklikler görülebilmektedir. Endotrakeal aspirat (ETA) kültürleri, tüm dünyada solunum yolu örneklemede en yaygın kullanılan mikrobiyolojik tanı yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (Ayvalık vd., 2022).

Ventilatör ilişkili pnömoni, tüm yaş gruplarında %40 gibi yüksek mortalite hızına sahiptir, ayrıca hastane yatış süresini ve sağlık bakım masraflarını artırır (Chastre 2002 vd., 2002, Kollef vd., 2012, Bekaert vd., 2011, Magret vd., 2010, Safdar vd., 2005).

Ventilatör ilişkili pnömoni, YBÜ’de sıklıkla yaşanan ciddi bir enfeksiyondur ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Mortalite oranının yüksek olması, hastanede kalış süresinin uzaması ve hastane maliyetlerindeki artış diğer nazokomiyal enfeksiyonlardan farklı özelliklerini oluşturmaktadır. VİP insidansı; hastada mevcut risk faktörleri, etken mikroorganizmaların dağılımı ve mortalite oranları; çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonu, kullanılan tanı kriterleri ve tanı yöntemlerine göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle hastane bazında VİP’e zemin hazırlayan risk faktörlerinin belirlenmesi; korunma önlemlerinin alınması açısından yol gösterici olacaktır. Mekanik olarak ventile edilen hastaların, VİP açısından doğru teşhisinin ve tedavisinin planlanması için dikkatlice izlenmeleri gerekmektedir (Elatrous vd., 2004, Bowlon vd., 1999, Fagon vd.).

Yoğun bakımlar da VİP görülme sıklığı; %9-27 arasında değişmekte olup, mortalite oranı %25-50 arasındadır. VİP travma

hastalarında da yaygın görülen bir enfeksiyon olup oranı %4-87 arasında değişmektedir (J D Hunter, vd., 2006, Tseng, vd., 2012, Magnotti vd., 2004).

Yapılan çalışmalarda VİP hızının 1000 mekanik ventilasyon gününde 8-46,3 arasında değiştiği bildirilmiştir (Rosenthal vd., 2004, Fowler vd., 2003 Alp vd., 2004).

Ülkemizin de içinde bulunduğu Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliği'ne dahil, gelişmekte olan otuz altı ülkenin 2004-2009 yıllarına ait cerrahi ve medikal YBÜ'ler VİP verileri değerlendirildiğinde; ortalama mekanik ventilatör kullanım oranı %46, ortalama VİP hızı 1000 ventilatör gününde 18,4 (17,9 ile 18,8 arasında) olarak saptanmıştır (Rosenthal vd., 2012). Ulusal Sağlık Bakımı Güvenlik Ağı 2012 yılı verilerine göre; Amerika Birleşik Devletleri'nde solunumsal YBÜ'de, ortalama mekanik ventilatör kullanım oranı %26, VİP oranı 1000 ventilatör gününde 0,7 olarak bulunmuştur (Dudeck, vd.,2013). Ülkemizde Ulusal Hastane Enfeksiyon Sürveyans (UHESA) 2013 yılı raporuna göre; Türkiye genelinde solunumsal YBÜ'lerde mekanik ventilatör kullanım oranı %39, VİP oranı 1000 ventilatör günü için 15,8 olarak saptanmıştır. Türkiye genelinde üniversite hastanelerinin solunumsal YBÜ'lerde VİP oranı ise, 1000 ventilatör günü için 23 olarak saptanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2013).

1. Klinik Tanı

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında bir altın standart olmayışı şu an için uygulanabilir bir tanı algoritması oluşturmayı da

zorlaştırmaktadır. Şu an için en önemli tartışma konusu hangi tanı yaklaşımı ile en iyi klinik sonuçların alınacağıdır (Porzecanski vd.,2006).

Ventilatör ilişkili pnömonide diagnostik testler iki amaçla yapılır. Birincisi pnömoni varlığını göstermek, ikincisi pnömoni etkenini bulmak. Şu anda mevcut imkanlar bu bilgileri elde etmek için yeterli olmamaktadır. Yapılan çalışmalarda akciğer grafide infiltrasyona ek olarak ateş, lökositoz ve pürülan sekresyondan bir tanesinin olmasının VİP açısından yüksek duyarlılığa fakat düşük özgünlüğe sahip olduğu gösterilmiştir (American Thoracic Society, 2005). Akut respiratuar distres sendromlu (ARDS) hastalarda klinik kriterlerin duyarlılığı düşmektedir. Çünkü bu hastalarda akciğer grafisinde pnömoniyeye ait infiltratları ayırt etmek zordur ve yalancı negatiflik oranı %46'ları bulmaktadır (Koenig vd., 2006). Artmış pürülan balgam, balgam kültür pozitifliği, ateş ve lökositoz varlığında akciğer grafisinde infiltrasyon olmazsa trakeobronşit tanısı olmaktadır.

Akciğer grafisi duyarlılığı ve özgünlüğü düşük olmasına rağmen VİP tanısında hala önemli bir araçtır. Atektazi, kimyasal pnömoni, akciğer ödemi, pulmoner emboli, pulmoner kontüzyon, ilaç reaksiyonu, ARDS gibi birçok durum pnömoni ile karışabilir. Akciğer grafisinin özgünlüğü %27-35 arasında değişmektedir (Lefcoe vd., 1994, Wunderink vd., 1992).

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısını koymada klinik kriterler her zaman daha ön plandadır. Mikrobiyolojik tanı için ise değişik invazif ya da non-invazif alt solunum yolu örneklemeleri kullanılır. Tanısal işlemler ampirik antibiyotik tedavisi başladıktan sonra prognozu

değerlendirmek ve uygun antibiyotik değişikliği yapabilmek için önemlidir. VİP’de etkenler pnömonin başlangıç zamanına göre sınıflandırılmakta; ilk dört günde oluşan pnömoniler erken dönem VİP, dört günden sonra oluşan pnömoniler geç dönem VİP olarak sınıflanmaktadır. Erken ve geç dönem arasındaki en önemli farklar etken patojen, klinik seyir ve prognozdur (American Thoracic Society, 2005).

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda, yatışın ilk dört günü içinde gelişen pnömonilerde *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) ve *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) gibi bakteriler etken olup prognoz ve antibiyotik duyarlılığı açısından daha iyi bir hastalık tablosu oluşur. Dördüncü günden sonra oluşan VİP’lerde etkenler %60-80 hastada genellikle antibiyotiklere dirençli gram negatif bakterilerdir (Orucu vd., 2008). En sık *Pseudomonas sp.*, *Klebsiella sp.*, *Escherichia coli* (*E.coli*) etken olarak görülür. Gram pozitif bakteriler içinde en sık etken *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)’tur (Orucu vd., 2008).

İnvaziv yöntemlerin kullanılacağı olgularda hangi yöntemin kullanılacağına seçimi; klinisyenin deneyimi, laboratuvarın olanakları ve deneyimi, maliyet-yarar hesabı ve altta yatan hastalığa göre değişir. VİP gelişen hastaların %10’undan azında pnömoni etkeni organizma kana ya da plevral sıvıya geçer. Böyle hastalarda 2 kez kültür için örnek alınması önerilir. Fakat teşhis için duyarlılığı ancak %25’lerdedir. Çünkü VİP olsa bile üreyen mikroorganizma ekstrapulmoner kaynaklı olabilir (J D Hunter, vd., 2006, Orucu vd., 2008).

Endotrakeal sekresyonların kalitatif kültürlerinin tanısal amaçlı kullanımını konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kalitatif kültürlerin en önemli avantajı invazif girişim gerektirmemesi ve özel eğitime gereksinim duyulmadan sağlık çalışanlarının çoğu tarafından hasta başında yapılabilmesidir. Tanı için anlamlı eşik değer 10^5 cfu/mL olarak bilinmektedir. VİP tanısı için üst hava yollarında kolonize olan mikroorganizmaların kontaminasyonu olmaksızın invazif bronkoskopik yöntemlerle de örnek alınabilir. Teknik zor olmamakla birlikte belirli bir eğitim ve deneyim gerektirir. Bu amaçla korunmuş fırçalama yöntemi (PSB) ve bronkoalveolar lavaj (BAL) yöntemleri kullanılır. Bu yöntemlerde tanı için anlamlı eşik değer PSB için 10^3 cfu/mL BAL için 10^4 cfu/mL olarak bilinmektedir. PSB'nin özgünlüğü %50-100, duyarlılığı %33-100 olup BAL'm özgünlüğü %45-100 duyarlılığı %42-93'dür (J D Hunter, vd., 2006).

1. Bronkoskopik yöntemlerle ilgili komplikasyonları ve maliyeti azaltmak için mini BAL ve kör PSB yöntemleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda trakeal aspirat, BAL ve PSB kültürlerinden benzer sonuçlar elde edilmiş olup hangi yöntemin seçileceğine hastaya, kliniğin deneyimine, işlemin riskine ve maliyete göre karar verilir. Bu işlemlerdeki yalancı negatiflik oranını minimize edebilmek için işlemden 24-72 saat öncesinde antibiyotik değişikliği yapmamış olmak gereklidir (Choudhuri vd., 2013).

Bronko alveoler lavaj işleminde, bronkoskop distal hava yollarına ilerletilir ve 20 mL'lik porsiyonlar halinde, toplam 100-150 mL steril serum fizyolojik ile yıkama yapılır. Örneklemeye yapılacak alan olarak, radyolojik görüntüleme konsolidasyonun yoğun olduğu bölge seçilir.

Olabildiğinde fazla miktarda (ideali en az %40-60) geriye aspire edilen materyal, kantitatif kültür için gönderilir (Grgurich vd., 2013).

Korunmuş fırçalama yönteminde (PSB) daha önceden planlanmış segment ağzına getirilen bronkoskop içinden, çift lümenli (iç içe geçen iki kateter) ve ucunda bir tıkaç bulunan kateter ilerletilmekte, segment içine görerek ilerletilen kateterden fırça çıkarılıp, fırçalama işlemi yapılmakta bundan sonra trakea, entübasyon tüpü veya diğer olası kontamine alanlara hiç temas etmemiş olan fırça tekrar kateter içine geri çekilmektedir (Grgurich vd., 2013).

Mini bronkoalveolar lavaj (BAL) ve PSB bronkoskop olmaksızında yapılabilir. Bu amaçla entübasyon tüpünün içinden körlemesine örnek almak için tasarlanmış özel kateterler kullanılır. Kullanımı kolaydır. Maliyet sorunu dışında güvenle kullanılabilir. Bu yöntemler hemen bütün bakteriler için kullanılırken Legionella pnömofilia için özel besi yeri ya da idrar antijeni kullanılmaktadır (Grgurich vd., 2013).

Açık akciğer biyopsisi VİP mikrobiyolojik tanısında başvurulması gereken en son ve en invazif tanı yöntemidir. Nadir olarak yapılır. Başta pnömoni olmak üzere eşlik eden önemli patolojiler nedeniyle mortalite ve morbidite riski söz konusudur. Komplikasyon oranı %4-19 arasındadır ve en sık komplikasyon pnömotoraktır. Steril teknikler kullanılmalı, alınan örnekler steril koşullarla hem mikrobiyolojik hem de patolojik inceleme için gönderilmelidir (Grgurich vd., 2013).

Klinik olarak VİP tanısı konduğunda hemen alt solunum yolu örnekleri alınmalı ve kültür sonuçları beklenmeden ampirik tedaviye

başlanmalıdır. 48-72 saat içerisinde kültür sonuçları ve klinik yanıt değerlendirilir. Kültür sonuçları negatifse ve klinik yanıt yoksa tanı yeniden gözden geçirilerek başka bir enfeksiyon odağı olup olmadığı araştırılır ve ampiyem gibi komplikasyonlar düşünülür, diğer etken patojenler gözden geçirilir. Kültürde üreme görüldü fakat klinik yanıt yoksa tedavi yeniden gözden geçirilerek düzenlenir, komplikasyonlar ve diğer enfeksiyon odakları göz önünde bulundurulur. Kültürde üreme olmamış fakat klinik düzelme mevcut ise antibiyotiği kesmek planlanır. Kültürde üreme olmuş ve klinik yanıt mevcutsa antibiyogram sonucuna göre deeskalasyon yapılır ve 7-8 gün sonra tedavi kesilmesi için klinik yanıt değerlendirilir (American Thoracic Society, 2005).

Başlangıç antibiyoterapisi spesifik patojenler için risk faktörlerine ve bulunulan hastanenin direnç paternine göre değişiklik gösterir. Tedaviye başlanırken ilk olarak dirençli mikroorganizma için risk faktörü olup olmadığına bakılır. VİP'in dördüncü günden sonra başlaması yani geç başlangıçlı olması dirençli mikroorganizma açısından risk faktörüdür (American Thoracic Society, 2005).

Dirençli mikroorganizma için risk faktörü olmayan erken başlangıçlı VİP'lerde genellikle *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, metisilin duyarlı *S. aureus*, antibiyotiklere duyarlı enterik Gram negatif basiller, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., ya da *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) gibi bakteriler akla gelmelidir. Bu olgularda başlangıç tedavisi için seçenekler şunlardan birisi olabilir: seftiriakson, levofloksasin veya moksifloksasin veya siprofloksasin veya ampisilin/sulbaktam veya ertapenem. Geç başlangıçlı veya dirençli mikroorganizmalar için risk

faktörü bulunan hastalarda ise etken patojen olarak *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *K.pneumoniae*, *Acinetobacter sp.*, düşünülmeli ve başlangıç tedavisi antipsödomonal sefalosporin veya karpapenem uygulanmalıdır. Alternatif olarak ise antipsödomonal beta laktamaz inhibitörüne bir aminoglikozid veya antipsödomonal bir florokinolon eklenerek düzenlenmelidir. Etken olarak *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) düşünülüyorsa tedaviye makrolid eklenmesi aminoglikozid eklenmesinden daha uygundur. Eğer etken olarak metisilin dirençli *S. aureus* düşünülüyorsa tedaviye linezolid veya vankomisin eklenmelidir. Hastalar aminoglikozid içeren bir kombinasyon aldıklarında aminoglikozid klinik cevaba göre 5-7 günde kesilmelidir (American Thoracic Society, 2005).

Ventilatör ilişkili pnömoninin yüksek mortaliteye sahip olması, hastane yatışını uzatması ve antibiyotik kullanımı ile maliyetleri artırması nedeniyle tedavi etmek kadar VİP'i önlemeyi de önemli hale getirmiştir. VİP'i önlemede farmakolojik olmayan birçok yöntem denenmiştir. Bunlardan en basit ve en ucuz olanı hasta yatağının başını yüksek tutmaktır. Böylece mide içeriğinin ve üst hava yollarında oluşan sekresyonların aspirasyonu önlenmiş olur. Çünkü bu sekresyonlar patojen olma potansiyeli olan bakterilerle kolonizedir. Yoğun bakımlarda önerilen yatak başı açısının 45 derecenin üzerinde olmasıdır (Shorr vd., 2005).

El yıkama da yine basit ve önleyici bir yöntemdir. Acil şartlarda entübasyonun önlenmesinin ve entübasyonda kolonizasyonu önleyen biyofilm kaplı tüplerin kullanmasının VİP'i azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Subglottik sekresyonların sürekli

aspirasyonunun da VİP önlemede etkin olduğu gösterilmiştir (29) (Shorr vd., 2005). Kaf basıncının uygun basınçlarda tutularak aspirasyonun önlenmesi yine koruyucu bir yöntemdir (30 Shorr vd., 2005). Erken enteral beslenmenin (ilk 48 saat) kritik hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (CDS, 2004).

2. Bunun gastrik kolonizasyonun önlenmesi ve/veya translokasyonun azaltılması nedeniyle sağlandığı düşünülmektedir (Craven vd., 1984). Mekanik ventilasyon uygulanan herhangi bir olgudaki ventilasyon devresinin günlük değişimi önerilmez. Ancak kabaca kirlendiğinde (içinde sekresyon ve kan birikmesi) değiştirilmelidir (Craven vd., 1984). Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) yapılan çalışmalarda seçilmiş vakalarda VİP insidansını ve mortalitesini azalttığını gösteren bir yöntemdir (Brochard vd., 2003).

3. Endotrakeal entübasyonu önleyerek VİP oluşması için major bir risk faktörünü ortadan kaldırmaktadır. Yine de NIMV'nin VİP önlemede kesin ilişkisini gösteren çalışmalar kısıtlıdır. Girou ve arkadaşlarının yaptığı 8 yıl süren prospektif çalışmada KOAH akut alevlenmeli veya akciğer ödemindeki hastalarda NIMV kullanımının hem VİP oranlarını hem de mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (Girou vd., 2003) . Burns ve arkadaşlarının yazdığı bir metaanalizde mekanik ventilasyondan ayırma döneminde NIMV kullanımının VİP riskinin azalmasında etkili olduğu bildirilmiştir (34 Burns vd., 2003). Ventilatör ilişkili pnömoni'nin önlenmesi konusunda hastaya bakım veren hemşirelerin eğitimi oldukça önem taşımaktadır. Eğitim programlarının VİP'in önlenmesi konusunda oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir

(Zack vd., 2002). Hemşirelik bakımı için özel protokoller hazırlanmasının da önlemede etkili olduğu saptanmıştır (36 de vd., 2002). Ventilatör ilişkili pnömoni mortalitesi yüksek bir hastalık olup öncelikli olarak mekanik ventilator tedavisi gereken hastalarda VİP önlenmesi için gerekli şartlar sağlanmalıdır. Bu konuda hala standart bir tanı tedavi algoritması olmadığı için klinik şartlar ve hastanın durumu göz önünde bulundurularak uygun tanı ve tedavi planı uygulanır (de Vries vd., 2002).

2. Risk Faktörleri

Güncel yayınlar; VİP olgularının büyük çoğunluğunu ileri yaştaki hastaların oluşturduğunu göstermekle birlikte, yaşın, VİP gelişimini arttıran bağımsız bir risk faktörü olmadığını desteklemektedir (Gupta vd., 2011, Blot vd., Bonten vd., 2004).

Ventilatörle ilişkili pnömoni prevalansı açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında anlamlı farklılık olmadığını destekleyen sonuçlar bulunmakla birlikte, arttırdığı gösteren çalışmalarında vardır (Tejerina vd., 2006).

Hastaların yatış tanısının hastane kökenli enfeksiyon gelişimine etkisini inceleyen çalışmalarda toplum kökenli enfeksiyon tanısı ile yoğun bakıma yatışların hastane kökenli enfeksiyon gelişimini arttırdığı saptanmıştır (Agarwal vd., 2006).

Solunum yetmezliğinin olmasını VİP gelişmesi için risk faktörü olarak saptayan çalışmalar vardır (Erbay vd., 2004, Meriç vd., 2005). Hastalara eşlik eden kronik hastalıklar, VİP gelişmesi için risk faktörü olabilmektedir. Bunlardan en önemlileri KOAH ve diyabetes mellitus

varlığıdır (Ergin vd., 2004, Ibrahim vd., 2001, Doğanay vd., 2003, Sevinç vd., 2007). Kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği de VİP gelişmesi için risk faktörü olabilecek diğer hastalıklardır (Ibrahim vd., 2001).

Yatış APACHE II skorunun yüksekliği, VİP gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (Apostolopoulou vd., 2003). APACHE II skora sistemi YBÜ’de hastalık şiddetini ölçmek için geliştirilen bir skora sistemidir (Knaus vd., 1985). Beslenme şekli hastaların prognozunu belirleyen önemli faktörlerdendir. Enteral beslenmenin VİP riskini daha çok arttırdığını gösteren birçok yayın vardır. Hastaların düz pozisyonda yatmasının VİP gelişmesinde etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir (Diaz vd., 2003).

Centers for Disease Control and Prevention tarafından da hastanın 30-45 derecelik yarı oturur pozisyonda izlenmesinin, gastroözofageal reflü ve VİP insidansını azalttığı görüşü desteklenmiştir (Bassi vd., 2008).

Kan ürünü transfüzyonunun VİP gelişmesi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Sarani vd., 2008, Hatipoğlu vd.,2004).

VİP etiolojisinde yeralan mikroorganizmalar, hastaneye, hastanın yattığı yoğun bakımın mikrobiyal florasına ve hastaların özelliklerine göre değişiklik göstermektedir (54 Strausbaugh vd., 2005). VİP’e %60 oranında Gram negatif bakterilerin neden olduğu bildirilmektedir. VİP’li hastalarda sıklıkla Gram negatif bakterileri, özellikle *Acinetobacter sp.*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli*’yi izole edilmiştir (Akın vd., 2011, Leblebicioğlu vd., 2015).

Sedatif ve paralizan ajanların bilinç durumunda değişikliklere yol açıp, öksürük refleksini baskılayarak aspirasyon riskini artırdıkları düşünülmektedir. Ayrıca sedatif infüzyonunun aralıklı verilmesinin mekanik ventilatör uygulama süresini kısalttığı vurgulanmaktadır (Shaw vd., 2005, Hunter vd.,2006).

Ventilatörle ilişkili pnömoni, %25-50 mortalite ile YBÜ'lerdeki önemli ölüm nedenlerindedir (Agarwal vd., 2006). VİP'in hastanede yatış süresini ve mekanik ventilasyon süresini arttırdığı bildirilmiştir (Ergin vd., 2004). Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri ve mekanik ventilatörde kalış süreleri arttıkça VİP insidansında da artış gözlemlendiği bildirilmektedir (Agarwal vd., 2006, Hugonnet vd., 2007). VİP, hastane yatış süresinde, hasta başına ortalama 7-9 gün artışa, mekanik ventilatör süresinde ortalama 10 gün artışa neden olmaktadır (Rello vd., 2002, Rocker vd., 2004).

Ülkemiz verileri değerlendirildiğinde; VİP olgularından izole edilen mikroorganizmaların %70-80'i gram-negatiftir (Uzel vd., 1996, Leblebicioğlu vd., 1996, Aybar vd., 2001, Karacan vd., 2004, Yılmaz vd., 2004, Karaca vd., 2005).

Komadaki hastalarda metisiline duyarlı *S. aureus'un* (MSSA) varlığından kuvvetle şüphelenilmelidir. Çeşitli raporlar, bilinç düzeyi değişen hastalarda MSSA insidansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. 1990'ların başında 161 çoklu travma hastası üzerinde gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada (Rello vd., 1992), *S. aureus* komada izole edilen baskın bakteriydi (>%50) [Glasgow Koma Skoru (GCS) <8 ventilatörle ilişkili pnömoni hastalar olarak tanımlandı)]. Bu hususların bu hasta alt grubunun tedavisi için etkileri vardır. Komadaki

hastalarda nozokomiyal pnömoninin tedavisi için ampirik tedaviye *S. aureus*'a karşı etkili ilaçlar dahil edilmelidir (Rello., vd, 1992).

Pseudomonas aeruginosa'nın neden olduğu pnömoniler, şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uzun süreli entübasyon süreleri (>8 gün) ve önceden antibiyotiklere maruz kalmış hastalarda sık görülür (Rello., vd, 1992). *P. aeruginosa*'nın neden olduğu pnömoniler, artan mortalite oranları ve uzun süreli yoğun bakımda kalış süresi ile ilişkilidir (Rello., vd, 1992, Fagon vd., 1996). Bu kriterleri karşılayan hastalarda ampirik tedavi, mikrobiyolojik tanı konulana kadar antipsödomonal aktiviteye sahip ilaçlarla kombinasyon tedavisini içermelidir (Rello., vd, 1992, Fagon vd., 1996).

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) pnömonileri, entübasyon süreleri uzun olan ve daha önce antibiyotik kullanan hastalarda yaygındır. 1994 yılında VİP gelişen bir grup hastada risk faktörlerini karşılaştıran bir çalışma (Rello vd., 1994), MRSA'nın pnömoni nedeni olarak tanımlandığı tüm hastaların daha önce antibiyotik tedavisi aldığını, MSSA ile ilişkili VİP'li hastaların ise yalnızca %21'inin olduğunu buldu. . Daha önce antibiyotik kullanmamış hastalarda metisiline dirençli *S. aureus* beklenmemelidir. Daha ileri çalışmalar bu bulguları doğrulamıştır (Pujol vd., 1998).

Acinetobacter baumannii, *Pseudomonas sp.* ve diğer çoklu dirençli Gram negatif basiller türlerinden tamamen farklı risk faktörlerine sahip başka bir eksojen patojendir (Baraibar vd., 1997). Bu patojen çok çeşitli antimikrobiyallere dirençli olduğundan, karbapenemler *A. baumannii*'nin neden olduğu pnömoninin

tedavisinde ("in vitro" dirençli suşların neden olduğu epizotlarda bile) anahtar rol oynarlar (Corbella, vd., 2000).

Fungal nozokomiyal enfeksiyonların artan insidansı ve yoğun bakım ünitelerine kabul edilen bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların artan oranı, bu patojenlerin epidemiyolojisi, tanısı ve tedavisine artan bir ilgi yaratmıştır. *Candida spp.* pnömonisinin tanısına yönelik kriterler henüz tanımlanmamıştır. Çeşitli çalışmalar bronkoskopik numunelerde *Candida* türlerinin izolasyonunun önemini sorgulamıştır (Rello vd.,1998, El-Ebiary vd., 1997, Fagon vd., 1994). Nötropenik olmayan entübe hastalarda *Candida* türlerinin izolasyonu Bronkoskopide yüksek konsantrasyonlarda bile kontaminasyon olarak sınıflandırılmalıdır. İnvaziv kandidiyazın histolojik kanıtı gösterilmedikçe antifungal tedavi başlatılmamalıdır. Buna steroid alan entübe hastalar ve/veya AIDS'li hastalar da dahildir (Rello vd.,1998).

Ventilasyona tabi tutulan hastalarda izole edilen anaerobların oranı %1,1 ile %3,5 arasında değişmektedir. Bu düşük rakamın, bu tür patojenlere yönelik tanı tekniklerinin düşük hassasiyetinden mi kaynaklandığı, yoksa anaerobların VAP'ın nadir bir nedeni mi olduğu henüz belirlenmemiştir (Marik vd., 1999).

3. Mikrobiyolojik Tanı

Ventilatörle ilişkili pnömoninin mikrobiyolojik tanısı genellikle bronkoskopik veya bronkoskopik olmayan yollarla elde edilen alt solunum yolu salgılarının direkt mikroskopik incelemesi, kalitatif, yarı kantitatif ve kantitatif kültürüne dayanır.

3.1.Numunelerin Kalitesi

Alt solunum yolu salgılarının kalitesi, hem mikroskopi hem de kültürün doğru yorumlanması için son derece önemlidir [Craven vd., 1984 Brochard vd., 2003]. Uygunsuz şekilde toplanan numuneler yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Salgıların uygun kalitesini sağlamak için çeşitli öneriler vardır. Numunelerin toplanma zamanlaması çok önemlidir. Kültür için alınan numunede ideal olan antibiyotiklere başlamadan önce veya son 3 günde antibiyotik tedavisinin uygulanmamış olmasıdır. Uygun şekilde toplanan bu tür numunelerin kültüründe kültür pozitifliği yüksektir (%94) (Girou vd., 2003). Tedavi alan olgularda ise %10 ile %40 yanlış negatiflik gözlemlenmektedir (16 Alp vd., 2004). Çoğunlukla BAL örnekleri yetersizdir (%10). BAL örneğinin yeterli kabul edilebilmesi için yıkama sıvısının 60 ml hacminde, aspire edilen hacmin ise en az 5 ml olması ve diferansiyel hücre sayısının %5'ten az olması gerekir (Burns vd., 2003). Alt solunum yolu örneğinin alınması için korumalı örnek fırçası (PSB) kullanıldığında, fırça tam olarak 1 ml sıvıya yerleştirilmelidir (Fowler vd., 2003, Fowler vd., 1984, Zack vd., 2002) Endotrakeal sekresyonlar toplandığında, kontaminasyonu önlemek için mukus toplayıcı steril çift lümenli kateterler aracılığıyla aspire edilmelidir [36 de Vries vd., 2002]. Kateter en az 24 - 30 cm boyunca endotrakeal tüpten ilerletilmelidir (Gupta vd., 2011). Örneklerin bronkoskopik veya bronkoskopik olmayan yollarla toplanmasından sonra, skuamöz ve bronşiyal epitel hücrelerinin yüzde oranları ağır üst solunum yolu kontaminasyonunu dışlamak için kullanılabilir.

Bronkoskopik örneklerde $>1\%$ epitel hücre varlığı, ağır orofaringeal kontaminasyon olduğunu gösterir ve bu tür örnekler reddedilmelidir (Brochard vd., 2003, Blot vd.). Benzer şekilde, trakeal aspiratta $>10\%$ epitel hücre varlığı da kontaminasyon olduğunu gösterir ve örnek reddedilmelidir (Bonten vd., 2004). Başlangıçta ekspektorasyonlu balgam örneklerinin kalitesini değerlendirmek için tasarlanmış olan Barlett derecelendirme sistemi ve Murray ve Washington derecelendirme sistemi de kullanılabilir (Tejerina vd., 2006). Örnekler 30 dakika içinde işlenmeli veya yanlış sonuçlardan kaçınmak için daha fazla gecikme bekleniyorsa buzdolabında bekletilmelidir.

5.2. Mikroskopi

5.1.1. Gram Boyası

Gram boyası, solunum örneklerinde bakteri ve mayaları tespit etmek için önemlidir. Skuamöz epitel veya bronşiyal hücrelerin oranı, üst solunum yolu veya orofaringeal yüksek kontaminasyonunu tahmin etmek için kullanılabilir (Fowler vd., 2003). Mikroskopta 1% 'den fazla epitel hücre veya 10 epitel hücre bulunması durumunda örnekler reddedilmelidir (Fowler vd., 2003, Alp vd., 2004, Fowler vd., 1984). VİP'nin klinik olasılığı yüksek olduğunda, örnekler epitel/bronşiyal hücreler gösteriyorsa, az sayıda polimorfonükleer hücre varsa veya görünür sıvı yoksa, yeniden örnekleme düşünülmelidir (Agarwal vd., 2006). Polimorfonükleer (PMN) lökosit sayısı, genellikle VİP'li hastalarda yorumlanabilir bir örneğin öngörüsünü sağlamayabilir (Erbay vd., 2004). Ancak BAL sıvısında $<50\%$ nötrofil bulunması

%100 negatif değerlendirme için yeterli olabilir (Meriç vd., 2005). Lökositlerin varlığının pozitif bir kültür için spesifik değildir, fakat bunların yokluğu da, yetersiz örnekleme ifade eder ve kültürde üreme saptama olasılığı düşüktür (Brochard vd., 2003, Ergin vd., 2004). Bakterilerin varlığı ve sınırlı alanda 10'dan az skuamöz epitel hücresi gibi verilerin alındığı dahi, endotrakeal aspiratların (EA) yalnızca %15'i yeterli örnek olarak incelemeye alınmaktadır (Erbay vd., 2004).

5.1.2. Giemsa Boyama

Giemsa boyama, alan başına hücre içi organizmalar (ICO'lar) içeren çekirdekli hücrelerin yüzdesini belirlemek için yaygın olarak kullanılır. Giemsa boyama ve DiffQuik gibi modifikasyonları, Gram boyamaya göre konak hücre morfolojisinin daha iyi görüntülenmesi, bakterilerin, özellikle hücre içi bakterilerin daha iyi saptanması ve *Histoplasma capsulatum*, *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii* ve *Candida spp.* gibi bazı protozoan ve fungal patojenlerin saptanması gibi bir dizi avantaj sağladığı için VAP'nin değerlendirilmesi için önerilir (Fowler vd., 2003, Zack vd., 2002).

5.3. Kültür

Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı için klinik yaklaşımlardaki yanlışlıklar, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) antibiyotiklerin aşırı olarak uygulanmasının önlenmesi amacıyla etiyolojik etkeni ve duyarlılıkların belirlenmesi önemlidir. Bu nedenle VİP tanısı için "özel" kültür tabanlı yöntemlerin uygulanması gerekir. Bronkoskopik veya bronkoskopi dışı elde edilen solunum örneklerinin kalitatif, yarı kantitatif ve kantitatif

kültürleri uygulanmalıdır. Bu teknikler birçok çalışan tarafından değerlendirilmiş ve her tekniğin bazı avantajları ve dezavantajları olduğu bulunmuştur. Sınırlamalarına rağmen tüm bu tekniklerin VAP tanısında belirli bir rolü vardır.

5.3.1. Kalitatif Kültür

Kalitatif kültür genellikle endotrakeal aspiratlar için uygulanır. Kültürde herhangi bir mikroorganizmanın çoğalması (koloni sayısından bağımsız olarak) pozitif olarak kabul edilir (Bassi vd., 2008). Potansiyel sınırlamaya ve doğrulanmış tanı standartlarının eksikliğine rağmen, endotrakeal aspiratların kalitatif veya yarı kantitatif kültürleri VİP yönetiminde hala yaygın olarak kullanılmaktadır (Bassi vd., 2008, Sarani vd., 2008, Strausbaugh vd., 2005). Trakeal aspiratların kantitatif kültürlerinin duyarlılığı, VİP tanısı için kalitatif kültürlerden önemli ölçüde düşük olduğundan, yalnızca kantitatif kültürün kullanılması, VAP'nin yetersiz tanısına yol açabilir ve bu da antibiyotik rejimlerinde uygunsuz değişikliklere ve bazı durumlarda antibiyotik gecikmesine veya kesilmesine neden olabilir. Bu nedenle, daha önce antibiyotik alan ciddi derecede hasta hastalarda, trakeal aspiratların kantitatif kültürleri, VİP'nin klinik tanısını doğrulama veya antimikrobiyal tedaviyi ayarlama amacıyla kalitatif kültürlerin yerini almamalıdır. (Leblebicioğlu vd).

5.3.1.1. Yarı-Kantitatif Kültür

Yarı-kantitatif kültürler, dört kadranlı çizgi tekniği kullanılarak endotrakeal örneklerin standart kültür ortamına çizilmesiyle

gerçekleştirilir. Kùltürler, dört kadradaki üremeyi gözlemleyerek yarı-kantitatif olarak okunur. Üreme nadir (1+), az (2+), orta derecede çok sayıda (3+), çok sayıda (4+) ve çok üreme (5+) olarak raporlanır ve bu da dolaylı olarak numunedeki bakterilerin yaklaşık CFU/ml sayısını gösterir (Agarwal vd., 2006, Leblebicioğlu vd., 2015). Nadir büyüme, birinci kadranda < 10 koloni ile büyümeyi ifade eder; az üreme, birinci ve ikinci kadranda 10^1 ile 10^2 koloni arasında büyümeyi ifade eder; Orta derecede çok sayıda büyüme (< 10^3), birinci ve ikinci kadranda 10^2 koloni ve üçüncü kadranda az üremeyi ifade eder; Çok sayıda üreme (10^3 ila 10^4), birinci, ikinci ve üçüncü kadrarlarda yoğun üremeye işaret eder; Yoğun üreme (10^5), dördüncü kadranda yoğun üreme ile birinci, ikinci ve üçüncü kadrarlarda birleşik üremeye işaret eder (Agarwal vd., 2006).

5.3.1.2. Kantitatif Kùltür

Genellikle sadece endotrakeal aspiratlar için yapılan nitel ve yarı-kantitatif kùltürlerin aksine, kantitatif kùltür çok çeşitli örnekler için yapılır (Hugonnet vd., 2007). BAL ve korumalı örnek fırçası (PSB) ile elde edilen örneklerin kantitatif kùltürleri en iyi tanı doğruluğu yüksek olan testler olarak kabul edilir, ancak bu yöntemler invaziv işlem gerektirir ve pahalıdır (Rello vd., 2002). Ek olarak, bronkoskopi kritik derecedeki hasta hastalar için bile düşük bir doğal riske sahip olmasına rağmen, nadiren kardiyak aritmilere, hipoksemi veya bronkospazma yol açabilir (Fowler vd., 2003). Bronkoskopinin yukarıda belirtilen dezavantajları nedeniyle, VIP tanısı için bronkoskopik olarak toplanan örnekler yerine, bronkoskopik olmayan şekilde toplanan BAL ve EA

örnekler kantitatif kültür için kullanılmaktadır. Kantitatif kültürün temeli, alt solunum yolu örneklerindeki patojenlerin genellikle yaklaşık 10^3 ile 10^6 CFU/ml konsantrasyonda bulunması, kontaminantların ise sıklıkla 10^3 ile 10^4 CFU/ml'den az olmasıdır (Fowler vd., 2003). Yukarıda belirtilen konsantrasyonlar, örneklerin alınma yerine ve/veya örnekleme tekniğine göre değişir. Kantitatif kültür başlangıçta Baselski ve arkadaşları tarafından standardize edilmiştir (Zack vd., 2002). Kantitatif kültür, numunenin %0,9 steril tuzlu su solüsyonunda seri olarak seyreltilmesiyle gerçekleştirilir. Kültürler, ilk seyreltmeye göre düzeltildikten sonra mililitre başına koloni oluşturan birim (CFU/ml)'dir. CFU/ml sayısı, belirli teknik için eşik değerlerine eşitse veya bu değerleri aşarsa, zatürre tanısı konur. VİP'yi kantitatif kültürlerle teşhis etmek için yaygın olarak kullanılan eşik değerleri, EA, bronkoskopik BAL ve PSB için sırasıyla $\geq 10^5$, $\geq 10^4$ ve $\geq 10^3$ CFU/ml'dir (Fowler vd., 2003, Rocker vd.,2004, Uzel vd., 1996). VİP tedavisine ilişkin kararlar almak için kantitatif kültürler genellikle kalitatif kültüre tercih edilir (Leblebicioğlu vd., 1996). Ancak antibiyotik tedavisi kantitatif kültürlerin doğruluğunu azaltır ve duyarlılıklarını düşürür (Aybar vd., 2001). Bu nedenle antibiyotik tedavisi gören hastalarda kantitatif kültürler dikkatli kullanılmalıdır. Antibiyotik kullanımına bağlı yanlış negatif oranını azaltmak için kantitatif kültür örnekleri ideal olarak önceki 24 ile 72 saat içinde herhangi bir antibiyotik kullanılmaması durumunda veya kullanılıyorsa antibiyotik değişikliği yapılmadan alınmalı ve eşik değer düşürülmelidir (Magret vd., 2010, Leblebicioğlu vd.).

5.3.1.3. Bronkoskopik Örnekleme Teknikleri

Bronkoskopik BAL genellikle midazolam ve fentanil veya sodyum tiyopental ile sedasyondan sonra fiberoptik bronkoskopi ile gerçekleştirilir. Bazen kısa etkili bir nöromusküler blokaj ajanı da kullanılabilir. Lokal anestezipler rutin olarak kullanılmaz (Karacan vd., 2004). Meduri ve Chastre, BAL gerçekleştirme tekniğini standartlaştırmış ve önermiştir (Yılmaz vd., 2004). Her seferinde yirmi mililitrelik tuzlu su alikotları enjekte edilir ve toplam 200 ml (10 alikot) elde edilir. Akciğer segmentinin seçimi genellikle basit göğüs radyografisi, torasik bilgisayarlı tomografi taraması ve/veya bronkoskopi sırasında belirli bir segmental bronştan gelen pürülan sekresyonun görüntülenmesi ile desteklenir. İşlem sırasında elde edilen ilk 40 ml sıvı bronşiyal alikot olarak adlandırılır ve son 160 ml alveolar alikot olarak adlandırılır (Karacan vd., 2004). Bu tekniğin çeşitli modifikasyonları vardır. Farklı araştırmacılar bu amaçla farklı miktarlarda tuzlu su kullanır ve bazıları ilk geri kazanılan alikotu bronkoskopun çalışma kanalını durulamak ve olası herhangi bir kontaminasyonu önlemek için için kullanır (Hugonnet vd., 2007).

Bronkoskopi trakeobronşiyal sekresyon (TBS) genellikle BAL gerçekleştirilmeden önce bronkoskopun çalışma kanalından aspire edilir. Toplanan sekresyonlar steril fizyolojik tuzlu su solüsyonu ile 1:1 oranında seyreltilir ve girdapta karıştırılır (Hugonnet vd., 2007). PSB tekniğinde, PSB'nin fırçası aseptik olarak 1 ml %0,9 tuzlu su solüsyonuna kesilir (Hugonnet vd., 2007, Rello vd., 2002). Bronkoskopi ile toplanan çeşitli örnekler 45 dakika içinde

mikrobiyoloji laboratuvarına aktarılmalı ve hemen işlenmelidir. Kantitatif analiz için, genellikle aspirat mekanik olarak sıvılaştırılır ve cam boncuklarla 1 dakika girdapta karıştırılarak homojenleştirilir veya sputolisin ile karıştırılıp iyice girdapta karıştırılır. Bu örneğin 100 µl'si doğrudan 9,9 µl %0,9 steril saline eklenmeli ve seri olarak seyreltilmelidir (Rello vd., 2002, Rucker vd., 2004). Chastre ve arkadaşları, BAL'ın %91 duyarlılığa, %78 özgüllüğe, %83 pozitif öngörü değerine ve %87 negatif öngörü değerine sahip olduğunu, PSB'nin ise histopatolojik bulgulara ve akciğer dokusunun kantitatif kültürüne kıyasla %82 duyarlılığa, %89 özgüllüğe, %90 pozitif öngörü değerine ve %89 negatif öngörü değerine sahip olduğunu göstermiştir (Alp vd., 2004, Craven vd., 1984). Çok iyi duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle, bronkoskopik teknikler sıklıkla „altın standart“ olarak kabul edilir.

5.3.1.4. Bronkoskopik Olmayan Örneklem Teknikleri

Bronkoskopik olmayan BAL ve EA yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) giderek daha fazla kullanılmaktadır. Birçok çalışma, bu bronkoskopik olmayan tekniklerin bronkoskopik tekniklere eşdeğer olarak kabul edilebileceğini göstermiştir. Dahası, bronkoskopik olmayan BAL'ın güvenliği ve etkinliği üzerine yapılan bir çalışmada, Kollef ve arkadaşları bronkoskopik olmayan BAL'ın solunum terapistleri tarafından güvenli bir şekilde gerçekleştirildiğini bulmuştur (Karaca vd., 2005). Bronkoskopik olmayan BAL gerçekleştirmek için hastaya başlangıçta %100 oksijen verilmelidir. Dış BAL kateterinin ucundan yaklaşık 30 cm uzaklıkta siyah bir çizgi işaretlenmiştir. Dış ve

iç BAL kateteri, endotrakeal tüpün ucuna yerleştirilen özel bir adaptör aracılığıyla birlikte sokulmalıdır. Kateter, bu siyah çizgi dudağa ulaşana kadar geçirilmelidir. İç kateter, dirençle karşılaşana veya kamalanana kadar distal olarak ilerletilmelidir. 30 ml normal salinin iki alikotu, elde tutulan bir şırınga kullanılarak sokulmalı ve aspire edilmelidir (Burns vd., 2003, Rello vd., 1992).

Endotrakeal aspirat, 8 F'lik bir emme kateterinin teleskopik bir kateter görevi görmesi için 14 F'lik bir emme kateterinin lümeninden geçirildiği ve yaklaşık 24 cm boyunca endotrakeal tüpten nazıkçe sokulduğu iki kateter kullanılarak toplanır. Daha sonra, serum fizyolojik kullanılmadan nazik aspirasyon şeklinde gerçekleştirilir ve kateter endotrakeal tüpten çekilir. Yaklaşık 2-5 ml salin, eksüdayı toplamak için steril bir kaba yıkamak üzere steril bir şırınga ile katetere enjekte edilir (Elatrous vd., 2004). Bronkoskopik olmayan BAL örnekleri ve endotrakeal aspirat mekanik olarak sıvılaştırılır, cam boncuklarla 1 dakika boyunca girdaplanarak homojenleştirilir (Rello vd., 2002). Kantitatif analiz için, örnekler steril %0,09'luk bir serum fizyolojik solüsyonunda 10^3 ve 10^5 'lik son konsantrasyonlara seyreltilir (Leblebicioğlu vd.). Postmortem histopatolojik bulgular standart olarak kabul edildiğinde, 10^5 CFU/ml eşik değerindeki kantitatif EA kültürü %63 duyarlılık ve %75 özgüllüğe sahipken, 10^6 CFU/ml kesme değerinde %55 duyarlılık ve %85 özgüllüğe sahiptir (Alp vd., 2004). Kantitatif endotrakeal aspirat kültürü (QEA)'de elde edilen negatif sonuç önemli değere sahiptir (%88,9), bu da VAP'in erken tanısında kullanılır (Gupta vd., 2011). Başka bir çalışmada, kantitatif EA

kültürünün %88,1 duyarlılığa, %84,2 özgüllüğe, %59,7 pozitif öngörü değerine ve %96,4 negatif öngörü değerine sahip olduğu gösterildi (Fagon vd., 1996). Benzer şekilde, çalışmalar bronkoskopik olmayan BAL'ın %63 ila %100 duyarlılığa ve %66 ila %96 özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (Pujol vd., 1994). Ek olarak, bronkoskopik olmayan teknikler daha ucuzdur, daha az zaman alır ve yaygın olarak mevcuttur (Ioanas vd., 2001, Karaca vd., 2005). Bu nedenle, bu bronkoskopik olmayan teknikler VAP'ın teşhisinde kabul edilebilir araçlar olarak kabul edilmektedir (Ioanas vd., 2001, Sünnetçioğlud., 2015).

5.3.1.5. Kantitatif Kültür İçin Kullanılan Çeşitli Örnekleme Tekniklerinin Karşılaştırılması

Kantitatif kültür için üç bronkoskopik yöntemi karşılaştıran bir çalışmada, Woske ve arkadaşları TBS ile BAL arasında neredeyse tam bir uyum (κ indeksi 1.000) ve PSB ile BAL arasında güçlü bir uyum (κ indeksi 0.714) olduğu bulunmuştur (Hugonnet vd., 2007). Üç bronkoskopik yöntemin de iyi bir korelasyonu olduğundan, bu örnekleme tekniklerinden herhangi biri VİP tanısı için güvenilir bir şekilde kullanılabilir. Çalışmalar ayrıca bronkoskopik olmayan tekniklerin bronkoskopik BAL ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. Kantitatif EA kültürünün yararlılığını değerlendiren bir çalışmada, bunun hem PSB hem de BAL kantitatif kültürleriyle önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (sırasıyla $r = 0,71$ [$P < 0,001$] ve $r = 0,77$ [$P < 0,001$]) (Rello vd., 2002). Benzer şekilde, Kollef ve diğerleri bronkoskopik olmayan BAL ve korumalı örnek firçasının kantitatif

kültürlerinin iyi bir uyum gösterdiğini gözlemlemiştir (Karaca vd., 2005). K r bronşiyal  rnklemenin (BBS) ve ETA'nın kantitatif kültürlerini karşılaştıran başka bir çalışmada, BBS ve ETA sonuçları arasındaki uyum %83,3 olmuştur (Elatrous vd., 2004). Tüm bu çalışmalar, bronkoskopi olanağı olmayan merkezlerde bronkoskopik olmayan tekniklerin bronkoskopik tekniklere yararlı alternatifler olabileceğini göstermektedir.

5.3.1.6. Kantitatif Kültürün Sınırlamaları

Kantitatif kültürlerin sonuçlarının alınmasında genellikle kaçınılmaz bir gecikme olmaktadır (Grgurich vd., 2013). Ek olarak, kantitatif kültür sonuçları, hastalığın evresi, zatürre, numunenin yeterliliği, operatörün becerisi, işleme yöntemi, taşımada gecikme gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir (Alp vd., 2004). Önceden uygulanan antibiyotik tedavisi de bu tür hastalarda kantitatif kültür için eşik düşürülmediği takdirde yanlış negatif sonuçlara yol açabilir (Aybar vd., 2001). Kantitatif kültürler ayrıca zatürre yokluğunda bile yüksek bakteri sayısına sahip bronşiolit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda yanlış pozitif sonuçlarla ilişkilendirilebilir (Alp vd., 2004). Bu potansiyel sınırlamalar göz önüne alındığında, eşik değerini açan kantitatif bir kültür her zaman VİP tanısı için yeterli değerdir.

5.3.1.7. Kantitatif Kültürlerin Tekrarlanabilirliği

Bronkoalveolar lavaj'ın tekrarlanabilirliğini prospektif olarak analiz eden bir çalışmada, kalitatif kültürün tekrarlanabilirliği %95,4 olarak saptanmıştır ve 10^4 CFU/ml eşiğindeki kantitatif kültür %75

tekrarlanabilirlik ol uşturmuştur (Pujol vd., 1998). BAL'ın, özellikle bakteri kültürleri negatif olduğunda tekrarlanabilir bir tanı yöntemi olduğu gözlemlenmiştir (Pujol vd., 1998). Benzer şekilde, başka bir çalışmada EA'nın kantitatif kültürü, tekrarlanan örneklerin %82'sinde $>10^5$ CFU/ml konsantrasyonunda patojenik bakterilerin kalıcılığını göstermiş, bu da KEA'ların tekrarlanabilir olduğunu ve VİP'i teşhis etmede yararlı olabileceğini dşndrmştir (Rocker vd., 2004).

5.3.1.8. Akciğer Dokusunun Histopatolojik İncelemesi ve Kültürü

Biyopsi veya otopsiyle elde edilen akciğer dokusunun histopatolojik incelemesi ve kantitatif kültürünün birleşimi, enfeksiyonun gerçek yeri incelendiğinden, genellikle VİP tanısı için "altın standart" olarak kabul edilir (Alp vd., 2004, Rello vd., 2002). Ancak, invaziv yapısı nedeniyle, VİP olduğundan şüphelenilen tüm hastalarda biyopsi yapılamaz (Rello vd., 2002). Öte yandan, otopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi ve kültürü yalnızca retrospektif (post-mortem) tanı sağlayacaktır ve bu nedenle tanısal değeri yoktur. VİP'nin ante-mortem tanısı için, akciğer dokusunu elde etmek için transbronşiyal biyopsi yapılır, ancak bu teknik iyi bir şekilde yerleşmemiştir (Zack vd., 2002). Post-mortem biyopsi durumunda, akciğer dokusu parçaları, median klaviküler çizgiden median aksiller çizgiye kadar uzanan bir interkostal kesi yoluyla ölümden en az bir saat sonra elde edilir (Karacan vd., 2004). Biyopsi rnekleri kantitatif kültür için mikrobiyoloji laboratuvarına %0,9 serum fizyolojik ve histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına %10 formalin

içinde gönderilmelidir. Akciğer dokusunun kantitatif kültürü için genellikle eşik değeri olarak $\geq 10^4$ cfu/ml koloni sayısı kullanılır (Karacan vd., 2004). Histopatolojik pnömoni genellikle Katzenstein ve Askin tarafından açıklanan kriterlere göre şüphelenilir (Marik vd., 1999). VİP'nin varlığı yalnızca histopatolojik bulgular kantitatif kültür sonuçlarıyla uyumlu olduğunda doğrulanır. Ancak antibiyotik tedavisi gören hastalarda, histopatolojik bulgular ve akciğer dokusunun kantitatif kültürü arasında bir uyum olmayabilir. Çalışmalar, daha önce antibiyotik tedavisi görmüş hastalarda, pnömoninin histopatolojik belirtileri olan birçok hastanın akciğer kültürlerinde hiç veya sadece minimal üreme olduğunu göstermiştir (Meriç vd., 2005, Roubly vd., 1996, Torres vd., 2000). Pnömoninin histopatolojik tanısının da belirli içsel sorunları vardır. VİP olduğundan şüphelenilen tüm hastalardan akciğer dokusu elde etmek için rutin olarak invaziv teknikler uygulamak mümkün değildir (Sevinç vd., 2007). Histopatolojik inceleme yapıldığında bile, pnömoninin varlığını doğrulamak çok zordur ve bunu tanımlamak için kullanılan kriterler tekdüze değildir (Meriç vd., 2005, Corley vd., 1997). Dahası, VİP hastalarında bronkopnömoni lezyonları akciğerlerin belirli bölgelerinde lokalize olabilir (Roubly vd., 1996, Joseph vd., 2001). Bu nedenle, lezyonlu akciğer dokuları örneklenmezse, pnömoninin histopatolojik tanısı gözden kaçabilir. Pnömoninin histopatolojik tanısının tekrarlanabilirliğini değerlendiren bir çalışmada, farklı patologlar tarafından histopatolojik bulguların yorumlanmasında yaklaşık %18 ile %38 arasında önemli bir farklılık saptanmıştır (Corley vd., 1997).

5.3.1.9. Akciğer Dokusunun Histopatolojik İncelemesi ve Kültürünün 'Altın Standart' Olarak Kullanılmasındaki Zorluklar

Histopatolojik bulguların ve akciğer dokusu kültürlerinin yukarıda belirtilen dezavantajlarına ek olarak, bu yöntemleri ViP'nin diğer tanı tekniklerini değerlendirmek için 'altın standart' olarak kullanırken alınması gereken bazı önlemler vardır. Histopatolojik incelemeye dayanarak, yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonu önceki bir enfeksiyonun sonuçlarından ayırt etmek mümkün olmayacaktır (Kalil vd., 2016). Bu nedenle, histopatolojik sonuçlar standart olarak kullanıldığında, hastanın yakın geçmişte başka bir akciğer enfeksiyonu geçirmediğinden emin olunmalıdır. Çalışmalar, önceki antibiyotik tedavisinin yanlış negatif kültür raporlarına yol açabileceğini gösterdiğinden, akciğer kültürlerini „altın standart“ olarak kullanan herhangi bir tekniğin doğruluğunu değerlendirirken, antibiyotikte yakın zamanda bir değişiklik olup olmadığını veya yeni bir antibiyotik eklenip eklenmediğini teyit etmek gerekir. Dahası, postmortem çalışmalara dahil edilen hastalar, ViP'li hastaların çoğunu gerçekten temsil etmeyebilir ve bu nedenle diğer tanı araçlarının bu „altın standartlarla“ karşılaştırılması tam olarak haklı gösterilmeyebilir (Alp vd., 2004).

6. Tedavi

Ventilatörle ilişkili pnömoni için klinik olarak şüpheli hastalarda antibiyotik seçimi güçtür çünkü uygun antibiyotığın erken başlanması potansiyel faydaları ile (örneğin; azalmış mortalite) fazla

geniş spektrumun zararları (örneğin; ilaç yan etkileri, *C. difficile* infeksiyonu ve artmış antimikrobiyal direnç) arasında denge kurulmalıdır. VİP ilişkili spesifik patojenlerin hedef alınarak uygun tedavinin verilmesi ve fazla tedavinin istenmeyen sonuçlarının önlenmesi için şu yöntemler kullanılabilir (Marik vd., 1999):

6.1. Her hastanenin yoğun bakım ünitesindeki popülasyona özgün olarak düzenli olarak lokal antibiyogram oluşturması ve yayması.

6.2. Ampirik tedavi rejimlerine ilişkili patojenlerin yerel dağılımı ile VİP ve antimikrobiyal yatkınlıkları bilgi verilmesi: Mikrobiyal flora ve direnç özellikleri ülkeler, bölgeler, hastaneler, yoğun bakımlar ve örnek alınan bölgeler (akciğer ve akciğer dışı) arasında değişmektedir. Bu sebeple ampirik antibiyotik tedavisi planlanırken patojenlerin prevalansı ve duyarlılığı lokal veriler ışığında değerlendirilmelidir. Lokal mikrobiyal epidemiyoloji yoksa klinisyen geniş ulusal ve uluslararası mikroorganizma ve direnç araştırmalarını referans alabilir.

Şüpheli VİP olgularında *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve diğer Gram negatif basilleri kapsayan ampirik tedavi önerilir. MRSA kapsayan rejim başlanması için; antibiyotik direnci için risk faktörü olması durumunda MRSA kapsayan ampirik antibiyotik rejimi önerilir. *S. aureus* izolatlarının %10-%20'den fazlasında metisilin direnci varsa veya prevalansı bilinmiyorsa MRSA kapsayan ampirik antibiyotik rejimi önerilir. Bu grupta tedavide vankomisin ve linezolid önerilir.

MSSA ampirik tedavisi için antimikrobiyal direnç için risk faktörü yoksa önerilir. Bu grupta ampirik olarak piperacillin-tazobactam, cefepim, levofloksasin, imipenem ve meropenem önerilir. Oxacillin, nafcillin, cefazolin MSSA kanıtlandığında duyarlılık varsa verilir, ampirik tedavide önerilmez.

6.3. Farklı gruptan antipseudomonal antibiotiklerin ampirik olarak verilmesi: Antibiyotik direnci için risk faktörü varsa, %10 Gram negatif izolatlar monoterapi ajanına dirençliyse, yoğun bakımın duyarlılık oranları biliniyorsa, hasta septik şokta ve ölüm riski yüksekse verilir.

6.4. Antipseudomonal antibiyotiğin ampirik olarak verilmesi: Antibiyotik direnci için risk faktörü yoksa, yoğun bakımda gram negatif izolatların \leq %10'u monoterapiye dirençliyse tek antipseudomonal antibiyotik verilebilir. Uygun Gram negatif aktivitesi olan alternatif ajanlar varsa aminoglikozidlerden ve kolistinden kaçınılmalıdır. Eğer bronşektazi veya kistik fibrozis gibi yapısal akciğer hastalığı varsa gram negatif infeksiyon riski artar ve iki antipseudomonal ajanın birlikte verilmesi önerilir. Bu önerilerin amacı erken, uygun antibiyotik kapsamını sağlamak, fazla ve gereksiz tedaviden kaçınarak ilaç yan etkilerini, *Clostridium difficile* (*C. difficile*) infeksiyonunu, antibiyotik direncini ve artmış maliyeti önlemektir. MRSA tedavisinde kullanılan farklı ajanların seçimi hakkında az sayıda araştırma vardır. Vankomisin ve linezolid araştırılmıştır. Vankomisin ve linezolidi karşılaştıran meta-analizler benzer klinik etkinlik ile sonuçlanmıştır. Diğer teorik seçimler

ise teikoplanin, telavansin, seftarolin, and tedizolid olabilir (Torres vd., 2000).

Gram negatif infeksiyonların tedavisinde potansiyel tedavi seçenekleri çok çeşitlidir. Araştırmalarda kullanılan rejimler karbapenemler, sefalosporinler, antipseudomonal penisilinler, aminoglikozidler, kinolonlar, aztreonam, ve tigesiklinin tek veya kombinasyonlarıdır. Bu araştırmalarda tigesiklin ve doripenem ile cevap ve mortalite de kötü klinik sonuçlar elde edilmiş, diğerleri benzer bulunmuştur.

Kolistinin VİP ampirik tedavisinde kullanımı ile ilgili randomize kontrollü araştırma yoktur ancak diğer araştırma sonuçlarına göre klinik cevap oranları, mortalite ve nefrotoksisite de diğer antibiyotiklerle fark görülmemiştir.

Bir seri meta-analizde antibiyotik sınıfları diğer sınıflarla karşılaştırıldığında bir sınıfın diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Mortalite, klinik cevap, edinilmiş direnç veya yan etkiler değerlendirildiğinde sefalosporin vs non-sefalosporin rejimi veya antipseudomonal penisilin vs. non-antipseudomonal penisilin rejimi arasında fark bulunmamıştır.

6.5. İnhaler antibiyotik tedavisi: Gram-negatif patojenlerin tedavisinde kullanılır. VİP grubunda antibiyotik araştırmalarda 3 inhaler antibiyotik kullanılmıştır: tobramisın, gentamisın, kolistin'dir. Araştırmalarda elde edilen predominant mikroorganizmalar MDR *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'dir. Eğer Gram negatif

basile bağlı VİP sadece aminoglikozid veya polimiksine duyarlı ise sadece sistemik antibiyotikler yerine hem inhaler hem de sistemik antibiyotiklerin birlikte verilmesi önerilir. Ayrıca, IV antibiyotik tedavisine yeterli cevap vermiyorsa inhaler tedavi eklenir. İnhaler antibiyotik tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek için acil olarak inhaler antibiyotiklerin optimal dağılımını, dozu, sistemik tedavi süresine etkisi hakkında bilgi veren yeni araştırmalar gereklidir.

6.6. Patojene spesifik tedavi: MRSA tedavisinde vankomisin veya linezolid önerilir. İki arasında seçim yapılırken hastaya özđü faktörler örneğin kan hücresi sayısı, daha önce SSRI (serotonin-reuptake inhibitor kullanımı), böbrek fonksiyonları ve maliyet göz önünde bulundurulur. *P. aeruginosa*'ya karşı antibiyotik direnci prevelansı yüksektir. Ampirik olmayan kesin tedavisi antibiyotik duyarlılık testlerine göre yapılmalıdır Geniş direnç prevelansı olan yoğun bakımlarda *P. aeruginosa* izolatlarının kolistin ve polimiksin B duyarlılığı da çalışılmalıdır. Aminoglikozidler düşük akciğer penetransı ve monoterapi ile araştırma sayısının yetersiz olması nedeniyle *P. aeruginosa* tedavisinde önerilmez (Rouby vd., 1996, Torres vd., 2000).

Genişlemiş spektrumlu β -Laktamaz (GSBL) içeren Gram negatif basil üretmesi olanlarda ampirik değil antibiyotik duyarlılık testine göre kesin tedavi önerilir. Hastaya özel alerji ve komorbiditeler gibi yan etki riskini arttıracılabilecek özel faktörler değerlendirilmelidir. *Acinetobacter* sp. eğer duyarlı ise karbapenem veya ampsillin/sulbaktam önerilir. Eğer etken polimiksin duyarlı ise, IV polimiksin (kolistin veya polimiksin B)

ve inhaler kolistin birlikte önerilir. Sadece kolistin duyarlı ise kolistin, birlikte rifampisin önerilmez. *Acinetobacter* enfeksiyonlarında tigesiklin önerilmez. Bu önerilerde rifampisin ve kolistin ile kombinasyon tedavisinin potansiyel yan etkilerinden kaçınılmasında oldukça değerlidir. Artmış-yüksek eradikasyon oranı çok iyi klinik başarı-düzelme ile ilişkili değildir. Ampirik olmayan kesin tedavi için uygun antibiyotik seçimi antimikrobiyal duyarlılık testini gerektirir (Corley vd., 1997).

Karbapenem dirençli Patojenler sadece polimiksin duyarlı ise intravenöz polimiksin (kolistin veya polimiksin B) önerilir. İnhaler kolistinin inhaler polimiksin B ile karşılaştırıldığında potansiyel farmakokinetik avantajları olabilir. İnhaler polimiksin klinik kanıtları anekdotal ve kontrolsüz araştırmalara dayanmaktadır bu sebeple İnhaler polimiksin önerilmemektedir. İnhaler kolistin ise sulandırıldıktan sonra uygulanmalıdır. Bu tavsiye FDA önerisidir. İntravenöz polimiksin B'nin ise intravenöz kolistine göre farmakokinetik avantajları muhtemeldir, ancak VİP grubu hastalarda veriler yetersizdir. VİP hastaları için uzun süreli tedavi yerine yedi günlük antimikrobiyal tedavi önerilir. Ancak klinik, radyolojik ve laboratuvar parametrelerinde iyileşme ve ilerlemeye göre antibiyotik tedavisi süresi belirlenir. Antibiyotik dozunun fiks doz yerine azalan (de-escalated) dozda verilmesi önerilir. Azalma (Deescalation) anlamı geniş spektrum yerine dar spektrum veya kombinasyon tedavisi yerine monoterapiye geçmektir. Fiks tedavi ise aynı geniş spektrumlu antibiyotik tedavi tamamlanana kadar devam etmek anlamına gelir.

Antibiyotik tedavisini sonlandırmak için PCT ve klinik kriterlerin birlikte değerlendirilmesi önerilir. Antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)'in kullanılması önerilmez (Joseph vd., 2010).

6.6.1. Amerika Toraks Derneği/Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (ATS/IDSA) kılavuzlarına göre ise, şüpheli VİP'ii tedavi etmek için tüm ampirik rejimlere *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve diğer Gram-negatif basiller için kapsamın dahil edilmesini önermektedir. Ampirik rejim seçimi yerel antibiyotik direnci verileri tarafından yönlendirilmelidir ve tüm hastaneler düzenli olarak konumlarına özgü bir antibiyogram üretmelidir. Antibiyotik tedavisi aşağıdaki gruplardan birinden seçilmelidir (Kalil vd., 2016) :

- a. MRSA aktivitesine sahip gram pozitif antibiyotikler: linezolid veya yankomisin.
- b. Gram negatif beta-laktam bazlı antibiyotikler: piperasilin-tazobaktam, sefepim, seftazidim, imipenem, meropenem veya aztrenam.
- c. Gram negatif non-beta-laktam bazlı antibiyotikler: siprofloksasin veya levofloksasin.

Kılavuzlarda beta-laktam bazlı olmayan aminoglikozitlerden kaçınılması gerektiği, etkili alternatif ajanların mevcut olduğu belirtilmiştir. Polimiksinler, çoklu ilaç direncinin yaygın olduğu ortamlar ve bu ilacı kullanma konusunda uzman doktorlar için saklanmalıdır (Kalil vd., 2016).

6.6.2.Şüpheli VİP için ek önemli tedavi önerileri şunları içerir (Kalil vd., 2016) :

a. Antimikrobiyal direnç açısından risk faktörü olan hastalarda veya *S. aureus* izolatlarının %10-20'sinden fazlasının metisiline dirençli olduğu veya MRSA prevalansının bilinmediği ünitelerde tedavi gören hastalarda linezolid veya vankomisin.

b. *Staphylococcus aureus* izolatlarının <%10-20'sinin metisiline dirençli olduğu yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören ve antimikrobiyal direnç risk faktörleri olmayan hastalarda piperasilin-tazobaktam, sefepim, levofloksasin, imipenem veya meropenem.

c. Sadece antimikrobiyal direnç açısından risk faktörü olan hastalarda, gram-negatif izolatların %10'undan fazlasının monoterapi düşünülen bir ajana dirençli olduğu ünitelerdeki hastalarda, veya lokal antimikrobiyal duyarlılığın bilinmediği yoğun bakım ünitesindeki hastalarda, farklı sınıflardan iki antipsödomonal antibiyotik.

d. *P. aeruginosa*'ya karşı etkili bir ajanla monoterapi, antibiyotik direnci açısından risk faktörü olmayan ve yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören ve gram-negatif izolatların %10'undan azının söz konusu ajana dirençli olduğu hastalarda.

6.6.3.Patojen bilindiğinde tedaviye yönelik öneriler şunları içerir (Kaye vd., 2023) :

a. MRSA: Linezolid veya vankomisin.

b. *P. aeruginosa*: Antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçlarına göre antibiyotik seçimi; monoterapi tercih edilir. Hasta septik şokta veya ölüm riski yüksekse, iki antibiyotik kullanılarak kombinasyon tedavisi uygulanır.

c. *Acinetobacter türleri*: Karbapenem, ampisilin/sulbaktam veya sulbaktam/ durlobaktam (Kaye vd., 2023, FDA); intravenöz kolistin veya polimiksin B ve polimiksine duyarlı MDR izolatları için ek inhale kolistin. Ek rifampisin ve tigesiklin kullanımı önerilmemektedir.

d. Karbapenem dirençli patojenler: İntravenöz kolistin veya polimiksin B.

Ventilatörle ilişkili pnömoni sonrası sonuçlar uygun antibiyotik rejimlerinin erken uygulanması ve antibiyotiklerin yeterli dozda verilmesiyle iyileşir. Antibiyotikler kültür sonuçlarına göre daha fazla ayarlanmalıdır. İlk antibiyotik rejimi optimize edilmelidir çünkü uygunsuz ilk tedavi, mikrobiyolojik sonuçlara göre rejim daha sonra değiştirilse bile kötüleşen sonuçlarla ilişkilidir.

6.6.4. Ampirik antibiyotik rejiminin seçilmesinde klinik uyarılar şunlardır (Kalil vd., 2016):

1. Antibiyotiklerin uygulanması yalnızca tanı testleri yapmak amacıyla geciktirilmemelidir. VAP için klinik ön test olasılığı

yüksekse, kültür sonuçları pozitif olduğu bilinmese bile antibiyotiklere derhal başlanmalıdır.

2. Eğer hasta yakın geçmişte antibiyotik kullanmışsa, bakteriyel patojenin direnç kazandığı antibiyotiklerin seçilmesinden kaçınmak için yeni antibiyotik, öncekilerden farklı bir sınıftan seçilmelidir.

3. Uygun ve yeterli bir ilk antibiyotik rejimi başlatıldığında, antibiyotik tedavisinin süresini kısaltmak için her türlü çaba gösterilmelidir. Bir hasta uygun ve yeterli ampirik antibiyotik tedavisi alırsa, etiyolojik organizma *P aeruginosa* değilse antibiyotik tedavisinin süresi geleneksel 14-21 günden 7 güne kısaltılabilir.

4. Yanlış negatif kültür sonuçları, solunum örneklerinin toplanmasından 24-72 saat önce antibiyotik alan hastalarda ortaya çıkar.

5. Aerosol antibiyotikler, sistemik antibiyotiklere ek olarak kullanılabilir, ancak VİP için tek başına tedavi olarak etkili oldukları gösterilmemiştir.

6. *E. coli*, *Klebsiella* türleri ve *Enterobacter* türleri gibi belirli organizmalar geniş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üretir ve ESBL üretimi için tarama testleri yapılmalıdır. Karbapenemler genellikle bu ESBL üreten organizmalara karşı etkilidir.

Travmada antibiyotik seçimi benzerdir. Çoklu organ travması olan hastalarda MRSA'ya bağlı erken VİP (4 gün olarak tanımlanır)

prevalansı, toplum kaynaklı MRSA'nın yüksek insidansı olan toplumlarda bile düşüktür (85,86 FDA, Kashuk vd., 2010). Bu nedenle, çoklu organ travması olan bir hastada erken VİP'te MRSA için kapsam, hasta risk faktörlerini belirlemediği sürece gerekli değildir. Çoklu organ travması olan ve geç VİP (4 günden fazla olarak tanımlanır) geliştiren hastalar, MSRA pnömonisi için daha yüksek risk altındadır ve buna göre tedavi edilmelidir. Kültür sonuçlarına göre antibiyotikler azaltılabilir (Joseph vd., 2010).

Derin ven trombozunu önlemek için önlemler alınmalıdır. Derin ven trombozu önleme yönteminin seçimi bireysel hasta özelliklerine ve eşlik eden hastalıklara dayanmalıdır. Heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin ve kompresyon çorapları derin ven trombozunu önlemeye yardımcı olan araçlardır (Kalil vd., 2016).

Ventilatörle ilişkili pnömoni gelişen hastaların %30'unda tedavi başarısızlığı meydana gelebilir ve bu da olumsuz sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle hastalar tedavi başarısızlığı açısından yakından izlenmelidir. Tedavi başarısızlığının nedenleri arasında şunlar yer alır:

- Antibiyotik seçimi ve dozu açısından yetersiz tedavi,
- Yanlış teşhis,
- *Tedavi sırasında Pseudomonas, Enterobacter* veya diğer türlere karşı direnç gelişimi,
- Süperenfeksiyon,
- Eş zamanlı enfeksiyonun gelişimi,
- VİP'İN komplikasyonları (örneğin apse, ampiyem) (FDA, Kashuk vd., 2010).

KAYNAKÇA

- J D Hunter, Ventilator associated pneumonia, Postgraduate Medical Journal, Volume 82, Issue 965, March 2006, Pages 172–178.
- Ayvalık T. , Sesli Çetin E. , Şirin M. C. , Arıdoğan B. , Yağcı S. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Endotrakeal Aspirat Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Direnç Oranları. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2022; 29(3): 398-404.
- Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:867 – 903.
- Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. Infect Control Hosp Epidemiol 2012; 33:250 – 256.
- Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184:1133 – 1139.
- Magret M, Amaya-Villar R, Garnacho J, et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients is associated with lower mortality: results from EU-VAP study. J Trauma 2010; 69:849 – 854.
- Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator associated pneumonia: a systematic review. Crit Care Med 2005; 33:2184 – 21.
- Elatrous S, Boukef R, Ouanes BL, Marghli S, Nouira S, Abroug F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: Agreement between quantitative cultures of endotracheal aspiration and

- plugged telescoping catheter. *Intensive Care Med* 2004;30:853-8.
- Bowlon DL. Nosocomial pneumonia in the ICU-year 2000 and beyond. *Chest* 1999;11:28-33.
- Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillel JL, Novara A, Giberl C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in Intensive Care Units.
- Gursel G, Demirtas S. Value of APACHE II, SOFA and CPIS Scores in Predicting Prognosis in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Respiration* 2006;73:503-8.
- Tseng CC, Huang KT, Chen YC, Wang CC, Liu SF, Tu ML, et al. Factors Predicting Ventilator Dependence in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *The Scientific World Journal* 2012;2012:547241.
- Magnotti LJ, Martin A. Croce, Fabian TC. Is Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients an Epiphenomenon or a Cause of Death? *Surg Infect (Larchmt)* 2004;5:237-42.
- Rosenthal VD, Guzman S, Crnich C. Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units of Argentina. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:251-5.
- Fowler RA, Flavin KE, Barr J, Weinacker AB, Parsonnet J, Gould MK. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator associated pneumonia. *Chest* 2003;123:835-44.
- Alp E, Guven M, Yildız O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive

- care units: A prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:17.
- Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J of Infect Cont* 2012;40:396-407.
- Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, et al. Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Deviceassociated module. *Am J of Infect Cont* 2013;41:1148-66.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri, 2013.
- Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;130:597604.
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- Koenig SM, Truwit JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:637-57.
- Lefcoe MS, Fox GA, Leasa DJ, Sparrow RK, McCormack DG. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting. Diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. *Chest* 1994;105:885-7.

- Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458-63.
- Orucu M. Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Görülen Enfeksiyonlar. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;1:41-3.
- Ioanas M, Ferrer R, Angrill J, Ferrer M, Torres A. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:791-801).
- Choudhuri AH. Ventilator-Associated Pneumonia: When to hold the breath? *Int J Crit Illn Inj Sci* 2013;3:169-74.
- Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:140-50.
- Shorr AF, Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: insights from recent clinical trials. *Chest* 2005;128:583-91.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
- Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis* 1984;129:625-8.
- Brochard L. Mechanical ventilation: invasive versus noninvasive. *Eur Respir J Suppl* 2003;47:31-7.
- Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with

- noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 2003;290:2985-91.
- Burns KE, Adhikari NK, Meade MO. Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004127.
- Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Clinkscale D, Coopersmith CM, Fraser VJ. Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002;30:2407-12.
- de Vries BMW. Impact of a nurse pulmonary care protocol on the incidence of ventilator associated pneumonia: A prospective study. *Care Critically Ill* 2002;18:21-3.
- Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med* 2011;15:96-101.
- Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, et al. and the EU-VAP Study Investigators. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients. *Crit Care Med*.
- Bonten MJM, Kollef MH, Hall JB. Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia: From Epidemiology to Patient Management. *Health Care Epidemiol* 2004;38:890-8.

- Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, Anzueto A, Abroug F, Palizas F, et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2006;21:56-65.
- Agarwal R, Gupta D, Ray P, Agarwal A, Jindal S. Epidemiology, risk factors and outcome of nosocomial infections in a Respiratory Intensive Care Unit in North India. *J Infect* 2006;53:98-105.
- Erbay RH, Yalçın AN, Zencir M, Serin S, Atalay H. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish university hospital's intensive care unit: A case-control study. *BMC Pulm Med* 2004;4:3.
- Meriç M, Willke A, Caglayan C, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: Incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:297-302.
- Ergin F, Kurt Azap Ö, Yapar G, Arslan H, Dikmen Ö. Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde saptanan ventilatörle ilişkili pnömoniler: İnsidans, risk faktörleri, etken dağılımı ve antibiyotik direnç paternleri. *Flora* 2004;9:119-24. .
- Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital; risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001;120:555-61.
- Doğanay M, Ünal S, Biberöglü K. Nozokomiyal pnömoni. In: Doğanay M, Ünal S (Eds.) *Hastane İnfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:519-30. .
- Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü, Kılınç O, Ellidokuz H, İtil O, ve ark. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler. *Tüberk Toraks* 2007;55:153-9.

- Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, Gregorakos L. Incidence and Risk Factors for Ventilator- Associated Pneumonia in 4 Multidisciplinary Intensive Care Units in Athens, Greece. *Respir Care* 2003;48:681-8.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
- Diaz O, Diaz E, Rello J. Risk factors for pneumonia in the intubated patient. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:697-705.
- Bassi GL, Zanella A, Cressoni M, Stylianou M, Kolobow T. Following tracheal intubation, mucus flow is reversed in the semirecumbent position; possible role in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:518-25.
- Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, Sonnad S, Rohrbach JI, Gracias VH. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med* 2008;36:1114-8.
- Hatipoğlu ON. Hastane kökenli pnömoni risk faktörleri. In: Arman D, Uçan ES (Eds.) *Hastane Kökenli Pnömoni ve Tedavisi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:13-20.
- Strausbaugh LJ. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:336270.

- Akın A, Esmaoğlu ÇA, Alp E, Canpolat DG. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Derg* 2011;33:7-16.
- Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arıkan ÖA, Özgültekin A, Yalçın AN, Koksall I, et al. Device associated hospital acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INCC). *J Hosp In.*
- Sünnetçioğlu A, Karadaş S, Çeğin MB, Sünnetçioğlu M, Kanter A. Analyze of Ventilator Associated Pneumonia. *J Clin Anal Med* 2015;6:160-3.
- Shaw MJ. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:236-41.
- Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *Postgrad Med J* 2006;82:1728.
- Hugonnet S, Uckay I, Pittet D. Saffing level: A determinant of lateonset ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2007;11:R80.
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-21.
- Rocker G, Cook D, Sjøkvist P, Weaver B, Finfer S, McDonald E, et al. Level of Care Study Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Clinician predictions of intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2004;32:1149-54.

- Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Yoğun bakım biriminde ventilatör ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Dergisi* 1996;9:6-9.
- Leblebicioğlu H, Nas Y, Günaydın M, Saniç A, Akçam Z. Yoğun bakım servisindeki hastalardan izole edilen gram-negatif patojenlerin beta-laktam antibiyotiklere direnç durumu. *Klimik Dergisi* 1996;9:102.
- Aybar M, Topeli A. Dahili yoğun bakım ünitesinde ventilatör ilişkili pnömoni epidemiyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:41-6.
- Karacan O, Altaş O, Savaş Ş, Akçay Ş, Çelik N, Öner Eyüboğlu F, ve ark. Yoğun bakım ünitelerimizdeki alt solunum yolu enfeksiyonları; 3 yıllık analiz. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4:61-8.
- Yılmaz G, Çaylan R, Ulusoy H, Aydın K, Eciyes N, Köksal İ. Yoğun bakım ünitesinde izlenen ventilatörle ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4:131-7.
- Karaca S, Çırak K, Halilçolar H. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında derin trakeal aspirat ve bronkoalveoler lavaj örneklerinin kantitatif kültürlerinin sonuçları ve karşılaştırılması. *Solunum* 2005;7:13-7.
- Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G (1992) Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients: influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest* 102:525-529).

- Fagon JY, Chastre J, Domart Y (1996) Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis.* 23(3):538-42.
- Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, Rodríguez-Roisin R (1994) Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1545-15.
- Pujol M, Corbella X, Peña C, Pallares R, Dorca J, Verdaguier R, Diaz-Prieto A, Ariza J, Gudiol F (1998) Clinical and epidemiological findings in mechanically ventilated patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Eur J Clin Microbi.* 17(9):622-8
- Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J (1997) Risk factors for infections by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 112:1050-1054.
- Corbella X, Montero A, Pujol M, Dominguez MA, Ayats J, Argerich MJ, Garrigosa F, Ariza J, Gudiol F (2000) Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin.* 38 (11):4086-4095.

- Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J (1998) The role of *Candida* spp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 114:146–149.
- El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N (1997) Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 156:583–590.
- Fagon J, Lavarde V, Novara A (1994) Nosocomial *Candida* infections of the lower respiratory tract in ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 150 (Suppl):A650.
- Marik PE, Careau P (1999) The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia. A prospective study. *Chest* 115:178–183.
- Rouby, JJ. Histology and microbiology of ventilator-associated pneumonias. *Semin Respir Infect*,1996,11,54-61.
- Torres, A; Fabregas, N; Ewig, S; de la Bellacasa, JP; Bauer, TT; Ramirez, J. Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiological references. *Crit Care Med*,2000,28,2799-804.
- Corley, DE; Kirtland, SH; Winterbauer, RH; Hammar, SP; Dail, DH, Bauermeister, DE et al. Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists: analysis of a gold standard. *Chest*,1997,112,458-65.
- Joseph, NM; Sistla, S; Dutta, TK; Badhe, AS; Parija, SC. Ventilator-associated pneumonia: A review. *Eur J Intern Med*,2010,doi:10.1016/j.ejim.2010.07.006.

Guideline] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1. 63(5):e61-e111.

Kaye KS, Shorr AF, Wunderink RG, et al. Efficacy and safety of sulbactam-durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK). *Lancet Infect Dis*. 2023 May 11.

US Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for pneumonia caused by certain difficult-to-treat bacteria [news release]. Available at <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pneumonia-caused-certain-difficult-treat-bacteria>.

Kashuk JL, Moore EE, Price CS, et al. Patterns of early and late ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a trauma population. *J Trauma*. 2010 Sep. 69(3):519-22.

BÖLÜM 4

TIP ALANINDA MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARLARININ BİYOGÜVENLİK İLKELERİ ve RİSK GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Biyolog Anıl KAVUK

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

Biyomühendis Kadir Ziya KARADAĞ

1. GİRİŞ

Laboratuvar hizmetlerinde biyogüvenlik ne kadar hat safhada olursa olsun, enfeksiyöz ajanlarla çalışmak her zaman laboratuvar çalışanları arasında enfeksiyon nedeni olarak önem arz etmektedir. Laboratuvarda çalışılan enfeksiyon faktörlerin topluma yayılması sıklıkla karşılaşılan problemlerden biridir. Bu durumun önlenmesi laboratuvar çalışanlarının üzerine düşen bir görevdir (Başustaoğlu vd., 2012).

Biyogüvenliğin amacı; çalışanın kendisini, beraber çalıştığı kişileri ve çevreyi biyolojik zararlardan korumaktır. Korumak veya korunmak, kavramsal ifade ile tecrit amacına uygun şekilde iki temel teknik savunma hattını kapsamaktadır. İyi laboratuvar uygulamaları, biyogüvenlik donanımlarının kullanımı ve ardından çalışanın aldığı önlemler ile korunmasına yönelik uygulamalara birincil korunma denir. Laboratuvar dışında kalan çevreninde korunması için alınan gerekli

diğer önlemlerin tamamı ise ikincil korunma olarak tanımlanır (Biosafety, 1995).

Laboratuvar çalışanları enfeksiyöz ajanlara mesleki maruziyet konusunda yüksek risk taşırlar. Enfeksiyonlar; kontamine kan, doku ve diğer hasta materyalleri ile temas sonucu kazanılabilir. Mikrobiyologlar açısından en büyük riskler örneğin değerlendirilmesi ve materyalden izole edilen patojenin işlenmesi ile ilişkilidir. Laboratuvardan kazanılan enfeksiyonların gerçek insidansı, subklinik enfeksiyonlar ve bildirim kurallarına zayıf uyum nedeni ile kanıtlanmış vakalara oranla muhtemelen daha yüksektir (Günaydın vd., 2007).

2. BİYOGÜVENLİK İLKELERİ

Biyogüvenlik, “insanlara zarar verdiği tespit edilen veya potansiyel risk taşıyan biyolojik materyal, enfeksiyöz mikroorganizmalar ya da onların genetik-toksik komponentleriyle yapılan çalışmaların; insan, hayvan ve çevre için güvenli biçimde yapılmasını sağlamaya yönelik laboratuvar alt yapısı, tasarımı, donanımı, uygulaması ve tekniklerinin en uygun kombinasyonu” olarak ifade edilebilir. (Richmond vd., 1999).

Biyogüvenlik kapsamında laboratuvar çalışanlarının ve dış çevrenin potansiyel olarak tehlikeli ajanlara maruz kalmasının azaltılması ya da elimine edilmesi hedeflenir. Primer kontrol mekanizması, personelin ve doğrudan doğruya laboratuvar çevresinin enfeksiyöz ajanlardan korunmasını içermektedir. Bu da hem iyi mikrobiyolojik teknikler hem de uygun güvenlik malzemelerinin kullanımı ile sağlanabilmektedir. Sekonder kontrol mekanizması ise

laboratuvar dışındaki çevrenin infeksiyöz ajanlardan korunmasıdır ki bu ünite tasarımı ve işletme uygulamalarının kombinasyonu ile mümkün olmaktadır. Sonuç olarak kontrol mekanizması; laboratuvar uygulama ve teknikleri, güvenlik ekipmanları ve ünite tasarımı olmak üzere üç ana unsuru içermektedir. Bunlar;

2.1. Laboratuvar Uygulama ve Teknikleri

Biyogüvenliğin en önemli unsuru standart mikrobiyolojik uygulamalara sıkı sıkıya bağlılıktır. Her laboratuvar karşılaşılabilecek tehlikelerin belirtildiği bir biyogüvenlik el kitabı geliştirmeli ve benimsemelidir. Uygun laboratuvar tekniklerinde güvenlik prosedürlerinde ve infeksiyöz ajanların işlenmesi ile ilgili tehlikeler konusunda eğitilmiş bir kişi bulunmalı, bu kişi ayrıca infeksiyöz materyaller ve ajanlarla çalışma ve idare konusunda sorumluluğa sahip olmalıdır (Çopur vd., 2013).

2.2. Güvenlik Ekipmanları (Primer Bariyerler)

a- Laboratuvarda çalışırken önlük gibi koruyucu elbise mutlaka giyilmelidir (Çopur vd., 2013).

b- İnfekte materyal ya da infekte hayvan ele alınmadan önce eldiven takılmalıdır (Çopur vd., 2013).

c- Eldivenler sık sık değiştirilmelidir. Aralarda da eller yıkanmalıdır (Çopur vd., 2013).

d- İşlem biyogüvenlik kabini yapılmıyorsa uygun koruyucu ekipman (respiratör, yüz maskesi gibi) kullanılmalıdır (Çopur vd., 2013).

e- Laboratuvarda infekte hayvan mevcudiyetinde solunum ve yüz koruması yapılmalıdır (Çopur vd., 2013).

2.3. Ünite Tasarımı ve Yapısı (Sekonder Bariyerler)

a- Laboratuvar bina içinde insan trafiği ve geçiş bölgesi dışına yapılmalıdır. Girişler kontrol altında tutulmalıdır (Ortatatlı vd., 2006).

b- Laboratuvara giriş otomatik kapanan iki ayrı kapı ve koridordan olmalıdır. Kapılar kilitlenebilmeli ve kıyafet değiştirme bölümü geçiş bölgesinde planlanmalıdır (**Şekil 1**) (Ortatatlı vd., 2006).

c- Her laboratuvar bölümü el yıkama lavabosu içermelidir. Bu lavabolar el değmeden otomatik (fotoselli) çalışmalı ve çıkışa yakın olmalıdır (Ortatatlı vd., 2006).

d- Çalışma deskleri su geçirmez ve orta derecede ısıtma, organik solventler, asitler, alkaliler, yüzey ve malzeme dekontaminasyonunda kullanılan diğer kimyasal maddelere karşı dayanıklı olmalıdır (Barkley vd., 2003).

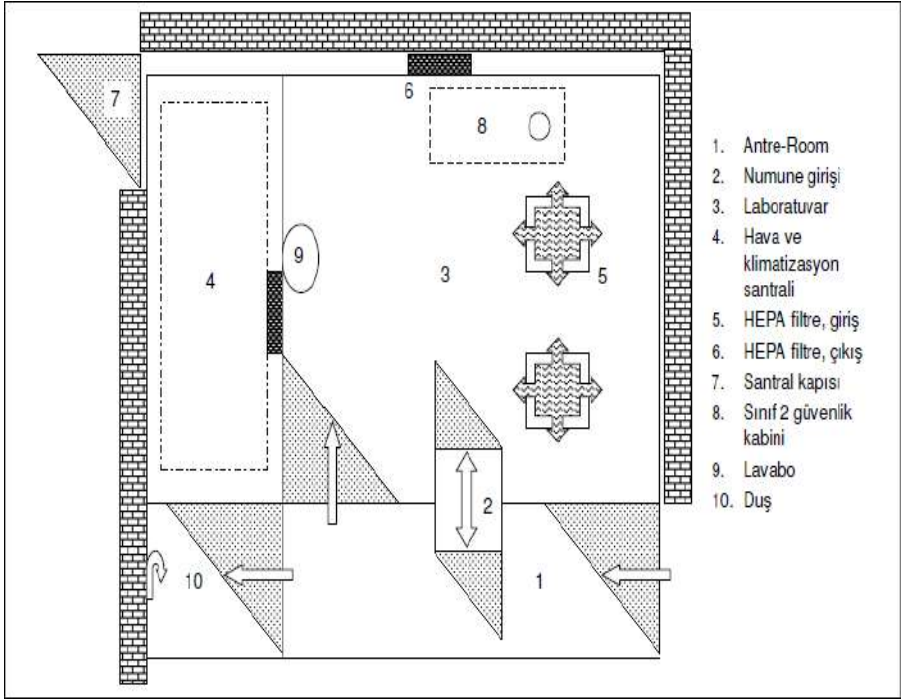
e- Laboratuvardaki tüm pencereler kapalı ve mühürlü olmalıdır (Barkley vd., 2003).

f- High Efficiency Particulate Air (HEPA) filtreler düzenli olarak test edilmelidir. Giriş havasından uzağa olmak şartıyla HEPA filtreden çıkan hava dışarıya verilebilir (Barkley vd., 2003).

g- Biyogüvenlik kabinleri kapılardan, havalandırma ve sık kullanılan bölgelerden uzağa yerleştirilmelidir (Biosafety, 2009).

h- Laboratuvarda göz yıkama bölümü olmalıdır (Biosafety, 2009).

i- Laboratuvarın ışıklandırılması yeterli olmalı, yansıma, parlama yaparak görüşü engellememelidir (Biosafety, 2009).



Şekil 1. Biyogüvenlik seviyesi 3 laboratuvar yapısı (Ortatatlı vd., 2006).

3. RİSK GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Çağdaş biyoteknoloji; yeni ve doğal olmayan canlı çeşitlerinin ortaya çıkması ile neticelenmiştir. Bu netice sonucunda dünyada, biyoteknoloji anlamında güvenlik tedbirlerinin geliştirilmesi gerekmiştir. Çağdaş biyoteknoloji ile elde edilmiş olan genetik yapısı değiştirilmiş organizmaların insan sağlığı ve biyolojik çeşitlilik üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkilerin belirlenmesi süreci ve aynı zamanda belirlenen risklerin meydana gelme olasılığı ortadan kalkmıştır. Meydana gelme durumunda oluşacak zararların kontrol altında tutmak için (risk yönetimi) alınan tedbirleri ifade eden biyogüvenlik terimi daha işlevsel hale gelmiştir. Mikroorganizmaların

risk gruplarına göre sınıflandırılması aşağıdaki tabloda (**Tablo 1**) gösterilmiştir (Gruner vd., 1994).

Tablo 1. Mikroorganizmaların risk grubuna göre sınıflandırılması (Gruner vd., 1994).

Grup-1	Risk grup 1'de bireysel ve toplumsal riski olmayan ya da bu riskin önemli ölçüde az olduğu mikroorganizmalar yer almaktadır. İnsanda enfeksiyona neden olmadığı kesinlikle bilinen mikroorganizmalar (<i>Bacillus subtilis</i> gibi) bu grupta yer alır.
Grup-2	Klinik mikrobiyolojide çoğu kez karşımıza çıkan ve insanlarda hastalık nedeni olduğu bilinen birçok mikroorganizma Risk Grup 2'de tanımlanmıştır. Genel olarak Risk Grup 2'deki mikroorganizmaların neden olduğu hastalıkların etkili tedavi/korunma yolları vardır ve toplum sağlığı açısından oluşturduğu risk sınırlıdır.
Grup-3	Toplumsal risk düşük ancak bireysel risk yüksek olmakla birlikte etkili tedavi ve korunma yollarının bulunduğu mikroorganizmalar Risk Grup 3'te yer alır.
Grup-4	Hem toplumsal hem de bireysel riskin yüksek buna karşılık etkili korunma ve tedavi yöntemlerinin genellikle bulunmadığı mikroorganizmalar ise Risk Grup 4'te yer almaktadır.

4. MİKROBİYOLOJİK GÜVENLİK KABİNLERİ

Mikrobiyolojik güvenlik kabinleri; çalışan personeli ve çevreyi korumak amacıyla dizayn edilmiş kabinlerdir. Bu cihazların önem teşkil eden iki özelliği vardır. Birincisi amaca yönelik kontrollü hava akımı sağlamasıdır. İkincisi hava içerisindeki mikrobiyal partikülleri elimine etmesidir. Eliminasyon, biyogüvenlik kabinleri içerisindeki mekanik hava ve ventilasyon yolu üzerine yerleştirilmiş olan HEPA filtre tarafından gerçekleştirilmektedir (Altındış vd., 2013). 3 tip güvenlik kabini vardır;

a- Sınıf 1 Güvenlik Kabinleri

Bu kabinler havayı doğrudan dışarıdan alır. Kabin içinden geçirip, bir HEPA filtreden dışarı atar. Çalışan kişiyi ve çevreyi

koruyucu özellik taşır. Kabin içi steril kalamadığı için steril çalışma gerektiren işler için uygun değildir. Hava akış hızı TSE EN 12469 standardına göre 0,7 m/s ile 1,0 m/s arasında olmalıdır (Şanlıdağ vd., 2003).

b- Sınıf 2 Güvenlik Kabinleri

Bu kabinlerde hava önce HEPA filtreden geçip kabin içine ulaşır. Dış ortam havası kabin içine çok az ulaşır veya ulaşmaz. Yüksek düzeyde çalışanı ve çevreyi korur. İç kısım steril kalır (Şanlıdağ vd., 2003).

c- Sınıf 3 Güvenlik Kabinleri

Bu kabinler tamamen kapalı bir sistemdir. Kabin içine eldiven ile girilir. Kabine giren ve çıkan hava HEPA filtreden geçer. Grup-4 mikroorganizma işlemlerinde kullanılır (Şanlıdağ vd., 2003).

4.1. Mikrobiyolojik Güvenlik Kabinleri

Mikrobiyolojik güvenlik kabinleri seçiminde dikkat edilmesi gereken en önemli nokta risk değerlendirmesinin yapılmasıdır. Çalışılacak materyal, çalışılacak mikroorganizma, çalışılacak yöntemlerin potansiyel riskleri, çalışmanın hangi amaca yönelik olduğu göz önüne alınarak biyogüvenlik kabinleri belirlenmelidir. Ürünü korumanın önemi olmadığı durumlarda Sınıf-1 biyogüvenlik kabinleri kullanılmalıdır. Personel korunmasının yanında ürün korunmasının da önemli olduğu durumlarda ise Sınıf-2 biyogüvenlik kabinleri kullanılmadır. Klinik materyal ile çalışılması gerekiyorsa en uygun biyogüvenlik kabini Sınıf-2'dir. Koruma tipine göre seçilmesi gereken

biyogüvenlik kabinleri aşağıdaki tabloda (**Tablo 2**) gösterilmiştir (Jagtap vd., 2023).

Tablo 2. Koruma tipine göre biyogüvenlik kabinleri seçimi (Jagtap vd., 2023).

Koruma Tipi	Seçilebilecek BGK
Personel korunması, risk grup 1 ve 3 mikroorganizmalar	Sınıf 1, Sınıf 2, Sınıf 3 (kabin laboratuvarı)
Personel korunması, risk grup 4 mikroorganizmalar	Sınıf 1, Sınıf 2 (süit laboratuvarı)
Ürün korunması	Sınıf 2, Sınıf 3
Uçucu radyoaktif/kimyasallardan korunma	Sınıf 2 B1, Sınıf 2 A2 (B3) (az miktar)
Uçucu radyoaktif/kimyasallardan korunma	Sınıf 2, Sınıf 2 B2, Sınıf 3

4.2. Biyogüvenlik Kabinlerinin Laboratuvara Yerleştirilmesi

Biyogüvenlik kabinlerinin önemli elemanlarından biri uygun dizayn edilmiş hava akım profilidir. Mekanik olarak bir miktar hava içeriye alınıp ya sirküle edilmekte ya da dışarı atılmaktadır. Sınıf 2 biyogüvenlik kabinlerinde ön açıklıkta oluşan hava duvarı hem ürün koruma hem de personel korumaya yönelik olarak dizayn edilmiştir. Bundan dolayı kabin etrafında hava akımını bozacak veya yönünü değiştirecek doğal ya da mekanik bir sistem olmamasına dikkat edilmedir. Genel olarak bir güvenlik kabini laboratuvar içerisinde konuşlandırılırken aşağıdaki maddelere dikkat edilmesi gerekmektedir (Alp vd., 2012).

a- Geçiş güzergahına en az 1000 mm uzaklıkta olmalı,

b- Kabin sağ veya sol yanında bulunan duvar veya kolonlara en az 300 mm uzaklıkta olmalı,

c- Çalışma sırasında kapı kapalı olmak koşulu ile kapıdan en az 1500 mm uzaklık olmalıdır (Alp vd., 2012).

4. BİYOGÜVENLİK SEVİYELERİ

Mikrobiyolojik araştırmaların başladığı günlerden itibaren “Laboratuvar Kaynaklı Enfeksiyon Bulaşları” gündeme gelmiştir. Sulkin ve Pike 1949’da 21’i fatal olan 222 laboratuvar kaynaklı viral enfeksiyon olgusu ve bunların da sadece %27’sinde bilinen bir laboratuvar kazası sonucu olduğunu belirlemişlerdir. Pike’nin 1979 yılına kadar 5000’den fazla laboratuvarı içeren 30 yıllık çalışmasında, toplam 3921 olgu tespit edilmiştir. Bu olguların %20’sinden azında

bilinen bir laboratuvar kazası mevcutken, %80'inden fazlasında aerosol kaynaklı enfeksiyon düşünülmüş ve ölüm oranı %4.2 bulunmuştur. ABD ve İngiltere'de yapılan çalışmalarda en çok rapor edilen olgular, bruselloz, tifo, tüberküloz, hepatit, tularemi ve Venezuela beygir ensefalitidir. Bunlardan dolayı laboratuvar kaynaklı enfeksiyonları kontrol altına almak için laboratuvar biyogüvenlik seviyeleri düzenlenmiştir (Akan vd., 1993).

4.1. Biyogüvenlik Seviyesi 1

Sağlıklı yetişkinlerde hastalık yaptığı bilinmeyen mikroorganizmalarla yapılan çalışmalarda önerilmektedir (örn: *Bacillus subtilis*, *Neagleria gruberi*) (Akan vd., 1993).

Standart mikrobiyolojik uygulamalar; özel olmayan primer ve sekonder bariyerlere dayanan temel bir bariyer oluşturmaktadır. Laboratuvarların bina içerisindeki diğer alanlardan ayrılmasına, özelleşmiş koruyucu malzemeler ve ünite tasarımlarına gerek yoktur (Akan vd., 1993).

4.1.1. Standart Mikrobiyolojik Uygulamalar

Çeşitli kültür ve numunelerle çalışırken laboratuvar sorumlusunun yetkisinde laboratuvara girişler sınırlandırılmalıdır. Ağızla pipetasyon işlemi yasaklanmalı bu amaç için mekanik pipetasyon araçları kullanılmalıdır. Laboratuvarda kontakt lens kullanan kişiler aynı zamanda maske veya göz kalkanı kullanılmalıdır. İnsekt ve kemirgen kontrol programı uygulanır. Kolayca erişilebilir el

yıkama lavaboları olmalıdır. Kolayca erişilebilir göz yıkama istasyonları olmalıdır (Karaman vd., 2012).

4.1.2. Özel Uygulamalar

Bu seviye için özel bir uygulamaya gerek yoktur (Karaman vd., 2012).

4.1.3 Güvenlik Malzemeleri (Primer Koruyucular)

Bu seviyede yapılan işlemler için biyogüvenlik kabinleri gibi özel koruyucu araç ve malzemelere genellikle gereksinim duyulmaz. Kişisel kıyafetlerin kontamine olmaması için laboratuvar önlüğü ve benzeri kıyafetler giyilmelidir. Bulaşıcı materyale maruz kalmamak için eldiven giyilmesi gerekir. Eldiven seçimi risk değerlendirmesine göre yapılmalıdır. Alternatif kullanım için lateks eldivenler her zaman hazır bulundurulmalıdır. Katı atıklar laboratuvarında (örn: otoklav ile) dekontamine edilmeli ve dışarı gönderilebilmesi için paketlenmesi gerekmektedir (Karaman vd., 2012).

4.1.4 Laboratuvar Üniteleri (Sekonder Koruyucular)

Açık çalışma bankoları ve laboratuvar çıkışında konabilecek bir lavabo olmalıdır. Laboratuvar yüzeyleri ve ekipmanının kolayca temizlenebilir ve dezenfekte edilebilir olması gerekir. Laboratuvar tezgâh üstleri sıvı geçirmez ve kimyasallara dayanıklı olmalı. Eşyalar arasında yeterince boşluk olmalıdır. Açılabilen pencereler varsa sinek teli takılmış olmalıdır (Karaman vd., 2012).

4.2. Biyogüvenlik Seviyesi 2

Aerosollerle bulaşmayan fakat insanda hastalık yapan mikroorganizmalar ile çalışmak (örn: *Salmonella* spp., *Toxoplasma* spp. ve *Hepatitis B* virüsü) için önerilir (Karaman vd., 2012).

4.2.1 Standart Mikrobiyolojik Uygulamalar

Biyogüvenlik seviyesi bire ait tüm standart mikrobiyolojik uygulamalar bu seviye içinde geçerlidir (Karaman vd., 2012).

4.2.2. Özel Uygulamalar

Laboratuvarlara özel biyogüvenlik rehberi hazırlanmalı ve burada yazılı olanlar kural olarak belirlenmelidir. Laboratuvar personelinin çalışılan ya da çalışılması muhtemel ajanlar yönünden aşılansması sağlanmalı ve uygun tıbbi kontrolleri yapılmalıdır. İnsekt ve kemirgen kontrol programı uygulanır. Dekontamine edilecek materyal kapaklı ve sızdırmaz kaplarda toplanır. Bu kaplar laboratuvar dışına çıkmadan önce kapakları kapatılır. Laboratuvar dışında evrensel biyolojik tehlike işaretleri gösterilmelidir. Laboratuvarlara giriş ve çıkışlar kurallara uygun şekilde olmalıdır. Laboratuvar personeli, enfeksiyöz ajanların muamelesi konusunda özel bir eğitim almalıdır. Potansiyel enfeksiyöz materyaller toplanırken, bina içerisinde taşınırken, bu materyallerle işlem yaparken ya da onları saklarken dayanıklı, sızdırmaz kaplar kullanılmalıdır (Peng vd., 2018).

4.2.3. Güvenlik Malzemeleri (Primer Koruyucular)

Biyogüvenlik kabinleri, kişisel koruyucu ekipmanlar ve fiziksel korunma cihazları aşağıda belirtilen şartlar mevcut olduğunda mutlaka

kullanılmalıdır. Enfeksiyöz aerosol ya da saçılmaya yol açacak işlemler varlığında: pipetaj, santrifüjleme, karıştırma, çalkalama, sonikasyon, enfeksiyöz materyalin açılması hayvan ya da yumurtadan enfekte materyalin toplanmasında kullanılır (Peng vd., 2018).

Yüksek konsantrasyonlarda veya yüksek miktarlarda enfeksiyöz materyal ile çalışılmalıdır. Bu durumda rotor başlıkları sıkıca kapatılarak çalışılmalı ya da koruyucu kaplar kullanılarak santrifüj işlemi yapılmalıdır. Laboratuvardan her çıkışta ve eldivenleri her çıkarışta eller yıkanmalıdır. Eller ağız, burun, göz ve diğer müköz membranlardan uzak tutulmalıdır. Laboratuvar önlükleri sadece laboratuvarlarda giyilmeli, laboratuvarı her terk edişte önlük değiştirilmeli ve diğer koruyucu ekipmanlar çıkarılmalıdır. Uygun PKE (önlük, eldiven, yüz maskesi) kullanılmalıdır. Kesici, delici tıbbi atıklar özel kutularda toplanmalıdır (Peng vd., 2018).

4.2.4. Laboratuvar Üniteleri (Sekonder Koruyucular)

Laboratuvarda el yıkama lavabosu olmalıdır. Lavabolar klasik tipte ya da sensörlü olabilir. Lavabo çıkış kapısının yanında olmalıdır. Laboratuvarlar kolaylıkla temizlenecek ve dekontamine edilebilecek şekilde tasarlanmalıdır. Halı ve örtü kullanımı uygun değildir. Eşyalar arasında yeterince boşluk olmalıdır. Açılabilen pencereler varsa sinek teli takılmış olmalıdır. İnfeksiyöz ajanların dekontaminasyonu için bir otoklav bulunmalıdır (Peng vd., 2018).

4.3. Biyogüvenlik Seviyesi 3

Başlıca aerosollerle bulaşan zararlı mikroorganizmalar için önerilir (örn: *Mycobacterium tuberculosis*). Uygulamalar; güvenlik malzemeleri, klinik, diagnostik laboratuvarlar, araştırma laboratuvarları ve inhalasyon yolu ile alındığında ciddi letal infeksiyonlara neden olabilecek yerli ve yabancı ajanlarla çalışılan üretim üniteleri için uygundur (Ceyhan vd., 2005).

4.3.1. Standart Mikrobiyolojik Uygulamalar

Biyogüvenlik seviyesi 1 ve biyogüvenlik seviyesi 2 için gerekli tüm standart mikrobiyolojik uygulamalar bu seviye içinde geçerlidir (Ceyhan vd., 2005).

4.3.2. Özel Uygulamalar

Deneyler sırasında kapılar kapatılmalıdır. Çalışılan materyal özel önlemler alınmasını gerektiriyorsa bu durum kapıya yapıştırılan “Biyozarar” işareti ile belirtilir. Bu işaretin altında infeksiyöz ajanın adı, laboratuvar sorumlusunun adı, telefon numarası ve laboratuvara girmek için gerekli koşullar yer alır. Tüm çalışmalar güvenlik kabininde yapılmalıdır (Ceyhan vd., 2005).

4.3.3. Güvenlik Malzemeleri (Primer Koruyucular)

Laboratuvar çalışanları, ön tarafı kapalı özel tip önlük ya da tulum benzeri laboratuvar giysileri kullanmalıdır. Koruyucu giysiler laboratuvar dışında giyilmemelidir. Tekrar kullanılabilir elbiseler yıkanmadan önce dekontamine edilmelidir. Yapılan risk değerlendirilmesi sonucu enfekte hayvanın bulunduğu odalarda göz,

yüz ve solunum yolunu koruyucu ekipman kullanılmalıdır. Kùltürler ve klinik materyallerle ilgili tüm işlemler biyogùvenlik kabinlerinin ikinci sınıfında gerçekteştirilmeli. Laboratuvarında negatif basınçlı hava akımı sağlanmalıdır. Laboratuvar düzenine çift kapı ve hol eklenmelidir (Ceyhan vd., 2005).

4.3.4. Laboratuvar Üniteleri (Sekonder Koruyucular)

Laboratuvar, trafiğin yoğun olduğu bölgelerden uzağa kurulmalıdır. Laboratuvara giriş için en az iki kapıdan geçirilme sağlanmalıdır. Kurumsal uygulamalar gereğince kilitleri olmalıdır. Aynı anda açılmamalıdır. Laboratuvarın tüm iç yüzeyleri su geçirmez malzeme ile kaplanmış olmalıdır. Vakum hatları HEPA filtre ile korunmalıdır. İhtiyaç olduğunda filtreler değıştirebilmelidir. Laboratuvar içerisinde dekontaminasyon için otoklav bulunmalıdır (Ceyhan vd., 2005).

4.4. Biyogùvenlik Seviyesi 4

Aerosollerle veya bilinmeyen yoldan bulaşarak tedavi edilemez hastalıklar ile hayatı tehdit edici durumlara neden olan ajanlar için önerilir (örn: Ebola virüsü, Marburg virüsü, Congo Crimean Hemorrhagic Fever virüsleri) (Ceyhan vd., 2005).

4.4.1. Standart Mikrobiyolojik Uygulamalar

Diğere seviyeler için gerekli tüm standart mikrobiyolojik uygulamalar bu seviye içinde geçerlidir (Ceyhan vd., 2005).

4.4.2. Özel Uygulamalar

Yalnızca bilimsel çalışma ya da çeşitli destek faaliyetlerinde bulunacak kişilerin girişine izin verilmelidir. Yapıya giriş kilitli kapılarla sağlanmalıdır. Özel havalandırması ve diğer laboratuvarlardan ayrı atık yönetim sistemleri olan tesis yeri belirlenmelidir. Çıkışta tüm atıklar dekontamine edilmelidir. Kullanılmış olan laboratuvar giysileri yıkanmaya giderken iç taraftaki giysi değiştirme ve duş odalarından geçirilmemelidir. Bu materyaller kontamine olarak kabul edilmeli yıkama öncesinde dekontamine edilmelidir.

Laboratuvar personeli ve yardımcı personelin çalışılan ya da çalışılması muhtemel ajanlar yönünden aşılınması sağlanmalı ve bu personel tıbbi izlem altına alınmalıdır. Her kurum risk altındaki her personelden serum örneğinin toplanarak saklanması sağlanmalıdır. Laboratuvar malzemeleri periyodik olarak dekontamine edilmeli bunun yanında sıçrama, dökülme ve diğer benzeri durumlarda da dekontaminasyon uygulanmalıdır (Richmond vd., 1999).

4.4.3. Güvenlik Malzemeleri (Primer Koruyucular)

Biyogüvenlik Düzeyi 4, ikincil içeriklerini içeren viral ajanlarla yapılan aktiviteler bölge içindeki Sınıf 2 güvenlik kabinlerinde uygulanabilir. Bölge, tesis dekontamine edilmişse, biyogüvenlik düzeyi 4 ile ilgili başka bir ajanla çalışma yapılmıyorsa, tüm personel spesifik ajan için immünize edilmişse, koruyucu antikor seviyeleri gösterilmişse, diğer tüm standart ve özel pratikler izlenmişse, tek parçalı giysi olmaksızın uygulanabilir (Richmond vd., 1999).

4.4.3.1. Kabin Laboratuvar

Enfeksiyöz materyal ile yapılan her işlem Sınıf 3 biyogüvenlik kabinleri içerisinde yapılmalıdır. Dekontamine malzemeleri dışarı çıkarabilmek için laboratuvarda çift kapılı içinden malzeme geçirilebilen otoklavlar bulunmalıdır. Sınıf 3 biyogüvenlik kabinleri, otoklavlanamayan malzemelerin güvenli bir şekilde kabin dışarısına çıkarılabilmesi için mutlaka su tankı, fumigasyon bölmesi ya da benzeri şekilde dekontaminasyon yapabilecek cihazı içinde barındırmalıdır (Richmond vd., 1999).

Giriş öncesinde koruyucu giysi değiştirilmeli ve duş alınmalıdır. Tüm işlemlerde üçüncü sınıf biyogüvenlik kabinleri ve pozitif basınçlı, havalandırmalı ve tüm vücut için olan giysi kullanılmalıdır (Richmond vd., 1999).

4.4.3.2. Süit Laboratuvar

Bütün işlemler tek parça pozitif basınçlı hava giysisi giyilerek başlanmalıdır. İşlemler biyogüvenlik kabini içerisinde yapılmalıdır. Personel pozitif basınçlı hava giysisi giymeden önce iki paçalı ameliyat önlüğü benzeri laboratuvar giysilerinden giymelidir. Kabin laboratuvarlarında olduğu gibi kabin eldivenlerini kullanmadan önce tek kullanımlık eldivenler giymelidir (Richmond vd., 1999).

4.4.4. Laboratuvar Üniteleri (Sekonder Koruyucular)

Biyogüvenlik seviyesi üç laboratuvarı sekonder koruyucularına ilaveten ya da farklı olarak şu hususlar dikkate alınmalıdır: İzole edilmiş alanlar ya da tamamen ayrılmış binalar ile ve kirli havanın

uzaklaştırılmasını sağlayan ventilasyon ile güvenlik sağlanmalıdır (Richmond vd., 1999).

5. LABORATUVAR KAYNAKLI ENFEKSİYONLAR

5.1. Laboratuvar Kaynaklı Enfeksiyonların Bulaştığı Durumlar

- **İnhalasyon:** *M.tuberculosis* gibi hava yoluyla bulaşan patojenlere ek olarak vorteksleme, ezme, kıyım veya özeleri alevde yakma sırasında aerosollerin oluşması ile bulaşabilir.

- **Yutma:** Ellerin farkında olmadan ağıza götürülmesi, kontamine cisimlerin ağıza götürülmesi, tırnak yeme alışkanlığı enfeksiyonlara neden olabilir.

- **İnokülasyon:** Kontamine iğne, bistüri veya kırık cam materyallerin batması ile paranteral bulaşabilir.

- **Deri ve mukozaya bulaş:** Göz, burun, ağız gibi organların mukozalarına sıçrayan örnekler ya da ellerin yüz ile temas etmesiyle patojen mikroorganizmalar bulaşabilir (Klinik, 2019).

5.2 Bakteriyel Mikroorganizmalar

Bakteriler laboratuvar kaynaklı enfeksiyonların en önemli bölümünü oluşturmaktadırlar. Laboratuvar kaynaklı enfeksiyonların %43' ü 37 farklı bakteri türü ile oluşmaktadır. Bakteriler için önerilmiş olan biyogüvenlik düzeyleri aşağıdaki tabloda (**Tablo 3**) gösterilmiştir (Klinik, 2019).

Tablo 3. Bakteriler için önerilmiş olan biyogüvenlik düzeyleri (Klinik, 2019)

Mikroorganizma	Biyogüvenlik düzeyi	Mikroorganizma	Biyogüvenlik düzeyi
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	2	<i>Mycobacterium africanum</i>	2-3
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2	MAIS kompleksi	3
<i>Actinomyces</i> spp.	2	<i>Mycobacterium bovis</i> BCG	2-3
<i>Actinobacillus</i> spp.	2	<i>Mycobacterium chelonae</i>	2-3
<i>Aeromonas hydrophila</i>	2	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	3
<i>Arachnia propionica</i>	2	<i>Mycobacterium kansasii</i>	3
<i>Bacillus anthracis</i>	2-3	<i>Mycobacterium leprae</i>	2-3
<i>Bacillus cereus</i>	1	<i>Mycobacterium marinum</i>	2-3
<i>Bacillus subtilis</i>	2	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	2-3
<i>Bacteroides</i> spp.	2	<i>Mycobacterium simiae</i>	2-3
<i>Bartonella bacilliformis</i>	2	<i>Mycobacterium szulgai</i>	3
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	2	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	3
<i>Bordetella pertussis</i>	2-3	<i>Mycobacterium ulcerans</i>	2-3
<i>Borrelia</i> spp.	2-3	<i>Mycobacterium xenopi</i>	2-3
<i>Brucella</i> spp.	3	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2-3
<i>Campylobacter fetus</i>	2-3	<i>Neisseria</i> spp.	2-3
<i>Chlamydia</i> spp.	2-3	<i>Nocardia</i> spp.	2-3
<i>Clostridium botulinum</i>	2-3	<i>Pasteurella</i> spp.	2-3
<i>Clostridium chauvoei</i>	2-3	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	2
<i>Clostridium difficile</i>	2	<i>Proteus</i> spp.	2
<i>Clostridium sordellii</i>	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Clostridium</i> spp.	2-3	<i>Pseudomonas mallei</i>	3
<i>Clostridium tetani</i>	2-3	<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	3
<i>Corynebacterium</i> spp.	2-3	<i>Salmonella arizonae</i>	2
<i>Edwardiella tarda</i>	2	<i>Salmonella choleraesuis</i>	2-3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	<i>Salmonella enteritidis</i>	2-3
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	2-3	<i>Salmonella typhi</i>	2-3
<i>Escherichia coli</i>	2	<i>Serratia marcescens</i>	2
<i>Escherichia coli</i> K12	1	<i>Shigella</i> spp.	2-3
<i>Francisella novicida</i>	2	<i>Staphylococcus aureus</i>	2-3
<i>Francisella tularensis</i>	3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	2-3	<i>Streptobacillus moniliformis</i>	2-3
<i>Haemophilus</i> spp.	2	<i>Streptobacillus</i> spp.	2-3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2-3	<i>Treponema</i> spp.	2-3
<i>Lactobacillus</i> spp.	1	<i>Vibrio cholerae</i>	2-3
<i>Legionella pneumophila</i>	2-3	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	2
<i>Leptospira interrogans</i>	2-3	<i>Vibrio vulnificus</i>	2-3
<i>Listeria monocytogenes</i>	2-3	<i>Yersinia pestis</i>	3
<i>Moraxella</i> spp.	2	<i>Yersinia enterocolytica</i>	2-3
		<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	2-3

- **Brucella türleri:** Eskiden laboratuvar enfeksiyonlarında ilk sıralarda bahsedilirken alınan önlemlerle kontrol altına alınmıştır. A.B.D’ deki *Brucella* enfeksiyonlarının %2’si laboratuvar kaynaklıdır. Son yıllarda bildirilen laboratuvar enfeksiyonlarının biyolojik güvenlik kabinlerinin kullanılması nedeniyle ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Bulaşlar genellikle aerosol inhalasyonu, mukozal temas ve iğne batması şeklinde olmuştur. Bunlara ek olarak ağızla pipetasyon yapılması ile kültürlerin koklanması veya hayvanlara ait kültürlerin koklanması ile direk bulaş da olabilmektedir (1,4). Potansiyel olarak *brucella* türleri ile kontamine olduğu düşünülen örneklerde biyogüvenlik seviyesi üç olan laboratuvarlarda işlem yapılmaktadır (Klinik, 2019).

- ***Neisseria meningitidis***: *Faringeal* eksüdatlar, serebros pinal sıvı, kan ve tükürükte bulunabilir. Laboratuvar personeli için başlıca tehlikeler; ajanın sindirim sistemi yolu ile alınması, mukoz membranların infeksiyöz damlacıklara maruz kalması, infeksiyöz aerosollerin oluşumu ve oto inokülasyondur (4). Bulaşma aerosol yol ile ve peruktan inokülasyon ile olabilmektedir. Potansiyel olarak enfekte materyaller ile işlemler ve kültür işlemleri biyogüvenlik seviyesi iki olan laboratuvar gerektirmektedir. Sıçramalara karşı maske kullanılmalıdır. Enfekte materyal ile düzenli olarak ilgilenen kişilere aşı önerilmektedir (Klinik, 2019).

- ***Mycobacterium tuberculosis***: *Tüberküloz* özellikle *M. Tuberculosis* içeren materyallerin ekim işlemi veya kültür işleminin yapılması esnasında laboratuvar personelinde oluşmaktadır. Riskin büyüklüğü laboratuvarın bulunduğu bölgedeki halkın tüberküloz oranı, hastalıktan dolayı tedavi gören insan sayısı, morg veya tüberküloz laboratuvarı gibi spesifik alanda çalışma ve alınan kontrol önlemlerinin sıklığına bağlı olarak değişmektedir. Tüberküloz basili balgam, mide sıvısı, beyin omurilik sıvısı, idrar ve çeşitli doku lezyonlarında bulunabilmektedir. Aerosollerin risk oluşturmadığı klinik numunelerin

manipülasyonlarında biyogüvenlik seviyesi iki uygulamaları, güvenlik malzemeleri ve üniteler önerilir. Koruyucu bir önlem olarak da personele PPD (purified protein derivative) ile deri testi uygulanması ve negatif sonuç veren personelin çalışmasına izin verilmesi tavsiye edilir (Klinik, 2019).

- ***Francisella tularensis***: Zor üreyen, gram-negatif kokobasildir. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında nadir izole edilmektedir. Fakat bioterorizm ajanı olarak kullanıldığı için önem arz etmektedir. ABD’de yıllık olarak 20’den daha az tularemi vakası rapor edilmesine rağmen genellikle araştırma laboratuvarlarında çalışanlarda görülmekle birlikte son 35 yılda üçüncü sıklıkla görülen bakteriyel laboratuvar enfeksiyonu olmuştur. İnfekte hayvanların eksüdatif lezyonları, solunum sistemi sekresyonları, serebrospinal sıvı, kan, idrar ve dokularında, arthropodlarında çeşitli sıvılarında bulunabilir. İnsan ve hayvan orjinli klinik materyallerin tüm manipülasyonlarında biyogüvenlik seviyesi iki, laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı çalışmalar ve kültürlerin manipülasyonlarında biyogüvenlik seviyesi üç ve hayvan biyogüvenlik seviyesi üç uygulamaları, güvenlik malzemeleri ve üniteleri önerilmektedir. *F. tularensis* ile çalışan personelin aşılınması da önerilebilir (Klinik, 2019).

- ***Escherichia coli***: Sitotoksin üreten suşları birçok yerde laboratuvar personeli için büyük bir tehlike olarak kayıtlara geçmiştir. Evcil çiftlik hayvanları önemli bir rezervuardır. Deneysel olarak infekte edilmiş küçük hayvanlarda laboratuvar personeli için tehlike teşkil etmektedir. Enterohemorajik *E. Coli*’ler genellikle dışkıdan izole edilir.

Bilinen veya potansiyel infekte klinik materyal kültürlerin tüm manipülasyonlarında biyogüvenlik seviyesi iki, doğal ve deneysel infekte hayvanların kullanıldığı çalışmalarda ise hayvansal biyogüvenlik seviyesi iki olan güvenlik malzemeleri ve üniteleri tavsiye edilir (Klinik, 2019).

- ***Chlamydia* Türleri:** Laboratuvar çalışanlarında özellikle *Chlamydia psittaci* ve *C. pneumoniae* türleri enfeksiyon oluşturmuştur. *C. psittaci* günümüzde özellikle araştırma laboratuvarlarında hayvan araştırmaları yapan kişilerde enfekte kuşlar veya bunların dokuları ile bulaşarak enfeksiyon oluşturabilmektedirler.

Kontamine materyalin direkt veya indirekt olarak göz, burun ve ağız mukoz membranlarına teması ile enfeksiyon olmaktadır. Potansiyel olarak kontamine vücut sıvıları, doku örnekleri ve kültürünü içeren tüm aktiviteler biyogüvenlik seviyesi iki olan laboratuvarlarda yapılmalıdır. Yoğun olarak kontamine, damlacık veya hava yolu ile bulaşma ihtimali olan örnekler ise biyogüvenlik seviyesi üç olan laboratuvarlarda incelenmelidir (Klinik, 2019).

- ***Bordetella pertusis:*** *Bordetella pertusis*, dünyada yaygın olarak bulunan, özellikle çocuklarda ve nadiren yetişkinlerde hastalık oluşturan bir solunum sistemi patojenidir. Solunum sistemi sekresyonlarında bulunur. En büyük tehlike mikroorganizmanın ve kültürlerin manipülasyonları sırasında solunum sistemi yolu ile bulaşır. Bilinen veya potansiyel infeksiyöz klinik materyallerin manipülasyonlarını içeren tüm aktiviteler için biyogüvenlik seviyesi iki, infekte hayvanların kullanımını içeren çalışmalar için ise hayvansal

biyogüvenlik seviyesi iki olan uygulamalar, güvenlik malzemeleri ve üniteler önerilir (Klinik, 2019).

- ***Pseudomonas pseudomallei***: Melioidos sporadik vakaları 1951 yılından beri bildirilmektedir. Endemik bölgelerde çalışan laboratuvar personeli *Pseudomonas pseudomallei* konusunda deneyimli olduğundan dolayı bu bölgelerde laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlar nadir görülmektedir.

Özellikle balgam, kan, eksüdatif yara ve enfeksiyon yerindeki dokuda bulunurken bulaşma ya damlacık yolu ile etkenin alınması ya da hayvan veya insanın kontamine materyal ile direkt temas ile oluşmaktadır. Potansiyel olarak kontamine olduğu düşünülen vücut sıvı ve doku örnekleri ile ilgili tüm işlemler, biyogüvenlik sistemi iki olan laboratuvarlarda yapılmalı ve işlemler esnasında kesinlikle eldiven giyilmesi gerekmektedir. Eğer örneğin yoğun olarak kontamine olduğu biliniyorsa ve damlacık veya hava yolu ile bulaşabileceği düşünülüyorsa biyogüvenlik seviyesi üç olan laboratuvarlarda işlem yapılmalıdır (Klinik, 2019).

- ***Helicobacter pylori***: *H. pylori*, 1982'den günümüze artan oranda bir gastritiz etkeni olarak görülmektedir. Bulaşmanın fekal-oral ya da oral- oral yolla olduğu bildirilmiştir.

Ajan midede, ağız sekresyonlarında ve dışkıda bulunabilir. Laboratuvar personeli için en önemli tehlike ajanın sindirim sistemi yolu ile alınmasıdır.

Bilinen veya potansiyel enfekte klinik materyal ve kültürlerin tüm manipülasyonlarında biyogüvenlik seviyesi iki, doğal veya deneysel enfekte hayvanların kullanıldığı çalışmalarda ise hayvansal biyogüvenlik seviyesi iki uygulamaları, güvenlik malzemeleri ve üniteleri önerilir (Klinik, 2019).

5.3. Viral Mikroorganizmalar

Viral ajanlar özellikle enfekte kan ve vücut sıvıları ile laboratuvar personeline laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlara neden olurlar. Virüslerle yapılacak tüm çalışmalar için biyogüvenlik seviye iki uygulamaları, güvenlik malzemeleri ve üniteleri önerilir.

Tüm manipülasyonlar, Sınıf 1 veya Sınıf 2 biyolojik güvenlik kabinleri içerisinde yürütülmelidir. Ayrıca laboratuvar personeline aşılması önerilebilir.

Viral mikroorganizmalar için önerilmiş olan biyogüvenlik düzeyleri aşağıdaki tabloda (**Tablo 4**) gösterilmiştir (Sewell vd., 1995).

Tablo 4. Virüsler için önerilmiş olan biyogüvenlik düzeyleri (Sewell vd., 1995).

Mikroorganizma	Biyogüvenlik düzeyi	Mikroorganizma	Biyogüvenlik düzeyi
Adenovirüsler	2	Cowpox	2-3
Arenavirüsler: LCM virus	2-3	Molluscum contagiosum	2-3
Coronavirüsler	2	Monkeypox	3-4
Herpesvirus hominis	2-3	Orf	2-3
Cytomegalovirus	2-3	Paravaccinia	2-3
Epstein-Barr virus	2-3	Vaccinia	2-3
Herpesvirus simiae	4	Yabapox	2-3
Pseudorabies virus	2-3	Simian virus 40	2-3
Varicella virus	2-3	BK virus	2-3
Influenza virus	2-3	Creutzfeld-Jacob ajanı	2-3
Kızamık virüsü	2	Kuru ajanı	2-3
Kabakulak virüsü	2	HIV	3
Newcastle etkani	2-3	HTLV I-II	3
Parainfluenza virüsleri	2-3	Rotavirus	2
Respiratory syncytial virus	2-3	Rubella	2
Coxsackievirüsler	2	Coxiella burnetii	3
Echovirus	2	Rickettsia spp.	3
Poliomyelit virus	2-3	Rickettsia prowazekii	3
Rhinovirus	2	Rickettsia rickettsii	3
		Rochalimaea quintana	3
		Parvovirus B19	2-3
		Hepatit virüsleri	2-3
		Norwalk ajanı	2-3

- **Hepatit Virüsleri:** Birçok mikroorganizmalar, kontamine olmuş kanlar ile laboratuvar enfeksiyonuna neden olmaktadır. Viral etkenler, kan veya vücut sıvıları ile bulaşarak laboratuvar çalışanlarına enfeksiyona neden olmaktadır. Bu etkenler içerisinde hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C (HCV) sık olarak enfeksiyona neden olurken, HBV laboratuvar personeline en sık enfeksiyona neden olan etkidir. HBV, sağlık çalışanlarında önemli mortalite ve morbiditeye neden olmaya devam etmektedir (Sewell vd., 1995).

- **İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV):** Sağlık personeline önemli sonuç oluşturan enfeksiyonlarından biride

HIV'dir. Bu etken uzun dönemli prospektif çalışmalar sonucunda oranın fazla olduğu görülmüştür. Hastalık Kontrolü Merkezi (CDC)'nin 1992'de yayınladığı raporda, laboratuvar çalışanlarının %25, hemşirelerin %26 oranında HIV bulaşma riski taşıdığı bildirilmiştir. HIV perkütan temas ile %0.3, müköz membranlar ile %0.09 oranında bulaştırma riskine sahiptir. Risk yüksek olduğu için bulaşmaların çoğu iğne batmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Sewell vd., 1995).

- **Pox Virüsler:** Pox virüslere ilişkin laboratuvar enfeksiyonları daha çok sporadik olaylar tarzında bildirilmiştir. Pox virüsler; infekte hayvanların eksüdatif veya kabuklu lezyonları, solunum sistemine ait sekresyonları ve çeşitli dokularında bulunabilir.

Başlıca tehlikeler; virüslerin sindirim sistemi yolu ile alınması, otoinokulasyonu ve yıkımlanmış derinin infeksiyöz aerosollere ve infeksiyöz sıvılara maruz kalmasıdır. Ayrıca aşılammış laboratuvar personeli için doğal veya deneysel infekte laboratuvar hayvanları da potansiyel bir risk kaynağıdır (Sewell vd., 1995).

- **Herpes Virüsler:** Herpes virüsler, virüs izolasyonu amacıyla gönderilen pek çok klinik materyalde yaygın olarak bulunabilirler. Virüsün ağız yoluyla alınması, otoinokulasyonu, ağız, burun ve göz mukoz membranlarının infeksiyöz aerosollere maruz kalması ve konsantre materyallerin inhalasyonu başlıca tehlikelerdir.

Bilinen veya potansiyel enfeksiyöz klinik materyal ve kùltùrlere ait manipùlasyonlarda biyogùvenlik seviyesi iki, enfeksiyöz aerosollerin oluşma riski yüksek manipùlasyonlarda ise biyogùvenlik seviyesi üç olan uygulamalar, gùvenlik malzemeleri ve ùniteleri önerilmektedir (Sewell vd., 1995).

5.4. Parazitik Mikroorganizmalar

Parazitlere bağlı oluşan laboratuvar enfeksiyonları nadir olarak gùrùlmektedir. *Toksoplazma gondii*, *Plasmodium* tùrleri, *Trypanosoma* tùrleri ve *Leishmania* tùrleri en sık olarak hayatı tehdit eden laboratuvar enfeksiyonu etkeni protozoonlardır.

Klinik laboratuvarında *Ascaris* tùrleri, *Strongyloides* tùrleri, *Enterobius* tùrleri, *Fasciola* tùrleri, *Schistosoma* tùrleri, *Entamoeba* tùrleri, *Giardia lamblia* ve *Cryptosporidium parvum* sık olarak laboratuvar enfeksiyonlarına neden olmaktadır.

Genellikle araştırma laboratuvarında kaza ile organizmanın ağızdan alınması mukozayla direkt temas etmesi sonucu oluşmaktadır. Parazitler için önerilmiş olan biyogùvenlik dÙzeyleri aşağıdaki tabloda (**Tablo 5**) gùsterilmiřtir (Sewell vd., 1995).

Tablo 5. Parazitler için önerilmiş olan biyogüvenlik düzeyleri (Sewell vd., 1995).

Mikroorganizma	Biyogüvenlik düzeyi	Mikroorganizma	Biyogüvenlik düzeyi
<i>Acanthocheilonema</i> spp.	2	<i>Leishmania</i> spp.	2
<i>Acanthamoeba</i> spp.	2	<i>Linguatula</i> spp.	2
<i>Ancylostoma</i> spp.	2	<i>Loa</i> spp.	2
<i>Angiostrongylus</i> spp.	2	<i>Macracanthorhynchus</i> spp.	2
<i>Ascaris</i> spp.	2	<i>Necator</i> spp.	2
<i>Babesia</i> spp.	2	<i>Naegleria fowleri</i>	2-3
<i>Balantidium</i> spp.	2	<i>Naegleria gruberi</i>	1
<i>Brugia</i> spp.	2	<i>Onchocerca</i> spp.	2
<i>Capillaria</i> spp.	2	<i>Opisthorchis</i> spp.	2
<i>Clonorchis</i> spp.	2	<i>Paragonimus</i> spp.	2
<i>Cysticercus</i> spp.	2	<i>Plasmodium</i> spp.	2
<i>Dicrocoelium</i> spp.	2	<i>Pneumocystis carinii</i>	2
<i>Dipetalonema</i> spp.	2	<i>Schistosoma</i> spp.	2
<i>Diphyllobothrium</i> spp.	2	<i>Strongyloides</i> spp.	2
<i>Dipylidium</i> spp.	2	<i>Taenia</i> spp.	2
<i>Dracunculus</i> spp.	2	<i>Toxascaris</i> spp.	2
<i>Echinococcus</i> spp.	2	<i>Toxocara</i> spp.	2
<i>Entamoeba histolytica</i>	2	<i>Toxoplasma</i> spp.	2
<i>Enterobius</i> spp.	2	<i>Trichinella</i> spp.	2
<i>Fasciola</i> spp.	2	<i>Trichomonas vaginalis</i>	2
<i>Fasciolopsis</i> spp.	2	<i>Trichostrongylus</i> spp.	2
<i>Giardia</i> spp.	2	<i>Trichuris trichiura</i>	2
<i>Hymenolepis</i> spp.	2	<i>Trypanosoma</i> spp.	2
<i>Heterophyes</i> spp.	2	<i>Wuchereria</i> spp.	2
<i>Isospora</i> spp.	2		

6. LABORATUVAR GÜVENLİK SORUMLUSU

Mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışan tüm personelin (doktor, biyolog, laborant, temizlik elemanları, öğrenciler, misafir araştırmacılar vs.) mikrobiyolojik çalışmalar esnasında karşılaşılabilecekleri riskler ve uyulması gereken kurallar hakkında bilgilendirilmesi ve gereken tedbirlerin alınması zorunludur.

Mikrobiyoloji laboratuvarı yöneticisi tüm laboratuvar hizmetlerini kapsayacak şekilde bir kişiyi "**Laboratuvar Güvenlik Sorumlusu**" olarak görevlendirir ve bu kişinin denetiminde bir güvenlik ekibi oluşturulur. Ancak güvenlik, kavram olarak sadece bu kişinin sorumluluğu değil, tamamıyla yönetimin sorumluluğudur. Yönetim laboratuvar güvenlik programının tasarımından, bakımından ve etkin bir şekilde uygulanmasından sorumludur (Akbaş vd., 2004).

6.1. Laboratuvar Güvenlik Sorumlusunun Görev ve Sorumlulukları

“**Laboratuvar Güvenli Çalışma Rehberi**” hazırlamak, bu konuda politikalar geliştirmek, güncellemek ve yönetimin onayını almak, oluşturulan Laboratuvar Güvenli Çalışma Rehberi’ni uygulamak, uygulatmak, gözden geçirmek ve düzenli olarak değişiklikleri uyarlamak, personelin verilen eğitimi algılamasını değerlendirmek için bir değerlendirme sistemi oluşturmak, personelin yeterli düzeyde eğitim alıp almadığını, güvenlik talimatlarını özümsemesini ve bunları uygulamadaki hassasiyetini değerlendirmek, elde edilen değerlendirme sonuçlarını mutlaka kayıt altına almak ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışan personel görevlerinin gereği olarak sürekli enfeksiyon etkenlerine maruz kalmaktadırlar.

Bu nedenle her personelin görevlerine başladıkları anda serum örneklerini alarak belli etkenlere karşı olan duyarlılık, taşıyıcılık ve bağışıklık durumlarını araştırmak ve gerek duyulursa aşılamalarını yaptırmak, bu durum her laboratuvarın kendi güvenlik politikalarına göre değişiklik gösterebilir (Principles vd., 2019).

7. İŞ GÜVENLİĞİ AÇISINDAN LABORATUVAR HAYVANLARI ÇALIŞANLARI

Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığının 15/8/2009 tarihli ve 27320 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan İşyeri Sağlık ve Güvenlik Birimleri ile Ortak Sağlık ve Güvenlik Birimleri Hakkında Yönetmeliğin 57. maddesi uyarınca oluşturulan Tehlike Sınıfı Belirleme Komisyonunun görüşleri doğrultusunda işyerlerinin iş sağlığı ve güvenliği açısından yer aldığı tehlike sınıfları listesi; az tehlikeli, tehlikeli ve çok tehlikeli işler başlıkları altında toplanmıştır. Bu başlıklar altında laboratuvar hayvanları çalışanları ile ilgili herhangi bir tehlike grubu tanımlanmamıştır. Çok tehlikeli işler başlığı altında madde 55 “**Araştırma Laboratuvarları İşlerini**” kapsamakta olup detaylı bir tanımlama yoktur. Asıl endişe verici nokta ise “Madde 2 – (1); Bir işyerinde muhtelif işlerin yapılması durumunda, işyerinde yapılan asıl iş tehlike sınıfının tayininde temel alınır.” ifadesidir. Ülkemizde Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Koruma Kontrol Genel Müdürlüğünden sertifikalı laboratuvar hayvanları birimlerinin çalışanları, bağlı oldukları kurumun temizlik kadrosunda yer almaktadır. Dolayısıyla sağlık ve güvenlikleri tehlikeye girdiğinde yasal hakları konusunda karışıklık olabilecektir. Bu konuda resmi olarak girişimlerde bulunmak ve çalışanların iş sağlığı ve güvenliği konusunda yasal netlik oluşturmak üzerinde durulması gereken bir konudur. Deneysel olarak indüklenmiş ya da doğal geçişli biyolojik

tehlikelerinde dahil olduğu mesleksel hastalıklardan araştırmacı ve çalışanları korumak için ağdaş hayvan araştırmaları programları ve tesis tasarımları son yıllarda başarı ile uygulanmaktadır (Abacıoğlu vd., 2014).

KAYNAKÇA

- Abacıoğlu YH, Sönmez C (Editörler) Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Laboratuvar Güvenliği Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara- 2014.
- Akan Ö. A., Laboratuvar Enfeksiyonları, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Mikrobiyoloji Bülteni, 27: 77-84, 1993.
- Akbaş E. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında Biyogüvenlik ve iyi Laboratuvar Pratiği: Bulaşıcı hastalıkların ihbarı ve bildirim sistemi. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ankara, 2004.
- Alp E., Kılıç A., Tanrıverdi T., Altun D., Orhan T., Ersoy S., Fatma C., Kürkçü C. A., Enfeksiyon Kontrol Programı, Laboratuvarlarda Enfeksiyon Kontrolü, Kayseri, 2012.
- Altındış M., Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar Kitabı, Nobel Tıp Kitabevi, Temmuz, İstanbul. 2013.
- Barkley WE. Laboratory Biosafety Manual. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2003. p.45-52.
- Başustaoğlu A., Güney M., Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında Biyogüvenlik. Ankara, Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Yayınları, No: 2, Ekim, 2012.
- Biosafety in microbiological and biomedical laboratories (appendix-I). In: Fleming DO, Richardson JH, Tulis JJ, Vesley D (eds).

Laboratory Safety. Principles and Practices. ASM Press, 1995:293-354.

Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention National Institutes of Health 5th Edition, HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>.

Erişim Tarihi: 10.10.2019.

Ceyhan İ., Biyogüvenlik Laboratuvar Seviyeleri ve Biyogüvenlik Kabinlerinin Seçimi Kullanımı ve Bakımı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Tüberküloz Referans Laboratuvarı, 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Ankara, 2005.

Çopur U., Göçmen D., Tamer E., Şahan Y., Akpınar Bayizit A., Kumral A., Yılmaz Ersan L., Laboratuvar Güvenliği El Kitabı, Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Bursa, 2013.

Gruner, E., Bernasconi, E., Galeazzi, R. L., Buhl, D., Heinzle, R., Nadal, D. 1994. Brucellosis : an occupational hazard for medical personnel. Report of five cases. *Infect.*, 22 :33-36.

Günaydın M., Öztürk R., Ulusoy S., Gültekin M. 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2007.

Jagtap GA, Badge A, Kohale MG, Wankhade RS. The Role of the Biosafety Cabinet in Preventing Infection in the Clinical

Laboratory. *Cureus*. 2023 Dec 29;15(12):e51309. doi: 10.7759/cureus.51309. PMID: 38288229; PMCID: PMC10823295.

Karaman M., Laboratuvar Hayvanları Biliminde Biyogüvenlik ve İş Sağlığı, Küçük Deney Hayvanlarından Rat, *Jurnal of Clinical and Analytical Medicine* Ankara, 2012.

Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarları Kalite Yönetimi Rehberi. T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. Pozitif Matbaa, 1. Basım, Ankara, Ocak 2014.

<https://dosyahastane.saglik.gov.tr/Eklenti/52175,25-klinik-mikrobiyoloji-laboratuvari-kalite-yonetimirehberi-02012014pdf.pdf?0>. Erişim Tarihi: 10.10.2019.

Ortatatlı M., Kenar L., Yaren H., Karayılanoğlu T. (der), Safety in a Biological Research Laboratory. NBC BD Başkanlığı GATA Ankara. 2006.

Peng H, Bilal M, Iqbal HMN. Improved Biosafety and Biosecurity Measures and/or Strategies to Tackle Laboratory-Acquired Infections and Related Risks. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Nov 29;15(12):2697. doi: 10.3390/ijerph15122697. PMID: 30501091; PMCID: PMC6313313.

Principles of Laboratory Biosafety. Centre for Biosecurity of the Public Health Agency of Canada and the Office of Biohazard Containment and Safety of the Canadian Food Inspection Agency.

<https://trainingformation.phac-aspc.gc.ca/course/index.php?categoryid=2&lang=en>. Erişim Tarihi: 10.10.2019.

Richmond JY., McKinney RW., Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. US Department of Health and Human Services, CDC/NIH. 4th ed. Washington: US Government Printing Office; 1999. p.1-53.

Richmond, J. Y., McKinkey, R. W. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 4th ed. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. U.S. Government Printing Office, Washington. 1999.

Sewell DL., Laboratory Associated Infections And Biosafety., Clinic Microbiol (der) 1995;8.389-405.

şanlıdağ T., Tuğlu İ., Özbakkaloğlu B., Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında Biyogüvenlik Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 2003, 33: 176-189.

BÖLÜM 5

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ MİKROBİYOLOJİK TANISI

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Uzm. Biyolog Sezen ÇİLİNGİR

1. GİRİŞ

Üriner sistem; böbrek parankimi, pelvis renalis, üreter, idrar kesesi ve üretra organlarını kapsar (Bilgehan, 2009). Böbrekler metabolizma atıklarını kandan süzer, onları idrarla vücuttan uzaklaştırır ve üreterlerden mesaneye doğru gönderir. Mesaneye ulaşan idrar, üretradan dışarı çıkana kadar burada depolanır (Baysallar, vd. 2020). Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), dokuya yayılımı sonucunda mikroorganizmaların üriner sistemde bir veya birden fazla bölgede çoğalması durumudur. İdrarın kendisi normalde sterilidir. İdrarın dışarı çıkması esnasında anteriyor üretra florasında bulunan mikroorganizmalar idrara geçerler (Bilgehan, 2009). İdrar, bakterilerin üremesi için çok iyi bir üreme ortamıdır (Bilgehan, 2009). Oda sıcaklığında bırakılan idrar örneğinin içerisinde, üretradan bulaşan veya hava ve çevresel etkenlerden bulaşabilecek bakteriler hızla çoğalırlar. ÜSE günümüzde en yaygın karşılaşılan enfeksiyon hastalıklarındandır. Özellikle kadınlarda daha sık rastlanan bir durumdur. Üst idrar yolları enfeksiyonları denildiğinde, böbrek dokusu ve pelvis renalisin ortak enfeksiyonu olan piyelonefritler, alt idrar yolları enfeksiyonları

denildiğinde ise idrar kesesi yangılanmaları, yani sistitler anlaşılır (Bilgehan, 2009). Üretrada meydana gelen enfeksiyonlar, üriner sistemden çok genital sistem ile ilişkilidir (Bilgehan, 2009). Kadınlarda üriner ve genital sistemler anatomik olarak birbirinden bağımsız iken erkeklerde üriner sistem üretradan itibaren genital sistem ile ortaktır. Erkek genital sistemi bezlerinden biri olan prostat bezinin içeriği mesanenin çıkışına yakın bir noktadan üretraya katılır.

Bir diğer ifade ile erkeklerde üretra, üreme sisteminin bir parçası olarak da işlev görür. Kadın üretrasının, erkek üretrasına kıyasla, kısa olması sebebiyle, mikroorganizmaların girişi kolay olabilir. Erişkin kadın üretrası yaklaşık 4 cm uzunlukta olup vajina açıklığına yakın bir konumdan dışarıya açılır; erkek üretrası ise yaklaşık 20 cm uzunluktadır ve dışarıya açıldığı yer penisin ucundadır (Baysallar, vd. 2020). Üretra florasında bulunabilecek mikroorganizmalar başlıca; koagülaz (-) stafilokoklar, viridans ve non-hemolitik streptokoklar, laktobasiller, difteroidler, non-patojen *Neisseria*'lar, *Escherichia* ve diğer enterobakteriler, *Propionibacterium*'lar, anaerop gram (-) kok ve basiller, *Mycobacterium*'lar, mikoplazmalar ve nadiren mayalardır (Bilgehan, 2009). Seyahatler ve çeşitli nedenlerle endemik bölgelerden gelen olgularda nadir olarak *Blastomyces* ve *Coccidioides* türleri de etken olarak göz önünde bulundurulmalıdır (Baysallar, vd., 2015). ÜSE'li hastalarda etken enfeksiyon tanısı; idrarda dipstik testi, boyalı-boyasız mikroskopik inceleme ve kültür ile konmaktadır (Varışlı, vd. 2018).

Özellikle fungal kültür isteminde uygun besiyerine 10 µL ekim yapılarak inkübasyon süresi 48-72 saate kadar ve endemik bölgelerden

gelen olguların örnekleri ise üç haftaya kadar uzatılmalıdır (Baysallar, vd., 2015).

2. Genel Tanımlar

Belirgin Bakteriüri: İdrarda bir enfeksiyonun varlığını ifade etmektedir. Mesane içerisinde enfekte idrar bulunması olasılığı ancak idrarda bakteri sayımı ile araştırılabilir. İdrarda milimetrede en az 10^5 bakteri bulunması belirgin bakteriüri olarak tanımlanmaktadır.

Aseptomatik Bakteriüri: Hastada üriner semptomlara ya da idrar yolu enfeksiyonuna işaret edebilecek bir belirti olmaksızın, normalde steril olan idrardaki belirgin bakteri varlığıdır.

Sistit: Dizüri, idrara çıkma sıklığında artışın meydana gelmesi ve çoğunlukla suprapubik hassasiyet ile karakterize olan bir sendromdur.

Akut Piyelonefrit: Böbreğin ve renal pelvisin bir kısmını ya da tamamını etkileyen bakteriyel bir enfeksiyondur. Böbrekte sık rastlanan bu hastalığa eşlik eden semptomlar şunlardır; ateş, böğür ağrısı ya da böğürde hassasiyet, dizüri ve idrar sıklığında artış ve aciliyet.

Komplike Olmamış İYE: Anatomik ve nörolojik olarak normal üriner sistemde görülen enfeksiyonu belirtmektedir.

Komplike İYE: İdrar yolundaki taşlar veya kateter kullanımına bağlı idrar tıkanıklığı gibi yapısal veya nörolojik anormalliklere bağlı olarak ortaya çıkan üriner sistem enfeksiyonudur.

Relaps: Tedavi bitimini takiben 2 hafta içerisinde aynı etken mikroorganizmayla bakteriürinin yinelenmesidir.

Reenfeksiyon: Farklı ya da aynı bakterinin başka bir suşu ile enfeksiyonun tekrarlanmasıdır ve yeni bir idrar yolu enfeksiyonu gelişmesidir.

Ürosepsis: İYE ile ilişkili bakterilerin kan dolaşımına girerek sepsise neden olduğu, önemli ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur.

Kronik İYE: Genellikle tedaviye rağmen aylar veya seneler boyunca aynı mikroorganizmanın persistansı olarak tanımlanmaktadır.

Kronik Piyelonefrit: Kronik piyelonefrit, böbrek parankiminin (böbreğin fonksiyonel dokusu) iltihaplanmasıyla karakterize, uzun süreli, tekrarlayan bir böbrek enfeksiyonudur. Genellikle zamanla böbrek dokusunda yara izi ve hasara yol açan kalıcı veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) bir sonucudur. Bazı değerlendirmelere göre, böbrekte sadece enfeksiyon sebebiyle patolojik değişikliklerin varlığını yansıtmaktadır. Bununla beraber benzer patolojik değişiklikler; kronik üriner sistem obstrüksiyonu, analjezik nefropatisi, hipokalemik nefropati, vasküler hastalık ve ürik asit nefropatisi gibi durumlarda da görülebilmektedir.

Papiller Nekroz: Genellikle diyabet, orak hücreli anemisi olanlarda, idrar tıkanıklığı veya aşırı analjezik kullanımı gibi rahatsızlıkları olan kişilerde görülen, böbrek papillalarının ölümüyle karakterize edilen piyelonefritin akut bir komplikasyonudur.

Intrarenal Apse: Böbrek dokusunda, şiddetli piyelonefrit sırasında veya bakteriyeminin bir sonucu olarak ortaya çıkabilen bir apsedir.

Perineftirik Apse: Renal parankim ya da kan yoluyla böbreğe ulaşan mikroorganizmaların böbreği saran yumuşak dokuda toplanması sonucunda oluşmaktadır ve sıklıkla lokal enfeksiyona neden olur.

Piyüri: Taze, santrifüj edilmemiş orta akım idrarında mikrolitrede (mm^3) ≥ 10 lökosit bulunması veya $40\times$ objektifle her sahada ≥ 3 lökosit bulunması veya idrar dipstik testinde lökosit esterazın pozitif olması piyüri varlığını gösterir. Genellikle bakteriyel İYE ile ilişkilidir.

Steril Piyüri: Piyüri varlığına rağmen rutin kültürde üreme olmamasıdır. Önceki antimikrobiyal tedavinin, kateterizasyonun, taş, mesane neoplazileri gibi birçok faktörün sonucu olabilir. Ayrıca bir genital sistem enfeksiyonu ya da anaerob veya güç üreyen bir etkenle ilişkili olabilir.

Hematüri: Akut sistitli hastalarda hematüri görülür ancak diğer dizürik sendromlarda nadirdir. Büyük büyütmelerde her sahada 1-2 eritrosit görülmesi anormal değildir. Hematüri, idrar yolunun enfeksiyonla ilgili olmayan patolojik durumlarını veya -piyüri ya da piyürisiz-renal tüberkülozu daha çok akla getirmelidir. Görünür hematüri kadınlarda en sık âdet kanamasının bir sonucudur. İdrar hipertonic veya hipotonik ise eritrosit lizisi gelişebilir; mikroskopi ile tespit edilemez hale gelirler.

Semptomatik Hasta: Bakteriürik veya bakteriürisiz olabilir. Çocuklar ve yaşlılarda semptomlar özgül olmayabilir, yorumlanmaları zor olabilir.

Noktüri: Mesaneyi boşaltma ihtiyacının gecede bir veya birkaç kez uyandırmasıdır. Nokturnal enürezis uyku sırasında idrarın istemsiz bir şekilde boşaltılmasıdır (yatak ıslatma).

Renal Kolik: Üreterin ve renal pelvisin taş gibi bir nedenle tıkanması ile gerilmesinden kaynaklanan çok şiddetli kramp ağrısıyla karakterizedir. Genellikle sık ve acil işeme isteği eşlik eder (Baysallar, vd., 2015).

3. Örneklerin Toplanması ve Laboratuvara Gönderilmesi

Üriner sistem enfeksiyonundan şüphelenildiğinde, orta akım (mid-stream) idrar örneği laboratuvarda en sık incelenen örnek şeklidir. İdrarın alınması aşamasında, idrara üretradan ve çevreden mikroorganizmaların bulaşmamış veya en az düzeyde bulaşmış olması sağlanmalıdır. Ayrıca, temiz idrar (clean-catch), suprapubik aspirat, kateterden alınmış idrar (temiz aralıklı veya kalıcı kateter), bebeklerde torba idrarı, sistoskopi, nefrostomi ve ürostomiden alınan örnekler ile prostatit şüphesi durumunda prostat masajı ile alınan klinik örnekler de laboratuvara gönderilebilir (Baysallar, vd., 2015).

3.1. Örneklerin Toplanması

3.1.1. Orta Akım İdrar Toplama (Clean-Catch Yöntemi)

• Özellikle sabah ilk idrar örneği ya da mesanede en az 4 saat bekletilmiş idrar örneği tercih edilmelidir.

- İdrar örneğini hızlandırmak için hastaya su içirip idrar alımı gerçekleştirilmemelidir. Çünkü bu durum idrarı sulandıracağından, idrarda bulunan iltihaplı hücrelerin ve bakterilerin sayıları hakkında yanlış sonuçlar verilebilir.

- Hazırlık evresinde steril idrar kabının kapağının kapalı olması ve örnek verildikten sonra da bekletilmeden kapağın yerine kapatılması gerektiği ve idrar kabının ya da kapağın iç yüzüne kesinlikle dokunulmaması gerektiği bilgisi hastaya iletilmelidir. Sızdıran idrar kapları hasta ve çevre için tehlike oluşturur.

- İdrar kültürü için örneği verecek olan kişi öncelikli olarak katı veya sıvı sabun ile ellerini yıkamalıdır.

- Bebeklerden idrar örneği alınanbilmesi için cinsiyete uygun olan idrar torbaları tercih edilmelidir. Erkek bebek veya çocuk için penis; kız bebek veya çocuk için ise vulva çevresi büyükler için tanımlandığı biçimde iyice temizlenir ve sonra üretrayı tamamen içine alacak şekilde yapıştırılır. Önemli olan nokta sık sık izlenerek gelen idrarın bekletilmeden alınmasıdır. Eğer idrar örneği 30 dakika içerisinde alınamazsa idrar torbası çıkartılmalı ve daha sonra yeniden temizlenerek yeni bir idrar torbası ile değiştirilmelidir. Bu aşamalarda kontaminasyon riski yüksektir ve dolayısıyla gerekli tüm tedbirler alınmalıdır.

- Kadınlarda temizlenme ve örnek alma işlemi esnasında, hasta bir eliyle labiumları sürekli açık tutmalıdır. Örnek alma işleminden önce, üretral ve vajinal bölge dikkatlice önden arkaya doğru sabunlu suyla ıslatılmış gazlı bez kullanılarak silinmelidir. Benzalkonium ya da

heksaklorofen gibi maddeler kesinlikle kullanılmamalıdır. Ardından, suyla ıslatılmış gazlı bezle bölge aynı şekilde durulanmalıdır.

- Sünnet olmamış erkeklerde sabunlu suyla hazırlanmış gazlı bez kullanılarak glans penisin temizlenmesi ve sonrasında suyla ıslatılmış gazlı bezle durulanmalıdır. Ayrıca, sadece suyla ıslatılmış gazlı bezle temizlenmesi de yeterli bir işlem olabilir. Sünnet olmuş erkeklerde yapılması gereken herhangi bir işlem olmamaktadır.

- Steril idrar kabı dışından tutularak, kapağı açılmalı ve idrarın ilk birkaç mililitrelik kısmı dışarıya atılmalıdır. Daha sonra, orta akım idrarı kabın içine bırakılmalıdır.

- Steril idrar kabının kapağı hemen kapatılmalıdır (Varışlı, vd. 2018).

3.1.2. Kateter ile İdrar Alma

- Kateterle idrar alma yöntemi, kataterin mesaneye yerleştirilmesi sırasında üretradaki mikroorganizmaların mesaneye itilerek enfeksiyon veya süperenfeksiyon riskini artırabilmesi nedeniyle en önemli riski oluşturur. Bu sebeple, yalnız orta akım idrar alım yöntemiyle idrar alınamayan durumlarda veya şüpheli sonuçların elde edildiği durumlarda bu yöntem tercih edilmelidir.

- İdrar torbasından alınan örnek kültür yapılması için uygun olmamaktadır (Özsüt, vd. 2002).

3.1.2.1. Sürekli Kateter Takılmış Hastalardan İdrar Alınması

- Kalıcı kateteri olan hastalardan idrar örneği, kateterin üretraya en yakın kısmından alınmalıdır.

• Kalıcı kateter yerleştirildikten sonraki ilk 48-72 saat aralığında idrar örneğinin alınması önerilmektedir. Aksi takdirde, 48-72 saatten sonra kataterde mikroorganizma kolonizasyonu oluşabileceğinden, yapılacak kültürde üreyen mikroorganizmanın etken olma olasılığı azalmaktadır

• Lastik kateterin üretraya yakın kısmı, %70'lik alkol kullanılarak temizlenmelidir.

• Kateter, idrar boşaldıktan sonra üretraya yakın bir yerinden klemplenmeli ve idrarın yeniden dolması beklenmelidir.

• Enjektör steril koşullarda tutulmalı ve uç kısmı yukarıya bakacak biçimde katetere batırılmalıdır.

• Daha sonra idrar, aspire edilerek steril bir kabın içine konulmalıdır.

• Örnek kesinlikle idrar torbasından alınmamalıdır (Özsüt, vd. 2002).

3.1.3.Sistoskopi ile İdrar Alma

• Bu yöntem, ÜSE (üretra sonda epitel) yerinin teşhisinde kullanılan bir yöntemdir. Sistoskopi ile idrar alınması işlemi ameliyathane veya özel alanlarda yapılmalıdır.

• Üretral bölge (ve kadınlarda vaginal vestibül) sabunlu su ile temizlenir ve suyla durulanır.

• Steril teknik ile yaklaşık olarak 5-10 mL toplanan örnek “kateterize mesane idrarı” olarak etiketlenip buzdolabında muhafaza edilir. Mesane, steril nonbakteriyostatik %0.85 NaCl solüsyonu ile yıkanır.

• Mesane yıkandıktan sonra tekrar verilen 100 mL yıkama sıvısı, valfkapatıldıktan sonra kateter ile toplanır ve "yıkamış mesane idrarı" olarak etiketlenerek buzdolabına kaldırılır.

• Her bir üreterin orta veya üst bölümüne yerleştirilen kateterlerden gelen ilk 5-10 mL idrar boşaltılır. Daha sonra gelen 5-10 mL'lik ikinci idrar örneği, ayrı ayrı steril tüplere alınır. Bu tüpler sırasıyla "sol böbrek 1", "sol böbrek 2", "sağ böbrek 1" ve "sağ böbrek 2" olarak işaretlenir. Örnekler, alım tamamlandıktan sonra laboratuvara gönderilene kadar buzdolabında saklanır.

• Örneklerin toplanması zaman alacağından, alınan her bir örnek kesinlikle buzdolabına kaldırılmalıdır. Aksi halde oda sıcaklığında bırakılan örneklerdeki bakteriler hızlı bir şekilde çoğalacağı için kantitatif değerlendirme sonuçlarının doğru bir şekilde karşılaştırılması zorlaşabilir (Stamm ve Stapleton, 2004).

Tablo 1. İdrar yolu enfeksiyonlarında risk faktörleri (Özsüt, vd. 2002).

Durum	Kadın	Erkek
Tüm Yaşlar	-Geçirilmiş üriner enfeksiyon -Ürolojik girişim veya cerrahi üretral kateter -Üriner sistem tıkanıklığı, taş -Nörolojik mesane -Böbrek nakli	-Sünnetsizlik -Ürolojik girişim ya da cerrahi üretral kateter -Üriner sistem tıkanıklığı, taş -Nörolojik mesane -Böbrek nakli

Erişkinler	-Cinsel temas -Postkoital miksiyon yapılmaması -Spermisid jel kullanımı -Diyafram kullanımı -Gebelik durumu -Düşük sosyoekonomik grup	-Rektal cinsel temas
Yaşlılar	-Diyabet varlığı -Yüksek viral yüklü HIV enfeksiyonu -Fonksiyonel ya da mental bozukluk -Östrojen eksikliği -Mesane prolapsusu	-Fonksiyonel veya mental bozukluk -Prostat hipertorfisi -Prezervatif sonda kullanımı

3.1.4. Diğer Hasta Gruplarında Bakteriüri

Hastanede yatarak tedavi gören hastalarda üriner sisteme yönelik enstrümental girişim riski yüksek olduğundan dolayı bakteriüri prevalansı da yüksektir. Ayaktan tedavi alan hastalarda tek bir kateterizasyon girişimi ile İYE riski %1'dir. Yatarak tedavi gören hastalarda kateterizasyon girişimi sonrasında enfeksiyon riski %10 ve üzerinde seyretmektedir (Özsüt, vd. 2002). Diabetes mellitus, İYE gelişimi için ciddi bir risk faktörü olarak değerlendirilir. Diabetes mellitus hastalığına sahip olan kadınlarda asemptomatik bakteriüri prevalansı diyabetik olmayan kadınlara kıyasla daha yüksektir. Orak hücreli anemi hastalığına sahip olan gebelerde bakteriüri yaygınlığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olan ve CD4 hücre sayısı 200 mm³'ten az olan erkeklerde İYE gelişme sıklığının arttığı ve daha ciddi bir klinik tablo gözlemlendiği, ancak kadınlarda aynı sıklıkta ve aynı ciddiyette bir artışın olmadığı saptanmıştır (Özsüt, vd. 2002). Böbrek nakli gerçekleşen

hastalarda, genel popülasyona oranla daha sık İYE meydana gelmektedir. Olguların en az %50'sinde postoperatif dönemde İYE gelişmekte ve yaklaşık %40'ında ise İYE bakteriyemi ile seyretmektedir. Bu hasta grubunda erken tanı ve tedavi yönetimi ciddi önem taşımaktadır (Özsüt, vd. 2002; Schmaldienst, vd. 2002).

4. Patogenez

Bakterilerin üriner sisteme ulaşması ve bu bölgede kolonize olup yayılması olası üç yol ile (asendan yol, hematogen yol ve lenfatik yol) gerçekleşmektedir.

Asendan Yol: Üretra çoğunlukla bakterilerle kolonize olan bir bölgedir. Kadınlarda cinsel aktivite esnasında meydana gelen üretral masaj, bakterilerin mesaneye ulaşmasını sağlamaktadır. Kondom kullanımı bu travmatik etkiyi daha da artırmaktadır. Ayrıca, mesaneye katater uygulanması hastaların yaklaşık %1'inde İYE'ye yol açmaktadır. Kadınlarda kontraseptif jel içeren diyafram kullanımı ve erkeklerde prezervatif sonda uygulanması enfeksiyona eğilimi arttırmaktadır. Spermisidler vajinada üropatojenlerin kolonizasyonunu arttırmaktadır. Postmenapozal dönemdeki kadınlarda meydana gelen östrojen eksikliği tekrarlayan İYE için önemli bir risk faktörüdür. Östrojen eksikliği vajinal florada değişikliğe neden olmaktadır ve bu durum koruyucu özellik gösteren laktobasillerin yerini koliformların ve diğer üropatojen mikroorganizmaların almasına neden olur. *E. coli*'nin cinsel partnerler arasında yayılım gösterebildiği gözlenmiştir (Rubin, vd.1992). İdrar yolu enfeksiyonunun erkeklere kıyasla kadınlarda daha sık saptanması asendan yolun önemini vurgular. Kadın üretrasının kısa

ve düz olması, rektuma yakın konumda bulunması ve uygun perine bakımının yapılmaması kontaminasyon riskini beraberinde getirmektedir. Kadınlarda İYE gelişimine yol açan mikroorganizmalar vajina ağzı ve periüretal bölgede enfeksiyon öncesinde kolonize halde bulunmaktadır. Bakteriler mesaneye ulaştıktan sonra çoğalır ve ardından üreterleri geçerek, özellikle veziköüretal reflü varlığı söz konusu olduğunda, böbrek pelvisi ve parankimine ulaşır. Çocuklarda yapılan çalışmalar sonucunda, ürovirulan *E. coli*'nin intestinal taşıyıcılığı ile İYE'ye yatkınlık arasındaki ilişki bulunmuştur (Özsüt, vd. 2002).

Hematojen Yol: Enfeksiyona neden olan etkenlerin kan yoluyla böbrek parankimine ulaşması olarak tanımlanmaktadır. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bakteriyemisi ya da endokarditi olan hastaların böbrekleri sıklıkla etkilenmektedir. Farklı bakteri ve *Candida* türlerinin intravenöz enjeksiyonuyla deneysel piyelonefritler oluşturulabilir. Ancak, en yaygın etkenlerden Gram negatif enterik basillerin intravenöz yolla verilerek deneysel piyelonefritin oluşturulması oldukça güç bir durumdur. Bu durumun oluşturulabilmesi için üreteral tıkanıklık oluşturulması gibi ek yönlendirmeler gerekmektedir. İnsanlarda, Gram negatif basiller hematojen yayılım sonucunda böbrekleri nadiren enfekte etmektedir (Özsüt, vd. 2002). Piyelonefritin patogeneğinde böbrek lenfatiklerinin rolü net değildir. Hayvanlarda, üreter ve böbrekler arasında lenfatik bağlantıların olduğu, mesanede artan basıncın böbreklere doğru lenfatik akıma neden olabileceği gösterilmiştir. Ancak, İYE patogeneğinde asendan yolun daha önemli olduğu düşünülmektedir (Özsüt, vd. 2002).

4.1. Konak-Etken İlişkisi

Etken: İYE'ye birçok mikroorganizma neden olabilir. Ancak önemli bir kısmında etken *E. coli*'dir. Bununla beraber *E. coli*'nin sadece birkaç serogrubu; O1, O2, O4, O6, O7, O8, O75, O150 ve O18ab enfeksiyonların önemli bir kısmına neden olmaktadır. Üriner sistemde kolonize olma, invaze olma ve hastalık yeteneğini kazanan virulans faktörlerine sahip olan *E. coli*'nin esas kaynağı fekal floradır. Piyelonefrite ve sistite sebep olan *E. coli* türlerinin çoğu genetik olarak O, K ve H antijenlerinde değişiklik gösteren izolatlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda belirli O, K ve H serotiplerinin ürovirulansa ve multipl kromozomal virulans faktörü belirleyicisine sahip olduğu saptanmıştır. Tanımlanmış olan virulans faktörleri arasında; vajinal ve üroepitelyal hücrelere artmış adherens, serumun bakterisidal aktivitesine karşı geliştirilmiş direnç, kapsülde yüksek oranlarda K antijeni (K1, K5, K12) varlığı, sitotoksik nekrotizan faktör tip 1, aerobaktin ve hemoliz üretimi bulunmaktadır. Son yıllarda belirtilen proteolitik toksin Sat, sat geni tarafından kodlanmaktadır ve hücre dışı polisakkarid yapısında önemli bir virülans faktörü olduğu bilinmektedir (Özsüt, vd. 2002; Stamm ve Stapleton, 2004).

Escherichia coli'de mevcut olan adezyon özellikler; bakterinin kolonda kolonize olabilmesine, üriner sisteme ulaşma kabiliyetinin artmasına veya o bölgedeki kolonizasyon yeteneği olan suşların seçilmesine olanak sağlamaktadır. Vajinal ve periüretal hücrelere adheransı artmış bakteriler, üretra ağzına yakın bölgelere kolonize olmak üzere seçilmektedir. İYE'ye yol açan *E. coli* izolatlarının fekal floradaki izolatlara göre ve piyonefrite neden olan *E. coli* izolatlarının

da sistite yol açan izolatlara göre üroepitelyal hücrelere daha iyi tutunabilmektedir. Üropatojen *E. coli*'nin adezinleri pili ya da fimbriae olarak isimlendirilen filamentöz yüzey organelleri ve dış membrandaki nonfilamentöz proteinlerdir. Fimbrialar, mannoz varlığında reseptörlere bağlanmayı inhibe etme yeteneklerine göre mannoza dirençli (MR) veya mannoza duyarlı (MS) olarak sınıflandırılır (Bilgehan, 2009; Hooton ve Stamm, 1997). Ek olarak, P kan grubu antijen kompleksinin bileşenleri olan insan eritrositleri ve üroepitelyal hücrelerinde bulunan reseptörlere bağlanan fimbrialara P fimbria adı verilir. Üropatojenlerde P fimbrialara sıklıkla rastlanır (Neal, 1999; Wullt, vd. 2001). Mannoz kaplı proteinlere bağlanan fimbrialara tip 1 fimbria adı verilir Tip 1 fimbrialar yaygın olarak gözlenir ve bunların bağlanması mannoz (MS, mannoza duyarlı) varlığında inhibe edilir. Sistite yol açan neredeyse tüm *E.coli* türleri tip 1 fimbriyayı ihtiva ederler. Ayrıca, idrar sondalarına bakteri tutunması da tip 1 fimbria bağımlılığı olarak ifade edilmektedir (Özsüt, vd. 2002).

Tip 1 ve P fimbria haricinde tanımlanmış birçok adezin bulunmaktadır. Bu adezinler arasında S, tip 1c, G, Dr fimbrialar ile X ve M adezinleri yer alır (Neal, 1999). Rekürren İYE'lerin büyük bir çoğunluğu genellikle ilk enfeksiyonda izole edilen aynı mikroorganizma türü tarafından meydana gelir. Bu durum, muhtemelen mesane epitelinde bulunan ve tedavi sırasında tamamen temizlenemeyen intrasellüler *E. coli*'nin tekrar ortaya çıkmasından kaynaklanmaktadır. Bunun sonucu olarak bakteriyel adezin varlığı ile kısa süreli uygulanan antibiyotik tedavisinde mikroorganizmanın eradike edilmesindeki zorluk arasında muhtemel bir birliktelik söz

konusu olmaktadır. Rekküren İYE gelişen kadınlarda ve çocuklarda vajinal, periüretal ve üroepitelyal hücrelere bakteriyel adhezyon özelliğinin arttığı saptanmıştır. Ancak bazı yazarlar bu bulguları destekleyici görüşe sahip değillerdir (Özsüt, vd. 2002). *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) ve *Klebsiella* türleri gibi diğer üropatojen bakterilerle yapılan çalışmalarda, yine İYE patogeneğinde bakteriyel yapışmanın önemi vurgulanmıştır. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) oldukça nadir bir şekilde sistite ve asendan piyelonefrite sebep olur, buna karşın *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) sıkça alt İYE'ye yol açmaktadır. *S. saprophyticus* üroepitelyal hücrelere *S. aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*)'e göre daha iyi yapışma özelliği göstermektedir (Özsüt, vd. 2002; Stamm ve Stapleton, 2004; Ronald, 2002). Ciddi reflü gibi altta yatan yapısal anomaliler varlığında tipik bakteriyel virulans etmenleri yaygın olarak ortaya konulamaktadır. İlk olarak sistit geçirenlerle rekürren sistit geçirenler arasında *E. coli*'nin virulans özellikleri açısından fark bulunmuştur. Bu durum, rekürren enfeksiyon riskinde bakteriyel etmenlerden çok konak etmenlerinin belirleyici olduğunu düşündürmektedir. (6, 9) Spermisid ve diyafram kullanan kadınlardan elde edilen *E. coli*'nin kullanmayanlara göre çok daha düşük oranda risk faktörlerine sahip olduğu belirtilmiştir, spermisid ve diyafram kullanımı daha düşük virulan *E. coli* ile enfeksiyona yol açabilir. Bakterilerin yapısal belirli bazı özellikleri üst İYE'lerde önemli bulunmuştur. Örneğin bakterinin hareketli yapıya sahip olması üreterde idrar akımına karşı koyarak asendan olarak ilerlemesini sağlar ve Gram negatif basillerin enflamatuvar yanıtına katkıda bulunabilir. *Proteus* türlerinde üreaz

üretimini piyelonefrite yol açma yeteneğiyle korele olduğu saptanmıştır. Bakterinin sahip olduğu K kapsüler antijen yapısı bakteriyi lökosit fagositozuna karşı korur. Birçok üropatojen hemolizin yapar. Hemolizin oluşumu doku invazyonunu kolaylaştırarak renal tübüler epitel ve parankimal hücre hasarına sebep olur. Aerobaktin, demir bağlayan protein ya da siderefor üropatojen *E. coli*'lerde sıkça bulunur (Özsüt, vd. 2002; Neal, 1999).

Konak: Üretral mukoza dışında normal üriner sistem bakterilerin kolonizasyonuna karşı direnç oluşturabilecek yapıdadır. Üretranın birçok kısmında patojen ve nonpatojen mikroorganizmalar etkin ve hızlı bir şekilde mesaneye ulaşmadan uzaklaştırılabilmektedir. Çoğunlukla bu durum alt üriner sistemin çeşitli antibakteriyel savunma sistemleri sayesinde gerçekleşmektedir (Özsüt, vd. 2002). Bakterilerle üroepitelyal hücreler arasındaki doğrudan temas, bakteriyel üreme üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahiptir. İdrar birçok bakteri açısından iyi bir besiyeri olarak düşünülse de aslında antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Anaerob bakteriler ve diğer bazı müşkülpesent mikroorganizmalar çoğunlukla idrarda çoğalmazlar. Yüksek ozmolalite, düşük pH seviyesi ve yüksek üre konsantasyonu bazı bakterilerin üremesini engellemektedir. Bununla beraber, gebelerde idrarın pH düzeyi ve ozmolalitesi bakteriyel üreme için daha elverişli olmaktadır. İdrarda glukoz bulunması idrarı daha iyi bir besiyeri haline getirmektedir. Ancak prostat salgıları bakteriyel üremeyi engeller. Ayrıca, idrarın PNL'lerin hareket, yapışma, toplanma ve öldürme fonksiyonlarını inhibe ettiği belirlenmiştir (Özsüt, vd. 2002).

Henle alt kulpundaki hücreler tarafından sentezlenen Tamm-Horsfall proteini (THP) idrarda en çok bulunan renal kökenli proteindir. Mannosile edilmiş *E. coli* suşlarına bağlanarak bunların epitelyal hücre reseptörlerine yapışmasını önler. Mannoza bağlanma mikroorganizmaların epitelyal hücre reseptörlerine tutunmasını önler ve böylece üriner antibakteriyel savunma mekanizmalarında rol üstlenir. Yaşlı bireylerde İYE esnasında THP düzeyi önemli ölçüde azalır. Mesanenin sürekli olarak idrar akışına maruz kalması, önemli bir koruyucu etki sağlar. Bakteriler mesaneye ulaştığında, mesane içinde bulunan idrarın doğal akışı nedeniyle bir miktar otomatik olarak uzaklaştırılır. Bu mekanizma, vücudun enfeksiyonlara karşı doğal savunma mekanizmalarından biridir ve üriner sistemdeki bakterilerin temizlenmesine yardımcı olur. Hızlı akım bakterilerin tamamen temizlenmesi için tek başına yeterli olmamaktadır. Dolayısıyla ek koruyucu mekanizmalara ihtiyaç vardır. Çeşitli konak faktörleri, örneğin mesaneye sonda girişimi üropatojenlerin üroepitele tutunmasını kolay hale getirmektedir. Kadınlarda vajenin girişindeki periüretral bölgede *Enterobacteriaceae*'lerin kolonizasyonu, İYE patogeneğinde önemli bir rolü sahiptir. Rekürren ÜSE olan kadınlarda yapılan çalışmalar üretra, periüretral bölge ve vajinal girişin koliform bakterilerle daha sık kolonize olmaya eğilimli olduğu sonucuna varılmıştır (Bilgehan, 2009; Varışlı, vd. 2018). Düşük vajinal pH, kolonizasyona karşı koruyucu bir faktördür. Ancak üropatojen *E. coli* serogruplarının düşük pH düzeyine daha dirençli olduğu ve *E. coli*'nin diğer bazı bakterilere (*P. mirabilis* ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)) göre vajinal sıvının inhibitör etkisine daha az duyarlı

olduğuda bilinmektedir. İYE'de humoral immunitenin rolü tam anlamıyla bilinmemektedir. Akut piyelonefrit sırasında antikor cevabı ortaya çıkar, ancak bu antikorların koruyucu rolü hakkında kesin bir açıklama yapılamamıştır. Hücresele immünite ise idrar yolu enfeksiyonuna karşı önemli bir konak savunma mekanizması değildir. Bu nedenle, immün yanıtın idrar yolu enfeksiyonlarındaki tam rolü hala araştırma konusu olmaya devam etmektedir (Özsüt, vd. 2002). Üriner sistemin çeşitli anomalileri enfeksiyona karşı doğal direnci zayıflatarak enfeksiyona yol açabilir. İdrar akışının kesilmesi, bu anomalilerin en önemlilerinden biridir.

Üreter veya üretra üzerindeki valv, stenoza, band gibi doğumsal anormallikler, taşlar, üretere dışarıdan baskı yapan çeşitli nedenler ve benign prostat hipertrofisi gibi faktörler böbrek dışı tıkanmalara neden olabilir. Böbrek içi tıkanmalar ise böbrek taşı, ürik asit nefropatisi, analjezik nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı, hipokalemik nefropati ve orak hücre hastalığının renal tutulumu gibi durumlarla ilişkilidir. Tıkanma, idrar akışını engelleyerek staza yol açar ve bu durum enfeksiyon riskini artırır. Tüm taşlar tıkanmaya neden olmaz; lokal irritasyon da önemlidir. Bununla birlikte, taşlar enfeksiyonun ikincil nedeni olabilir. Özellikle *Proteus* türleri ve diğer üre parçalayıcı mikroorganizmalar taş oluşumuna neden olabilirler. Ayrıca, bakteriler taşın içinde yaşayarak tedaviyi zorlaştırabilirler. Bu nedenle, taş varlığında gelişen İYE tedavisinde bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (Özsüt, vd. 2002; Stamm ve Stapleton, 2004). İYE ve vezikoüreteral reflü arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur. Reflü, genellikle doğumsal anomalilere, mesanenin aşırı doluluğuna veya

diğer bilinmeyen nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar ve asendan yolla üst İYE oluşumunu kolaylaştırır. Reflü, işeme sonrası mesanede enfekte idrarın kalmasına neden olabilir, bu da enfeksiyonun devam etmesine yol açar. Özellikle küçük çocuklarda, üst İYE'nin ortaya çıkması ve ardından renal skar oluşumu açısından önemli bir faktördür. Mekanik sorunlar nedeniyle (örneğin, poliomyelit, tabes dorsalis, diyabetik nöropati, spinal kord yaralanmaları), mesanenin tamamen boşaltılmasında sorun yaşayan hastalarda sık İYE gelişebilir (Özsüt, vd. 2002; Shortliffe ve McCue, 2002).

5. Klinik Bulgular

Klinik bir tanımlayıcı olarak ÜSE, akut komplike olmayan piyelonefrit, akut komplike olmayan basit sistit, komplike İYE ve erkeklerde İYE, asemptomatik bakteriüri ve renal ya da perinefrik apse dahil olmak üzere her biri kendine özgü özelliklere ve yönetim stratejilerine sahip birçok klinik sendromu kapsar (Rubin, vd. 1992). Çocuklarda İYE'ye bağlı olarak ortaya çıkan belirtiler yaş gruplarına göre değişiklik göstermektedir. Yenidoğanlarda ve iki yaş altındakilerde ateş, kusma, genel durum bozukluğu gibi nonspesifik belirtiler tespit edilir. 2-5 yaş sonrasında ise sık idrara çıkma, dizüri, karın ve sırt bölgesinde ağrı gibi lokalize bulgular saptanır (Özsüt, vd. 2002; Shortliffe ve McCue, 2002). Yetişkinlerde belirtiler ve risk faktörleri daha belirgin olduğundan dolayı İYE tanısını koymak daha kolaydır. Akut komplike olmayan basit sistitte alt üriner bulguları görülür. Bakterinin mesane mukozasını ve üretrayı enfekte etmesine bağlı olarak ağrılı, bulanık, sık ve az miktarlarda idrar yapılması gibi

durumlar ortaya çıkar. Bazen idrarda belirgin hematüri ya da işeme sonunda hafif kanlı bir renk değişimi gözlenebilir. Enfeksiyon alt üriner sistemle sınırlı kaldığından dolayı ateş gözlenmez (Özsüt, vd. 2002; Stamm ve Stapleton, 2004; Rubin, vd. 1992).

Akut komplike olmayan piyelonefritin tipik belirtileri arasında ateş (bazen titremeye birlikte), yan bölgelerde ağrı ve sık sık alt üriner sistem semptomları (sık idrara çıkma, idrar yaparken zorlanma ve idrar yaparken yanma hissi) bulunmaktadır. Alt üriner sistem semptomları genellikle ateşten bir veya iki gün önce ortaya çıkabilir. Yan bölge ağrısı veya hassasiyeti yetişkinlerde üst üriner enfeksiyonlarda daha yaygındır ve tıkanıklık varlığında daha yoğun olabilir. Akut piyelonefrit durumunda, kasıklara yayılan şiddetli ağrı nadiren görülür ve bu durum renal taşlarla ilişkili olabilir. Böbrek ağrısı epigastrium üzerinde ya da yanında nadiren hissedilir ve alt bölgelere yayılabilir. Bu tür vakalarda, safra kesesi veya apandisit hastalıklarıyla ayırıcı tanı yapmak zor olabilir (Özsüt, vd. 2002; Hooton ve Stamm, 1997).

Yaşlı bireylerde üriner enfeksiyonlar sıklıkla belirtisiz seyreder. Belirtiler ortaya çıksa bile, genellikle tanı koydurucu değildir. Çünkü enfekte olmayan yaşlılarda sık idrara çıkma, dizüri, kesik kesik idrar yapma ve idrar kaçırma gibi semptomlar sıkça görülür. Üst ÜSE semptomları da çoğunlukla, karın ağrısı, mental durum değişikliği gibi tipik olmayan belirtiler olup, başka sağlık sorunlarını akla getirebilir. Bununla birlikte, bazı durumlarda tipik semptomlar da görülebilir. Yaşlı bireylerde piyelonefrit, gençlere göre daha yüksek oranda (%61) bakteriyemi ile seyreder ve sıklıkla şok gelişebilir. Yaşlılarda, özellikle demans gibi durumlar, idrar sondası kullanımı ve atipik semptomlar

sıkça görüldüğü için, üriner enfeksiyon semptomlarının tanımlanması zor olabilir. Bu nedenle, yaşlı bireylerde sıklıkla üriner semptomlar olmamasına rağmen, bakteriüri varlığında yanlışlıkla ürosepsis tanısı konulabilir (Shortliffe ve McCue, 2002; Nicolle, 2001).

Komplike İYE, enfeksiyonun ilerlemesine, persistansına ya da rekürrensine yol açabilen etmenler varlığında karşımıza çıkmaktadır. Erkeklerde İYE'ye genellikle ürolojik sorunlar ve/veya immunosupresyon eşlik eder. Bu sebeple erkeklerde aksi kanıtlanmadıkça İYE komplike bir enfeksiyon olarak değerlendirilir. Ancak, sünnetsiz, aktif homoseksüel veya üropatojenlerle vajinal kolonizasyona sahip olan cinsel partneri bulunan, 15-50 yaş arasındaki az sayıda erkekte komplike olmayan alt İYE gelişebileceğinden söz edilmektedir. Komplike enfeksiyonu tanısı konulan hastada etken mikroorganizma çoğunlukla antimikrobiyallere karşı dirençli olmaktadır. Tekrarlayan İYE'nin klinik bulgularla tanımlanması oldukça güç bir durumdur. Alt üriner sistem tutulumu olan hastalarda tekrarlayan geçici semptomatik ya da asemptomatik enfeksiyon atakları görülür. Üst İYE geçiren hastalarda ise enfeksiyonun kötüleşmesi ya da yeni enfeksiyon varlığında ateş, renal bölgede ağrı, dizüri meydana gelebilir. Ancak, üst ÜSE sadece alt üriner semptomlar verebilir ya da hiçbir semptoma rastlanmayabilir (Özsüt, vd. 2002; Stamm ve Stapleton, 2004).

6. Tanı

Üriner sistem enfeksiyonu düşünülen her olguda idrarın mikroskopik incelemesi yapılmalıdır. Piyüri tespitinde tercih edilen

yöntem, orta akım idrarında lökosit sayımı yapmaktır; bu sayımda mm³'te en az 10 lökosit bulunması tanıyı destekler. Piyüri tanısında başka bir güvenilir yöntem ise santrifüj edilmemiş idrarın lam-lamel arası incelenmesidir. Bu yöntemde, her sahada en az bir lökositin görülmesi piyüri varlığına işaret etmektedir. Daha az güvenilir bir diğer yöntem ise temiz alınmış orta akım idrar örneğinin dakikada 2000 devirde beş dakika süresince santrifüj edildikten sonra sedimentin büyük büyütmede incelenmesidir. Bu yöntemde, her sahada 5-10 lökositin görülmesi piyüri olarak belirtilir. Ancak, idrarın hacmi, santrifüj hızı ve süresi gibi faktörler nedeniyle bu yöntemin standardizasyonu zor olabilir.

Piyüri nonspesifik bir bulgu olduğundan dolayı, her zaman enfeksiyon varlığına işaret etmez. Piyüriye sıklıkla enfeksiyon olmaksızın da rastlanmaktadır (Özsüt, vd. 2002; Hooton ve Stamm, 1997; Masci ve Wormser, 2005). Piyüri için kullanılan lökosit esteraz testinin (hızlı tarama testi) sensitivitesi ve spesifitesi idrarın mm³'ünde 10 ve daha fazla sayıda lökosit varlığında artmaktadır. Bu yüzden İYE semptomları ve negatif lökosit esteraz testi sonucunda idrar örneği, mikroskopik inceleme yapılarak ve kültür ile değerlendirilmelidir (Özsüt, vd. 2002; Hooton ve Stamm, 1997). Mikroskopik ya da bazen belirgin hematüri görülebilmektedir (hemorajik sistit). İdrarda eritrosit varlığında taş, tümör, vaskülit, glomerulonefrit ve renal tüberküloz gibi hastalıklar ayırıcı tanı açısından düşünülmelidir. Proteinüri, ÜSE'de sıklıkla rastlanan bir bulgudur. ÜSE tanısı konulan hastalarda günde 2 gramdan daha az protein saptanmaktadır, kayıp 3 gramdan fazla ise glomerüler hastalık akla gelmelidir. İdrar örneğinin bakteri varlığı

açısından incelenmesi tanıda en sık tercih edilen testlerden birisidir. Az miktarda bakteri boyalı ve santrifüj edilmiş preparatlarda tespit edilebilir. Temiz alınmış, santrifüj edilmemiş Gram boyası ile boyanmış orta akım idrar örneğinin, X1000 büyütmede incelenmesinde tek bir bakterinin varlığı, idrarın mililitresinde 10^5 ya da daha fazla sayıda bakteri varlığına işaret etmektedir. İdrarda bakteriürünün tespit edilmesinde tercih edilen hızlı indirekt yöntemler de bulunmaktadır. Bu testlerin önemli bir kısmı idrarda nitritin varlığını saptamaya yönelik olup, çoğu zaman yalancı negatif sonuçlar vermesinden dolayı yeterince güvenilir olarak değerlendirilmezler. Çok sayıda örneği hızlı bir şekilde incelemek için hızlı otomatize tarama testleri de mevcuttur (Özsüt, vd. 2002).

7. İdrar Kültürü

Mesaneden alınan idrar genellikle steril olup, üretra distal ve periüretral bölgeler sıkça kontamine olabilir. Temizlenmiş orta akım idrar örneğinin kantitatif ekimi, kontaminasyon ile enfeksiyonu ayırt etme kapasitesine sahiptir. Enfeksiyonu olan bireylerde genellikle idrarda 10^5 koloni oluşturan birim (KOB) /ml bakteri bulunur. Ancak, semptomatik sistiti olan genç kadınların yaklaşık üçte birinde KOB/ml'den az bakteri bulunmaktadır. Diğer asemptomatik veya semptomatik hasta gruplarının çoğunda da idrarda 10^5 /ml'den az bakteri saptanmaktadır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, sistit tanısı için 10^3 KOB/ml (duyarlılık %80, özgüllük %90), piyelonefrit için 10^4 KOB/ml (duyarlılık %90, özgüllük %95) sınırlarını önermektedir. Son kılavuzlar ise basit sistit için 10^2 KOB/ml mikroorganizma yeterli

görülmektedir. İdrar örneğinin kantitatif değerlendirmesi için kalibreli özeler pratik ve ekonomik bir seçenektir. Bu özelerle 0,01 ml veya 0,001 ml idrar örneği ekilir, 37°C'de 24 saat inkübasyon sonrasında, KOB'ler sayılarak, 1 ml idrardaki toplam sayı 10^2 (0,01 ml için) veya 10^3 (0,001 ml için) ile çarpılarak hesaplanır. İdrar örneği, temiz orta akım idrarı, sonda veya suprapubik aspirasyon yoluyla toplanabilir. Günlük uygulamada, temiz orta akım idrarı en sık tercih edilen yöntemdir. Temizlikte su ve sabun kullanımı önerilir, özellikle kadınlarda temizliğin önden arkaya doğru yapılması gerekmektedir. Bilinçte meydana gelen değişim, nörolojik ya da ürolojik sebeplerden dolayı koopere olunamayan hastalarda sondayla idrar alınması gerekebilir. Rutin tekniklerle tanı koydurucu olmayan, enfeksiyon kontaminasyon ayırımının doğru yapılamadığı, uygun idrar örneğinin elde edilemediği durumlarda bazen suprapubik aspirasyon yöntemi tercih edilebilir (Özsüt, vd. 2002).

Aseptomatik bakteriüri tanısı konulabilmesi için temiz alınmış iki ayrı idrar örneğinin ml'de 10^5 sayıda aynı bakteri türünün elde edilmesi gerekmektedir. Aseptomatik kadınlarda 10^4 - 10^5 KOB/ml üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilir. Aseptomatik erkeklerde kontaminasyon ihtimali daha düşük olduğundan dolayı 10^3 KOB/ml üremesi enfeksiyonun göstergesidir. Bu ölçütler *Enterobacteriaceae* için geçerli olmaktadır. Gram pozitif mikroorganizmalar, mantarlar ve müşkülpesent mikroorganizmalar enfeksiyon bulunan hastalarda 10^5 KOB/ml'ye ulaşamaz, 10^4 - 10^5 KOB/ml anlamlı kabul edilmektedir (Özsüt, vd. 2002). Akut başlayan idrara sık çıkma, sıkışma hissi ve dizüri belirtileri olan çoğu kadında,

idrarda 10^5 bakteri/ml eşlik eden İYE saptanır. Ancak vakaların yaklaşık %50'sinde idrarda 10^5 KOB/ml'den az bakteri bulunur ve bu duruma "akut üretral sendrom" denir. Semptomatik sistitli genç kadınların 1/4'ü ile 1/3'ünde idrarda bakteri sayısının mililitrede 10^5 'in altında olduğu belirlenmiştir.

Geriye kalan üretral belirtileri olan kadınlar iki grup halinde incelenir: (1) piyürinin eşlik ettiği *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* veya *M. genitalum*'un yol açtığı enfeksiyonlar ve (2) piyüri olmaksızın ve tüm bakteriyel kültürlerin negatif sonuçlandığı durumlar; bu duruma müşkülpesent mikroorganizmaların ya da enfeksiyon dışında gelişen kimyasal, travmatik, fizyolojik, alerjik gibi durumların neden olduğu düşünülmektedir. Dizüri yakınması olan kadın hastalarda ayırıcı tanı için sistitin yanısıra vajinit ve üretrit de göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak belirtiler ve klinik bulgular ayırıcı tanıyı yapmada yeterince güvenilir değildir. Bakteriyel üriner enfeksiyonlar daha akut başlangıçlıdır, idrara sık çıkma ciddi dizüriye eşlik eder, suprapubik ağrı, hematüri ve piyüri bulunur.

Üretritlerde (klamidyal, gonokokal veya mikoplazmal) dizüri öyküsü daha uzundur, yeni cinsel partner öyküsü vardır, idrara sık çıkma, sıkışma hissi eşlik edebilir de etmeyebilir de, hematüri saptanmaz, vajinal akıntı bulunabilir, piyüri saptanır. Vajinitlerde dizüri yavaş başlangıçlıdır, eksternal olarak hissedilir, idrara sık çıkma, sıkışma hissi eşlik etmez, sıklıkla vajinal akıntıyla seyreder, ancak piyüri saptanmaz (Özsüt, vd. 2002; Hooton ve Stamm, 1997; Stamm ve Hooton, 1993) (Tablo 2).

Tablo 2. Kadınlarda akut dizürinin enfeksiyöz nedenleri (Özsüt, vd. 2002).

Durum	Etken	Piyüri	Hematüri	İdrar Kültürü	Belirti ve Bulgular
Sistit	<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>Klebsiella</i> spp	Genellikle	Bazen	$10^2 - 10^5$	Ani başlangıçlı, ciddi ve çok sayıda belirti, suprapubik ağrı ve hassasiyet
Üretrit	<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>H. simpleks</i>	Genellikle	Nadiren	$<10^2$	Yavaş başlangıçlı, hafif semptomlar, karın ağrısı, yeni cinsel partner öyküsü
Vajinit	virüs <i>Candida</i> spp, <i>T. vaginalis</i>	Nadiren	Nadiren	$<10^2$	Vajinal akıntı, kaşıntı, ağrılı cinsel temas, eksternal dizüri

8. Tedavi

8.1. Nonspesifik Tedavi

Hidrasyon: İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde uzun bir süredir fazla miktarda su içilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşım, teorik olarak, hidrasyonun bakterilerin dilüsyonuna ve enfekte idrarın mesaneden uzaklaşmasına yardımcı olabileceği prensibine dayanır.

Araştırmalar, fazla su tüketimeinin idrardaki bakteri sayısını azaltabileceğini göstermiştir, ancak su alımı azaldığında (örneğin, gece uyku sırasında), bakteri sayısının tekrar arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, hidrasyonun artan sıvı alımı nedeniyle bazı dezavantajları vardır, örneğin vezikoüretal reflüye yol açabilir ve idrar çıkışının artmasıyla antimikrobiyal ajanların idrarda konsantrasyonunu azaltabilir, bu da antimikrobiyal etkinliğin azalmasına neden olabilir. Hidrasyonun, uygun antimikrobiyal tedavinin sonuçlarına katkıda bulunduğuna dair kesin kanıt yoktur ve sürekli hidrasyonun sağlanamaması nedeniyle bu yaklaşımın etkili olmadığı düşünülmektedir (Özsüt, vd. 2002).

Üriner Analjezikler: Genellikle dizüri antibakteriyel tedaviye oldukça hızlı bir şekilde yanıt verir, ayrıca lokal anestezi gerektirmez. Eğer dizüri ve böğür ağrısı çok şiddetli ise sistemik analjeziklerin kullanımı tercih edilir. Fenazopiridin hidroklorid gibi analjezikler enfeksiyon olmaksızın dizüri varlığında etkili olabilir (Özsüt, vd. 2002).

8.2. Spesifik Tedavi

Antimikrobiyal Tedavi: Antimikrobiyal tedavi, bakteriürinin iyileşmesi için kullanılan ilacın idrarda belirli bir konsantrasyona ulaşmasıyla ilgilidir. Birçok antibakteriyel ilacın oral olarak alınmasıyla, idrar konsantrasyonları, duyarlı mikroorganizmalar için inhibe edici seviyelere erişebilir. Üriner enfeksiyonların tedavisinde, ilacın kan düzeyi genellikle önemsiz görünse de bakteriyemisi veya renal parankimal enfeksiyonu olan hastalarda önemlidir.

Tedaviye yanıt: Antimikrobiyal tedavi sonucunda dört tür yanıt oluşur; persistans, kür, relaps ve reenfeksiyon. In vitro olarak mikroorganizma duyarlı ise tedavi başlangıcından 48 saat sonra bakteri sayısında azalma meydana gelmelidir. Eğer bu süre zarfında herhangi bir azalma saptanmadıysa tedavinin başarısız olduğu anlaşılmaktadır. Ancak ÜSE'nin kendi kendini sınırladığı, belirtilerin tedavi uygulanmasa bile geç de olsa hafifleyeceği akılda bulundurulmalıdır (Özsüt, vd. 2002).

Bakteriyolojik kür, tedavi ve takip süresi (1-2 hafta) boyunca idrar kültüründe herhangi bir üreme saptanmamasıdır. Bakteriyolojik persistans, tedavinin 48. saatinde bakteriürinin devam etmesi durumudur. Bunun sebepleri arasında kullanılan antimikrobiyal ajana karşı direnç, ilacın düşük idrar konsantrasyonu (tedaviye uyumsuzluk, renal yetmezlik, yetersiz doz, yetersiz emilim), renal parankim, taş veya prostatta bakterinin persistansı yer alır. Bakteriyolojik relaps, tedavinin tamamlanmasından 1-2 hafta sonra aynı bakteri türünün tekrar saptanması anlamına gelir.

Tedaviden sonraki ilk hafta içinde gerçekleşen relaps, etkenin üriner sistemden eradike edilememesinden kaynaklanırken, iki haftadan sonra meydana gelen gecikmiş relaps, etkenin periüretal bölge, vajina veya barsaklarda kalmasıyla ilişkilidir. Reenfeksiyon tedaviden sonra farklı bir bakteri türüyle enfeksiyon gelişmesi durumudur. Aynı türün (özellikle *E.coli*) farklı serotipleri ile hatta bazen aynı serotip ile meydana gelebilir (Özsüt, vd. 2002).

8.3. Akut Komplike Olmayan Sistit

Akut komplike olmayan sistitte, uzun vadede böbrek fonksiyonu veya mortalite artışı riski akut sistitli kadınlarda görülebilir. Gebe olmayan kadınlarda tedavi edilmemiş sistitler nadiren semptomatik ÜSE'ye kadar ilerleyebilir. Bu yüzden, tedavinin hedefi enfeksiyonu yok etmek ve relaps veya reenfeksiyona bağlı tekrarlayan enfeksiyonların morbiditesini azaltmaktır. Akut basit sistitte, üç günlük tedavi süresi tek doz veya yedi günlük tedavi rejimlerinden daha etkili bulunmaktadır. Üç günlük tedavi rejiminin avantajları arasında düşük maliyet, yüksek hasta uyumu ve yan etkilerin az olması bulunmaktadır. Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SMZ) 2x160/800 mg, siprofloksasin 2x 250-500 mg, ofloksasin 2x200 mg, norfloksasin 2x400 mg ve diğer kinolonlar gibi oral antibiyotik rejimleri üç günlük tedavide önerilmektedir. Beta-laktam antibiyotiklerle yapılan üç günlük tedavi rejimleri daha az etkilidir; amoksisilin ve birinci kuşak sefalosporinler basit sistitin ampirik tedavisinde zayıf seçeneklerdir. Amoksisilin/klavulanik asit, sistit tedavisinde tercih edilebilir ancak yüksek sıklıkta gastrointestinal yan etkiye neden olabilir ve yedi gün süreyle kullanılmalıdır. Diabetes mellitusu olan sistitli kadın hastalarda, semptomlar yedi günden uzun süredir devam ediyorsa, yakın zamanda ÜSE öyküsü varsa, diyafram kullanıyorsa ve 65 yaş üzerindeyse yedi günlük tedavi önerilmektedir. Gebelik durumunda ise amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, sefalekssin veya nitrofurantoin ile yedi ila on gün tedavi verilmelidir (Nicolle, vd. 2005) (Tablo 3).

Tablo 3. İdrar yolu enfeksiyonlarında klinik sınıflamaya göre tanı ve tedavi yaklaşımları (Nicolle, vd. 2005).

Sınıflama	Belirti-Bulgu	Laboratuvar	Tedavi
Akut komplike olmayan Sistit	Dizüri, pollaküri, sıkışma hissi, suprapubik hassasiyet, ateş	Piyüri, bakteriüri (10^2 KOB/ml)	Oral, 3 gün bazı durumlarda 7 gün tedavi
Akut komplike olmayan Piyelonefrit	Ateş, üşüme-titretilme, bulantı, kusma, kontovertebral açı hassasiyeti	Piyüri, bakteriüri (10^3 KOB/ml), sedimentasyon yüksekliği, CRP pozitifliği, lökositoz	Oral-parenteral, 14 gün
Komplike İYE ve erkekte İYE	Komplike edici etken eşliğinde İYE bulguları	Piyüri, bakteriüri (10^4 KOB/ml)	Oral-parenteral, 14 gün
Asmptomatik Bakteriüri	Semptom yoktur	Piyüri, bakteriüri (24 saat arayla alınmış en az iki kültürde)	Gebeler ve ürolojik girişim yapılacaklar
Yineleyen İYE	Relaps Reenfeksiyon	Piyüri, bakteriür	Relaps 2-6 hafta, reenfeksiyon da profilaksi

8.4. Akut komplike olmayan piyelonefrit

Akut komplike olmayan piyelonefrit durumunda, hastaneye yatırılması gereken hastalar, bulantı-kusma, hipotansiyon, genel durum bozukluğu, sepsis, gebelik veya yaşlılık gibi risk faktörlerine sahip olanlardır. Bu hastalar parenteral tedavi almalıdır. Ancak hafif veya orta şiddette enfeksiyonu olan ve oral tedaviyi tolere edebilecek ve uyum

gösterebilecek hastalar ayaktan tedavi edilebilirler. Tedavi başlangıçta ampirik olarak başlanmalıdır. Parenteral tedavi için önerilen antibiyotikler üçüncü kuşak sefalosporinler (seftriakson 1x1-2 gr, sefotaksim 2x1 gr), beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktamlar (ampisilin-sulbaktam 4x1,5-3 gr, piperasilin-tazobaktam 4x3.375 gr) kinolonlar (siprofloksasin 2x200-400 mg, aminoglikozidler; gentamisin 1x5-7 mg/kg, amikasin 1x15 mg/kg)'dır. Ancak ampirik tedavi kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre mutlaka uygun şekilde modifiye edilmelidir. Hastaneye yatırılan ve tedaviyle ateşi düşen hastalar, ateşsiz 48 saat izlendikten sonra eğer hasta oral tedaviyi tolere edebilecek durumdaysa, parenteral tedavi oral tedaviye değiştirilebilir. Tedavi süresi genellikle 14 günde tamamlanır. Oral tedavi seçenekleri ise kinolonlar; siprofloksasin 2x500 mg, ofloksasin 2x400 mg, norfloksasin 2x400 mg, TMP/SMZ 2x160/800 mg, amoksisilin/klavulanik asit 2x1000 mg ve sefiksim 1x400 mg'dır. Amoksisilin veya amoksisilin/klavulanik asit Gram pozitif mikroorganizmaların yol açtığı düşünülen enfeksiyonlarda tercih edilmelidir. Tedavi süresi yine 14 gün olarak belirlenir. Tedavinin 48. saatinde ve tedavi bitiminden 1-2 hafta sonra kontrol amacıyla yeniden idrar kültürü yapılarak tedavi başarısı değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında ya da tedavi sonunda belirtilerin veya idrar kültürü pozitifliğinin devam etmesi durumu tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir (Ronald, 2002; Shortliffe ve McCue, 2002).

8.5. Komplike İYE ve Erkeklerde İYE

Komplike İYE vakalarında tıkanıklık, taş veya kateterizasyon gibi enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler ideal olarak ele alınmalıdır. Erkeklerde tedavi öncesi kültür önemlidir. Tedavi için florokinolonlar, TMP-SMX, sefalosporinler (seftriakson, sefoperazon, sefepim, seftizoksim), karbapenemler ve aminoglikozid kombinasyonlarını içeren bir dizi antibiyotik seçilebilir. Oral tedavi, kusmanın olmadığı hafif vakalar için uygundur, ürosepsisli ciddi vakalar ise parenteral tedavi için hastaneye yatırılmayı gerektirir. Özellikle hastane kaynaklı vakalarda antibiyotik duyarlılık sonuçları dikkate alınmalıdır. Tedavi süresi genellikle 14 gün sürer. Klinik iyileşmeden sonra (48-72 saat) oral tedaviye geçiş düşünülebilir (Masci ve Wormser, 2005; Warren, vd. 1999).

8.6. Asemptomatik Bakteriüri

Asemptomatik bakteriüri hastalarının çoğunluğunu kadınlar ve yaşlılar oluşturmaktadır. Asemptomatik bakteriürisi olan gebelerde piyelonefrit gelişme riski 20-30 kat artmaktadır. Ek olarak, bu kadınların erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma olasılığı da daha yüksek olabilir. Bu nedenle Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tüm hamile kadınların asemptomatik bakteriüri açısından taranmasını ve tedavi edilmesini önermektedir. Tarama için önerilen zaman ve yöntem gebeliğin 12-16. haftaları arasında idrar kültürü alınmasıdır. Tedavi süresi kesin olarak belirlenmemekle birlikte, gebelik sonuna kadar tedavi, 14 günlük tedavi ve ardından idrar kültürü ve gebelik sonlandıktan sonra idrar kültürü ile takip edilen

protokoller arasında sonuçlar açısından anlamlı bir fark yoktur. Asemptomatik bakteriüri tedavisi için önerilen diğer bir hasta grubu da ürolojik işlemler uygulananlardır. Özellikle mukozal kanamaya neden olan işlemlerden sonra asemptomatik bakteriürisi olan hastalar yüksek bakteriyemi ve sepsis riski altındadır. Bu nedenle özellikle mukozal kanama olasılığı olanlarda ürolojik işlemlerden önce idrar kültürü alınması, asemptomatik bakteriürisi olan hastalarda işlemden kısa süre önce antimikrobiyal tedavinin planlanması önerilir (Nicolle, vd. 2005).

8.7. Yineleyen İYE

Relaps: Tedaviyi takiben nüksetme böbrek tutulumuna, yapısal anomalilere (taş gibi) veya kronik bakteriyel prostatite bağlanabilir. Yapısal anomalilerin olmadığı durumlarda relapsın böbrek tutulumuna bağlı olma ihtimali nedeniyle daha uzun tedavi süresi gerekebilir. Kısa süreli veya yedi ila on günlük tedaviden sonra nüksetme yaşayan hastalar, iki haftalık bir tedavi rejimi için planlanmalıdır. Yapısal anomalisi olmayan ve iki haftalık tedaviden sonra nüksetme yaşayan hastalarda iki haftalık bir tedavi yönetimi daha uygulanmalıdır. Tekrar nüksetme meydana gelirse, dört ila altı haftalık bir tedavi planı düşünülmelidir. Erkeklerde başlangıçta kronik bakteriyel prostatit dışlanmalıdır. Yapısal anomalilerin varlığında taş ya da tıkanıklığın cerrahi tedavisi de planlanmalıdır. Şikayetleri devam eden ve ilerleyici böbrek hasarı riski yüksek olan bazı seçilmiş hastalar ve çocuklar, dört haftalık veya daha uzun bir tedavi rejimi gerektirebilir. Uzun süreli tedavilerde amoksisilin, sefalekssin, TMP-SMX, nitrofurantoin, siprofloksasin gibi ajanlar ilk hafta standart dozlarda, daha sonra yarım

dozlarda kullanılabilir. Supresyon tedavisinin kesilmesinden sonra nüksetme meydana gelirse, aynı veya farklı antibiyotikle daha uzun bir tedavi süreci planlanmalıdır. Tedavi sırasında hastalar aylık kültürlerle izlenmelidir. Supresyon tedavisi esnasında bakteriüri devam ederse antibiyotik direnci düşünülmeli ve tedavi değiştirilmelidir (Özsüt, vd. 2002).

Reenfeksiyon: Alt İYE semptomları sergileyen ve sık tekrarlayan enfeksiyon geçirmeyen (her 2-3 yılda bir ya da yılda 1-2 kez meydana gelen) hastalarda tedavi uygulanmalıdır ve hatta semptomatik vakalar için kendi kendine tedavi önerilebilir. Sık tekrarlayan enfeksiyon geçiren kadınlarda enfeksiyonun cinsel ilişki ile ilişkili olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. Cinsel ilişkiyle alakalı olduğu düşünülürse, cinsel ilişki sonrası işeme, reenfeksiyonun önlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca cinsel ilişki sonrası tek dozluk tedavi (80/400 mg TMP-SMX tablet, 100 mg nitrofurantoin ya da 100 mg siprofloksasin gibi) atakların önlenmesi açısından oldukça etkilidir. Cinsel ilişki dışı reenfeksiyon vakalarında, semptomatik enfeksiyonların sıklığını azaltmak için uzun süreli profilaksi planlanmalıdır. Profilaksiye başlamadan önce mevcut atağa uygun antibiyotik tedavisi verilmelidir. Sonuç olarak TMP-SMX veya nitrofurantoin düşük maliyetleri nedeniyle uzun süreli profilaksi için uygun seçeneklerdir. Profilaksi için 40/200 mg TMP-SMX tablet veya 50 mg nitrofurantoin yeterlidir. Profilaksi sırasında hasta aylık idrar kültürleriyle izlenmelidir. Bakteriüri devam ederse veya profilaksi sırasında nüks tespit edilirse ilaç değiştirilmelidir. Periyodik kültürlerde

bakteriüri tamamen kayboluncaya kadar profilaksiye devam edilmelidir (Özsüt, vd. 2002).

8.8. Gebelik ve İYE

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) gebelik sırasında sık karşılaşılan komplikasyonlardandır. Renal pelvis ve üreterlerin genişlemesi, böbrek boyutunun büyümesi, mesane pozisyonundaki değişiklikler, mesane düz kaslarının gevşemesi ve vezikoüreteral reflü gelişimi gibi fizyolojik değişiklikler gebelik sırasında İYE'ye duyarlılığı artırır. Ek olarak idrar pH'sındaki artış, glikozüri varlığı ve aminoasidüri bakteriyel çoğalma için elverişli bir ortam yaratır. Etken ajanlar gebe olmayan bireylerdekine benzer. Gebelikte asemptomatik bakteriüri prevalansının %4-10 arasında olduğu bildirilmektedir. Semptomatik İYE, asemptomatik bakteriürisi olan gebe kadınların %25-30'unda görülür. Asemptomatik enfeksiyondan semptomatik forma geçiş, gebe kadınlarda gebe olmayan kişilere göre 3-4 kat daha fazladır. Hamilelik sırasında piyelonefrit gelişimi, bebeklerde erken doğuma ve düşük doğuma yol açabilir. Gebeliğin 12-16. haftaları arasında yapılan idrar kültürüne göre asemptomatik bakteriüri veya semptomatik İYE tanısı alan gebelere tedavi uygulanmalıdır. Bu amaçla sülfonamidler, amoksisilin, sefalekssin, seftriakson, nitrofurantoin gibi nispeten toksik olmayan ajanların ortalama 7-10 gün süreyle kullanılması gebelik sırasında bakterilerin eradikasyonunu sağlar (Shortliffe ve McCue, 2002).

9. Üretra Enfeksiyonları

Normalde üretrada erkekte deri ve kadında deri ve vaginadan bulaşmış bir mikrop florası bulunmaktadır. Bu florada: *S. epidermidis*, alfa hemolitik streptokoklar, *Propionibacterium*'lar, enterokoklar, gram olumsuz enterobakteriler, mikobakteriler, mikoplazmalar, kadında *Candida albicans* (*C. albicans*), *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*) gibi mikroorganizmalar bulunur. Bu mikroorganizmalar her ne kadar fırsatçı olarak üretritler yapabilirlerse de ilk planda önem taşımazlar.

9.1. Üretritlerin Çeşitleri, Başlıca Etkenler ve Makroskopik Bulgular

9.1.1. Non Enfeksiyöz Üretritler

Kullanılan krem gibi bazı kimyasal maddelerin, kristalürisi olan insanlarda idrarla çıkan kristallerin ve üretraya sokulan yabancı cisimlerin mukozayı incitmelerine bağlı üretritler olup klinik olarak dizüri görülür. Floradakilerin dışında patojen mikroorganizmalar ve akıntı bulunmaz.

9.1.2. Spesifik ya da Gonokoksik Üretritler

Cinsel ilişki sonucunda *N.gonorrhoeae*'nin bulaşması ile oluşan üretritlerdir. Belirgin karakterleri; kuluçka döneminin kısa (2-7 gün) olması, çoğu kez kendiliğinden damlayacak kadar bol miktarda, krem renginde, irin görünümünde akıntının bulunmasıdır. Nadiren akıntı miktarı az olabilir. Klinik olarak idrar ederken yanma sık idrar duygusu gibi ıveğen üretrit belirtileri görülür.

9.1.3. Non Spesifik Üretritler

Non gonikoksik üretritler de denilen bu üretritlerde enfeksiyon yine cinsel ilişki ile bulaşır. Hastalık etkenleri çoğu kez *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *T. vaginalis*'den birisi veya ikisi bir arada olabilir. Kuluçka dönemi çoğu kez bir haftadan uzundur. İvegen üretrit belirtileri görülmekle beraber bu üretritlerde akıntı miktarı çok azdır. Çoğu kez hasta sabah idrardan önce gelen iki damla akıntıdan yakınır. Diğer zamanlarda ancak üretranın sağılması ya da kadınlarda vagina ön duvarından yapılan üretra masajı ile bir damla akıntı alınabilir. *Trichomonas vaginalis* üretritlerinde bu akıntı inci beyazı renginde ve daha yoğun, diğerlerinde renksiz ya da hafif pürülandır. Non-spesifik üretritleri nadiren stafilokoklar, gram olumsuz bakteriler ve *M.hominis* de oluşturabilir.

9.1.4. Post Gonokoksik Üretritler

Gonokoksik üretrit geçirmiş kimselerde bu hastalıkları geçirdikten sonra ortaya çıkan üretritlerdir. Çoğu kez cinsel ilişki ile *N. gonorrhoeae* ile birlikte *C. trachomatis*, *U. urealyticum* ve *T. vaginalis* etkenlerinden birisi ya da birden çoğu aynı zamanda bulaşmışlardır. *N. gonorrhoeae* üretrinin çoğu kez penicillin ile sağaltımından sonra bundan etkilenmeyen ve kuluçka dönemleri de uzun olan ikinci etkene bağlı üretritlerin ortaya çıkması şeklinde görülürler. Klinik olarak non gonokoksik üretritler bundan başka *N.gonorrhoeae*'nin hazırlamış olduğu zeminin üzerine *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. faecalis*, B ve D grubu streptokoklar *E. coli*, *Enterobacter*, *Mycoplasma hominis*

(*M. hominis*) gibi çoğu florada bulunan bakterilerin yerleşmeleri ile de oluşabilir.

9.2. Üretrit Etiyoloji

Klasik bakteriyel etken *N. gonorrhoeae*'dir. *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* (*Mycoplasma genitalium*), *Herpes simplex* (*H. simplex*) virüs, *Adenovirus*, *T. vaginalis* gibi diğer etkenlere bağlı üretral enfeksiyonlar nongonokoksik üretrit (NGÜ) başlığı altında toplanır. Gonokoklar erkeklerdeki üretrit olgularının yaklaşık %35'inden izole edilir. NGÜ etkenlerinin en sık görüleni *C. trachomatis*'tir; bu olguların yaklaşık yarısından sorumludur. İkinci sıklıktaki NGU etkeni *C.trachomatis* negatif olguların yaklaşık %80'inde gösterilen *U. urealyticum*'dur. Olguların önemli bir kısmında miks enfeksiyon söz konusudur. Septomatik gonokoksik üretritli heteroseksüel erkeklerin %20-30'unun aynı zamanda *C. trachomatis* ile enfekte olduğu gösterilmiştir (Ronald ve Harding, 1997). Nonenfeksiyöz üretritin başlıca nedenleri kronik üretra iritasyonu, idrarda yoğun kristal bulunması, cinsel partnerin kullandığı spermid gibi kimyasal ajanlar ve alkol kullanımındır. Bazen şüpheli bir cinsel ilişkiden sonra hastanın kendi kendini biraz da üretrayı zorlayarak üretral akıntı açısından muayene etmesi birkaç gün sonra seröz bir akıntıya neden olabilmektedir. Nadiren de üriner inkontines üretral akıntı ile karıştırılabilir (Özsüt, vd. 2002).

9.3. Epidemiyoloji

Gonokoksik ve çoğu nongonokoksik üretrit cinsel yolla bulaşan hastalıklardır. Diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda olduğu gibi

sık görülmekle birlikte çoğunlukla kayıt dışı kaldıklarından sağlıklı epidemiyolojik veriler elde edilememektedir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Muhtemelen cinsel aktivitedeki mevsimsel artışa paralel olarak yaz aylarında artış gösterir. Hastalık etkenlerinin dağılımı sosyoekonomik düzey, yaş ve cinsel davranışlarla ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerde ve gençlerde daha çok NGÜ görülür. Sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde gonore, oranı %80'lere ulaşacak kadar ön plandadır. Homoseksüel erkekler ve hayat kadınlarında da gonokoksik üretrit daha sıktır. Sünet olmakla üretrit arasındaki ilişki uzun süredir tartışma konusudur. Sünetin üretrit epidemiyolojisinin olumlu etkisinin bizzat kendisinden mi yoksa içinde bulunduğu kültürel yapının cinsel davranışlar üzerindeki etkisinden mi kaynaklandığı bilgisi net değildir (Özsüt, vd. 2002).

9.4. Patogenez ve Patoloji

Etkenler büyük ölçüde cinsel yolla bulaşan patojenlerdir ve bu patojenler için tek doğal konak insandır. Gonokokların mukozaya yerleşerek konak savunma mekanizmalarını aşmaları kompleks mekanizmalara bağlıdır. Adezyonda en az iki dış membran proteini (pilin ve Opa) rol oynar. Katalaz ve IgA proteaz üretimleri ve çeşitli mekanizmalarla antikor bağımlı bakteriyolizden kurtulabilmeleri de konak savunma mekanizmalarından korunabilmelerini sağlar. Klamidyal enfeksiyonun patogenezini hakkındaki bilgiler daha kısıtlıdır. Reiter sendromu ve kronik enfeksiyon sonucu skar gelişim gibi komplikasyonlardan klamidyal 60 kDa'luk ısı şok proteini ile insan ısı

şok proteinleri benzerliğinin rolü olduğu düşünülmektedir (Stamm ve Stapleton, 2004).

9.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Semptomlar gonokoksik üretritte %80-90 oranında temastan sonraki iki hafta içinde başlar. Nongonokoksik üretritte ise inkübasyon süresi genellikle daha uzundur (2-35 gün). İnkübasyon süresi, gonokoksik üretlitli olguların yaklaşık %75'inde, NGÜ'li olguların %50'sinde dört günden kısa olduğundan ayırıcı tanıda fazla yardımcı değildir. Gonorede başlangıç anidir; hastalar genellikle semptomların günler içinde gelişir. Zaman içinde artıp azalabilir veya geçici olarak kaybolabilir; bu özellikleri de hastanın sağlık kurumuna başvurusunu geciktirmektedir (Özsüt, vd. 2002; Stamm ve Stapleton, 2004).

Dizüri ve üretral akıntı üretritin başlıca bulgularıdır. Akıntı gonokoksik üretritte yaklaşık %75 oranında pürülan iken NGÜ'de sıklıkla mukopürülan veya serözdür. Dizüri her iki grupta yaklaşık %80 oranında görülür. Gonorede akıntı ve dizürinin birlikteliği, NGÜ'de bunların sadece birinin bulunması daha yaygın görülen bir durumdur. Fizik muayenede üretral meatusta hiperemi ve spontan akıntı bulunabilir. Miksiyon bu bulguları hafifletebileceğinden hastaların son miksiyondan en az iki saat sonra muayene edilmeleri önerilir. Üretritli hastalarda diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) da sık görüldüğünden genital bölge dikkatlice incelenmeli; cilt lezyonları, testis, epididimis ve spermatik kordlarda duyarlılık veya herhangi bir kitle gözden kaçırılmamalıdır. Enfeksiyöz üretrit semptonları çoğu olguda 1-6 ay içinde kendiliğinden geriler. Bu asemptomatik olguların

ne kadarının enfekte kaldığı ve enfeksiyon potansiyelleri bilinmemektedir. Üretrit ile ilgili yakınmaları bulunmayan bazı hastalarda üretrit bulguları bulunabilmektedir. Asemptomatik üretral gonokokal enfeksiyon iyi tanımlanmıştır. Gonokokal dissemine veya pelvik enflamatuvar hastalıklı kadınların cinsel eşlerinin %40'ı enfekte olabilmekte, bunların da %60'ı asemptomatik kalabilmektedir. Son zamanlarda enfekte olmuş erkeklerin %2-3'ünde uzun süreli taşıyıcılık gelişmektedir. Ancak taşıyıcılığın gerçek prevalansını bilmek mümkün değildir ve erkeklerin taşıyıcılık açısından taranması da yüksek riskli popülasyon hariç önerilmemektedir. CYBH açısından riskli ve asemptomatik erkeklerin yarıya yakınından *U. urealyticum* izole edilmektedir. Bu yüksek asemptomatik enfeksiyon oranı mikroorganizmanın üretrit etyolojisindeki rolünün sorgulanmasına da neden olmaktadır (Özsüt, vd. 2002).

Postgonokokal Üretrit: Gonokokal üretrit tedavisi gören bazı hastalarda tedavinin 4-7. günlerinde ikinci bir üretrit atağı gelişirken bazılarında semptomlar hafif iyileşmeye rağmen devam edebilir. Bu duruma postgonokokal üretrit denir. Bunun nedeni, genellikle cinsel aktiviteyle ilişkilendirilen gonokokal olmayan üretrit (NGÜ) patojenlerinin gözden kaçırılması, sadece tanısı daha kolay olan gonokok enfeksiyonununun tedavi edilmiş olmasıdır (Özsüt, vd. 2002).

9.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Belirti ve bulgular büyük ölçüde örtüştüğünden klinik olarak gonokoksik üretrit-NGU ayırıcı tanısı mümkün değildir. Tanı üretral akıntının incelenmesine dayanır. Spontan akıntı yoksa hafifçe basınç

uygulanarak yapılacak üretral masajla materyal elde edilebilir. Yine de materyal alınamamışsa küçük platin bir öze ile üretraya 2 cm girilerek sürüntü alınabilir. Mikroskopik incelemede her bir immersiyon alanında en az beş lökositin görülmesi akut semptomatik üretritle yaklaşık %75 oranında örtüşür. Lökosit sayısı arttıkça mikroorganizma gösterilme oranı da artmaktadır. Daha az sayıda lökosit görülmesi üretral enfeksiyonu ekarte ettirmez. Semptomatik veya az miktarda akıntısı olan hastalarda az sayıda da olsa lökosit görülmesi enfeksiyon lehine değerlendirilmeli, ayrıca miksiyondan hemen sonra alınan örnekteki lökosit sayısının azalacağı akılda tutulmalıdır. Alınan 10'ar ml.'lik ilk ve orta akım idrar örneklerinin birlikte incelenmesinde ilk örnekte ikinci örneğe göre daha yoğun lökosit görülmesi üretranın lehinedir. İki örnekteki lökosit sayısının benzer olması sistit veya üst üriner enfeksiyonu düşündürmelidir (Özsüt, vd. 2002; Stamm ve Stapleton, 2004).

Distal üretra deri veya introital flora ile kolonize olduğundan Gram boyalı preparatta çeşitli gram pozitif veya negatif bakterilerin görülmesinin tanı değeri yoktur. Ancak gonokokların görünümü tipiktir. Gram negatif diplokoklar şeklinde, lökositler arasında dağılmış olarak bulunma eğiliminde olmayıp, birkaç lökosit içinde yoğun bir şekilde görülürler. Bu tipik görüntü semptomatik ve kültürde gonokok üretilmiş hastaların %95'inde bulunur. Bol lökosit görülüp gram negatif diplokok görülmemesi NGÜ lehine yorumlanmalıdır. Diğer yandan gram negatif diplokok görülmesinin de birliktelikleri nadir olmadığından, NGÜ'ü ekarte ettirmeyeceği akılda tutulmalıdır. Preparatta az sayıda kandida sağlıklı kişilerde de görülebilir; kandida

üretitri şeklinde yorumlanmamalıdır. Lam lamel arası taze preparat sabah ilk idrardan önce hazırlanırsa kadınlarda trikomonazlar bazen görülebilir. Erkeklerde trikomoniyaz tanısı daha zordur, ancak modifiye Diamond vb. gibi özel besiyerlerine ekim yapılırsa mümkündür. *C. trachomatis* 'in kültürde üretilmesi pratik bir yöntem değildir. Bu nedenle ELISA, DNA problemleri, direkt immüno floresans ve PCR testleri gibi kültür bazlı olmayan tanı yöntemleri geliştirilmiştir. Nükleik asit amplifikasyon testleri kültür yöntemlerinden çok daha duyarlı ve özgüllüğü de yüksek olduğundan günümüzde *C. trachomatis* enfeksiyonu tanısında tercih edilen yöntemdir. Diğer testlerin duyarlılığı düşüktür. *N. gonorrhoeae*'nin gösterilmesi için de kültür dışı tanı yöntemleri geliştirilmiştir. Ancak bu yöntemlerin pratik bir yöntem olan kültüre üstünlüğü yoktur. *U. urealyticum*'un kültürde üretilmesi mümkün ancak sağlıklı kişilerdeki yüksek kolonizasyon prevalansı nedeniyle tanı açısından anlamsızdır (Özsüt, vd. 2002).

9.7. Prognoz

Tedavi edildiğinde üretitte iyileşme sekelsizdir. Tedavi edilemeyen olgularda epididimit, prostatit, nadiren de üretral darlık gelişebilir.

9.8. Tedavi

Üretrit tedavisi gonokoklar ve NGÜ etkenlerini kapsamalıdır. Kaynakları kısıtlı ülkelerde etkene yönelik çalışmalar tedaviye cevap vermeyen hastalara saklanıp kombine ampirik tedavi uygulanabilir. Cinsel eşlerin eş zamanlı tedavisi esastır. Gonokoksik üretit tedavisinde ilk seçenek etkenin büyük oranda sentezlediği beta

laktamazlara dirençli seftriakson (250 mg i.m. tek doz)'dur. Alternatif ajanlar oral tek dozlar halinde sefiksim 400 mg ve ofloksasin 400 mg'dır. NGÜ etkenlerine etkili antimikrobikler ise doksisisiklin (2x100 mg/gün, 7 gün) ya da azitromisin (1 gr tek doz)'dir. Gebelerde azitromisin tercih edilmelidir. Tedavi başarısızlığında neden olarak florokinolon dirençli *N. gonorrhoeae*, doksisisiklin dirençli ureaplasma ve trikomoniyaz düşünölmelidir. Tekrarlayan üretrit ataklarında erkekler yeni bir bulaş açısından dikkatlice sorgulanmalı, muhtemelse aynı tedavi tekrarlanmalıdır. Tekrarlayan bulaş şüphesi olmayanlarda prostatit veya bir üriner yapısal anomali araştırılmalıdır (Özsüt, vd. 2002; Stamm ve Stapleton, 2004); Ronald ve Harding, 1997).

9.9.Korunma

Diğer CYBH'dan korunma yöntemleri üretritler için de geçerlidir. Tek bir vajinal ilişki ile gonokokun bulaşma riski yaklaşık %60'tır. Ancak enfeksiyon sıklıkla semptomatik olduğundan hasta tedavi edilmekte ve bulaşıcılık kısa sürmektedir. Asemptomatik enfeksiyon oranı yüksek olan NGÜ'de ise bulaş oranı daha düşük (yaklaşık %35), bulaşıcılık süresi uzundur. Korunmada cinsel eşlerin eş zamanlı tedavisinin yanı sıra cinsel eş sayısının azaltılması ve kondom kullanımı önemlidir (Stamm ve Stapleton, 2004).

10. Prostatit

Prostat enfeksiyonları cinsel ilişki yolundan çok üriner sistem enfeksiyonları ya da komşu organlardan (rektum) lenf ve kan yoluyla gelen mikroorganizmalar tarafından oluşturulur. Klinik yönden ivergen ve süreğen olmak üzere iki çeşit prostatit oluşabilmekte ayrıca

nonenfeksiyöz prostatit ya da prostatodini'ler görülebilmektedir. İvegen prostatitlerde çoğunlukla prostatta yangı, ödem ve hiperemi vardır. Perine arkası ağrısı, sistite benzer yakınmalar, idrar rentansiyonu görülebilir. En çok sorumlu etkenler enterobakteriler, enterokoklar, *S. aureus*, diğer olumlu koklar, bazen *Pseudomonas*'dır. Süregen prostatitlerde en çok rol alan etkenler *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *S. faecalis* *S. saprophyticus* gibi çeşitli bakterilerdir. Hastalık çoğu kez asemptomatik seyreder. Bazen hafif perine ağrısı, dizüri bulunsa da ateş olmaz. Rektal tuşe ile prostat normal ya da hafif büyümüş olarak bulunur (Bilgehan, 2009).

10.1. Etiyoloji

Akut veya kronik bakteriyel prostatitli hastalardan en yaygın izole edilen etken *E. coli*'dir. *Klebsiella* ve diğer enterik bakteriler, *pseudomonaslar* ve enterokoklar da etken olabilen diğer ajanlardır. Kronik prostatitli olgularda *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, genital mikoplazmalar, korineform bakteriler ve genital virüsler de etken olarak rapor edilmiştir (Nickel ve Moon, 2005). (25) Kronik pelvik ağrı sendromu/kronik prostatit' de etken bilinmemektedir.

Ancak enflamatuvar formda prostat sıvında moleküler yöntemlerle bakteriyel DNA bulunabilmesi en azından bazı olguların enfeksiyöz kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Prostaglandinlerde artış, otoimmünite, psikolojik anormallikler, nöromüsküler (mesane boynu veya ürogenital diaframda) disfonksiyon, çevresel ajanlara karşı alerji gibi faktörlerin tümü etiyojik faktör olarak düşünülmüştür. Ancak bunların doğruluğunu destekleyen veri azdır. Asemptomatik

enflamatuvar prostatit sendromu başka nedenlerle araştırılan hastalarda tesadüfen bulunan semptomsuz histopatolojik prostatittir. Granülmotöz prostatit de nadir görülen bir prostatit formudur; *M.tuberculosis*, nontüberküloz mikrobakteriler, mesane karsinomi tedavisinde uygulanan Calmette Guerin basili, blastomikozis, koksidiyoidomikozis ve kriptokokkozis gibi derin mantar enfeksiyonları ve enfeksiyon dışı faktörler etken olabilir (Krieger, 2005).

10.2.Epidemiyoloji

Erkeklerin yaklaşık yarısının yaşamlarının herhangi bir döneminde prostatit semptomları yaşadığı tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalarda erkekler arasında prostatit prevalansı %2-16 olarak bulunmuştur. (Krieger, 2005).

10.3. Patogenez ve Patoloji

Prostatit sendromlarının patogenezini aydınlatılabildiği değildir. Mikroorganizmaların prostat bezine asendan yolla ulaşmaları muhtemeldir. Mikroorganizmaların mesane, kan, lenfatik sistem, hatta intestinal kaynaklı olabilecekleri de düşünülmektedir. Cinsel aktivite, sünnet, miksiyon bozuklukları (striktür, benign prostat hipertrofisi veya mesane boynu hipertrofisine bağlı) ve üretral manüplasyonların prostatit gelişimi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş, intraprostatit reflünün patogenezde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Akut bakteriyel prostatitte parçalı lökosit infiltrasyonu ve mikroapseler gözlenebilirken kronik inflamasyonda lenfosit infiltrasyonu belirgindir (Nickel ve Moon, 2005).

10.4. Klinik Belirti ve Bulgular

Akut bakteriyel prostatitli hastalar sık idrar çıkma, dizüri gibi alt üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili semptomlardan yakınır. Akut ödemin neden olduğu alt üriner sistem obstrüksiyonu da gelişebilir. Sistemik toksisite semptomları sıktır. Fizik muayenede hastalarda yüksek ateş ve suprapubik duyarlılık saptanır. Rektal muayenede prostat aşırı hassas ve gergin olarak palpe edilir. Spontan olarak veya etkin bir rektal muayene sonrasında bakteriyemi gelişebilir. Prostat masajı kontrendikedir. Kronik bakteriyel prostatit, erkeklerin alt üriner sisteminde bakteriyel persistansın (>3 ay) en önemli nedenidir. Karakteristik olarak hastalar aynı mikroorganizma ile rekküren bakteriyel üriner sistem enfeksiyonu geçirirler. Bakteriüri epizodları arasında hastalar asemptomatiktir. Rektal muayene ve endoskopik değerlendirmede prostat bezi genellikle normal bulunur. Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunda hastalar perineal ve pelvik semptomlardan yakınır.

Perineal, suprapubik, intrapubik, skrotal veya inguinal lokalizasyonda müphem bir ağrı veya rahatsızlık duyulabilir. Rahatsızlık sürekli veya spazmodik olarak tanımlanabilir ve ejakülasyon ile artabilir. Sık idrara çıkma, dizüri, erektil disfonksiyon ve ejakülasyon problemleri rastlanabilecek diğer şikayetlerdir. Sistemik semptom ve bulgu genellikle yoktur. Prostatın muayenesinde belirgin bir özellik yoktur. Granüloamatöz prostatit sert veya nodüler prostatta ayırıcı tanıda önemlidir. Bu olgularda rektal muayene bulguları prostat karsinomu şüphesini uyandırır. Tanı için genellikle biyopsi gerekir ve

spesifik etiyolojik ajanın saptanmasında uygun kültürlerin kullanımı önemlidir (Krieger, 2005).

10.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Prostatitli olguların tanı ve sınıflaması ilk ve orta akım idrar, masajla alınan prostat sıvısı ve masaj sonrası alınan idrar örneklerinin incelenmesi ile yapılır. Klinik pratikte bakteriyel prostatit sık rastlanan bir tanı olsa da gerek akut gerekse kronik olsun, prostatın iyi tanımlanmış bakteriyel enfeksiyonu nadirdir. Akut bakteriyel prostatit bu sendromlar içinde tanısı en sorunsuz olanıdır. Öykü ve rektal muayeneyi de içeren fiziki muayene genellikle yeterlidir. Mikrobiyolojik inceleme için orta akım idrar kültürü ve piyürinin gösterilmesi yeterlidir. Sıvı elde etmek üzere prostat masajı yapılması gereksiz hatta tehlikelidir. Kronik bakteriyel prostatitte masajla elde edilen prostat sıvısı veya masaj sonrasında idrar örneğinde üreyen bakteri koloni sayısı ilk veya orta akım idrar örneklerinden izole edilen bakteri koloni sayısından en az 10 kat fazladır. Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunda bakteriüri veya prostat sekresyonlarında enfeksiyona ait herhangi bir bulgu bulunmamaktadır (Nickel ve Moon, 2005).

10.6. Prognoz

Akut bakteriyel prostatit tedaviye iyi cevap verir. Yetersiz tedavi edilen olgularda gelişebilecek komplikasyonlar prostat absesi, prostat infarktüsü, kronik bakteriyel prostatit ve granüloamatöz prostatittir. Kronik bakteriyel prostatit tekrarlayan üriner enfeksiyonların en önemli nedenlerdendir (Krieger, 2005).

10.7. Tedavi

Akut bakteriyel prostatitte antimikrobiyal tedaviye kan ve idrar kültürü alındıktan sonra derhal başlanır. Başlangıçta yüksek doz bakterisidal etkili ajanlar parenteral yolla uygulanmalıdır. Geniş spektrumlu penisilin türevleri, üçüncü kuşak bir sefalosporin ± aminoglikozid veya bir kinolon bu amaçla kullanılabilir. Ateş ve diğer enfeksiyon bulguları gerileyince oral tedaviye başlanabilir. Tedaviye en az dört hafta boyunca devam edilmelidir. Daha hafif olgularda oral kinolon iki hafta verilebilir. Ek olarak rezidüel idrar varlığı kontrol edilmelidir. Rezidüel idrar <100ml ise oral alfa reseptör blokörü tedaviye eklenir; >100ml ise suprapubik kateter yerleştirilmesi gerekebilir. Genel önlemler olarak hidrasyonun sağlanması, analjezik kullanımı ve yatak istirahati yararlıdır. Apse gelişiminde antibiyotik tedavisine ek olarak drenaj da yapılmalıdır. Kronik bakteriyel prostatitli hastalardan izole edilen patojenler, semptomatik bakteriürinin çoklu atakları sonrası ve uzun süreli antibiyotik kullanımı sonrası bile genellikle antibiyotiklere duyarlı suşlardır. Ancak bazı *E. coli* suşlarının birden fazla virülans faktörlü olabilir.

Prostat parankimine birçok ilacın iyi penetre olamaması, enfeksiyon durumunda prostat sıvısının pH'sında değişiklikler, bakteri persistansı için odak olabilen enfekte taş varlığı gibi birçok veri antibiyotik tedavisinin yetersiz olabileceğini gösterse de bugün önerilen tedavi başlangıç tanısından sonra 4-6 hafta süreyle bir oral florokinolon kullanımınıdır. Kronik bakteriyel prostatik tekrarlayabilir ve bu tekrarlayan epizodlar sürekli düşük doz supresif tedavi ile (penisilin, nitrofurantoin, nalidiksik asid, trimetoprim-sulfametoksazol, yeni kinolonlar gibi)

veya semptomlar tekrarladığında yapılacak intermittant tedavi ile önlenebilir. Bakteriüri epizodları arasında hastalar genellikle asemptomatik olduğundan supresif tedavinin hedefi prostatta bakteri varlığına rağmen semptomatik epizodları önlemektir. Enfekte prostat dokusunun çıkarılması ve intraprostatik enjeksiyon önerilmektedir. Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromlu semptomatik hastalarda önerilen tedaviler yeterli olmamaktadır. Günümüzdeki tedavi seçenekleri ampirik antimikrobiyal, alfa blokör veya anti-enflamatuvar kullanımıdır. Ampirik antibiyotik tedavisinde oral florokinolon 2-4 hafta süreyle verilir. Hasta tekrar değerlendirilir ve antibiyotik tedavi 4-6 haftaya tamamlanır. Asemptomatik hastalarda antimikrobiyal tedavi önerilmemektedir; anti-enflamatuvar ajanlar kullanılabilir (Wagenlehner, vd. 2005).

10.8. Korunma

Prostatitin oluşma mekanizmaları iyi bilinmediğinden etkinliği bilinen bir korunma yöntemi de söz konusu değildir.

11. Epididimit

Genç erkeklerde görülen epididimitler daha çok cinsel ilişki ile bulaşma sonucu oluşurlar. En çok görülen etken *C. trachomatis* ve sonra *N. gonorrhoeae*'dir. Genellikle 35 yaşın üstündeki erkeklerde görülen epididimitler cinsel ilişki dışındaki patojeneze bağlı oluşurlar. Çoğunlukla koliform bakteriler, *Pseudomonas*'lar, daha az sıklıkta gram olumlu koklar etken olarak yer alırlar. Üriner sistem enfeksiyonları ya da üretral kateterizasyonlardan bazen hatalarca sonra ortaya çıkarlar. Prostatitlerden sonra da oluşabilirler. Epididimitlerin

önemli bir kısmında hastalığı oluşturan etkenlere de bağlı olmak üzere pürülan, seropürülan ya da seröz nitelikte az miktarda üretral akıntı görülür. Etyolojik tanı, varsa bu üretral salgının incelenmesi ile konur. Aksi halde epididim ponksiyonu ile alınan aspiratlar incelenir. Yaygın tüberkülozda prostat ve seminal keseler yakalandıktan sonra epididimin de tüberkülozu ortaya çıkabilir. Bu olgularda seminal kordonlarda boncuk dizisi gibi şişlikler görülür (Bilgehan, 2009).

11.1. Nonspesifik Bakteriyel Epididimit

Otuz beş yaş üstü erkeklerde görülen epididimitin etkenleri başta *E.coli* olmak üzere üropatojenlerdir. *P. aeruginosa* ile streptokok türleri ve *S. epidermidis* de etken olabilir (Clinical Effectiveness Group, 2001). Üriner sistem anormallikleri, özellikle distal üriner obstruksiyon ve üriner sistem girişimleri epididimit gelişimini kolaylaştırır. Üriner kateterizasyon veya enstrümantasyonu takiben gelişen epididimite gram negatif enterik basiller etkindir. Prepubertal erkeklerde epididimit nadirdir ve çoğunlukla altta yatan bir üriner sistem malformasyonu zemininde gelişir; etken *E.coli* veya diğer koliform bakterilerdir. Akut veya kronik bakteriyel prostatit de epididimiti gelişimine zemin hazırlar. Transüretral sondalı hastalarda bakteriyel epididimit varlığı, bakteriyemi gelişiminde önemli bir kaynak oluşturur. Bakteriyel epididimitin başlıca komplikasyonları testis infarktüsü, skrotal akıntı ve infertilitedir. Nonspesifik bakteriyel epididimit tedavisinde kinolonlar (siprofloksosin 2x500 mg/gün, 10-14 gün) ilk seçenek; ko-trimoksazol ve seftriakson alternatif ilaçlardır. Semptomatik tedavide yatak istirahati, skrotal elevasyon, lokal buz uygulaması ve analjezikler yer

alır. Tüberküloz epididimit nadir ve zor tanı konulan enfeksiyonlardan biridir. Skrotal şişlik ve ağrı en sık görülen semptomlardır. Genellikle böbrek tutulumu ile birlikte, nadiren de tek başına görülür. Skrotal tespih tanesi gibi sıralı sert şişlikler ve skrotal fistül tüberküloz epididimiti düşündürmelidir (Koyama, vd. 1988). Endemik bölgelerde blastomikoz, bruselloz ve filaryoz epididimit etkeni olabilir. İmmünitesi baskılanmış konakta nokardiya ve kriptokok; diyabetiklerde de Candida türleri akla gelmesi gereken etkenlerdir (Hagley, 2003).

11.2. Cinsel Temasla Bulaşan Epididimit

Puberteden 35 yaşa kadar olan erkeklerde en sık görülen tiptir. Olguların çoğunda etkenler *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae*'dir. Klamidyal epididimite üretral akıntı sık değildir. Olsa bile seröz karakterdedir. Seksüel temas sonrası klamidyaya epididimiti için geçen süre ortalama 10 (1-45) gündür. Gonokoksik epididimit olgularının yarısında pürülan akıntı görülür. Cinsel temasla geçen epididimit olgularında nonspesifik bakteriyel epididimite olduğu gibi altta yatan ürolojik bir sorun yoktur. Tedavide her iki etkeni de içerecek şekilde genellikle seftriakson (250 mg im tek doz) + doksisisiklin (100 mg, günde 2 kez 10 gün) şeklinde bir kombinasyon yapılır. Tedavinin 3. gününde iyileşmenin başlaması beklenir. Şişliğin yedi günden uzun sürmesi durumunda testis tümörü ve tüberküloz epididimit araştırılmalıdır. Semptomatik tedavi mutlaka uygulanmalıdır. Cinsel yolla bulaşan epididimit tanısı konulan hastaların cinsel partnerleri de tedavi

edilmelidir. Komplikasyon düşünölen hastalarda renkli akım doppler ultrasonografi gereklidir.

12. Orşit

Orşitlerin çoğunluğunu kan yolundan gelen hastalık etkenleri oluşturur. En sık görölen orşit kabakulak enfeksiyonu esnasında bu virüs tarafından oluşturulan orşittir. Bunun dışında epididimitlerden sonra, etkenlerin testislere de geçmesi ile orşitler oluşabilir. Çoğunlukla *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus*'lar etken olarak yer alır.

12.1. Viral Orşit

Viral enfeksiyonlar orşitlerin büyük bir kısmını oluşturur. En yaygın etken kabakulak virusüdür. Kabakulak, puberte sonrası olguların %40'ında etken iken puberte öncesi dönemde nadiren orşite neden olur. Bu nedenle genç erkeklerin kabakulağa karşı bağışık olmaları gereklidir. Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR) aşılmasının rutin uygulanmasından sonra orşit prevalansı hızla azalmıştır (Philip, vd., 2006).

Kabakulak orşiti, parotit başlangıcından genellikle 4-8 gün sonra başlar. Ancak bu süre altı haftaya kadar uzayabilir. Kabakulak enfeksiyonu, olguların %30-40'ında subklinik olarak seyreder ve parotis tutulumu olmadan orşit gelişebilir (Nickel ve Plumb,1986). Olguların büyük bir kısmı tek taraflıdır. Diğer testis %30 olguda tutulur. Klinik tablo lokal ağrı ve şişlikten sistemik enfeksiyon bulgularına kadar değişen seyir gösterebilir.

Testiküler dokuda interstisyel ödem, lenfositik infiltrasyon, seminifer tübülde hiyalinizasyon ve germinal epitelyumde atrofi, sonuçta testiste atrofi ve fibrozis gelişebilir. Sterilite gelişimi bilateral olgularda eskiden %25 oranında bildirilirken günümüzde oldukça nadirdir. Tedavi nonspesifiktir. Antienflamatuvar ajanlar ve elevasyon uygulanır. MMR aşısı enfeksiyondan korunmada önemlidir. Kabakulak virüsü dışında Coxsackie B virüsü de orşite neden olabilir (Krieger, 2005).

12.2. Bakteriyel Orşit

Bakteriyel orşit tek başına nadirdir; genellikle epididimdeki enfeksiyon odağından direkt yayılımla gelişen epididimo-orşit şeklinde görülür. En sık rastlanan etkenler *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, stafilokok ve streptokoklardır. Bazen brusellozda olduğu gibi sistemik bir enfeksiyonun yayılımıyla da orşit gelişebilir. Klinik tablo yüksek ateş, testiküler duyarlılık, ağrı ve şişlikten oluşur. Ağrı çoğunlukla inguinal kanala yayılır ve bulantı-kusma eşlik edebilir. Fiziki muayenede genellikle akut hidrosel saptanır. Skrotum ödemli ve eritemlidir. Testis infarktüsü, apse ve skrotal piyosel gelişebilecek komplikasyonlardır. Bu durumlarda cerrahi tedavi gereklidir. Antibiyotik tedavisi kültür sonucuna dayanmalıdır (Philip, vd., 2006).

13. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Mikrobiyolojik İncelenmesi

Üriner sistem enfeksiyonlarının tanısı için laboratuvar incelemeleri ideal olarak mikroskopi ve kantitatif kültürü içerir. Bazı durumlarda kimyasal yöntemler de incelemeleri destekler. ÜSE'lerde

belli başlı üç tanı sistemi şöyle sıralanabilir: (i) kültür, (ii) kültür-harici yarı otomatik sistemler (örn., partikül sayımı, kolorimetrik filtrasyon, fotometri, biyoluminesans...) ve (iii) kimyasal testler (örn., lökosit esteraz, nitrit, protein ve kan tespiti). Hastanın klinik değerlendirmesi laboratuvar sonuçlarının yorumlanmasına yardımcı olur. Birkaç özel durum dışında, kültür sonuçlarının yorumu, klinik görünümüne, piyüri (enfeksiyon göstergesi olarak) varlığı veya yokluğuna ve skuamöz epitel hücreleri (kontaminasyon göstergesi olarak) durumuna bakılarak yapılır. Kimyasal testler kullanılıyorsa ve negatif bulunduğunda bu sonuca dayanılarak kültür istenmiyorsa, testi uygulayan laboratuvarın yeterli iç kalite kontrolü yapıp yapmadığı önem kazanır.

13.1. Mikroskopi ve Diğer Direkt İncelemeler

13.1.1. Gram Boyama

Santrifüj edilmemiş idrardan bir lama 10 µL konulur ve yayılmadan kurutulur. Ardından Gram boyama yöntemi uygulanır. ×100 objektifle (×1000 büyütmede) 20 saha gezilir. Her sahada en az bir lökosit piyüri karşılığıdır. Taranan her sahada en az bir bakteri görülmesi de anlamlı bakteriüri (>10⁵ cfu/mL) olarak tanımlanır. Gram boyama, piyüri varlığının yanı sıra olası etken mikroorganizmanın daha erken sürede belirlenmesini sağladığından dolayı ve özellikle sepsis vb. kritik durumdaki hastalarda önem taşımaktadır. Ayrıca klinisyenin istekte bulunduğu durumlarda Gram boyama yapılması uygundur (Baysallar, vd. 2020).

13.1.2.Piyüri Saptanması

İdrar kültürlerini değerlendirirken kolonizasyon, kontaminasyon ya da gerçek bir enfeksiyöz ajanın mevcut olup olmadığını yorumlamak için piyüriyi anlamak önemlidir. Piyüri varlığını belirlemek için aşağıdaki yöntemlerden biri kullanılır (Tablo 4). Ancak küçük çocuklarda, yaşlılarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde lökosit yanıtı olmayabileceği gibi ÜSE ile ilişkili olmayan durumlarda da piyüri oluşabileceği unutulmamalıdır (Baysallar, vd. 2020).

Tablo 4. Piyüri saptanmasında kullanılan yöntemler ve değerlendirilmeleri (Baysallar, vd. 2020).

Yöntem	Anlamlı Piyüri İçin Değerler
Kamerada Lökosit Sayımı	-Santrifüj edilmemiş idrarda ≥ 10 lökosit/mm ³ (μ L) tespit edilmesi piyüriyi gösterir. -Özellikle yenidoğanlarda duyarlılığı yüksek olduğundan dolayı önerilmektedir.
Direkt Mikroskopi	-Santrifüj edilmemiş idrarın lam-lamel arasında incelenmesinde 40x objektifle her sahada ≥ 3 lökosit saptanması piyüriyi gösterir. -Duyarlılığı düşük bir yöntemdir.
Gram Boyama	-Santrifüj edilmemiş idrarın 10 μ L'si lam üzerinde yayılmadan kurutulur ve boyanır; -100x objektifle her alanda en az bir lökosit görülmesi piyüri olarak değerlendirilir.
Lökosit Esteraz Testi	-Lökositler tarafından salgılanan lökosit esterazların belirlenmesinde kullanılan bu test, dipstik yöntemi ile yapılır.
Nitrit Testi	- <i>Enterobacteriaceae</i> grubu bakteriler tarafından nitratın nitrite dönüştürülmesi esasına dayanır. -Sabah idrarı ya da mesanede en az 2 saat beklemiş idrarda uygulanır. -Negatif sonucun saptanması ÜSE gelişmediği anlamına gelmez.

13.2.Kültür İşlemleri

13.2.1.Rutin Kültür

Rutin İdrar Kültürleri Mikrobiyoloji laboratuvarlarının en yaygın işlerinden biridir. Normalde steril bir vücut sıvısı olmakla birlikte idrar, alınma esnasında ürogenital bölge florası ile kontamine olabileceğinden izole edilen mikroorganizmanın klinik olarak anlamlı bir yoğunluğa sahip olup olmadığının değerlendirilebilmesi önemlidir. Bu nedenle idrar örnekleri kültür vasatlarına kalibre özelerle ekilir. İdrar kültürlerini yaparken kullanılan kalibre özelerin özellikleri aşağıda verilmiştir:

- 1 mikrolitrelik (0.001 mL) öze için iç çap 1.45 ± 0.06 mm;
- 10 mikrolitrelik (0.01 mL) öze için iç çap 4 mm olmalıdır.

Kültür ekimlerini yapmak için, önce santrifüj edilmemiş idrar hafifçe çalkalanır; ardından aseptik teknikle 0.001 veya 0.01 mL kalibre öze idrara dik batırılıp çıkarılarak örnek alınır. Koyun kanlı agara (KKA) kantitatif, MAC, EMB, CLED4 veya bir kromojenik agara kantitatif ya da azaltma yöntemi ile ekim yapılır (Şekil 1 ve Şekil 2). İnvaziv işlem ile alınmış örnekler (SPA, sistoskopi, nefrostomi, pediatrik sonda...) ve tekrarlayan “steril piyüri”li bakteriürisiz persistan semptomatik hasta örnekleri 0.01 mL, diğer örnekler 0.001 mL veya 0.01 mL olarak ekilebilir. Bir diğer ifade ile rutin kültürün düşük bakteri seviyelerini saptamak için yeterince hassas olmadığı varsayıldığı durumlarda yüksek inokulum miktarı (0.01 mL) tercih edilmelidir.

Özellikle fungal kültür istemi var ise uygun besiyerine 10 µL olarak ekim yapılmalı, inkübasyon süresi 48-72 saate ve endemik bölgelerden gelen kişilere ait örnekler için ise üç haftaya kadar uzatılmalıdır. Anaerobik kültürler yalnızca özel olarak istendiğinde enjektör ile alınan (anaerobik şartları sağlayan) SPA mesane örnekleri için veya direkt yaymada anaeroplara düşündüren bakteriler görülmüşken rutin kültürlerde üreme olmadığında gerçekleştirilir.

SPA örneği iğnesi bulunan bir enjektör içinde laboratuvara gönderilmişse, laboratuvar personelinin yaralanma riski nedeniyle önemlidir; bu tür örnekler işlenirken kişisel koruyucu önlemlere ve iyi uygulamalara maksimum özen gösterilmelidir (Baysallar, vd. 2020).

13.2.2.Prostatit Tanısı

Prostatit şüphesinde örneklerin aynı anda alınması ve laboratuvara en kısa sürede iletilerek hemen işlenmesi kuraldır. Bir vakadan alınan ve prostat sekresyonlarını da içeren 2-4 kap farklı örnek öngörülen etken mikroorganizmaya (aerobik bakteriler, mantarlar, mikobakteriler...) uygun tekniklerle (kalitatif ve/veya azaltma) kültür vasatlarına inoküle edilirler. Gram boyama, hücre sayımı ve *T. vaginalis* enfeksiyonu şüphesinde direkt mikroskopi de uygulanır (Baysallar, vd. 2020).

13.2.3.Mikobakteriler İçin İşlemler

İdrar örnekleri santrifüjle konsantre edildikten sonra dekontamine edilir, mikroskopisi ve kültür için ekimi yapılır. İdrar yollarında kolonize olabilen *Mycobacterium smegmatis* (*M. smegmatis*) gibi tüberküloz dışı mikobakterilerin varlığı sebebiyle, pozitif mikroskopi

sonuçlarının mutlaka kültür ya da moleküler yöntemlerle doğrulanması gerekir. Nadiren atipik mikobakteriler de etken olabilir ve bu olasılık dikkate alınmalıdır. Tanıda altın standart kültürdür. Aside dirençli boyama ve moleküler yöntemler hızlı tanıya katkıda bulunur (Baysallar, vd. 2020).

13.2.4.Parazitolojik İnceleme İçin İşlemler

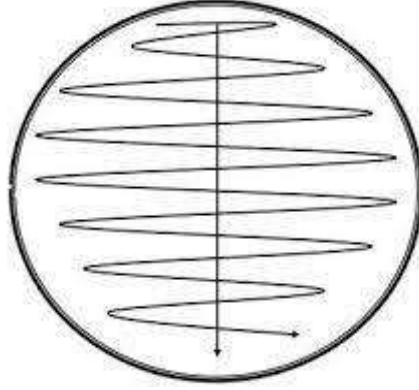
Trichomonas vaginalis için idrar örneği 400×g devirde 5 dk santrifüj edilir. Çökeltiden bir damla aktif hareketli mikroorganizmaların görülmesi için düşük büyütme (10× objektif) ve azaltılmış aydınlatmada incelenir. Hareket kaybolmaya başladığında mikroorganizmanın dalgalı zar yapıları büyük büyütmede (40× objektif) gözlenebilir. Mikroskopik inceleme sonucunun “negatif” olması *T. vaginalis*’i dışlamaz. *S. haematobium* tanısı için idrar 500×g devirde 2 dk santrifüj edilir. Tüp santrifüjden sarsmadan çıkarılır; üst kısımdaki sıvı pipet yardımıyla dikkatli bir şekilde alınarak uzaklaştırılır; dipte kalan çökeltiden rodajlı lama bir damla damlatılarak, lam-lamel arası preparat hazırlanır. Preparatlar, ışık mikroskobunda 10× ve 40× objektiflerde incelenir. Mirasidyum içeren, yandan çentikli, oval şeklinde, yaklaşık 150×50 µm ebatlarında yumurtaların görülmesiyle kesin tanı konulur. Kesin tanı konulsa bile klinik örnekler referans laboratuvara gönderilerek doğrulanmalıdır. *Onchocerca volvulus* (*O. volvulus*) için alınan idrar örneği üç kat konsantrasyon yöntemi ile incelenir. İdrar bir şişeye toplanır, miktarı ölçülür ve thimerosal (1mL/100mL idrar) eklenir. Klinik örnek bir tüp üzerindeki huni içine konur ve bir gece bekletilir (Baermann hunisi

idealdir). Ertesi gün 10-20 mL idrar 400×g devirde 3-5 dk boyunca santrifüj edilir. Santrifüj sonunda tüpteki örneğin üst kısmı atılır ve çökelti incelenir. Mikrofilaryaların görülmesi "kesin tanı" bulgusudur. Kesin tanı konulsa bile klinik örnekler referans laboratuvara gönderilerek doğrulanmalıdır (Baysallar, vd. 2020).

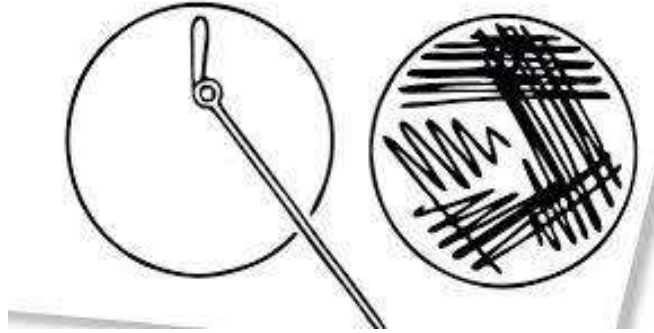
13.2.5. Viral Etken Tanısı İçin İşlemler

Hücre Kültürlerinde Virüs İzolasyonu: Hücre kültürü yöntemi virüslerin identifikasyonunda altın standart olarak kabul edilmektedir. İdrar numuneleri, 0,2 µm'lik bir filtreden filtrelendikten sonra, araştırılan virüs için spesifik hücelere inoküle edilir. Hücre kültürü plakaları daha sonra 37°C'de %5'lik CO₂ ile inkübasyona bırakılır. İnkübasyon, seçilen izolasyon yöntemine (geleneksel, shell-vial, santrifüj vb.) göre sonlandırılır ve viral antijenlerin varlığı sıklıkla monoklonal antikolar kullanılarak araştırılır (Baysallar, vd. 2020).

Moleküler Testlerle Virüslerin Saptanması: Bu yöntem viral nükleik asitlerin araştırılmasını içerir. Günümüzde, gerçek zamanlı (real-time) PCR bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı gün sonuç alınabilmesi nedeniyle hızlı tanı için moleküler testler tercih edilmektedir. Ayrıca kültürü yapılamayan veya hücre kültüründe üremesi geciken virüslerin teşhisinde ve kantitatif sonuç alınması gereken durumlarda tercih edilir (Baysallar, vd. 2020).



Şekil 1. Rutin idrar kültürü için kantitatif ekim yöntemi (Baysallar, vd. 2020).



Şekil 2. Azaltma ekim yöntemi (Baysallar, vd. 2020).

14. Kültürlerin Değerlendirilmesi

Kültürlerin değerlendirilmesi ve yorumlanmasında farklı olgu grupları için göz önüne alınacak özellikler Tablo 7''de özetlenmektedir. Rutin amaçlı ekim yapılmış idrar kültürü plakları 35-37°C''lik etüvde 16-24 saat süreyle inkübasyon sonrası değerlendirilirler. Minimum 16 saatten önce değerlendirme tamamlanmaz. İnkübasyon ortamının aşırı nemli veya kuru olmasından kaçınılır. Bu amaçla petri kutuları

inkübatöre hava sirkülasyonunu sağlayacak ve kapakları alta gelecek şekilde yerleştirilir. Altıdan fazla petri kutusu üst üste gelecek şekilde konulmaz.

İnkübasyon süresi aşağıdaki durumlarda 48 saate uzatılır:

- Suprapubik idrar örneği gönderilmişse,
- Mantar tespiti istenmişse,
- Koloniler çok küçük ise. Eğer üreme olmuşsa; öncelikli olarak koloni miktarı sayılır.
- 0.001 mL öze kullanıldıysa, bir koloni 1.000 cfu/mL'ye;
- 0.01 mL öze kullanıldıysa, bir koloni 100 cfu/mL'ye eşdeğerdir.

Genel olarak bir ÜSE'nin doğrulanması, kantitatif kültürle (hasta grubuna veya örnek türüne göre tanımlanmış) anlamlı bakteriürinin gösterilmesini gerektirir. İdrar kültürü sonuçlarının yorumlanmasında, günümüzde halen 1950'lerde geliştirilmiş kabuller esas alınmaya devam etmektedir ve 10^5 cfu/mL bakteri sayımı bir enfeksiyonun göstergesi olarak değerlendirilirken bunun altındaki sayıların genellikle kontaminasyonu gösterdiği varsayılmaktadır.

Bu ölçütlerle ÜSE ile ilgili olarak en sık tanımlanan mikroorganizma da *E. coli*'dir. Öte yandan bazı hasta gruplarında 10^5 ile 10^2 cfu/mL arasındaki sayımlar önemli olabilir. Sayımı 10^4 - 10^5 cfu/mL arasında olan saf bir izolat, klinik bilgilere göre değerlendirilmeli veya tekrar kültür ile doğrulanmalıdır. Yeterli miktarlarda üreyen üropatojenler ilgili standart laboratuvar

prosedürlerine göre identifiye edilir ve ADT yapılır (Tablo 5, Tablo 6 ve Tablo 7). Semptomatik erişkin kadınlar, infantlar gibi özellikli hastalara ait klinik örneklerde 10^2 cfu/mL kadar düşük koloni sayısındaki üremeler enfeksiyon için anlamlı olabilir.

Salmonella cinsi bir bakteri hangi sayıda izole edilmiş olursa olsun üreme raporlanır. Dilüe idrar ve ekim hataları gibi nedenlerle üreme miktarının az sayıda olabileceği unutulmamalı, gerekli her durumda klinisyen ile irtibata geçilerek hastaya göre karar verilmelidir.

Prostatit tanısı için üremelerin değerlendirilmesinde eş zamanlı alınan idrar örnekleri ve prostat sekresyonu kantitatif kültürlerinin koloni sayımları yol göstericidir: aynı mikroorganizmanın orta akım idrarına göre, prostat sekresyonunda 10 kat daha fazla üremesi, prostatit tanısı koydurur (Baysallar, vd. 2020).

Farklı Olgu Grupları	Kültürlerin Yorumlanmasında Dikkate Alınacak Özellikler
Çocuklar	<ul style="list-style-type: none">-ÜSE tanısı örneğin kalitesine bağlıdır. Genellikle çocuklardan temiz bir şekilde örnek elde edilmesi zordur.-Ardışık iki örnekten aynı izolatın elde edilmesi ÜSE tanısını güçlendirir.-Temiz idrarda tek bir türün $\geq 10^3$ cfu/mL koloni sayımı tanısal olabilir.-Dikkatlice alınmış bir örnekte genel olarak 10^4-10^5 cfu/mL saf kültür ÜSE göstergesidir.-Torba idrarında negatif kültür veya $<10^4$ cfu/mL üreme ÜSE'nin ekarte edilmesi açısından anlamlıdır.-$\geq 10^5$ cfu/mL üreme saptanması halinde ise, üretral kateter veya tercihen SPA gibi daha güvenilir bir

	<p>yöntemle alınmış yeni bir örnekten kültür yapılarak tanı doğrulanmalıdır.</p> <p>-Akut ÜSE olan çocukların suprapubik aspirasyon örneklerinde herhangi bir üreme tanı koydurucu önemde olsa da bakteriüri genellikle $\geq 10^5$ cfu/mL bulunur.</p>
Yetişkin Kadınlar	<p>-Akut semptomatik kadınlarda idrarda 10^2 cfu/mL kadar düşük sayıda tek izolat İYE ile ilişkilendirilebilir.</p> <p>-Ancak kültür sonuçlarının yorumlanması dikkatle yapılmalı ve yaş, örneğin bekleme süresi, epitel hücrelerinin işaret ettiği kontaminasyon düzeyi ve yöntemin duyarlılığı gibi faktörler dikkate alınmalıdır.</p> <p>-Hamile olmayan asemptomatik kadınlarda $< 10^5$ cfu/mL üreme nadiren kalıcıdır ve genellikle kontaminasyonu temsil eder.</p>
Yetişkin Erkekler	<p>-Erkeklerden alınan idrarda saf veya baskın bir organizmanın 10^3 cfu/mL kadar düşük sayımlarının önemli olduğu gösterilmiştir.</p> <p>-Kontaminasyon kanıtı varsa, dikkatlice toplanmış yeni bir örnek daha incelenmelidir.</p> <p>-Prostatit tanısında prostat masajı sonrası örnekte piyüri değeri ilk idrarın 10 katı ise tanı bakteriyel prostatit lehinedir.</p> <p>-Üretra ve mesane idrarındaki lökositler normal aralıkta olsa bile prostatsekresyonlarında 40x objektifle her sahada > 15 lökosit anormal kabul edilir.</p>
Gebelik	<p>-Hamile kadınlarda -asemptomatik olsalar bile- $\geq 10^5$ cfu/mL enfeksiyonu gösterir; ancak tekrarlanan bir örnekle doğrulanmalıdır.</p>

Üriner Kateterizasyon	<p>-Kateter örneğinin kalitesi ve hastaya özgü klinik durumu yorumlamada kritik öneme sahiptir.</p> <p>-Geçici kateterize hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarında, dikkatlice toplanan idrar örneklerinde $<10^5$ cfu/mL sayımlarının önemli olduğu gösterilmiştir.</p> <p>-Kalitesi bilinmeyen örneklerde ve kalıcı kateterize hastalardan alınan örneklerde, sadece bakteri sayımı temelinde önemin yorumlanması imkânsız olabilir.</p> <p>-İzolatların ve ADT sonuçlarının raporlanması belirli grup -üroloji, ameliyat sonrası veya idrar yolu girişimi planlanan- hastalarda endikedir.</p> <p>-Kateterize hastalarda koloni sayımları, diüretik uygulamalarından, idrarın kateterize mesaneyi hızlı geçişinden veya Candida türleri gibi nispeten yavaş üreyen organizmalarla kolonizasyondan etkilenebilir.</p> <p>-Kateterizasyon bazen, herhangi bir üreme önemli görüldüğünde kontamine olmamış yeni bir örnek toplamak için kullanılır.</p> <p>-Aralıklı self kateterizasyonu olan hastalardan alınan örnekler orta akım idrarı olarak işlenmelidir.</p>
----------------------------------	---

Tablo 5. Farklı gruplarda kültür sonuçlarının yorumlanmasında dikkate alınacak özellikler (Baysallar, vd. 2020).

Tablo 6. Rutin idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların değerlendirilmesi (Baysallar, vd. 2020).

İdrar Patojeni Olarak Anlamli Mikroorganizmalar	İdrar Patojeni Olmayan Mikroorganizmalar (Normal Deri/Ürogenital Flora)
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Bacillus</i> türleri
<i>P. aeruginosa</i>	Difteroidler (<i>C. urealyticum</i> hariç)
Diğer Gram negatif basiller	<i>Lactobacillus</i>
Grup B streptokok	Viridans streptokoklar (<i>Aerococcus urinae</i> hariç)
<i>Enterococcus</i> türleri	<i>Aerococcus urinae</i>
<i>S. aureus</i>	Koagülaz negatif stafilokoklar (<i>S. saprophyticus</i> hariç)
<i>S. saprophyticus</i> (kadın, 12-60 yaş arası)	<i>G.vaginalis</i>
<i>Corynebacterium urealyticum</i>	

Mantarlar	
-----------	--

Tablo 7. ÜSE tanısı için idrar kültürlerini değerlendirme protokolü (Baysallar, vd. 2020).

Klinik Örnek Tipi	Kültür Ekimleri	(İzolat Sayısı) 1 Üropatojen*	(İzolat Sayısı) 2 Üropatojen*	(İzolat Sayısı) ≥ 3 üropatojen*,* *
İnvaziv Olmayan klinik örnekler (orta akım işeme idrarı; foley kateter, pediatrik torba) için	KKA ve MAC (veya EMB / CLED / kromojenik) agara 0.001mL veya 0.01 mL ekilir. En az 16 saat İnkübasyon	$\geq 10^4$ cfu/mL, KT [#] ve ADT (doğurganlık çağı Kadınlarda $\geq 10^3$ cfu üropatojen/m L için) $< 10^4$ cfu/mL, TT [§]	$\geq 10^4$ cfu/mL olan izolatlar için, KT ve ADT $< 10^4$ cfu/mL olan izolatlar için, TT	$\geq 10^5$ cfu/mL olan izolatlar için, KT ve ADT $< 10^5$ cfu/mL olan izolatlar için, TT
İnvaziv İşlem (direkt kateterizasyon , pediatrik sonda, SPA, nefrostomi, sistoskopi...) ile alınan idrar örnekleri için	KKA ve MAC (veya EMB/CLED / kromojenik) agara 0.01 mL ekilir. Cerrahi girişimle alınan örnek veya prostat örnekleri için çikolata agar eklenir. En az 48 saat inkübasyon	10^2 - 10^3 cfu/mL normal ürogenital veya deri florası, TT $\geq 10^3$ flora veya saf üremiş herhangi bir sayıda üropatojen için KT ve ADT	Her iki izolat $< 10^3$ cfu/mL ise her ikisi için, TT Her iki izolat $\geq 10^3$ cfu/mL ise her ikisi için, KT ve ADT1 izolat $< 10^3$ cfu/mL, TT1 izolat $\geq 10^3$ cfu/mL, KT ve ADT	Her $\geq 10^4$ cfu/mL oluşturan izolat için, KT ve ADT Her $< 10^4$ cfu/mL oluşturan izolat için, TT ve Rapora “Kesin tanımlamalar gerekli ise laboratuvarla iletişime geçiniz.” Notu eklenir, veya klinisyeni arayıp çalışmanın kapsamı görüşülür.

14.1.Panik Değerler

Ürner sistem enfeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısında panik değerlerden biri ile karşılaşılması halinde hemen klinisyene telefonla bildirilmeli ve bulgu hastane/laboratuvar otomasyon sistemi ile de raporlanmalıdır. Aşağıda belirtilen panik değerler, Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün Resmî Gazetede yayınlanan "Akılcı Laboratuvar Kullanımı Karar Sınırı (Eşik Değer), Kritik Değer (Panik Değer) ve Ölçüm Birimlerinin Harmonizasyonu" konulu ve 06.03.2018 tarihli yazısı doğrultusunda hazırlanmıştır:

- Hamile kadınlardan (35-37 haftalık) *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) izolasyonu,
- İdrardan *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*) izolasyonu,
- Kültürde vankomisin dirençli enterokok (VRE).
- İdrarda *Legionella pneumophila* serogrup 1 antijen pozitifliğinin saptanması.

Ayrıca; aşağıdaki (bazıları hayli nadir olan) durumların panik değer olarak kabulü her ne kadar laboratuvarların yaklaşımına bırakılmış olsa da bildirimlerinin uygun olacağı değerlendirilmektedir.

- Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolasyonu,
- Karbapenemlere dirençli Gram negatif basil gibi patojenlerin izolasyonu,
- İdrardan *Salmonella typhi* (*S. typhi*) izolasyonu,

• İdrarda *S. pneumoniae* antijen pozitifliğinin saptanması (bakteriyel invaziv enfeksiyon etkeni kanıtı olarak hekime acil raporlanır.),

• İdrarda *Schistosoma* yumurtaları görülmesi,

• İdrarda filaria görülmesi.

15. Sonuçların Raporlanması

Tablo 8. ÜSE incelemesi için rapor örneği (Baysallar, vd. 2020).

ÜSE İNCELEMESİ İÇİN RAPOR ÖRNEĞİ-BULUNMASI GEREKEN PARAMETRELER	
Direk İnceleme	Değerlendirme-Rapor
Makroskobik Görünüm	Laboratuvara gönderilen örnekte kaydedilen gözlem bulgusu (renk, koku, berraklık, hemorajik olup olmadığı vb.) bildirilir.
Direk Mikroskopi/Hücre Sayma	İdrarın direkt mikroskobik incelemesi ve/veya sayma kamarası ile inceleme yapılmış ise direkt incelemede belirlenmiş “her sahada” değerleri ve/veya kamarada mL başına lökosit ve eritrositlerin gerçek sayımları raporlanır. Epitel hücreleri, silenderler ve eğer varsa sistin kristalleri gibi önemli kristaller ile görülüyorsa bakterilerin, mayaların, <i>T. Vaginalis</i> 'in varlığı bildirilir.
Gram Boyama	Gram boyama işlemi yapıyorsa, boyanmış preparatta görülen bakteriler Gram boyama özelliği ve morfolojisi ile ve gözlenen diğer hücreler raporlanır.
Kültür	İdrar örnekleri kalibre özeler kullanılarak ekilmiş olduklarından dolayı kültürler kantitatif olarak değerlendirilir ve sonuç 1 mL idrardaki bakteri sayısını ifade eden cfu/mL olarak belirtilir. İdrar kültürü sonuçları yorumlanırken hastanın klinik durumu ve piyüri sonuçları göz önünde bulundurulur.
Negatif Sonuç	"Kültürde üreme olmadı" şeklinde raporlanır.

Pozitif Sonuç	<p>1. Sadece ürogenital veya cilt florası üyeleri üremişse toplam koloni sayısı belirtilerek raporlanır: örn., "10⁴cfu/mL normal Ürogenital flora üredi" şeklinde.</p> <p>2. Normal ürogenital flora üyesi mikroorganizmalar cins veya tür seviyesinde tanımlanmaz</p> <p>3. Bir veya birden fazla üropatojen ürediyse her üropatojen için ayrı ayrı olacak şekilde: Koloni sayısı, tanımlama ve ADT sonuçlar bildirilir. Kantitatif kültür sonuçları 10'un katları şeklinde verilir: 105 cfu/mL vb. gibi</p>
Moleküler Yöntemler	Virüs tanısında, gerçek zamanlı PCR testlerinde:
Negatif Sonuç DNA/RNA'sı saptanmadı." şeklinde raporlanır.
Pozitif Sonuç	<p>1. Saptanan miktar testin lineer kantitasyon aralığı içerisindeyse olduğu gibi raporlanır.</p> <p>2. Testin lineer kantitasyon aralığının altındaki pozitif sonuçlarda sonucun kantitasyon sınırının altında pozitif olduğu; lineer kantitasyon aralığının üstündeki pozitif sonuçlarda ise sonucun testin kantitasyon sınırının üstünde pozitif olduğu sonuçlarla birlikte bildirilir.</p> <p>3. Sonuçlar kopya/mL ya da IU/mL olarak "..... DNA/RNA'sı saptandı." şeklinde raporlanır.</p>

KAYNAKÇA

- Bilgehan H. (2009). Klinik Mikrobiyolojik Tanı, 5. Basım, Eylül, İzmir: s.375
- Baysallar M., Çolak D., Dündar D., Hoşbul T., İlki A., Kuzucu Ç., Yağcı S. (2020). Üriner Sistem Örneklerinin Laboratuvar Tanısı, Ağustos, Ankara: KLiMUD Kaynak No: 7 Düzeltilmiş 2. Baskı: s.11
- Baysallar M., Erensoy S., Esen B., Fındık D., Zarakolu Köşker P., Levent B., Özakın C., Süzük S., Şener B., Zeytinoğlu A. (2015). Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi, Kasım, Ankara: KLİMUD Kaynak No: 7, s.12
- Varışlı A. N., Çetin-Hazırolan G., Aksoy A., Aksu-Koca N. (2018). İdrar Örneklerinden MALDI-TOF MS Sistemi ile Direkt Bakteri Tanımlanması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 75(2): 101–108
- Özsüt H., Willke Topçu A., Söyletir G., Doğanay M. (2002). İdrar yolu enfeksiyonları. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s.1059–1070
- Stamm W. E., Stapleton A. E. (2004). Approach to the patient with urinary tract infection. In: Gorbach S. L., Bartlet J. G., Blaclow N. R. (eds), *Infectious Diseases* (3rd ed.), Philadelphia, W. B.: Saunders Company, s.861–872
- Ronald A. (2002). The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J*

- Med.*, 113(Suppl 1A): 14S–19S
- Shortliffe L. M., McCue J. D. (2002). Urinary tract infection at the age extremes: pediatrics and geriatrics. *Am J Med.*, 113(Suppl 1A): 55S–66S
- Foxman B. (2002). Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.*, 113(Suppl 1A): 5S–13S
- Schmaldienst S., Dittrich E., Hörl W. H. (2002). Urinary tract infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol.*, 12(2): 125–130
- Neal D. E. Jr. (1999). Host defense mechanisms in urinary tract infections. *Urol Clin North Am.*, 26(4): 677-vii
- Wullt B., Bergsten G., Samuelsson M., Gebretsadik N., Hull R., Svanborg C. (2001). The role of P fimbriae for colonization and host response induction in the human urinary tract. *J Infect Dis.*, 183(Suppl 1): S43–S46
- Rubin R. H., Shapiro E. D., Andriole V. T., Davis R. J., Stamm W. E. (1992). Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clin Infect Dis.*, 15(Suppl 1): S216–S227
- Hooton T. M., Stamm W. E. (1997). Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.*, 11(3): 551–581
- Nicolle L. E.; SHEA Long-Term-Care-Committee (2001). Urinary tract infections in long-term-care

- facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.*, 22(3): 167–175
- Masci J. R., Wormser G. P. (2005). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Edition. Edited by Gerald L. Mandell, John E. Bennett, and Raphael Dolin. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 3661 pp., illustrated. \$329 (cloth). *Clin Infect Dis.*, 41(2): 277
- Warren J. W., Abrutyn E., Hebel J. R., Johnson J. R., Schaeffer A. J., Stamm W. E. (1999). Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis.*, 29(4): 745–758
- Stamm W. E., Hooton T. M. (1993). Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med.*, 329(18): 1328–1334
- Nicolle L. E., Bradley S., Colgan R., et al. (2005). Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.*, 40(5): 643–654
- Ronald A. R., Harding G. K. (1997). Complicated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.*, 11(3): 583–592
- Philip J., Selvan D., Desmond A. D. (2006). Mumps orchitis in the non-immune postpubertal male: a resurgent threat to male fertility? *BJU Int.*, 97(1): 138–141

- Nickel W. R., Plumb R. T. (1986). Mumps Orchitis. In: Harrison J. H., Gittes R. F., Perlmutter A., Stamey T. A., Walsh P. C. (eds), *Campbells Urology*, 5th ed., Philadelphia: W.B. Saunders Co., s.977–978
- Krieger J. N. (2005). Prostatitis, Epididymitis, and Orchitis. In: Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, s.1381–1386
- Nickel J. C., Moon T. (2005). Chronic bacterial prostatitis: an evolving clinical enigma. *Urology*, 66(1): 2–8
- Wagenlehner F. M., Weidner W., Sörgel F., Naber K. G. (2005). The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents.*, 26(1): 1–7
- Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). (1999). National guideline for the management of epididymo-orchitis. *Sexually Transmitted Infections*, 75(Suppl 1), S51–S53.
- Koyama Y., Iigaya T., Saito S. (1988). Tuberculous epididymo-orchitis. *Urology*, 31(5): 419–421
- Hagley M. (2003). Epididymo-orchitis and epididymitis: a review of causes and management of unusual form. *Int J STD AIDS*, 14: 372–378

BÖLÜM 6

FORMALİNLE SABİTLENMİŞ KADAVRALARDA BAKTERİYEL BULAŞ RİSKİ VE ALINMASI GEREKEN ÖNLEMLER

Dr. Elif EMRE

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

GİRİŞ

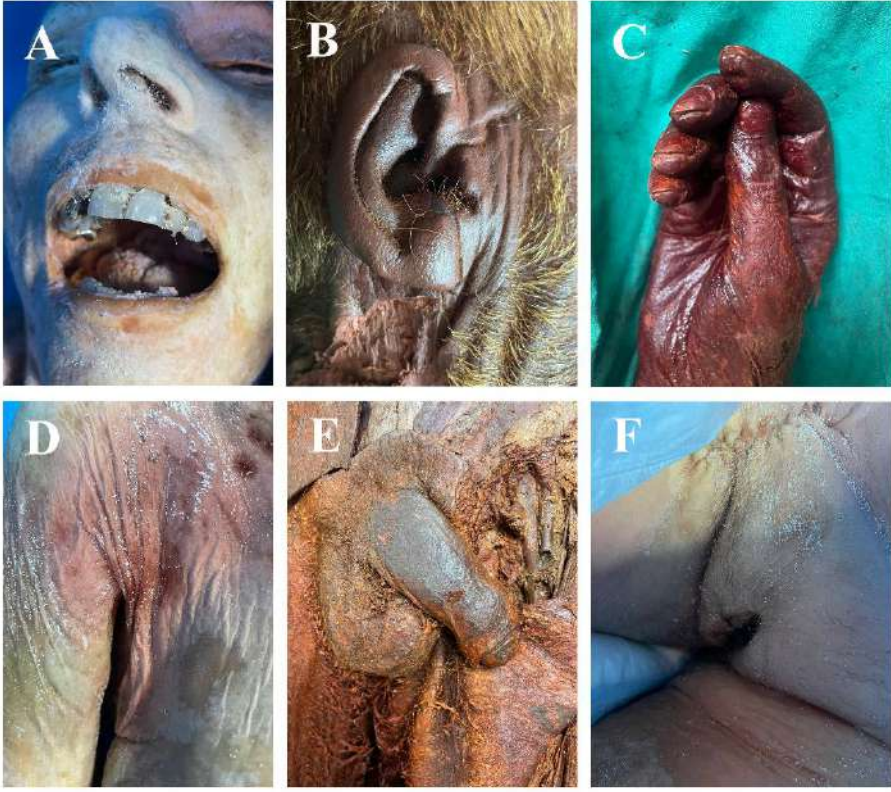
Kadavralar yüzyıllardır insan anatomisini öğrenmek için en iyi araçlardan biridir. Öğrencilerin kasları, kemikleri, damarları ve organları, insan vücudunun her bir yapısını çok detaylı bir şekilde öğrenmelerine yardımcı olurlar. Teknolojinin gelişmesi ile anatomiye öğrenmek için birçok yeni yöntem ortaya çıksa da öğrencilerin insan vücudunu en gerçekçi yolu ile görselleştirmelerine yardımcı olan kadavra diseksiyonu bunların hepsinden üstündür (Brenner, 2014). Kadavra sayesinde vücudun içindeki her organın boyutu ve yeri hakkında daha doğru bilgi sahibi olunur. Gruplar halinde kadavra diseksiyonu yapan öğrenciler hem dokunsal ve görsel olarak tecrübe ederek insan vücudunu, hem de birlikte çalışıp birbirlerine yardım ederken ekip çalışmasını öğrenirler. Kadavra diseksiyonu anatomiye daha ilginç hale getirir ve öğrenciler arasında heyecan yaratır. Bu merak ve heyecan duygusu öğrenmeyi destekler. Diseksiyon salonlarındaki kadavraların en yaygın kaynağı sahipsiz cesetler ya da bağışlanan birey

cesetleridir. Bunun dışında gerek halinde çeşitli çalışmalar yapmak için diğer ülkelerden kadavra veya kadavra parçaları ithal edilebilmektedir (Dissabandara vd., 2015).

Kadavra olacak bedenlere ilk geldiği zaman mikroorganizma üremesini ve doku çürümesini engellemek amacıyla çeşitli yöntemler uygulanır. Bu işleme mumyalama denilebilir. Mumyalamanın temel nedeni mikroorganizmaların üremesini engellemek ve dokuyu daha uzun süreli çalışmalar için korumaktır (Prata vd., 2021). Genellikle güçlü bir dezenfektan olan formalin kullanılarak korunur.

Formalin dışında yaygın olarak kullanılan mumyalama sıvıları arasında bakteri, mantar ve sporlar gibi enfektif ajanlara karşı etkili olan etanol ve fenol bulunmaktadır. Anatomi disseksiyon salonunda kullanılan kadavra formalin içinde mumyalandıktan sonra bile hala bulaşıcı olabilir. Kadavralar, disseksiyon salonunda öğrencilere verilmeden önce mikroorganizmaların varlığı açısından kontrol edilmelidir.

Bakteri türlerini tespit etmek amacıyla mikrobiyolojik inceleme için vücutta aksilla, perine, parmak yarıkları, kulak, ağız ve burun boşlukları gibi belirli bölgeler özellikle tercih edilmelidir (Şekil 1). Bu bölgelerde daha fazla olan deri kıvrımlarının varlığı buraları bakterilerin üremesi için potansiyel alanlar haline getirmektedir.



Şekil 1. Mikrobiyolojik inceleme için örnek alınacak başlıca bölgeler. A: Oronasal (Ağız ve burun boşlukları), B: Kulak C: Parmak yarıkları, D: Aksilla (koltukaltı), E: Perine (erkek), F: Perine (kadın)

Formalinle sabitlenmiş kadvralarda patojenik olabilecek ve onları kullanan öğrencilerin ve anatomistlerin sağlığını etkileyebilecek canlı bakteriler üreyebilmektedir. Bu kadvralarla çalışan öğrenciler ve anatomistler, zararlı veya bazen yaşamı tehdit edici hale gelebilecek patojen organizmalara maruz kalabileceğinden, bu konuda gerekli özen gösterilmelidir. Diseksiyon salonunda eksiksiz, güvenli ve sağlıklı bir ortam sağlamak için kadvraların uygun şekilde diseksiyon yapılmasına yönelik bazı önlemler alınmalıdır. Uygun koruyucu

giysiler giyilmesi, hijyenin sağlanması, kadavralarla ilgilenen herkesin hepatit ve tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıklara karşı aşılması ve bu alandaki en güncel literatürün takip etmesi güvenliğin sağlanmasına büyük katkı sağlayacaktır (Kabadi vd., 2013). Bu bölümde formalinle sabitlenmiş kadavralarda bakteri varlığını kontrol etmek ve bunların kommensal veya patojenik olup olmadığını belirlemenin önemi, anatomistlerin ve öğrencilerin kadavralar ile çalışırken patojenik organizmalara maruz kalmalarını önlemek için yapılması gerekenlerden bahsedilecektir.

Yaygın Risk Faktörleri Ve Bunların Olumsuz Etkileri:

Kimyasallar:

Bir anatomi diseksiyon laboratuvarında personel ve öğrenciler kimyasal tehlikelere doğrudan temas yoluyla ve hava kirleticisi olarak maruz kalmaktadır. En sık maruz kalınan kimyasallar şunlardır;

Formalin: Rutin uygulamalarda kadavraları korumak için en yaygın kullanılan kimyasal maddedir. Fonksiyonel protein grupları arasında kovalent bağ oluşumu yoluyla bakteri, virüs ve mantar gibi enfeksiyöz ajanları büyümesini engelleyen, %37 formaldehit içeren sulu bir çözeltilidir. Prionlara karşı etkili değildir (Gupta vd., 2013). Çoğu çalışma formalinin mikroorganizma üremesi engellediğini belirtirken, formalinin kadavra yüzeyinden tüm mikroorganizmaları uzaklaştırmada etkisiz olduğunu gösteren az sayıda çalışma da mevcuttur. Bazıları ise formalinin kullanım yüzdesinin mikroorganizmaların büyümesini etkileyecek farklılıklar olduğunu göstermektedir (Ramesh vd., 2017). Formalinle fikse edilmiş

kadavrada bakteriler (Staphylococci, Streptococci, vb.) mantarlar (Penicillium, Aspergillus, vb.) ve virüsler gibi çok sayıda canlı organizma bulunur. Bu mikroorganizmalar diseksiyon salonlarını kirletebilir ve gerekli özen gösterilmediği takdirde öğrencilere çeşitli hastalıklar bulaştırabilirler. HIV, hepatit B ve C ve tüberküloz gibi hastalıkları diseksiyon salonunda kadavralarla ilgilenen kişilere bulaştırabilirler (Kabadi vd., 2013).

Formalin öğrenciler ve diseksiyon yapan anatomistler üzerinde baş ağrısı, mide bulantısı, baş dönmesi, gözlerde ve mukoza zarlarında kuruluk, gözyaşlarının taşması, gözlerde ve boğazda yanma hissi gibi çeşitli olumsuz etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Uzun süreli formalin maruziyeti cilt bozukluklarına ve kansere de yol açabilir (Owolabi vd., 2022).

Etanol: Lipid parçalanması ve protein denatürasyonu yoluyla mikrobiyal büyüme kontrolü için kullanılır. Etanol tek başına bir fiksatif değildir bu nedenle diğer fiksatif ajanlarla birlikte kullanılmaktadır. Mantarlara karşı etkili olduğu bilinmektedir ancak endosporlara, çıplak virüslere veya prionlara karşı etkili değildir (Brenner vd., 2014, Taskin vd., 2019).

Fenol: Aktivitesini temel enzimleri inaktive ederek ve membran lipidlerini bozarak gösterir ve bakterilere, virüslere ve mantarlara karşı etkilidir. Prionlara karşı etkili değildir (Brenner ve ark., 2014).

Vücut Sıvılarına Doğrudan Maruz Kalma:

Kadavralar mumyalama sıvıları içinde muhafaza edilerek dezenfekte edilse de, izlenen dezenfeksiyon teknikleri tam olarak etkili olmadığı için yine de çeşitli enfeksiyonlar taşıyabilirler. Diseksiyon

keskin aletlerle yapıldığından, diseksiyon sırasında kazara kadavraları tutan kişilerin ciltlerinde oluşabilecek herhangi bir kesik ya da açık yara bulaş riskini artırabilir (Owolabi vd., 2022). Mümkünse uygulamalara başlamadan önce kadavra olacak bedenin sağlık geçmişine ulaşılmalı, veya beden bağışlandıktan sonra çeşitli testler ile bulaşıcı hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir.

Hijyenik Olmayan Uygulamalar:

Korunmasız ve uygunsuz giysiler (laboratuvar önlükleri), temiz olmayan eller ve aletler, çeşitli patojenlerin üzerlerine yapışması ve herhangi bir yolla vücuda girmesi nedeniyle taşıyıcı görevi görebilir (Jangde vd., 2015). Her diseksiyon uygulaması sonrası aletlerin steril edilmesi, hem kişilere hem de diğer kadavra bedenlerine patojenin taşınmaması açısından son derece önemlidir. Ayrıca ellerin ve koruyucu kıyafetlerin de diseksiyon sonrası dikkatlice temizlenmesi olası bulaş durumunu engelleyerek, patojenin laboratuvar dışına taşınmasını önleyecektir.

Yetersiz Havalandırma ve Etkisiz Laboratuvar Uygulamaları:

Diseksiyon sırasında kapalı odalarda/salonlarda, uygun olmayan havalandırma hava yoluyla hastalıkların bulaşma olasılığını artırabilir. Doku ve deri gibi kadavra diseksiyon atıklarının uygunsuz şekilde imha edilmesi, yetersiz dezenfeksiyon ve kadvraların muhafaza teknikleri gibi laboratuvar uygulamaları, çeşitli hastalıkların bulaşması için önemli risk faktörleridir (Jangde vd., 2015). Diseksiyon atıklarının şebeke atık ve çöplerine karıştırılmaması, belli bir yerde

saklanarak işi bittiğinde biyomedikal atık yönetimi prosedürlerine uygun olarak ortadan kaldırılması gerekmektedir.

Belirli Vücut Bölgeleri Ve Sık Tespit Edilen Bakteri Türleri:

Deri kıvrımları bulunan koltuk altı, parmak yarıkları, ağız, burun ve perine bölgeleri gibi vücudun belirli bölgeler bakteri üremesi için potansiyel alanlar haline gelmektedir. Kadavranın bu bölgelerinde en sık tanımlanan bakteri türleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Formalinle sabitlenmiş kadavraların yüzeylelerinden kültürlenen bakteriler (Gundreddy vd., 2022).

Bakteriyel türler	Vücut bölgesi	Sık görülen enfeksiyonlar
<i>Aerococcus viridans</i>	Axilla	Bakteriyemi, endokardit, üriner traksiyon enfeksiyonları
<i>Gardenerella vaginalis</i>	Axilla	Bakteriyel vajinozis
<i>Staphylococcus auricularis</i>	Axilla, dış kulak yolu	Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
<i>Gemella morbillorum</i>	Axilla, oronasal	Enfektif endokardit
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Axilla, oronasal, perineum	Kan dolaşımı enfeksiyonları
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Axilla, perineum	Bakteriyemi, menenjit, endokardit
<i>Streptococcus mitis</i>	Oronasal	Diş ve göz enfeksiyonları, enfektif endokardit, bakteriyemi
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Oronasal	Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, endokardit
<i>Kocuria varians</i>	Oronasal	İdrar yolu enfeksiyonları, peritonit, bakteriyemi
<i>Kocuria kristinae</i>	Oronasal, perineum	İdrar yolu enfeksiyonları

Cellulomonas	Perineum	Bakteriyemi ve kateterle ilişkili enfeksiyonlar
Corynebacterium propinquum	Perineum	Enfektif endokardit, solunum yolu enfeksiyonları
Corynebacterium striatum	Perineum	Kan dolaşımı ve kateterle ilişkili enfeksiyonlar
Gemella hemolysans	Perineum	Göz enfeksiyonları, menenjit

Sık Tespit Edilen Bakteri Türlerinin Kısa Bir İncelemesi:

Aerococcus viridians:

Bunlar *Aerococcus* grubuna ait gram-pozitif organizmalardır ve hastane ortamında görülen kontaminantlar olarak kabul edilirler. *Aerococcus* ilk olarak tek bir *A. viridans* türü altında tanımlanmıştır; daha sonra *A. urinae*, *A. sanguinicola*, *A. christensenii*, *A. urinaehominis* ve *A. urinaequi* olmak üzere beş yeni tür daha tanımlanmıştır. Ticari olarak laktat oksidaz kaynağı olarak kullanılır. Gram-pozitif bir koktur ve viridans streptokoklarına benzer bir morfolojiye sahiptir. Genellikle idrar yolu enfeksiyonları, endokardit, bakteriyemi, artrit veya menenjite neden olan nadir bir patojendir. *Aerococcus* hızlı büyüme gösterir ve genellikle *Streptococcus* ve *Staphylococcus* suşlarıyla karıştırılır. *Aerococcus* enfeksiyonları genellikle intravenöz (IV) penisilin veya seftriakson monoterapisi verilerek tedavi edilir (Ezechukwu vd., 2017).

Gardnerella vaginalis:

Organizma ilk tanımlandığında *Haemophilus vaginalis* olarak adlandırılmıştır. İnce bir hücre duvarının varlığı nedeniyle gram-değişken boyanma gösteren fakültatif bir anaerobtur. Bunlar hareketli

değildir ve spor oluşturmazlar. *Gardnerella* normalde vajinal floranın yaygın bir organizması olarak bulunur ve bölgedeki dengeli pH'ın korunmasına katkıda bulunur. Diğer anaerobik bakterileri de içine alarak anormal bir şekilde üremeye başladığında ve normal vajinal florayı yok ettiğinde bakteriyel vajinoza neden olur. Vajinozis adı verilen ve özellikle insan hücrelerini etkileyen bir toksin üretir (Schwebke vd., 2022).

Staphylococcus auricularis:

Çiftler veya tetratlar halinde bulunan gram-pozitif bir bakteridir. Genellikle yağ bezlerinin bol bulunduğu baş bölgesinde, özellikle de dış kulak yolunda bulunur. Zayıf hemolitiktir. Genellikle insan derisinde bulunur, sepsise veya başka enfeksiyonlara neden olur, ancak genellikle nadir görülen bir koagülaz-negatif Stafilokoktur (CoNS). Genellikle deri ve yumuşak doku enfeksiyonları görülür (Williford vd., 2018).

Gemella hemolysins:

Gram-pozitif, fakültatif bir anaerobtur. *Neisseria* türlerine benzerler. *Gemella* türleri genellikle mukoza zarlarının bulunduğu ağız boşluğunda ve insanların solunum yollarında bulunur. *G. hemolysins* türleri genellikle insanların nazofarengeal sürüntülerinden izole edilir. Kistik fibrozisli hastalarda pulmoner alevlenmelere neden olduğu bilinmektedir. Bu organizmanın tükürükteki varlığı ağız boşluğunun periodontal sağlığı ile ilgilidir ve *P. gingivalis*'in büyümesini engeller (Liu vd., 2016).

Staphylococcus epidermidis:

Gram-pozitif bir bakteridir. İnsan epitelini enfekte eden yaygın mikrofloralardan biridir. Tipik olarak insan deri florasına aittir. Bakteri genellikle vücudun gizli bölgelerinde bulunur ve çibanlara ve enfeksiyonlara neden olabilir. Biyofilm oluşturmak için kateterlere ve diğer tıbbi cihazlara kolayca bağlanan önemli bir fırsatçı patojendir. En sık koltuk altı, baş ve burun deliklerinde bulunur ve CoNS grubuna aittir. Bu enfeksiyonlar genellikle penisilin G, sefalosporinler vb. ile tedavi edilir. Vankomisin, metisiline dirençli organizmalar için tercih edilen ilaç olarak kullanılır (Uçkay vd., 2009).

Staphylococcus haemolyticus:

Gram-pozitif bir koktur ve fırsatçı bir bakteriyel patojendir. Genellikle aksilla, perine ve inguinal bölgelerde bulunur ve bakteriyemi, menenjit, deri veya yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olabilir. Ayrıca aşırı antibiyotik direncine sahiptir ve enfekte bir kişiyle doğrudan veya dolaylı temas yoluyla bulaşabilir. *S. hemolyticus* kuru bakır ile hızla inaktive edilebilir. Bu enfeksiyonlar da genellikle tıbbi cihazların uygulanması nedeniyle hastane kaynaklıdır. Biyofilm oluşumu bu bakterinin tedavisini daha zor hale getirmektedir. Bu organizma evcil hayvanlarda da kolonize olur (Eltwisy vd., 2020).

Streptococcus mitis:

S. mitis, küresel fakültatif anaerob olan gram-pozitif koklardır. *Streptococcus*'un alfa hemolitik bir türüdür. Bu bakteri daha önce *S. mitior* olarak biliniyordu. Genellikle ağız, boğaz, nazofarenks, kadın genital sistemi, gastrointestinal sistem ve deride bulunur. Daha az virülans ve patojeniteye sahiptir ancak endokardit ve menenjit gibi

hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Vücut sıvılarından yaklaşık 20 *S. mitis* suşu izole edilmiş ve optochin'e duyarlı oldukları bulunmuştur. Bu bakteriler özellikle kan dolaşımı yoluyla hareket ederek tutunurlar (Zheng vd., 2016).

Staphylococcus lugdunensis:

CoNS'a ait gram-pozitif bir bakteridir. Genellikle hemolitiklerdir. Kümeler halinde görülürler ve tatlı kokulu bir kokuya sahiptirler. Selülit, kistik lezyonlar ve peri-inguinal apseler gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olur. Ayrıca ciddi bir endokardit, osteomyelit, endokardit, artrit ve septisemi formuna neden olur. Özellikle kasık bölgesinde selülit ve apselere yol açan deri ve yumuşak doku incelemeleri için ana patojenlerden biri oldukları için laboratuvarlardaki tüm rutin incelemelerde araştırılmalıdırlar (Böcher vd., 2009).

Kocuria varians:

Staphylococcus ve *Micrococcus*'a benzeyen gram-pozitif bir bakteridir ve çiftler veya tetradlar halinde düzenlenir. Çok sert hücre duvarlarına sahip aerobik veya fakültatif anaerobiktirler. Genellikle ciltte ve ağız boşluğunda canlı olarak bulunur. Bu bakteri genellikle patojenik değildir ancak idrar yolu enfeksiyonları, kolesistit, peritonit, kateterle ilişkili enfeksiyonlar, beyin apsesi ve menenjit gibi spesifik enfeksiyonlarla ilişkilidir. *Kocuria*, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda orofarenks ve derin servikal lenf düğümleriyle ilgili enfeksiyonlara neden olur. Bu organizmalar basit besiyeri plakalarında veya kanlı agarda ürerler. Kanlı agarda hemolitik yeteneğe sahip

değildirler. *Kocuria* lizostafin ve nitrofurantoine karşı direnç gösterir (Kandi vd., 2016)

Kocuria kristinae:

Eskiden *Micrococcus kristinae* olarak bilinen gram-pozitif bir bakteridir. Normalde insan derisinde ve ağız mukozasında bulunur ve fırsatçı enfeksiyonlara neden olur. Son zamanlarda, bu organizma türlerin yeniden sınıflandırılmasından sonra *Rothia kristinae* olarak adlandırılmıştır. Kanlı agarda soluk krem ile soluk turuncu koloniler oluşturan, fakültatif, hareketli olmayan bir anaerobdur. *R. kristinae* lizozime karşı dirençlidir. Bu organizma birincil patojen olarak kabul edilmez ancak hastanede yatan hastalarda, kateterle ilişkili bakteriyemide, diyalize giren hastalarda, hamile kadınlarda veya kronik hastalığı olanlarda görülür. Bu organizmanın tedavisi, diğer bazı antibiyotiklerle birlikte parenteral vankomisin uygulamasını ile yapılmaktadır (Živković Zarić vd., 2019).

Cellulomonas:

Endoglukanaz ve ekzoglukanaz gibi spesifik enzimler kullanarak selülozu parçalama özelliğine sahip gram pozitif, çubuk şeklinde bir basildir. *Actinobacteria* grubuna aittirler. Bu patojen de çok yaygın olarak görülmez, ancak son zamanlarda insanlar için ortaya çıkan patojenlerden biri olduğu belirtilmektedir. Endokardit ve osteomyelite neden olduğu az sayıda vaka bildirilmiştir. *Cellulomonas* genellikle toprakta bulunduğu ve selüloz aktivitesine sahip olduğu için kadavralar üzerinde tanımlanması alışılmadık bir durumdur. *Cellulomonas* suşları genellikle selülaz ve ksilanaz üretimi için çeşitli genlere sahiptir (Stackebrandt vd., 2006).

Corynebacterium propinquum:

Normalde solunum sisteminin deri ve mukoza zarlarında bulunan, orofaringeal floranın bir parçası olan gram-pozitif aerobik bir bakteridir. Öncelikle solunum yollarından izole edilir. Enfektif endokardit, prostetik kapak endokarditi ve hastane enfeksiyonlarında patojen olarak tespit edilmiştir. Bu enfeksiyonlar genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda veya altta yatan akciğer hastalığı olanlarda görülür. Bu tür ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşektazi ve pnömoni gibi diğer solunum yolu enfeksiyonlarına da neden olabilir. Bu tür, vankomisin ve daptomisine karşı direnç göstermektedir. Spesifik tedavi sağlamak için türlerin doğru tanımlanması ve ne ölçüde patojenik olabileceğinin bilinmesi gerekir (Kawasaki vd., 2014).

Corynebacterium striatum:

Gram-pozitif, diptherial olmayan, çomak şeklinde morfolojiye sahip bir *Corynebacterium*'dur. En sık izole edilen *Corynebacterium* türlerinden biridir. Genellikle insan derisini ve mukoz membranları kontamine ederler. Bakteriyemi, menenjit, plöropnömoni, osteomyelit ve uterus enfeksiyonları gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olurlar. Bu bakteriyel enfeksiyonlar genellikle monoterapi veya hafif durumlarda amoksisilin-klavulanik asit ile tedavi edilirken, şiddetli durumlarda daptomisin veya linezolid kullanılır. Genellikle nazofarenkste kolonize olan çok ilaca dirençli bir patojendir (Chen vd., 2012).

Gemella morbillorum:

Mikroaerofilik ortamda yaşayan gram-pozitif bir koktur. Eskiden *Streptococcus morbillorum* olarak bilinirdi. Orofaringeal

bölgede ve gastrointestinal sistemde bulunmasına rağmen nadiren herhangi bir hastalığa neden olur. *G. morbillorum* ağırlıklı olarak endokardit, endovasküler enfeksiyonlar ve birkaç invaziv enfeksiyona neden olur. Tekrarlanan kök kanal tedavilerinden sonra bile çözülmeyen kistleri olan dişlerde bulunan en yaygın bakterilerden biridir. Bu bakteri türleri genellikle penisiline dirençlidir. *G. morbillorum* kolorektal kanserde de görülmüştür. Çocuklarda enfektif endokardite neden olan en yaygın organizmalardan biridir. *G. morbillorum*'un en yaygın nedeni kötü diş sağlığı veya ağız hijyenidir. İnsanların üst solunum yollarının bir kommensalidir ve bakteriyemiye neden olmak için hastaların kan dolaşımına girer (Cao vd., 2023).

SONUÇ

Anatomi eğitimcileri ve öğrenciler tarafından kadavranın farklı bölgelerinde bulunan bakteriyel floranın varlığını bilmek, herhangi bir enfeksiyonun yayılmasını önlemek amacıyla diseksiyon salonunda izlenmesi gereken standart enfeksiyon kontrol yöntemlerinin önemini anlamak ve uygulamak açısından oldukça önemlidir.

Uygun kıyafet (laboratuvar önlüğü), saçların kapatılması (bone kullanımı), eldivenler, diseksiyon masasının sterilizasyonu, diseksiyon sonrası istenmeyen doku ve artıkların uygun şekilde atılması, diseksiyon sonrası el yıkama, el dezenfektanlarının kullanımı ve aşılama enfeksiyonların yayılmasını önlemede son derece önemlidir. Diseksiyon salonu, fenol veya formaldehit gibi dezenfektanlarla uygun şekilde temizlenmelidir. Kullanımdan sonra kadavranın bir örtü ile temiz bir şekilde örtülmesi ve tüm atıkların biyomedikal atık yönetimi

yönergelerine göre bertaraf edilmesi zorunlu hale getirilmelidir. El yıkama, mikroorganizmaların yayılmasını önemli ölçüde sınırlandırır. Tüm öğrenciler ve personel tarafından el yıkamanın önemi iyi anlaşılmalı ve uygulanmalıdır. Kadavraların taşınması ve diseksiyonu sırasında kazara yaralanmalarda bulaşmalarını önlemek için hepatit B, tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıklara karşı uygun aşılama mutlaka yapılmalıdır.

Formalin düşük maliyeti, etkinliği ve sonuçları nedeniyle diseksiyon salonlarında koruyucu ve dezenfektan olarak hala sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak gözlerde sulanma, mukoza zarında kuruluk, baş ağrısı, mide bulantısı ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi durumlara yol açıp, uzun süreli maruziyette anatomi eğitimcileri ve öğrencilerde çeşitli kanser oluşum riskini artırdığından, dezenfeksiyon için tamamen etkili olabilecek alternatif yöntemler bulmak için çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca dokuları sertleştirerek öğrenciler için diseksiyonu zorlaştırması nedeniyle formalinin yerini alabilecek başka bir alternatif mumyalama prosedürleri belirlemeye çalışılmaktadır. Formalin çoğu mikroorganizmanın üremesi engellediğini belirtilmesine rağmen formalinlenmiş kadavra üzerinde çeşitli mikroorganizmaları tespit eden çalışmalar da mevcuttur (Ramesh vd., 2017). Bu nedenle diseksiyon salonlarında kadavralarla temas eden öğrenciler, öğretim üyeleri ve kadavra işleyicileri mikroorganizmalarla enfekte olma riski taşımaktadır. Riski azaltmak için kadavra kullanıma başlamadan önce özellikle formalin ile doğrudan teması engelleyebilecek deri kıvrımları bulunan aksiller, perineal ve oronazal

gibi bölgelerden örnekler alınarak, mikroorganizma varlığı tespit edilebilir. Gelecekte daha etkin bir alternatif belirlenene kadar kimyasallara ve mikroorganizmalara maruziyetin sağlığı tehdit etmemesi için uygun önlemlerin alınması oldukça önemlidir.

KAYNAKÇA

- Böcher, S., Tønning, B., Skov, R.L., & Prag, J. (2009). *Staphylococcus lugdunensis*, a common cause of skin and soft tissue infections in the community. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(4), 946-950. <https://doi.org/10.1128/jcm.01024-08>.
- Brenner, E. (2014). Human body preservation - old and new techniques. *Journal of Anatomy*, 224(3), 316-44. <https://doi.org/10.1111/joa.12160>.
- Cao, X., & Yuan, L. (2023) *Gemella morbillorum* infective endocarditis: A case report and literature review. *Open Life Sciences*, 18(1), 20220599. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0599>.
- Chen, F., Hsueh, P., Teng, S., Ou, T., & Lee, W. (2012). *Corynebacterium striatum* bacteremia associated with central venous catheter infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 45(3), 255-258. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.09.016>.
- Dissabandara, L.O., Nirthanan, S.N., Khoo, T.K., & Tedman, R. (2015). Role of cadaveric dissections in modern medical curricula: a study on student perceptions. *Anatomy & Cell Biology*, 48(3), 205-212. <https://doi.org/10.5115/acb.2015.48.3.205>.
- Eltwisy, H.O., Abdel-Fattah, M., Elsisy, A.M., Omar, M.M., Abdelmoteleb, A.A., El-Mokhtar, M.A. (2020). Pathogenesis of *Staphylococcus haemolyticus* on primary human skin fibroblast cells. *Virulence*, 11(1), 1142-57. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1809962>.

- Ezechukwu, I., Singal, M., Igbinsosa, O. (2019). *Aerococcus viridans*: case report, microbiology, and literature review . *American Journal of Case Reports*, 20, 697-700. doi:10.12659/AJCR.914866.
- Gundreddy, P., & Gaurkar, S.S. (2022). Presence of contagious bacterial flora in formalin-fixed cadavers: A potential health hazard to medical professionals. *Cureus*, 14 (10), e30684. 10.7759/cureus.30684.
- Gupta, J., Chaturvedi, M. & Patil, M. (2013). Embalmed cadavers – Are they safe to handle, a study to see the microbial flora present in the embalmed cadavers. *International Journal of Pharma Bio Sciences*, 4(1), 383-386.
- Jangde, S., Arya, R., Paikra, S., Basan, K., & Kumar, N. (2015). How to provide a safe working condition for medical students and professionals in the anatomy dissection room. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, 3:1867-1870. doi:10.36347/sjams.2015.v03i05.013.
- Kabadi, C.J., Smith, C.R., & Gomez, F. (2013). Potential pathogen transmission on medical student anatomy laboratory clothing. *Medical Student Research Journal*, 2(2), 30-35. doi:10.15404/msrj.002.002.spring/04.
- Kandi, V., Palange, P., Vaish, R., Bhatti, A. B., Kale, V., Kandi, M. R., & Bhoomagiri, M. R. (2016). Emerging bacterial infection: identification and clinical significance of *Kocuria* species. *Cureus*, 8(8), e731. doi:10.7759/cureus.731.

- Kawasaki, Y., Matsubara, K., Ishihara, H., Nigami, H., Iwata, A., Kawaguchi, K., Fukaya, T., Kawamura, Y., & Kikuchi, K. (2014). *Corynebacterium propinquum* as the first cause of infective endocarditis in childhood. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 20(5), 317-319. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2013.10.013>.
- Liu, D., Bateman, T., Carr, E., & Foster, P. (2016). Endocarditis due to *Gemella haemolysans* in a newly diagnosed multiple myeloma patient. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 6(4), 32357. <https://doi.org/10.3402/jchimp.v6.32357>.
- Owolabi, J. O., Tijani, A. A., & Ihunwo, A. O. (2022). A need to protect the health and rights of anatomists working in dissection laboratories. *Risk Management and Healthcare Policy*, 15, 889-893. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S362305>.
- Prata, A. T., & da Silva Baptista, J. (2021). The proposition of a new method to convert formalin cadavers to academic and museology purposes. *Research, Society and Development*, 10(1), e21510111575-e21510111575. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i1.11575>.
- Ramesh, G., Katiyar, A., Sujatha, R., Raj, A., Gupta, B., & Kumar, A. (2017). Detection of microorganisms on formalin-fixed and stored pathology tissues: a microbiological study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 21(1), 64-69. doi: 10.4103/0973-029X.203788.

- Schwebke, J. R., Muzny, C. A., & Josey, W. E. (2014). Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *The Journal of infectious diseases*, 210(3), 338-343. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu089>.
- Stackebrandt, E., Schumann, P., & Prauser, H. (2006). The family cellulomonadaceae. *Prokaryotes*, 3, 983-1001. doi: 10.1007/0-387-30743-5_40.
- Taşkın, R. G., Şafak, N. K., & Yücel, A. H. (2019). Kadavra Tespit Solüsyonlarının Karşılaştırılarak İncelenmesi. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(2), 21-25.
- Uçkay, I., Pittet, D., Vaudaux, P., Sax, H., Lew, D., & Waldvogel, F. (2009). Foreign body infections due to *Staphylococcus epidermidis*. *Annals of medicine*, 41(2), 109-119. <https://doi.org/10.1080/07853890802337045>.
- Williford, S., Heavner, M., Lambing, T., Wian, B., Ma, S., & Gonzales, J. (2018). 704: When “Contaminants” Become Pathogens: *Staphylococcus Auricularis* Bacteremia In The Critically Ill. *Critical Care Medicine*, 46(1), 338. doi: 10.1097/01.ccm.0000528719.31637.80.
- Zheng, W., Tan, T. K., Paterson, I. C., Mutha, N. V., Siow, C. C., Tan, S. Y., Old, L.A., Jakubovics, N.A., & Choo, S. W. (2016). StreptoBase: an oral *Streptococcus mitis* group genomic resource and analysis platform. *PloS one*, 11(5), e0151908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151908>.
- Živković Zarić, R. S., Pejčić, A. V., Janković, S. M., Kostić, M. J., Milosavljević, M. N., Milosavljević, M. J., & Opančina, V. D.

(2019). Antimicrobial treatment of *Kocuria kristinae* invasive infections: Systematic review. *Journal of Chemotherapy*, 31(3), 109-119. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2018.1542551>.

KLİNİK MİKROBİYOLOJİ: ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE LABARATUVAR TANILARINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

