

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÜRİNER SİSTEMLERDE KULLANILACAK KATETERLERDE ANTİBAKTERİYEL
VE BİYUYUMLU POLİMERİK KAPLAMA GELİŞTİRİLMESİ**

DENİZ İSMİK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOMÜHENDİSLİK PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. SEVİL YÜCEL**

İSTANBUL, 2017

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÜRİNER SİSTEMLERDE KULLANILACAK KATETERLERDE ANTİBAKTERİYEL
VE BİYOUYUMLU POLİMERİK KAPLAMA GELİŞTİRİLMESİ**

Deniz ISMIK tarafından hazırlanan tez çalışması 08.06.2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sevil YÜCEL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Sevil YÜCEL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Muhammet U. KAHVECİ
Yıldız Teknik Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Yeşim Müge ŞAHİN
İstanbul Arel Üniversitesi

ÖNSÖZ

Bu çalışmamda engin bilgi ve tecrübelerini, zaman ve mekân gözetmeden her koşulda benimle paylaşan değerli danışman hocam Prof. Dr. Sevil YÜCEL'e,
Çalışmalarımda sonsuz emeği geçen, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve her aşamada bana yol gösteren ve yanımda olan Araş. Gör. Yeliz BAŞARAN ELALMIŞ'a,
Laboratuvarda çalışmayı bir ayrıcalık haline getiren çok değerli çalışma arkadaşlarım Burcu KARAKUZU İKİZLER, Tülay Merve TEMEL, Ecem TİRYAKİ, Ali Can ÖZARSLAN ve Gökay VARDAR'a,
Tez Aşaması gibi zorlu bir süreçte beni tüm kalpleriyle destekleyen ve parçası olmaktan gurur duyduğum AreIPOTKAM ekibine,
Ayrıca sevgilerini ve desteklerini hayatımın her alanında hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Mayıs, 2017

Deniz ISMIK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ	vii
KISALTMA LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xi
ABSTRACT.....	xiv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	1
1.3 Hipotez	1
BÖLÜM 2	
2.1 Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonlarının (CAUTI) Patogenezisi	3
2.1.1 Kısa Süreli Kateterizasyon	4
2.1.2 Uzun Süreli Kateterizasyon	5
2.2 Bakteriüri Önleme	7
2.3 Bakteriüri Komplikasyonlarının Önlenmesi	8
2.4 Komplikasyonların Tedavisi.....	9
2.5 Kateter İlişkili Üriner Enfeksiyonların Tedavisi.....	10
2.5.1 Hatırlatma Sistemleri ve Enfeksiyon Kontrol Programları	11
2.5.2 Kateter Materyalleri veya Yüzey Özelliklerinde Yapılan Değişiklikler. 11	
2.6 Antibiyotik Profilaksisi.....	12
2.7 Asemptomatik Kateter İlişkili Bakteriüri Tedavisi	13
2.8 Alternatif İdrar Boşaltma Yöntemleri.....	14
BÖLÜM 3	
ÜRİNER KATETER.....	15
3.1 Üriner Kateterin Kısa Bir Öyküsü.....	15

3.2	Mesane Fonksiyonu Ve Kateterizasyon	16
3.3	Modern Foley Kateteri	21
3.4	Foley Kateterin Neden Olduğu Olumsuz Olaylar	22
3.4.1	Bakteriyal Kolonizasyon	22
3.4.2	Antibiyotik Direnci.....	23
3.4.3	Kronik Enfeksiyon.....	23
3.4.4	Böbrek ve Mesane Hasarları	23
3.4.5	Mesane Taşları	25
3.4.6	Psödopolipt	25
3.4.7	Kan Zehirlenmesi (Septisemi)	25
3.4.8	Üretral Travma	26
3.4.9	Balon Parçalanması.....	26

BÖLÜM 4

ÜRİNER KATETER MATERYALLERİ	27	
4.1	Malzeme gereksinimleri.....	29
4.1.1	Biyomalzemeler ve Biyouyumluluk	29
4.1.2	Fiziksel ve Mekanik Özellikler	29
4.2	Lateks Foley Kateterleri.....	30
4.3	Foley Kateterin Özelliklerinin Geliştirilmesi.....	31
4.3.1	Dezenfektanlar ve Antibakteriyel Ajanlar	31
4.3.2	Kateter Kaplamaları	32
4.3.2.1	Gümüş kaplamalar	33
4.3.2.2	Antimikrobiyal Biyolojik Fonksiyonel Kaplamalar	35
4.3.2.3	Polimerik Kaplamalar	38
4.3.2.4	Hidrojel Kaplamalar	38
4.3.2.5	Politetrafloroetilen (PTFE) Kaplamalar.....	39
4.3.2.6	Antibiyotik Kaplı Kateterler	40
4.3.2.7	Silikon Kaplamalar ve Silikon Kateterler.....	43

BÖLÜM 5

DEKSTRAN	46	
5.1	Dekstranın Kökenleri	46
5.2	Fiziksel Özellikleri	46
5.3	Dekstranın Kimyası.....	47
5.4	Dekstranın Kullanım Alanları.....	47

BÖLÜM 6

DENEYSSEL YÖNTEM.....	49	
6.1	Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	49
6.1.1	Enstrümental Analiz Cihazları	49
6.1.1.1	Fourier Kızılötesi Dönüşüm Spektroskopisi (FT-IR):.....	49
6.1.1.2	Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM):	49

6.1.1.3 Mor-ötesi Görünür Bölge Spektrofotometresi (UV-Vis. Spektrofotometre):	49
6.1.2 Diğer Cihazlar ve Yardımcı Malzemeler	49
6.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler	50
6.3 Yöntem	51
6.3.1 Saf Silikon Kateterin Karakterizasyonu	51
6.3.2 Kateter Yüzeylerinin Modifikasyona Hazırlanması	51
6.3.3 Dekstran Kaplamaların Oluşturulması	53
6.3.3.1 (3-Aminopropil)Triethoksisilan Çözeltisi ile Muamele	53
6.3.3.2 Glutaraldehit Çözeltisi ile Muamele	53
6.3.3.3 Dekstran Kaplı Silikon Kateterlerin Hazırlanışı	54
6.3.4 Dekstran Kaplı Kateterlerin Karakterizasyonu	55
6.3.4.1 FT-IR Analizleri	55
6.3.4.2 SEM Analizleri	56
6.3.5 İlaç yükleme ve Salım Çalışmaları	56
BÖLÜM 7	
SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME	58
7.1 Saf Silikon Kateterin FT-IR Analiz Sonucu	58
7.2 Kateter Yüzeylerinin Modifikasyona Hazırlanması: FT-IR Analiz Sonuçları	59
7.3 Dekstran Kaplamaların Oluşturulması: FT-IR Analiz Sonuçları	60
7.3.1 (3-Aminopropil)Triethoksisilan Çözeltisi ile Muamele: FT-IR Analiz Sonuçları	60
7.3.2 Dekstran Çözeltisi ile Muamele: FT-IR Analiz Sonuçları	64
7.4 SEM Analizleri	69
7.4.1 Dextran Kaplı Silikon Kateterlere Norfloxasin Yükleme ve Salım Sonuçları	80
BÖLÜM 8	
SONUÇ VE ÖNERİLER	84
ÖZGEÇMİŞ	102

SİMGE LİSTESİ

α	Alfa
NH_4Cl	Amonyum Klorür
Na_2HPO_4	Disodyum Hidrojen Ortofosfat
HCl	Hidroklorik Asit
$\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$	Kreatinin
MgCl_2	Magnezyum Klorür
KH_2PO_4	Potasyum Dihidrojen Ortofosfat
NaBrH_4	Sodyum Bor Hidrür
NaOH	Sodyum Hidroksit
NaCl	Sodyum Klorür
Na_2SO_3	Sodyum Sülfid
$\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5$	Sodyum Kalsiyum Fosfat
$\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$	Üre

KISALTMA LİSTESİ

APTES	(3-Aminopropil)triethoksisilan
ASTM	Uluslararası Amerikan Test ve Materyalleri Topluluğu
CAUTI	Kateterle İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonları
CIC	Temiz Aralıklı Kateterizasyon
DMSO	Dimetil sülfoksit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EVA	Etilen-ko-vinil asetat
FTIR	Fourier Kızılötesi Dönüşüm Spektroskopisi
GRG	Kontrollü Salıverme Gözlüğü
PEG	Poli(etilen glikol)
PEO	Poli(etilen oksit)
PTFE	Politetrafloroetilen
PVC	Polivinilklorür
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
UV	Ultraviole
ÜSE	Üriner Sistem Enfeksiyonları

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 3. 1 Üriner Sistem	17
Şekil 3. 2 Foley Kateteri	19
Şekil 3. 3(a) Üretral ve (b) Suprepubik Foley kateteri	20
Şekil 3. 4 Stuvit oluşumu nedeniyle tıkanmış bir Foley kateteri	24
Şekil 5. 1 Dekstran molekülü	47
Şekil 6. 1 Silikon kateter yüzeyinin piranha çözeltisi ile modifikasyonu	53
Şekil 6. 2 Kateter yüzeyinde APTES köprüsü kurulması	53
Şekil 6. 3 Glutaraldehit ile çapraz bağlama işlemi	54
Şekil 7. 1 Saf silikon üriner kateter	58
Şekil 7. 2 3:1 oranında piranha çözeltisiyle 30 sn, 60 sn ve 120 sn bekletilen kateterler	59
Şekil 7. 3 7:3 oranında piranha çözeltisiyle 30 dk, 60 dk, 120dk ve 180 dk modifiye edilmiş silikon kateterler	60
Şekil 7. 4 %5 (v/v) oranında APTES/Toluen çözeltisinde 24 sa bekletilmiş silikon kateterler	61
Şekil 7. 5 %10 (v/v) oranında APTES/Toluen çözeltisinde 24 sa bekletilmiş silikon kateterler	62
Şekil 7. 6 %33 (v/v) oranında APTES/Toluen çözeltisinde 24 sa bekletilmiş silikon kateterler	63
Şekil 7. 7 Hacimce %10 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış silikon kateter (DEK-10). 64	64
Şekil 7. 8 Hacimce %30 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış silikon kateter (DEK-30) ve hacimce %30 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl ₂ eklenmiş silikon kateter (DEK-30M)	65
Şekil 7. 9 Hacimce %40 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış silikon kateter (DEK-40) ve hacimce %40 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl ₂ eklenmiş silikon kateter (DEK-40M)	65
Şekil 7. 10 Hacimce %50 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış silikon kateter (DEK-50) ve hacimce %50 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl ₂ eklenmiş silikon kateter (DEK-50M)	66
Şekil 7. 11 Hacimce %60 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış silikon kateter (DEK-60) ve hacimce %60 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl ₂ eklenmiş silikon kateter (DEK-60M)	66

Şekil 7. 12 Hacimce %70 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış silikon kateter(DEK-70) ve hacimce %70 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl ₂ eklenmiş silikon kateter(DEK-70M)	67
Şekil 7. 13 Hacimce farklı oranlarda dekstran içeren çözeltilerle kaplanmış kateterlerin karşılaştırılması.....	67
Şekil 7. 14 Hacimce farklı oranlarda dekstran içeren ve %5 oranında MgCl ₂ eklenmiş çözeltilerle kaplanmış kateterlerin karşılaştırılması	68
Şekil 7. 15 Saf silikon kateterin SEM görüntüsü (x1500)	69
Şekil 7. 16 Hacimce %30 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 ve (C) x1000.....	70
Şekil 7. 17 Hacimce %30 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl ₂ kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000	71
Şekil 7. 18 Hacimce %40 dekstran içeren çözelti ile kateterin SEM görüntüleri	72
Şekil 7. 19 Hacimce %40 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl ₂ kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000	73
Şekil 7. 20 Hacimce %50 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000	74
Şekil 7. 21 Hacimce %50 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl ₂ kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000	75
Şekil 7. 22 Hacimce %60 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000	76
Şekil 7. 23 Hacimce %60 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl ₂ kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000	77
Şekil 7. 24 Hacimce %70 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000	78
Şekil 7. 25 Hacimce %70 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl ₂ kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000	79
Şekil 7. 26 Norfloxasin Absorbans-Konsantrasyon Grafiği.....	80
Şekil 7. 27 DEK-30M' a yüklenen Norfloxasin ilacının yapay üre sıvısı içerisindeki %salım-zaman grafiği	83

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 6. 1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Markaları	49
Çizelge 6. 2 Kateter yüzeylerinin modifikasyonu için optimum koşulların belirlenmesi	51
Çizelge 6. 3 Hazırlanan dekstran kaplı numuneler	54
Çizelge 6. 4 Yapay üre sıvısı için kullanılan kimyasal malzemelerin katılım sırası ve miktarı	55
Çizelge 7. 1'de DEK-30M'ye yüklenen ilaç miktarı	82
Çizelge 7. 2 DEK-30M'nin ilaç salım değerleri	83

ÜRİNER SİSTEMLERDE KULLANILACAK KATETERLERDE ANTİBAKTERİYEL VE BİYOUYUMLU POLİMERİK KAPLAMA GELİŞTİRİLMESİ

Deniz ISMIK

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sevil YÜCEL

Kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonları (CAUTI), en sık görülen hastane enfeksiyonları arasında ilk sırada yer almaktadır. Bunun nedeni ise hastaneye yatırılan hastaların; yatış sebeplerinden ve kalış sürelerinden bağımsız olarak hastanede çalışan sağlık personeli tarafından kateterize edilmeleridir.

Kateterize edilen bir hastada enfeksiyon gelişme riski, hastanın kateterize edilmesinden itibaren her gün % 5 oranında artmaktadır ve eğer hasta hastanede 3 günden fazla bir süre yatmışsa, hastada üriner enfeksiyon gelişmesi kaçınılmazdır. Kateter ilişkili idrar yolları enfeksiyonları hasta konforunu olumsuz etkilemesinin yanısıra, gelişen enfeksiyonun tedavisi için kullanılan antibiyotikler nedeniyle hastanelere maliyet açısından bir yük oluşturmaktadır. CAUTI'lerin önlenmesine yönelik çeşitli araştırmalar devam etse de, enfeksiyonların önüne geçmede en etkili yöntem gereksiz kateterizasyonlardan kaçınılması ve kateterlerin en kısa sürede çıkartılmasıdır.

Kateter ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesi amacıyla en uygun kateter malzemesi ve kateter kaplamalarına ilişkin çalışmalar halen devam etmektedir. Bu çalışmada CAUTI'lerin önlenmesi adına antibakteriyel özelliğe sahip polimerik ve biyobozunur bir kateter kaplaması geliştirilmesi amaçlanmıştır. Kateter olarak, diğer malzemelere göre fiziksel ve kimyasal özellikleri daha üstün olan saf silikon kateterler tercih edilmiştir. Kateter yüzeylerinin kaplanması için oluşturulan dekstran hidrojeller,

ilk defa bir üriner kateter kaplama malzemesi olarak kullanılmıştır. Dekstran hidrojel ile kaplanan saf silikon kateterlere antibakteriyel özellik kazandırılması amacıyla, üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir antibiyotik olan Norfloksasin kullanılmıştır.

Üretilen Kaplamaların yapısal özellikleri Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) analizi ile, morfolojisi Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) analizi ile, ilaç yükleme ve salım davranışları ise yapay üre sıvısı içerisinde UV Spektrofotometresi yardımıyla belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel kaplama, dekstran, dekstran hidrojel, silikon kateter, üriner kateter.



**DEVELOPMENT OF ANTIBACTERIAL AND BIOCHEMICAL POLYMERIC
COATINGS FOR CATHETERS TO USE IN URINARY SYSTEMS**

Deniz ISMIK

Department of Bioengineering

MSc. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Sevil YÜCEL

Catheter-associated urinary tract infections (CAUTI) are among the most common nosocomial infections. The reason for this is the catheterization of patients by the health personnel whom working in the hospital regardless of the reasons for hospitalization and the length of stay of the hospitalized patients.

The risk of infection in a catheterized patient increases by 5% every day since the catheterization of the patient, and if the patient is hospitalized for more than 3 days, a urinary infection is unavoidable. Catheter-related urinary tract infections have a negative impact on patient comfort, as well as a cost burden for hospitals due to the antibiotics used to treat developing infections. Although several studies on the prevention of CAUTIs are continue, the most effective way to avoid infections is to avoid unnecessary catheterizations and to remove the catheters as soon as possible.

Investigations on the optimal catheter material and catheter coatings to prevent catheter-related urinary tract infections are still underway. In this study, it was aimed to develop a polymeric and biodegradable catheter coating with antibacterial properties in order to prevent CAUTIs. As urinary catheters, pure silicone catheters with superior physical and chemical properties compared to other materials have been preferred. The dextran hydrogels formed for coating the catheter surfaces were first used as a urinal catheter covering material. Norfloxamine, an antibiotic used in the treatment of urinary tract infections, has been used to provide antibacterial properties to pure silicone catheters coated with dextran hydrogel.

Structural properties of the produced coatings were determined by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) analysis, morphology by Scanning Electron Microscopy (SEM) analysis, drug loading and release behavior by artificial urea liquid by UV Spectrophotometer.

Key words: Antibacterial coating, dextran, dextran hydrogel, silicone catheter, urinary catheter.



1.1 Literatür Özeti

Kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonları (CAUTI), hastane içi enfeksiyonların önemli bir kaynağıdır ve maliyet açısından önemli bir yük oluşturmaktadır. Hastalığın önlenmesine yönelik birkaç farklı yaklaşım araştırılsa da, önlemenin en etkili yöntemler gereksiz kateterizasyonlardan kaçınmak ve kateterleri mümkün olan en kısa sürede çıkarmaktır. Optimum kateter materyali veya kaplama malzemesi araştırmaları halen devam etmektedir. Enfeksiyon kontrol programlarının uygulanmasına ilişkin giderek artan sayıda yayın, CAUTI oranını etkili bir şekilde azaltabilen önlemlerin önemini göstermektedir.

1.2 Tezin Amacı

Bu tezin amacı, kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarının ve üriner kateterlerin üzerinde biyofilm oluşumunun önlenmesi adına antibakteriyel özelliğe sahip biyobozunur ve polimerik üriner kateter kaplamaları geliştirilmesidir.

1.3 Hipotez

Tez çalışmasında üretilen ve kateter kaplaması olarak kullanılan hidrojellerin doğal ve biyobozunur bir polimer olan dekstrandan elde edilmesi nedeniyle hidrojellerin kaplamalara emdirilen ilacın istenile düzeyde salımı gerçekleştirilirken vücutta herhangi bir toksisiteye neden olmaması; ve bu hidrojellere emdirilme yöntemi ile yüklenen antibakteriyel malzemenin üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir

antibiyotik olan Norfloksasin olması nedeniyle oluşturulan hidrojellerle kaplanmış katetrin kullanımıyla üriner sistem enfeksiyonlarının oluşumunun önüne geçilebileceği düşünülmektedir.



KATETER İLİŞKİLİ ÜRİNER ENFEKSİYONLAR

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE'ler) dünya genelindeki en yaygın bakteri enfeksiyonları arasındadır, hastane kökenli enfeksiyonların yaklaşık % 40'ını oluşturur[1] ve önemli mali sonuçları vardır. Üriner sistem, sağlıkla ilişkili enfeksiyonların en önemli kaynaklarından biri olarak düşünülür[1] ve üriner kateterin varlığı, sağlıkla ilişkili ÜSE'lerin % 80'ine kadar çıktığı için önemli bir risk faktörüdür[2]. Dahası standart bir hastane ortamında yapılan üriner kateterizasyonların % 30'u gereksizdir. Kateterle ilişkili ÜSE'ler (CAUTI'ler) sağlıkla ilişkili enfeksiyonun en önlenbilir tipidir[3]. Bu nedenle, CAUTI'lerin önlenmesi ve yönetimi, her üroloji uzmanı ve sağlık personeli için son derece önemlidir [4].

2.1 Kateter ilişkili Üriner Sistem Enfeksiyonlarının (CAUTI) Patogenezisi

Bir kateterin yerleştirilmesi üretra organizmalarını mesaneye taşıyabilir. Kateter, idrar toplama tüpünden ayrılabilir ve bakteriüri, böylesi kesintilerle ilişkilendirilmiştir. Biriken idrarın boşaltılması için toplama torbasının drenaj tüpü periyodik olarak açılmalıdır. Drenaj tüpünün lümeni bakteri ile kirlenmişse, organizmalar drenaj torbasına girebilir, hatta toplama tüpüne ve katetere kadar çıkabilir. Kapalı sistemin bakımı için çok dikkatli olunsa bile, dış kateter ve üretral mukoza arasındaki boşluk doğrudan mesaneye bakteri girişi için fırsat sunar ve bakteriler için en yaygın giriş yolu budur [5].

Kateterize edilmemiş üriner sistemde, mesanedeki az sayıda organizma vücut tarafından etkili bir şekilde yok edilebilmesine rağmen, kateterize üriner sisteme giren bakteri suşlarının çoğu, bir günde, çok yüksek konsantrasyonlarda çoğalabilir[6]. Bir

kateteri kaplayan ve bakterileri emniyet altına alan biyofilm; drenaj torbaları, kateterler ve üroepitelyumda görülmüştür. Biyofilm içerisindeki organizmalar, idrar mekanik akışı, konukçu savunmaları ve hatta antibiyotiklerden iyi bir şekilde korunabilir.

Biyofilm, içerdiği katı organizmalardan bazılarının idrar içine geçebileceği bir mikroortam oluşumuna neden olabilir. Ek olarak, kateter, mekanik olarak idrar epiteline ve glikozaminoglikan tabakasına zarar verebilir. Yabancı cisim olarak kateter, yeterli antibakteriyel polimorfonükleer lökosit fonksiyonunu bozabilir. Son olarak, kateter drenajı çoğu zaman kusurludur ve idrar hacminin bir kısmının mesanede kalmasına neden olur ve buna bağlı olarak bakterilerin bölgede yerleşimine elverişli bir ortam sağlar[7]. Kateterle ilişkili bakteriyüri gelişiminde kateterizasyon süresi en önemli risk faktörüdür[8] ve üretral kateterizasyon endikasyonları ameliyat, idrar retansiyonu ve üriner inkontinans ile sonuçlanabilir.

Bir hastanedeki veya bakım evindeki hastalarda uretral kateter yerleştirildikten sonra, bakteriüri prevalansındaki günlük artış% 3-10'dur. Kateterli hastaların büyük çoğunluğu, kısa süreli ve uzun süreli kateterizasyon arasında bir zamanda enfekte olacaktır[9].

2.1.1 Kısa Süreli Kateterizasyon

Hastaneye yatırılan hastaların % 15-25'i, çoğu kısa bir süreli kullanım için olmak üzere hastanede yattıkları süre içerisinde kateterize edilir. Kısa süreli kateterizasyonda, Escherichia coli gibi ortak bakteriürik türler izole edilir. Diğer yaygın organizmalar Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Staphylococcus epidermidis, enterokoklar ve Candida türleridir. Kısa süreli kateterizasyonda görülen çoğu bakteriürinin sebebi tek organizmadır[7]. Kısa süreli kateterizasyonla ilişkilendirilen bakteriler çoğu asemptomatiktir[10]. Kateter ilişkili bakteriüri hastalarının% 5'inden azı bakteriyemi ile tanımlanır, ancak kateter sayısının çokluğu nedeniyle bu bakteremi, hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarının % 15'ini oluşturur[11]. Kateterle ilişkili ÜSE'nin mortaliteye katkısı açık değildir. Otopside hastanede ölen kateterle ilişkili bakteriüri hastalarında akut piyelonefrit, üriner taşlar veya perinefrik apseler olabilir. Bununla birlikte, prospektif veya vaka kontrollü

çalışmalarda, kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonları (ÜSE'ler) genellikle aşırı mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte, bir çalışmada kateterle ilişkili bakteriüri ile ilişkili ölüm riskinde artış olduğu ileri sürölmüştür[12].

2.1.2 Uzun Süreli Kateterizasyon

Uzun süreli üretral kateter kullanımının sıklığı doğrudan ölçölmese de, birkaç çalışma, herhangi bir zamanda, Amerikan huzurevlerinde 100.000'den fazla hastanın üretral katetere sahip olduğunu ileri sürmektedir[13]. Bu hastaların çoğu aylarca veya yıllarca kateterize edilmiştir. Uzun süreli kateterizasyonda en yaygın endikasyonlar üriner inkontinans ve mesane çıkışı tıkanıklığıdır[7]. Mükemmel bakımla bile, tüm hastalar, yeterince uzun süre kateterize edildiyse, bakteriüri ile enfekte olurlar. Bakteriüri'nin bu 'evrensel' prevalansı, iki ilgili fenomenin bir sonucudur. Birincisi, gramer negatif ve gram pozitif bakteri türleri geniş aralıkta olmasına rağmen, kısa süreli kateterize hastalarda görölenlere benzer yeni bakteriüri ataklarının sıklığıdır. İkincisi, bu suşların bazılarının kateterize edilmiş üriner sistem üzerinde haftalarca yaşayabilmeleridir. Kateterli idrar sisteminde en az iki bakteri türü uzun süre yaşayabilir. Birincisi kateterize edilmemiş üriner sistemde olduğu gibi üroepitelyaya bağlı E. coli gibi ortak üropatojenler içerir. İkincisi, kateterize edilmiş üriner sistem dışında nadir bulunan ve kateterin kendisini niş olarak kullanabilen *Providencia stuartii* gibi diğer organizmalardır. Bu fenomen, uzun süreli kateterize edilmiş hastalardan alınan idrar örneğinin% 95'inde polimikrobiyal bakteremi görölmesine dayalıdır. Bu tür örneklerin içerisinde genellikle; her biri 10⁵ cfu: ml veya daha fazla konsantrasyondaiki ila dört bakteri türü vardır; bazıları benzer konsantrasyonlarda altı ila sekiz türe sahip olabilir[14]. Kateterle ilgili bakteriüri komplikasyonları iki kategoriye ayrılır. Birincisi, kısa süreli kateterizasyon ile görölen, yani ateş, bakteriyemi ve akut piyelonefrit gibi semptomatik ÜSE'leri kapsar[15-18]. Bu olaylardan bazıları ölümle sonuçlanabilir. İkinci grup sıklıkla uzun süreli kateterizasyon sırasında görölen tıkanıklık, üriner sistem taşları, lokal perirerin enfeksiyonları, kronik pyelonefrit ve mesane kanseri uzun süreli kullanım ile ilişkilidir[19-23]. Uzun süreli kateterize edilen yaşlı hastalardaki ateşli olayların üçte ikisi, üriner sistemden kaynaklansa da, insidans, kateterizasyonun 100 gününde bir atak kadar düşüktür. Çoğu kadın bir gün veya daha kısa süreli düşük dereceli ateş

semptomu gösterir ve bu semptom antibiyotik tedavisi veya kateter replasmanı yapılmadan iyileşir[15]. ÜSE bakımevlerindeki bakteriyeminin en yaygın sonucudur[16] ve kalıcı üretral kateterizasyon, bakteriyemi için önde gelen bir risk faktörüdür. Kateterize edilen hastaların, kateterize edilmeyen hastalardan bir yıl içinde bakteriyemik olma olasılığı yaklaşık 60 kat fazladır[17]. E. Coli'nin bakteriyemiye neden olma ihtimali diğer bakteriürilerden daha fazla olmasına rağmen, P. stuartii veya Morganella morganii gibi "üropatojenik olmayan" bakteriüriler bile bakteriyemiye sebep olabilirler. Bu olaylardaki ateşin ana kaynağı akut pyelonefrittir. Ek olarak, yapılan otopsiler, uzun dönem kateterize edilmiş hastaların üçte birinde akut pyelonefriti görüldüğünü ortaya koymaktadır[18]. P. Mirabilis'in neden olduğu bakteriüri, idrarı amonyağa hidrolize ederek idrar pH'sını artıran ve kateter luminal struviti ve apatitin kristalleşmesine neden olan kuvvetli üreazdan dolayı kateter tıkanıklığı ile ilişkilidir[19,20]. İdrar yollarında bu duruma benzer bir süreç ortaya çıkabilir ve bu da uzun süreli kateterize edilen hastalarda sık görülen bir problem olan "enfeksiyon taşlarına" neden olur. Mesanedeki bu taşlar, çoğunlukla kateter balonu ve uç çevresinde konumlanırlar ve nispeten iyi huyludurlar. Bununla birlikte, böbrek taşları daha ciddi olabilir ve kronik pyelonefrit ve renal disfonksiyon ile ilişkilidir[21,22].

Son birkaç on yılda kateterizasyonun komplikasyonlarını anlama konusundaki büyük gelişmelere olmuştur. Bu gelişmeler de hastanın eğitimi, biyo-geribildirim, ilaçlar ve cerrahi ile özel giysiler ve yatak örtüleri gibi alternatiflerin kullanılmasına dikkat çekmiştir. Ek olarak, üretral kateter için alternatif olabilecek birkaç cihaz araştırılmıştır[7]. İdrar inkontinansı olan erkekler için, idrarı, bir toplama tüpü vasıtasıyla bir drenaj torbasına aktaran prezervatif tipi kateterler yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu kateterlerin, üriner sistemde bir tüpün bulunmaması nedeniyle birçok sorunu çözebileceği düşünülürken, bu prezervatif kateterler içindeki idrar yüksek konsantrasyonlarda organizmalara neden olabilir, üretra ve ciltte üropatojenler kolonize olabilir ve mesanede bakteriüri gelişebilir [24]. Doğru şekilde tasarlanmış kontrollü çalışmalar yapılmamasına rağmen, aynı kurumda prezervatif kateterler ve üretral kateterler kullanılarak yapılan paralel çalışmalar, prezervatif kateterlerin kullanıldığı vakalarda bakteriüri insidansının üretral kateterlerin kullanıldığı vakalara nispeten önemli ölçüde düşük olduğunu düşündürmektedir [25, 26]. 1940'lı yıllarda

yeniden tanıtılmasının ardından, omurilik hasarlı hastalar için 1970'li yıllara ait aralıklı kateterizasyon bir standart haline geldi. Aralıklı kateterizasyon; bakıcılar veya hasta tarafından her 3-6 saatte bir kateter yerleştirilmesi, idrar boşaltımı ve kateterin derhal çıkarılması ile periyodik mesane boşalımı sağlar. Aralıklı kateterizasyonda bakteriüri insidansı, kateterizasyon başına yaklaşık % 1-3'tür[27]. Temiz kateterler ile sterilize edilmiş kateterleri karşılaştıran randomize bir çalışmada, semptomatik ÜSE oranında anlamlı bir fark görülmedi; ancak çalışma sonuçları temiz kateterizasyonun maliyetlerin düşürülmesi ile ilişkili olduğunu gösterdi[28]. Aralıklı kateter uygulanan hastalarda oral antibiyotikler ve metenamin bileşikler yanı sıra povidon iyot ve klorheksidin preparatlarının instilasyonları bakteriüri oluşumunu kısa süre için geciktirmek amacıyla kullanılmıştır; ancak bu tür uygulamaların uzun süreli faydalı olup olmayacağı gösterilmemiştir. Bakteriüri genellikle asemptomatiktir ve her ne kadar iyi tasarlanmış karşılaştırmalar yapılmamış olsa da, aralıklı kateterizasyon, lokal periüretral enfeksiyonlar, ateş, bakteriyemi, mesane ve böbrek taşları ve böbrek fonksiyonlarının bozulması açısından kalıcı kateterizasyonun yerine kullanılabilen alternatif bir metot olabilir[7]. Suprapubik kateterizasyon birkaç ameliyat tipinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Çalışmalar hastaları rasgele suprapubik veya üretral kateterizasyona atadı ve bazıları suprapubik kateterizasyonun bakteriyüri, üretra darlıkları veya ağrı sıklığını azaltmak açısından önemli yararlar sağladığını gösteriyor[29].

2.2 Bakteriüri Önleme

Üretra kateteri yerleştirildikten sonra bakteriüri önlenmesi için sadece iki ilke önerilir: kapalı kateter sistemini kapalı tutmak ve kateteri mümkün olan en kısa sürede çıkarmak. İdrar numuneleri, kateter toplama borusunun bağlantı noktası açılmadan elde edilmelidir. Sistemin açılması gereken tek nokta, torba drenaj tüpüdür ve personel, kontaminasyona açık konteynırlar için drenaj tüpünün ucuna dokunmaktan kaçınmalıdır. Kateter bakteriüri gelişmeden önce çıkartılabilirse enfeksiyonun geciktirilmesi, enfeksiyonun önlenmesi durumuna dönüştürülebilir[10].

Pek çok mantıksal değişiklik yapılmaya çalışılmış olmasına rağmen, bu değişikliklerin çoğu, kapalı sistemlerde bakteriüri oluşumunun geciktirilmesinde belirgin bir gelişme sağlamamıştır. Kateterin ve mesanenin antibakteriyel solüsyonlarla yıkanması,

bakteriüriyi azaltmamıştır. Ayrıca, toplama torbasına eklenen antimikrobiyel maddeler genellikle etkisizdir. Üretra ve dış kateter yüzeyi arasındaki potansiyel boşluğun muhtemelen organizmalar için en yaygın giriş yolu olduğu göz önünde bulundurulduğunda, çok sayıda araştırmacı topikal antibakteriyel ajanlar uygulayarak bu yolu tıkamak girişiminde bulunmuştur. Gerçekten de, birçok çalışma, bu tür ajanlar alan hastaların, üretralarının fiziksel manipülasyonuna maruz kaldığı ve bu manipülasyonun üretral ve periüretral bakterilerin daha kolay girmesine olanak tanıyarak, bakteriüri insidansının artmasına sebep olduğunu ortaya koymuştur[7].

Bir başka değişiklik ise, kateter maddesinin bileşimini manipüle etmek olmuştur[30,31].

Sistemik antibiyotiklerin retrospektif veya prospektif kullanımı ile ilgili birçok çalışma, bu antibiyotiklerin, kateterize edilen hastalarda, başlangıçta bakteriüri insidansını azaltmada etkili olduklarını göstermiştir. Genellikle kateterizasyon nedeniyle olmasa da, hastanelerde kateterize edilen hastaların yaklaşık % 80'ine antibiyotik verilmektedir. Yine de, hastaları yeterince uzun süre takip eden bu çalışmalar, antibiyotiklerin, dirençli organizmaların idrarla görülmeye başlamasından önceki ilk birkaç gün boyunca etkili olduğunu ortaya koydu. Çoğu otorite, bakteriüriyi ertelemek için antibiyotik kullanımının yan etki, maliyet ve hasta ve tıbbi ünitelerde dirençli bakterilerin ortaya çıkması riski nedeniyle uygulanmadığını düşünmektedir [7].

2.3 Bakteriüri Komplikasyonlarının Önlenmesi

Kateterize hastalarda asemptomatik bakteriüriyi antibiyotikler ile tedavi; ateş, üriner semptomlar, akut pyelonefrit ve bakteriyemi komplikasyonları için mantıklı bir koruyucu öneri gibi görünebilir. Bununla birlikte, mevcut veriler, bu yaklaşımın özellikle bir yararı olmadığını göstermektedir. Garibaldi ve arkadaşları, hastanede yatan hastalarda, semptomatik kateter ile ilişkili ÜSE'lerin bakteriürinin ilk günde ortaya çıkma eğiliminde olduklarını kaydetti[32]. Ayrıca, asemptomatik bakteriüri için reçete edilen antibiyotikler, gecikmiş semptomatik ÜSE'lerin önlenmesinde% 100 etkili olsa da, önlenen enfeksiyonların her birinde, asemptomatik bakteriürinin çökelti tedavisini tanımlamak için 250 idrar kültürü gerekli olacaktır. Kateterli hastalarda, kateterle ilişkili bakteriürinin antibiyotik tedavisinin semptomatik ÜSE'leri önlediği hipotezi prospektif

bir çalışmada test edilmiştir. Çalışmada, duyarlı bir organizma idrarda görüldüğünde, hastaya sefaleksini verildi. Sefaleksinin yeni bakterüri insidansı, idrar örneği başına bakteri suşu sayısı veya en önemlisi ateşli bölüm insidansı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı anlaşıldı[33]. Gözlemlenen tek değişiklik, antibiyotiğe dirençli organizmalarda belirgin bir artış olmasıydı[35].

Bu araştırmalar, hastaya kısa veya uzun süreli kateterizasyon uygulanmaya devam edildiği sürece asemptomatik bakterüri tedavisi edilmesine gerek olmadığını göstermektedir. Bu çalışmaların istisnaları da vardır. Bu istisnaların ilki, böyle bir terapi, bir tıbbi birimdeki belirli bir organizma tarafından oluşturulan bir enfeksiyonun kontrol edilmesinin amaçlanmasıdır. Bir diğeri ise, ciddi komplikasyon riski yüksek olan hastalarda (örneğin granülozitopenik hastalar, katı organ nakli hastaları ve hamile kadınlar) kullanılmasıdır. Üçüncü istisna ise, ürolojik cerrahi işlem geçiren hastalardır. Sonuncu istisna grubu ise, diğer ameliyat türlerinden birini geçiren, özellikle de protezlerin takıldığı hastalardır[7]. Uzun süreli kateterize edilen bazı hastalarda, çoğunlukla P mirabilis'den kaynaklı enfeksiyonlar ve sonrasında görülen struvit ve apatit kristallerinin kateteri kaplanması nedeniyle tekrarlayan kateter tıkanıklıkları vardır. Ne yazık ki, normal salinli günlük kateter yıkamaları tıkanıklığı azaltmada etkisiz gözükmektedir[34]. İlginç olarak, metenamin preparatları muhtemelen tuzun çözünürlüğünün biyokimyasal olarak değiştirmesi nedeniyle tıkanıklığı azaltabilir[35].

2.4 Komplikasyonların Tedavisi

Önceden Ateş ve/ veya bakteriyemi belirtileri geliştiren hastalar için, klinisyen, üriner sistemin dışındaki kaynakları, kateter tıkanıklıklarını ve özellikle erkeklerde periüretal enfeksiyonu ortadan kaldırmalıdır. İdrar ve kan kültürleri yapılmalıdır. Birçok klinisyen, herhangi bakteriyelik bir türe ait olası bakteriyemi tedavi etmek için bu tür hastaları ampirik olarak parenteral antibiyotiklerle tedavi edecektir. Kateter yüzeyi üzerinde biyofilm içinde saklanan bakteri olasılığı nedeniyle, semptomatik kateterle ilişkili bakterüri tedavisi sırasında kateterin değiştirilmesi veya çıkarılması makul bir karar olabilir[36]. Artan böbrek fonksiyon bozukluğu, tekrarlayan bakteriyemi gibi şikayetleri olan hastalar veya ateşli hastalar için hastanın üriner taşları olup olmadığını araştırmak faydalı olabilir[7].

Kateterize edilen hastalarda Candidüri gelişebilir ve insidansı kateterizasyon ve hastaneye yatış süresi ve antibiyotik kullanımı ile doğrudan ilişkilidir. Kateterle ilişkili Candidüri genellikle asemptomatiktir ve doğal geçmişi iyi anlaşılmadığı için tedavisi belirsizdir. Sadece kateterin değiştirilmesi, Candidüri'nin% 20'lik bir kısmının temizlenmesiyle sonuçlanır; kateterin çıkarılması ise hastaların% 40'ında Candidüri'nin kaybolmasını sağlar. Candidüri tarafından enfekte edilmiş veya kateterize edilmek zorunda kalan asemptomatik hastalar için bu durumun doğru bir şekilde yönetimi oldukça zordur. Candidal hastalıkları araştıran araştırmacılarından oluşan bir grup, mümkünse candiduria ile enfekte olmuş hastaların kateterlerinin idrar yollarından çıkarılması ve bu gibi hastalara genitoüriner sistem ameliyat prosedürü uygulanmadan önce tedavi edilmesi gerektiği konusunda fikir birliği sağlamıştır [37].

2.5 Kateter ilişkili Üriner Enfeksiyonların Tedavisi

Semptomatik CAUTI vakalarında, sistemik antibiyotik tedavisi uygulanması gerekir[38]. Kalıcı olarak kateterize edilmiş bir hastada semptomatik ÜSE'nin en sık görülen klinik belirtisi ateştir. İdrar kültürünün sonucu, uzun süreli kateterize edilen hastalar için evrensel olarak pozitif olacağı için, üriner kültürün ateşin ayırıcı tanısında çok büyük bir değeri yoktur. Eğer ateşi olan kateterize bir hasta, aynı üriner patojenden dolayı lokalize genitoüriner semptomlar (tıkanma, hematüri veya kostovertebral açı hassasiyeti) veya bakteriyemi göstermezse, enfeksiyon kaynağının kesin olarak teşhisi edilmesi zordur, bu nedenle alternatif teşhisler de düşünülmelidir[4].

Herhangi bir antibakteriyel terapi başlamadan önce bir idrar kültürü (ve septik hastalar için hemokültür) yapılmalıdır. Deneysel tedavi, bölgesel duyarlılık paternlerine göre geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlatılmalı ve daha sonra idrar kültürü sonuçlarına göre hedefli tedavi başlatılmalıdır. Uygunsuz ilk deneysel tedavi, daha kötü sonuçlarla ve yüksek mortalite ile ilişkilidir[39]. Kateter yüzeyi üzerinde biyofilm oluşma ihtimali nedeniyle eğer hasta > 7 gün boyunca kateterize edilmişse, kateterin tedaviden önce değiştirilmesi makul olabilir[40].

CAUTI tedavisinin uzunluğu konusunda genel bir görüş birliği bulunmamaktadır. Antimikrobiyal tedavi genellikle organizmaya, tedaviye eşlik eden koşullara ve hastanın tepkisine bağlı olarak 5 ila 21 gün arasında değişir[41,42].

2.5.1 Hatırlatma Sistemleri ve Enfeksiyon Kontrol Programları

CAB ve CAUTI'nin önlenmesi, gereksiz kateterizasyonun önlenmesi ile başlar. Kateterizasyon süresini azaltmak için farklı hatırlatma sistemlerinin (örneğin, elektronik, hemşire bazlı) kullanılması yönergeler tarafından önerilir[43,44]. Bu tür izleme sistemlerini uygulayan ve değerlendiren kurumlar, kateterizasyon süresinin ve CAUTI insidansının azaldığını rapor etmişlerdir[45-47].

Kurumsal enfeksiyon kontrol programları ve kateter bakım uygulamaları paketi (kateterin yerleştirilmesi, yönetimi ve çıkarılması için eğitim; el hijyeninin iyileştirilmesi) CAUTI'lerin ve CAUTI ile ilgili komplikasyonların oranını etkili bir şekilde azaltabilir[45,48, 49].

Açık kılavuz önerilerine rağmen, asemptomatik bakteriüri için gereksiz antibiyotik tedavisi, dünya çapında ortak bir hatalı uygulamadır ve morbidite ve maliyet ile ilişkilidir. Enfeksiyon kontrol programının bir parçası olarak bu konuda girişimsel paketlerin (eğitim seminerleri, özendirme mektupları, çıkartmalar, cep kartları, vinyetler) uygulanmasının asemptomatik bakteriüri ve buna bağlı maliyetlerin uygun olmayan tedavisini etkili bir şekilde azaltabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır[50,51].

2.5.2 Kateter Materyalleri veya Yüzey Özelliklerinde Yapılan Değişiklikler

Biyofilm oluşumu ve biyofilm ile ilişkili enfeksiyonlar tüm implantlar ve biyomalzeme cihazları için büyük bir problem oluşturduğundan, biyofilm oluşumunu etkili bir şekilde geciktirmek amacıyla biyomalzeme yüzeylerini değiştirmek için birçok çaba gösterilmiştir. İdeal bir kaplama, bakterilerin katetere yapışmasını önleyebilir ve bakteri üremesini engeller, böylece bakteriüri başlangıcının önüne geçebilir veya en azından bakteriüri başlangıcını geciktirebilir. Bu amaçla:

- Kateter malzemesine dahil edilen antimikrobik maddelerin kontrollü salımı (minosiklin, rifampisin, nitrofurantoin);
- Antiseptik malzemelerle yüzey kaplamaları (gümüş alaşımı);

- Hidrofobikliği değiştirmek veya intrinsik antimikrobiyal etkinliğe sahip fonksiyonel gruplar oluşturmak için yüzey modifikasyonları;
- Heparin ve fosforilkolin gibi yapışmayı engelleyici yüzeyler gibi çeşitli yaklaşımlar tasarlanmıştır[52-56].

Değişikliklerin çoğu kısa süreli kateterizasyon (<1 hafta) durumunda bakteriüri gelişimini azaltabilir, ancak bunların bakteriüri veya daha da önemlisi semptomatik enfeksiyonların önlenmesinde uzun süreli etkinlikleri kanıtlanamamıştır[57]. Bu nedenle, bunların rutin kullanımı önerilmemektedir[14].

Temiz aralıklı kateterizasyon (CIC) durumunda, hidrofilik kaplı kateterler ürolojik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatrlerin çoğu bu uygulamayı desteklese de [58,59], konvansiyonel kateterlerle karşılaştırıldığında semptomatik SE oranında anlamlı bir fark olmadığını gösteren sonuçlar da bulunmaktadır[60]. Li ve arkadaşları tarafından hazırlanan 2013 meta analizi, omurilik hasarı olan hastalarda SE'nin hidrofilik kaplı kateterlerle daha az sıklıkta ortaya çıktığı ve bu kateterlerin yararlılığını teyit ettiğini ortaya koymuştur[61].

Uzun süreli olmayan kateter ilişkili bakteriüriyi (CAB) nlemeye yönelik bazı yeni ve deneysel yöntemler vardır ancak bugüne kadar elde edilen sonuçlar (rneğin, bakteriyel girişim, vibroakustik uyarı, iyontofrez, bakteriyofajlar)bu yöntemler insanlarda henüz denenmediği için güvenilir değildir[4].

2.6 Antibiyotik Profilaksisi

2005'de Cochrane'ın yaptığı inceleme[62], antibiyotik profilaksisinin, abdominal cerrahi geçirmiş ve 24 saat süreyle kateterize edilen hastalarda, antibiyotik verilmesine kıyasla semptomatik SE oranını azalttığına dair zayıf kanıtlar ortaya koymuştur. Profilaktik antibiyotiklerin cerrahi operasyon geçirmemiş hastalarda bakteriüriyi azalttığına dair sınırlı kanıt vardır. Dolayısıyla, ilgili EAU ve CDC kılavuzlarına göre, kısa süreli kateterizasyon için rutin profilaksi önerilmez. Lusardi ve diğerleri tarafından 2013 yılında yapılan bir metaanalizde[63], antibiyotik profilaksisi, kısa süreli kateterizasyon (2 haftaya kadar) olan cerrahi hastalar arasında düşük bakteriüri ve ateşli mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Cerrahi müdahale yapılmamış hastalarda profilaktik

antibiyotiklerin bakteriyüriyi azalttığına dair kanıtlar sınırlıdır. Uzun vadeli kateterizasyon durumunda profilaksi ile ilgili veriler azdır, bu nedenle herhangi bir öneri yapılamaz[64]. Antibiyotiklerin haftada bir güncellenmesi, direnç riskini azaltmanın muhtemel bir yoludur, ancak öneri yapılmadan önce daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Kateterin çıkarılması sırasında antibiyotik profilaksisinin uygulanması gerekip gerekmediği konusunda net bir tavsiye bulunmamakla birlikte, bu yaygın bir uygulama değildir. Marschall ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalize göre [65], kateter çıkartılması sırasında profilaktik ilaç alan hastalar daha az semptomatik ÜSE geçirdi; bununla birlikte, metaanaliz bulgusu incelenirken, olumlu araştırmalara yönelik muhtemel yayın yanlılığı, çalışmaların sınırlamaları ve daha yaygın antibiyotik kullanımının teşvik edilmesi ile ilgili pratik hususlar göz önünde bulundurulmalıdır[43].

Aralıklı kateter kullanan hastalar için Niel-Weise ve arkadaşlarının yaptığı antibiyotik profilaksisi hakkındaki 2012 tarihli bir Cochrane incelemesine göre, veriler profilaksinin semptomatik ÜSE'ler üzerindeki etkisi konusunda tutarsızdır. Bu nedenle, aralıklı kateterizasyon kullanan hastalar için şu anda rutin antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir[38].

2.7 Asemptomatik Kateter İlişkili Bakteriüri Tedavisi

Daha önce de belirtildiği gibi, asemptomatik CAB'de rutin antibiyotik tedavisi genellikle yararlı değildir. Bakteriüri, uzun vadede ortadan kaldırılamaz ve antimikrobiyal terapi, dirençli organizmaların seçilmesine ve istenmeyen reaksiyonlara neden olabilir. Kateterli hastalarda CAB'nin antimikrobiyal tedavisinin ÜSE ile ilişkili morbidite veya mortaliteyi azalttığını gösteren hiçbir veri yoktur[66]. CAB'nin antibiyotik tedavisi ancak aşağıdaki durumlarda önerilir:

- Ürolojik cerrahi veya protez implantasyonu öncesinde;
- Hamilelikte;
- Ciddi bulaşıcı komplikasyon riski yüksek olan hastalarda;
- Ve *Serratia marcescens* gibi yüksek bakteri sayısına neden olan suşlar ile enfeksiyonlar için[14,67,68].

2.8 Alternatif İdrar Boşaltma Yöntemleri

Kalıcı üretral kateterlerin semptomatik enfeksiyona daha az yatkın olan alternatiflerini göz önünde bulundurmak önemlidir. Kateter seçimi hasta beklentilerine, uyuma ve daha sonraki tedavi planlarına göre yapılmalıdır. Suprapubik kateterler, prezervatif drenaj sistemleri ve aralıklı kateterizasyon, kalıcı idrar yolu kateterizasyonu yerine tercih edilen alternatiflerdir[4]. Suprapubik kateterizasyonun üretral kateterler üzerinde birçok avantajı vardır (hasta konforu) ve üretral katetere alternatif olarak kılavuzlar tarafından önerilmektedir. Özellikle kısa süreli mesane drenajı için, CAB ve CAUTI riskini azaltabileceğine dair düşük kaliteli kanıtlar vardır[43,44]. Bonkat ve ark.'nın yaptığı ileriye dönük bir çalışmada ise, suprapubik kateterlerin% 95'inde bakteriyüri oluşumu gözlemlendi ve bu, kalıcı kateterlerde görülen bakteriyüri oranı ile yarışır düzeydedir[69].

Prezervatif kateterler, önemli derecede mesane çıkışı tıkanıklığı olmayan erkek hastalarda iyi bir alternatif olabilir. Prezervatif kateterlerin erkeklerde CAB ve CAUTI oranlarını kavrama bozukluğu olmaksızın düşürebilir[25,26,70].

Aralıklı kateterizasyon, nevropatik mesane de dahil olmak üzere çok çeşitli nedenlere bağlı işeme disfonksiyonu için mesane yönetimi için güvenli ve etkili bir yöntemidir. Bakteriyüri oranı, kateterizasyon başına yaklaşık% 1-5'dir ve üçüncü haftanın sonuna kadar evrensel olarak kabul edilir. Semptomatik enfeksiyonların oranı bakımından kalıcı kateterizasyonla aralıklı kateterizasyonu kıyaslayabilecek iyi kalitede veri bulunmamaktadır[71-73].

ÜRİNER KATETER

3.1 Üriner Kateterin Kısa Bir Öyküsü

Kateter kelimesi, kelimenin tam anlamıyla " içine itilmek " veya " indirmek " anlamına gelen eski Yunan kathie'nai'den türetilmiştir [74].

Erkek mesanesini bir üretral tüp (kateter) yoluyla boşaltma yöntemlerinin ilk uygulamaları MÖ 30 civarında Celcus'un yazılarına dayandırılmıştır[75]. Kateterin icadından önce, hastaya cerrahi giriş yapılırdı ve bir tüp karından mesaneye geçirilirdi. Erken dönem kateterleri şekillendirmek için kurşun, bronz, bakır, gümüş, kalay, deniz hayvan derileri, keten ve kamış gibi birçok farklı malzeme kullanılmıştır. Sıklıkla, her hekim, kendi tercih ettiği drenaj cihazını yapmaktan sorumluydu [76].

Sarılmış parşömen yapılan esnek kateterler 17. yüzyılın sonunda kullanılmaya başlanmıştır. Ancak sert gümüş kateterler daha popüler olduğu için bu kateterlerin kullanımı sınırlıydı. 1735 yılında kauçuk geliştirilerek ilk kauçuk kaplı kateter oluşturuldu. Pierre-Joseph Desault (1744-1796) kauçuk kateterini tanıttı. Bu kateterde yaşanan sorunlar, sıcak havalarda yapışkanlık ve soğukta sertlik idi. Bu nedenle, uygun esnek kateterlere yönelik araştırmalara devam edildi [75].

1831 yılında, John Weiss esnek eklemlili metal bir kateter yaptı [75, 77]. Sonunda, kateterler cerrahın içlerine bir tane kayış eklemesiyle yeterince esnek hale geldi. J. F. Reybard, 1853 yılı civarında ilk retansiyon balon kateteri icat etti. Bu kateter kauçuktan veya dokuma kumaştan yapılmış, keten tohumu yağı içine batırılmış ve fırında pişirilmişti. Bu erken retansiyon kateterlerinin geliştirilmesinden önce, üriner

retansiyonlu hastalara kendilerini kateterize etmesi öğretilirdi. Buna alternatif olarak, doktor hastayı ziyaret eder ve günde birkaç kez kateterize ederdi [78].

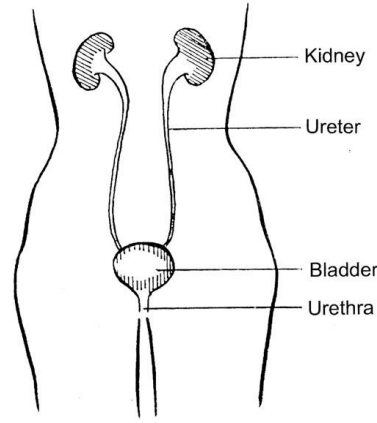
Prostatektomi (suprapubik ve perineal) 1800'lü yılların sonlarında geliştirilmiştir. Ancak kanama kontrolü, bu erken prostatektomi işlemlerinde bir sorundu.

İlk hemostatik balon kateter, Briggs çantasını, daha sonra Hagner çantasını ve nihayetinde hemostaz yaratmak için gerekli olan normal ambalajı değiştirmek için Pilcher çantasını kullandı [78].

Aslında lateksden üretilen ve Foley kateteri olarak bilinen modern eşdeğer eşya, ilk kez 1930'ların ortalarında Dr. Frederick B Foley tarafından tanıtıldı. Günümüzde, idrar kaçırma tedavisinin kateterizasyon yoluyla uygulanması için en yaygın kullanılan cihazlardan biridir [74].

3.2 Mesane Fonksiyonu Ve Kateterizasyon

İdrar yolu sistemi (Şekil 3.1) vücudun idrarını üretir, depolar ve atar. Yetişkinlerde, normal hidrasyon ve sıcaklık koşullarında, böbrekler sürekli olarak kanları filtreleyerek günde 1500 ml'ye eşit dakikada 1 ml idrar üretir. Böbreklerden gelen idrar ureterler vasıtasıyla mesaneye taşınır. Mesanenin kapasitesi değişkendir: sağlıklı bir mesane normalde 350-500 ml tutabilir. Üç set kas, uretran yoluyla mesanedeki idrar akışını kontrol eder. İç sfinkter mesane tabanına, idrar yoluna giren mesanenin tabanında bulunan istemsiz düz kas tarafından oluşturulur. Üretranın proksimal bölümünü çevreleyen dış sfinkteri çizgili kaslar oluşturur ve bu nedenle, kontrolü istemlidir. Üçüncüsü, pelvik taban kasları, mesane ve uretra desteği ve ilave kontrol sağlamak için bir sling görevi görür. İdrar akışı, dış sfinkter kasının gönüllü olarak gevşetilmesi ile başlatılır ve refleks hareketi ile mesane kasının kasılmasını ve iç sfinkterin açılmasını tetikler [79].



Şekil 3. 1 ÜrinerSistem [74]

Normal üriner sistemde, üretranın mesane boşaltırken düzenli olarak yıkanması, periüretral deride normal olarak kolonize olan bakteriler tarafından enfekte edilmesini engellemeye yardımcı olur. Mesaneye göçmeyi başaran herhangi bir bakteri de işeme sırasında yıkanır. Buna ek olarak, mesane, bakterilerin yapışmasına dirençli bir yüzey sağlayan bir glikozaminoglikan mütin ile kaplı ürotelyal hücrelerle kaplanmıştır. Bakteri yapışması, meydana geldiği zaman, ürotelyumun istilasını başlatır. Bu, yüzeysel şemsiye hücrelerinde mikrobiyal algılayan proteinleri aktive ederek bakterileri ortadan kaldırmak için konakçı savunmalarını tetikler [79].

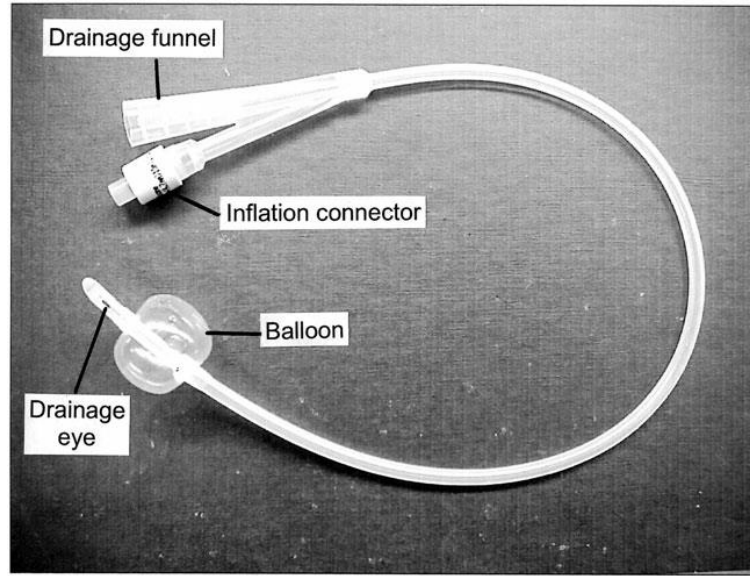
Mesane fonksiyonu bozulmuş kişilerde, retansiyon veya idrar kaçırma olup olmamasına bakılmaksızın, kısa veya uzun süreli olarak idrarı toplamak ve tutmak için sağlam ve güvenilir bir sistem gereklidir [74].

Metodun uygulanabileceği erkekler ve dişilerde, aralıklı kendi kendini kateterize etme, üriner retansiyonu idare etmek için en uygun prosedürdür [80]. Bu uygulama, normal mesane fonksiyonunu taklit eder, mesanenin dolmasını ve periyodik olarak tamamen boşaltılmasını sağlar, böylece enfeksiyon riskini en aza indirir. Bazıları prosedürü rahatsız edici bulsa da, aralıklı kendi kendine kateterizasyon işleminin uygulanması genellikle oldukça kolaydır. Yüksek bir hijyen standardı gözlemlenirken, hasta idrar akmaya başlayana kadar esnek bir kateteri (tipik olarak plastik boru, yuvarlak kapalı ucuna bitişik drenaj gözleri) üretra içine sokar, idrarını doğrudan bir tuvalet kasesine ya da daha sonra atmak üzere uygun konteynıra boşaltır ve akış sona erdiğinde kateteri geri çeker. İşlemin, kalan idrarın hacmine bağlı olarak günde altı veya yedi kez tekrarlanması gerekir [81].

Aralıklı kendi kendine kateterizasyonunun mümkün olmadığı hastalarda, kalıcı kateter kullanılmalıdır. Klinik endikasyona bağlı olarak kateterizasyon süresi kısa veya uzun olabilir. Uzun süreli üriner kateter, 30 günden fazla süre kullanılan bir kateter olarak tanımlanır [74].

Üriner inkontinanslı erkek hastalar için kısa veya uzun süreli kateter kullanımı için bir olasılık da harici kateterler veya kondom kateterlerdir. Kondom kateterler, penisin üzerine oturan bir kılıftan oluşur ve kateterin ucunda, idrarı bacaklara sarılarak periyodik olarak bir toplama torbasına boşaltabilecek bir boru vardır. Bu, yüzeysel açıdan cazip bir yaklaşım olmasına rağmen, birkaç önemli dezavantaja sahiptir. Prezervatif kateter kullanıcılarının% 40'ına kadarında idrar yolu enfeksiyonları gelişir [26], % 15'i iltihaplanma, ülserasyon, nekroz, kangren veya penis derisinin daralmasına maruz kalır [82] ve prezervatifin dislokasyonu nedeniyle idrar sızıntısı riski mevcuttur. Üstelik, prezervatif kateter bakımı için gereken hemşirelik süresi de önemlidir [83]. Özetle, prezervatif kateter erkek idrar kaçırma tedavisinde tatminkar değildir. Bununla birlikte, mesane basıncının ölçümü için yararlı bir uygulamadır [84].

Şu anda dünya çapında kullanımda olan kalıcı kateter, yaklaşık olarak 80 yıl önce, transüretal prostatektomiye takiben, hemostaz meydana gelirken sürekli idrar boşaltımı sağlamak ve kanamayı kontrol altına almak için Amerikan ürolog Frederic Foley tarafından düşünülmüştür[85]. Foley kateterinin kullanımının üriner retansiyon ve inkontinansın genel sorunlarına bir çözüm olduğu kısa sürede anlaşılmıştır. En başından beri idrar toplamak için kovalar ya da açık şişeler kullanıldı: 1960'lı yıllara kadar hastanın bacağına sarılabilecek bir torbanın hijyenik ve estetik olarak kabul edilebilir bir alternatif olarak tanıtılması mümkün değildi[74].



Şekil 3.2 Foley Kateteri [74]

Foley kateteri tasarımı basittir. Şekil 3.2'de gösterildiği gibi, kateterin tipik olarak iki kanalı vardır; idrarın geçişi için bir drenaj kanalı ve kateterin ucundaki balonun, kateterin mesane içinde tutulması için bir enjektörden steril su ile şişmesine izin vermek için bir şişirme kanalı. Kateterin pürüzsüz yuvarlak ucu, balonun ötesine uzanır ve bir veya daha fazla göz deliği, idrarın boşaltılmasına izin vermek için tüpün ucuna bitişik olarak kesilir. Komplikasyonların ortaya çıkmaması durumunda, bir Foley kateter, balonunda herhangi bir mekanik arıza yoksa 12 haftaya kadar hastada kalabilir[74].

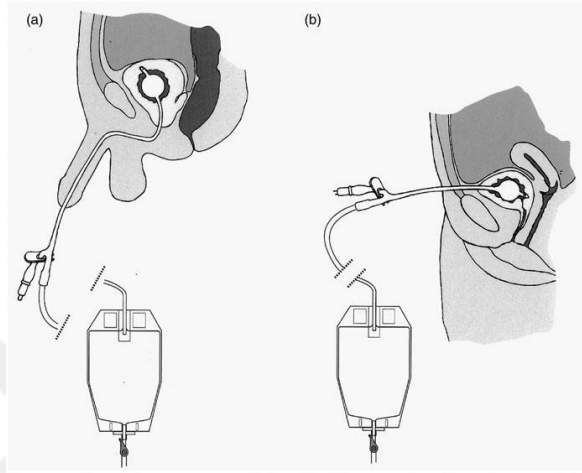
Kateterizasyonun başlıca nedenleri şunlardır:

- (A) Mesane fonksiyon bozukluğuna neden olan nörolojik rahatsızlıkları olan hastalarda üriner drenaj sağlayabilmek;
- (B) Bilişsel işlevsiz hastalarda üriner inkontinansı yönetmek;
- (C) felçli, komadalı veya ölümcül hastalarda cildin bozulmasını ve basınç ülserlerini en aza indirmek;
- (D) Mesaneyi yıkamak;
- (E) Kemoterapi uygulamak;
- (F) Komşu yapılar üzerinde ürolojik cerrahi veya diğer ameliyatlara yardımcı olmak;

(G) Kritik hastalarda ya da ameliyat sonrası hastalarda idrar çıkışının ölçümlerini doğru yapmak;

(H) Doğum sırasında mesaneyi boşaltmak ve

(I) Ürodinamik çalışmalar (basınç ölçümleri gibi) yapmak. Bunlardan, (a), (b) ve (c) için uzun vadeli kateterizasyon daha uygundur[74].



Şekil 3.3(a) Üretral ve (b) Suprepubik Foley kateteri [74]

Mesane drenajı, Şekil 3.3'te gösterildiği gibi, doğal üretral yol boyunca (transüretral kateterizasyon olarak adlandırılır) bir Foley kateteri geçirerek veya alt batin duvarıyla mesane arasında suni bir iz oluşturarak (suprapubik kateterizasyon) gerçekleştirilebilir. Transüretral kateterizasyon işlemi daha basit ve daha güvenli bir yaklaşımdır. Kadınlarda üretra yaklaşık 40 mm uzunluğunda, kaslı ve düzdür. Erkeklerde ise üretra 160 mm uzunluğundadır, daha hassas ve eğrisel olup, komplikasyonlara neden olabilir. Bir kateterin geçişi ağrılı olabilir ve erkekte üretranın eğriliği, ucunun zarar görmesine neden olabilir [86]. Bu riski en aza indirmek için bazı eğri kateter tasarımları (coude' ve bicoude) yapılmıştır. Suprapubik kateterizasyon ile asıl problem bağırsak deliğinin kılavuz kanülün sokulması üzerine perfore edilmesi riskidir[87]. Suprapubik kateter kullanımı ile ilişkili morbiditeyi en aza indirmekle ilgili kılavuzlar İngiliz Ürolojik Cerrahlar Birliği tarafından yayınlanmıştır[88].

Kateter boyutu genellikle Fransız ölçü ile ifade edilir (Fr veya FG = çevresi mm olarak). Normal uygulama, iyi drenaja uygun en küçük kateterin kullanılmasıdır: 12-16 Fr

genellikle yeterlidir ve nadiren 18 Fr'den daha büyük bir kateter kullanılması gerekir[89].

3.3 Modern Foley Kateteri

Foley'in orijinal kateteri mekanik özellikleri bu amaç için ideal olan lateksden yapılmıştır: yüksek bir esneme oranına sahiptir, elastiktir ve son derece su geçirmezdir. Lateksin asıl problemi sitotoksitedir: örneğin, 1980'lerde lateks kateterlerin kullanılması sonucunda hastalarda ciddi üretral darlık salgını kaydedilmiştir[90]. Lateks kateterleri artık bu riski azaltmak için genellikle silikon elastomer ile kaplanmaktadır[91]. Birçok modern kateter tamamen silikon elastomerden yapılır ve sürtünmeyi azaltmak ve kaygan bir yüzey sağlamak için hidrofilik kaplamalar kullanılır[92]. Silikon kateterler sadece alerjik olmamakla kalmaz, aynı zamanda lateks kateterlerle karşılaştırıldığında daha iyi akış özelliklerine sahiptirler ve kıvrımlara karşı daha dirençlidirler[93].

Ayrıca, kateterin ve drenaj gözlerinin pürüzsüz bir yüzey ihtiyacı özellikle vurgulanmıştır[94]. Pürüzlü yüzeyler, bakteriyel biyofilm oluşumunu teşvik eder ve drenaj gözlerine keskin kenarlara sahip olması kateteri yerleştirirken veya çıkardığında üretral astarın kanamasına neden olabilir[74]. Son yıllarda kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığını azaltmak amacıyla, antiseptik ve antimikrobiyal kaplamaların geliştirilmesine odaklanan bazı kateter araştırmaları, gözardı edilemeyecek kadar başarılı olmuştur[95,96].

Bazı Foley kateterleri salin veya diğer sulanma sıvısını mesaneye infüze etmek için kullanılabilecek üçüncü bir kanala sahiptir: postoperatif kanama neticesinde mesanede kan pıhtılarının oluşma ihtimali olduğunda bu üçüncü kanal yararlı olabilir. Ayrıca piyasada kateterin ucunda iki balona sahip bir kateter çeşidi de vardır. Üçtiki balon, ürotelyuma travma riskini azaltmak için tasarlanmıştır; Drenaj gözleri iki balon arasında kısa bir kateter kateterin proksimalini tutma cihazı görevi görür. Çift-balon kateterin olası bir dezavantajı drenajın sonunda mesanede daha fazla idrara kavuşması, böylece mesane enfeksiyonu riskini arttırmasıdır[74].

3.4 Foley Kateterin Neden Olduğu Olumsuz Olaylar

İlk 1988'de New England Journal of Medicine'de yayınlanan bir makalede, Amerikalı doktor Calvin M. Kunin, klinik uygulamaya girdikten 51 yıl sonra kapsamlı bir Foley kateter iddianamesini yayınladı[97]. Foley kateterinin modern klinik uygulamada üriner retansiyonun geçici olarak rahatlatılmasını sağlamak için vazgeçilmez olduğunu belirtti; idrar kaçıran ya da komada olan hastalar için kuru bir ortam ve ciddi derecede hasta olanlarda idrar çıkışının doğru bir şekilde ölçülmesi ve müdahalesi gibi konunun neredeyse her yönünü kapsayan önemli katkıların yayınlanmasına ivme kazandırdı [74].

Olumsuz bir olay, "istenmeyen tıbbi olay, istenmeyen hastalık veya yaralanma veya denekler, kullanıcılar veya diğer kişilerde istenmeyen klinik bulgular" olarak tanımlanır. Olumsuz bir olayın ciddiye alınması için; olay ya ölümlle sonuçlanmalıdır; ya sağlıkla ilgili önemli derecede bozulmaya ya da hayati tehlike oluşturan hastalıklara ya da yaralanmalara yol açmış olmalıdır; ya yaşamı tehdit eden yaralanma veya hastalığın meydana gelmesi veya vücut yapısının veya vücut işlevinin kalıcı olarak bozulması gereklidir; veya fetüste bir sıkıntı, fetüs ölümü, konjenital bir anormallik veya doğum kusuru meydana gelmelidir [98]. Foley kateterinin sorumlu olduğu başlıca olumsuz olaylar bakteriyal kolonizasyon, antibiyotik direnci, kronik enfeksiyon, böbrek ve mesane hasarları, mesane taşları, psödopolipt, kan zehirlenmesi (septisemi), üretral travma ve balon parçalanmasıdır[74].

3.4.1 Bakteriyal Kolonizasyon

Kalıcı kateter içerisindeki idrar akışı kesintisiz veya aralıklı olabilir. Bir kapak olmadan bir Foley kateterin hastada kullanımı sürekli drenaja neden olur, böylece periyodik yıkama ile bakteri üremesinin engellendiği normal çalışmayı bastırır. Periyodik yıkama genellikle manuel olarak çalıştırılan bir sıkıştırma valfi veya döner valf ile kolaylaştırılır[99]. Aynı zamanda, mesanenin otomatik olarak dolması ve boşaltılması için gelgit drenajı da kullanılabilir. Kateterden çıkan drenaj tüpünün yüksekliğini mesanenin seviyesinin birkaç santimetresine yukarısına çıkararak; mesane boşaltılması için bir sifon oluşturulmadan önce mesane, hidrostatik basınç yardımı ile doldurulur ve bu döngü tekrarlanır. Spinal kord yaralanmalarını takiben nörolojik olarak hasar görmüş 33 mesane serisinde, gelgit drenajı enfeksiyon oranını% 73'den% 15'e

düşürdü[100]. Bu belirgin bir gelişmedir ve suprapubik kateterizasyon ile üretra hasarından kaçınılabilsede, bir hemşire yardımıyla uygulanması gerektiğinden gelgit drenajı nadiren kullanılmaktadır[101].

Bakteriler, kateterin içinde ve dışına göç ederek mesaneyi istila edebilirler. Kısa süreli kateterizasyon ile günlük enfeksiyon oranı% 5'dir[102], bu nedenle kateterize edilen hastaların% 95'inde 1 ay sonra bakteri invazyonu görülür. Üriner sistem enfeksiyonu, spesifik bakterilere karşı çok sıkı test edilmemiş ve deneme yanılma işleminin sonunda doğru oran bulunana kadar etkili olmadığı ispatlanan antibiyotik kullanımını gerektirir. Bu, klinik yönetim maliyetine ek olarak hastalar ve bakıcılar için bir yük oluşturur[74].

3.4.2 Antibiyotik Direnci

Kateter kaynaklı enfeksiyonları kontrol etmek için antibiyotik kullanımı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 'nün ciddi endişelerini dile getirdiği dirençli suşların gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunur[103]. DSÖ özellikle yedi bakteriye dikkat çekmektedir: Bunlardan ilki olan Escherichia coli, idrar yolu enfeksiyonlarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Altı DSÖ bölgesinden beşinde kullanılan antimikrobiyal ilaçların araştırılan vakaların %50'sinde başarısız olduğu tespit edildi. Listedeki diğer idrar yolu enfeksiyonlarında da görülen Klebsiella pnömonisi benzer şekilde dirençliydi. DSÖ tarafından belirlenen küresel kamu sağlığına yönelik giderek ciddi tehlike göz önüne alındığında, Foley katetere daha iyi bir alternatif bulmaya yönelik araştırmaya şimdiye kadar olan ilginin azlığı hem rahatsız edici hem de affedilmez niteliktedir[74].

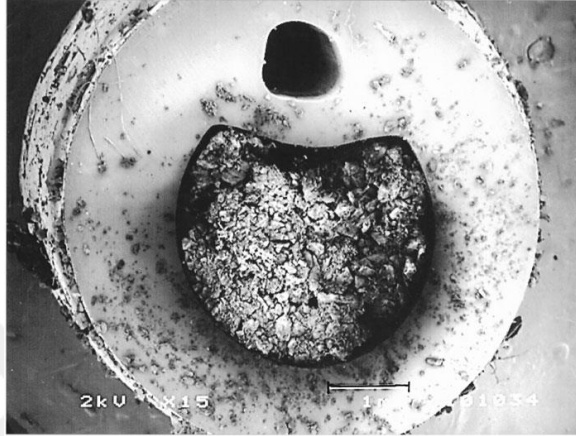
3.4.3 Kronik Enfeksiyon

Foley kateterinin balonu, mesane tabanını işgal ederek iç üretral deliği tıkar ve sonuç olarak akış kesildiğinde 10-100 ml idrar mesanede kalır[104]. Artık idrar kalıntısı enfekte olur, böylelikle böbreklerden inen ve enfekte olmayan idrar da hızla enfekte olur ve mesanenin kronik enfeksiyonu ile sonuçlanır[74].

3.4.4 Böbrek ve Mesane Hasarları

Mesanenin üreaz üreten bakteriler, özellikle de Proteus mirabilis tarafından işgal edilmesi idrardaki ürenin amonyağa dönüşmesiyle sonuçlanır[96]. İdrarın

alkalinitesinde ortaya çıkan artış, fosfatların çözültiden çekirdekleşmesine, struvit kristallerinin (magnezyum amonyum fosfat) ve hidroksiapatitin (fosfat gruplarının bir kısmının karbonat ile yer değiştirdiği bir hidroksilleştirilmiş kalsiyum fosfat formu) oluşmasına neden olur. Sitrat içeren içeceklerin alımını arttırmak idrarın pH'ını artırır, pH artışı kristallenmeye neden olur ve bu durum kateter kabuğunun oluşma hızını kontrol etmek için kullanılabilir[105].



Şekil 3. 4 Struvit oluşumu nedeniyle tıkanmış bir Foley kateteri [74]

Kateter üzerinde, bakteriyel üreaz aktivitesinden dolayı oluşan biyofilmin üzerine struvit ve hidroksiapatit kristallerinin kateterin çevresinde ve içinde çekirdeklenmesi, drenaj gözlerini ve lümeni bloke ederek idrar akışını önleyerek kabuğun oluşmasına neden olur (Şekil 6). Bu durum, hasta için acı verici olmanın yanı sıra, aynı zamanda ve daha da önemlisi, mesanede ve böbreklerde yüksek mesane basıncının neden olduğu (üreterik reflü nedeniyle) daimi bir hasar oluşmasından kaçınılması için, hızlı bir yanıt (genellikle bloke kateterin değiştirilmesi) gerektirir. Mesane spazmıyla ilişkili olması durumunda bu sorunlar daha da şiddetlenir[106]. Dahası, bazı hastaların kateterlerinin diğerlerinden daha fazla tıkanması daha muhtemeldir (bloke ediciler, idrarı daha alkali yapma eğilimindedirler)[107].

Proteus mirabilis enfeksiyonu vakalarında Foley kateterinin balonunu şişirmek için kullanılan steril suya biyosid triklosan eklenerek antibiyotik gerekliliğinin önüne geçilebileceği bildirilmiştir. Biyosid triklosanın idrar içinde çözünerek idrar pH'sının yükselmesini engellediği ve bu sayede biyofilm oluşumunun ve kateterin tıkanmasının önüne geçtiği sanılmaktadır[108]. Bununla birlikte, triklosaya maruz kalan Proteus

mirabilis'in dirençli suşlar geliştirdiği gözleendiğinden uzun vadeli bir çözüm olarak pek umut verici değildir[109].

3.4.5 Mesane Taşları

Proteus mirabilis enfeksiyonundan kaynaklanan struvit kristalleri, mesane içindeki taş oluşumunda çekirdek rolü oynarlar[110]. Mesane taşları, Proteus mirabilis bakterilerini içeri hapseder. Tekrarlayan kateter tıkanıklıkları, mesane taşlarının bulunabileceğinin işareti olabilir. Mesane taşlarını çıkarmak için endoskopik transüretal teknikler kullanılır: kırma ile parçalanma (litolapaksi), şok dalgalı ultrason veya lazer problemleri ile üretra yoluyla mesaneden yıkanacak kadar küçük partiküller haline getirilmeleri gerekebilir[74].

3.4.6 Psödopolipt

Balonu ve drenaj gözleri ile delinmiş çıkıntılı ucu olan sert ve sağlam bir kateterin üretraya sokulması, aralıklı drenajın doğal sürecidir. Kateterin distal ucundaki drenaj valfi açıldığında, kateterin düşük viskoz sürtünmesi, ve hem mesanenin çökmesiyle hem de hidrostatik sütunun negatif basıncı yardımıyla idrarın kateterin açık ucuna yönlendirilmesine ve hızla akmasına izin verir. Drenaj işleminin sonuna doğru, mesane duvarı kateterin ucu ile sıklıkla travmatik temas içine girdiğinde, mukozal astar drenaj gözüne emilebilir[111]. Hastalar bu aşamada keskin bir ağrı yaşayabilirler, bazen idrar akışı bir an önce kesildiğinde mesane duvarı drenaj gözüne emilir ve sonra serbest bırakıldığında tutukluk meydana gelebilir. Bu emiş, birikimli hasarla hemorajik psödopoliptlerin oluşumuna neden olabilir[112].

3.4.7 Kan Zehirlenmesi (Septisemi)

Kateter ucunun neden olduğu fiziksel travma ve drenaj gözündeki emme, mesanenin ürotelyal astarı tarafından sağlanan normal olarak geçirimsiz bakteri bariyerine zarar verebilir. Bu durum, septisemi riski yüksek bakterilerin mesane duvarına ve kan dolaşımına (bakteriyemi) doğrudan erişime neden olabilir. Ayrıca üreterler yoluyla enfekte olmuş idrarın reflüsü renal enfeksiyona (pyelonefrit) ve septisemiye neden olabilir. Eğer yeteri kadar tedavi edilmezse, septisemi ölümcül olabilir[113].

3.4.8 Üretral Travma

Üretra travmasından kaçınılması gerekiyorsa, kateter yerleştirme işlemi beceri ve uygulama gerektirir[114]. Silikon balonlu kalıcı kateterlerin sorunlarından biri de, kateterin geri çekilmesinden önce, kateter içiresinde bulunan suyun bir enjektörle balondan çıkarılması sırasında meydana gelebilen ve sürünme diye bilinen bir fenomen balonun tamamen çökmesine neden olabilir. Bu, kateterin çıkarılmasını zorlaştıracak veya imkansız hale getirebilecek küçük bir yarık ile sonuçlanabilir[115]. (Suprapubik kateterlerde bu durum belirli problemleri beraberinde getirmektedir, çünkü suprapubik kateterler, daha elastik kas duvarları olan üretra yoluyla değil, mesane içine sert lifli bir yol ile geçmektedir). Balon hala şişkinen kateter kasıtlı olarak dışarı çekilirse daha da ciddi hasar meydana gelebilir. Multipl skleroz gibi nörolojik rahatsızlıkları olan kadınlarda, kateter, mesanenin ani uygunsuz bir şekilde daralmasıyla kendiliğinden dışarı atılabilir. Bu koşullar altında üretra balon ile genişir ve sıklıkla tekrarlanırsa sfinkter mekanizması yetersiz kalabilir[74].

3.4.9 Balon Parçalanması

Kateter balonunun yerleştirme ya da geri çekme esnasında veya içeride kaldığı süre içerisinde patlama riski vardır[116]. Bunun olması halinde, fragmanlar genellikle bir sistoskop yardımı ile çıkarılmalıdır, aksi takdirde taş oluşumuna veya kateterin tıkanmasına neden olabilirler[74].

ÜRİNER KATETER MATERYALLERİ

Doğal kauçuktan kateter üretimi, kateter gelişiminde en önemli ilerlemelerden birini ortaya koydu: yerleştirme esnasında kalıcı ve travma gerektirmeyen esnek kateter. Bununla birlikte, doğal kauçuktan yapılan kateterlerin sıklıkla üretrit ile ilişkili olduğu ve birçok durumda bu durumun darlık oluşumuna ilerlediği bulundu[117]. Buna ek olarak, kateterlerin kalıcı olarak bırakılma süresinin uzaması, kalsiyumla sertçe kaplanmalarına izin verdi. Bu, kateter lümeninin bloke edilmesine ve katetere açık cerrahi olarak çıkartılma ihtiyacı duyulmasına yol açtı. Sorun, birçok durumda hem hastanın hem de klinisyenin, daha sert gümüş enstrümanları kullanarak aralıklı kateterizasyon uygulamasına başvurdukları kaygısı oldu[118].

1900'lerin başında birçok yeni plastik malzeme, tıp ve ilaç alanına tanıtıldı. Bu plastik malzemelerin üretiminde kullanılan monomerler, katalizörler ve çeşitli katkılar endüstride çalışan işçiler için tehlikeli olduğundan, sıkı sanayi kontrollerinin başlatılmasına yol açtı[119,120]. Buna paralel olarak, bitmiş ürünlerin potansiyel toksikliği, özellikle dokulara veya vücut boşluklarına implantasyon için tasarlanan ürünlerdeki standart toksisite test programlarının başlatılmasını sağladı. Standartlar, implante edilen plastiklerin emilemez ve kimyasal olarak inert olması, doku reaktivitesinin bulunmaması gerektiğini ortaya çıkarttı[121]. Yeni plastikler üriner kateterlerin üretiminde yakın zamanda kullanılmaya başlandı. Birçok işçi tarafından, bu malzemelerden yapılmış kateterlerin, üretrite, lateks kauçuktan yapılmış kateterlerden daha az neden oldukları[122] ve üzerlerinde kalsiyumun kabuklanmasına daha az izin verdikleri biliniyordu[123]. Yeni sentetik materyallerin, özellikle silikon kauçuk, teflon kaplamalar ve polivinilklorür (PVC) kullanımına karşı uyanan büyük ilginin sebebi lateks

kateterlerin kalsiyum enkstüsyon oranının düşürülmesine olan ihtiyacı. Başlangıçta, bu materyallerin kullanımında toksisitenin azaltılmasından elde edilen yararlar tesadüfen bulunmuştur ve genellikle kabuklaşma oranlarını düşürme amacı ikinci sırada olmuştur[124].

İlginç bir şekilde, lateksden yapılmış kateterler klinisyenlerin çoğunluğu tarafından kullanılmaya devam edildi. Lateksden yapılmış kateterleri tercih etmelerinin iki ana nedeni vardı: Birincisi, lateks kateterler, o dönemde üretilen silikon kateterlere göre daha dayanıklı ve daha güçlü; PVC kateterlerden daha katı ve daha rahattılar. İkincisi, lateks kateterler; silikon, PVC ve teflon kateterlerden veya silikon kaplamalı kateterlerden çok daha ucuzdu. Çoğu klinisyen kateterizasyonun kaçınılmaz bir sonucu olarak üretili kabul etmişti ve bunun kateter toksisitesinin bir sonucu olduğunun farkında değildi. Dahası, maalesef ki hem klinisyenler hem de distribütörler, kateterlerin toksisite ve doku uyumluluğu açısından üreticileri tarafından yeterince değerlendirildiğini düşünüyorlardı. Bunun yapılmadığı gerçeği muhtemelen ya isteksizliğe ya da üreticilerin uygun toksisite değerlendirmesi ihtiyacının farkında olmamasına dayanmaktadır[124].

Üretral darlık raporlarının sayısındaki artışa rağmen, üriner kateterlerin toksisitesi üzerine 1982 yılına kadar tekrar odaklanılmadı. Kateterlerin üretiminde ve kalitesinde çok az düzenleme kontrolü olduğu açıktı[125] ve spesifik standartlar mevcut olsa da bu standartlar mekanik ve yapısal özelliklerle ilgiliydi. Canberra'daki Ulusal Biyolojik Standartlar Laboratuvarı, toksisitenin klinik ve deneysel bulguları ile ilgilenen ve Avustralya'da kullanılan tüm kateterlerin geçmesi gereken bir toksisite testini de içeren bir üriner kateter standardı oluşturması gereken ilk yetkili merkezdi. İngiliz Standartları Enstitüsü Avustralya örneğini izleyerek birçok üreticinin standart olmayan kateterleri geri çekmesi gerektiği sonucuna vardı. Artık saf silikon ve koruyucu yüzey kaplaması nedeniyle toksik olmayan çeşitli kaplanmış kateter türleri tercih edilmektedir. Bu kaplamalar ayrıca kabuk oluşumuna dirençlidir ve düşük sürtünme katsayısı sayesinde hastalara yerleştirilme kolaylığı sağlar[124].

İdeal olarak, üriner kateterler dokulara karşı tamamen reaktif olmalı, kabuklaşmayı ve artan bakteriyel enfeksiyonu önleyebilmelidir. Bu gereksinimlerin birincisi, kaliteli

malzemeler ve daha iyi endüstriyel kontrol kullanılarak elde edilmiştir. Buna rağmen, kateterlerde hala kabuklaşma meydana gelmekte ve enfeksiyonlar hidrojellerin kullanımındaki ilerlemelere ve metalik gümüşün bakterisidal özelliklerini kullandıklarını iddia eden biraz deneysel kaplamalara rağmen meydana gelmektedir[126]. Daha da geliştirilmesi ve üreticilerin yeni kaplamaları denemeleri ile ideal kateterin bulunması çok da uzak olmayabilir.

4.1 Malzeme gereksinimleri

Tüm kateter cihazlarının ve malzemelerinin uyması gereken özellikler, İngiliz ve ASTM (Uluslararası Amerikan Test ve Materyalleri Topluluğu) standartları şeklinde mevcuttur[127,128].

4.1.1 Biyomalzemeler ve Biyouyumluluk

Tüm biyomalzemelerde olduğu gibi, ürolojik uygulamalarda kullanılanlar da, iyi biyouyumluluk da dahil olmak üzere uygun özelliklere sahip olmalıdır. Kateterler için; Foley kateterler için standart spesifikasyonlar ASTM tarafından belirlenirdi[128], kateter materyalleri için de British Standards, toksisiteyi en aza indirmek için mevcuttu[127]. Bu standartların önemi, piyasada bulunan yedi kateterden dördünün hastalarda belirgin sitotoksikite sergilediğinin görüldüğü ve ciddi üretral darlıklar ortaya çıkardığının anlaşıldığı bir araştırma çalışması sayesinde vurgulanmıştır. Üretral kateter toksisitesi için uluslararası standartların, cihazların kalite kontrolleri ile birlikte o zamanlar yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır[129,130].

4.1.2 Fiziksel ve Mekanik Özellikler

Bir ürünün uygulanmasında başarılı olması için fiziksel ve mekanik özelliklerin uygun bir kombinasyonu şarttır. İdeal olarak, bir kez imal edilmiş ve kullanıma hazır bir kateter, İngiliz standardı EN 1616: 1997'de belirtildiği üzere, 'yabancı maddelerden arınmış görünecek' düz bir yüzey kaplamasına sahip olmalıdır. Bu, cihazın şaftı, ucu, balonu ve gözleri için geçerlidir ve muayene 2.5x'lik bir büyütme kullanılarak yürütülür[131]. Cihazların buna uymasını sağlamak suretiyle, biyomateryal doku arayüzünde mekanik

travma ve kesme kuvvetleri asgari seviyede tutulmalı, takma ve çıkarma kolaylığı geliştirilmiş ve hasta konforu artırılmalıdır[132].

Bir kateterin yüzey kaplaması ve sonuçtaki sürtünme katsayısına ilaveten, kateter malzemesinin esnekliği de çok önemlidir. Pürüzsüz ve esnek kateter uçları giriş sırasında üretral deliklerin oluşumunu azaltmakla kalmaz[133], aynı zamanda uyumlu bir kateter şaftı da üretranın müzakeresine izin verir. Yine de, malzeme esnek olmalı iken, mesanede keskin bir bükülme veya eğri oluşmasını veya mesanenin çökmesini önleyecek kadar güçlü olmalıdır[134].

Dayanıklılık, aygıt bütünlüğü açısından da önemlidir. Hastadan çıkarılırken, katetere, hasar görebileceği, şaftın balondan ayrılmasına neden olabilecek düzeyde[133] veya cihazın iki veya daha fazla parçaya ayrılmasına neden olabilecek önemli gerilme kuvvetleri uygulanabilir[135]. ASTM F 623-89 standartları balonun mukavemetinin yırtılmaya direnecek düzeyde olması gerektiğini ve bununla birlikte balonun belirtilen hacime şişmesinin kolay olması gerektiğini belirtmektedir. Standart ayrıca, etiket açıklamasında balonun 4 French boyutuna maksimum 15 dakika içinde indirilebilmesi gerektiğini belirtmektedir[136]. Bu nedenle, biyomateryalin elastik toparlanması, Foley kateterler üretilirken dikkate alınması gereken önemli bir özelliktir[137].

Bu şartlara rağmen, klinik kullanımdaki kateterlerin fiziksel ve mekanik özellikleri hakkında çok az veri mevcut olup; sınırlı yayınlar, genel olarak, piyasada bulunan Foley kateterlerinin kayganlığının ölçülmesi ile ilgilidir. Bununla birlikte, halihazırda, böyle karşılaştırmalı değerlendirmeyi mümkün kılmak için tanınmış bir standart teknik bulunmamaktadır[137].

4.2 Lateks Foley Kateterleri

Orijinal Foley kateter, günümüzde kateterlerin çoğunluğunun temelini oluşturmaya devam eden bir materyal olan doğal kauçuk lateks veya poliizoprenden üretilmiştir[137-139]. Esasen imalat, bir biçimlendiriciyle birlikte bir pıhtılaşma maddesine daldırılma ve daha sonra istenen Foley kateteri şeklini elde etmek için lateks karışımına daldırılma işlemlerini içerir. Nihai cihazın kalınlığı tekrarlanan daldırma ile elde edilir, lateks viskozitesi ve biçimlendirici maddenin çekilme hızı

önemli faktörlerdir. Son olarak, kurutmanın ardından, Foley kateter vulkanizasyona tabi tutulur, esneklik ve mukavemetin tipik kauçuk özelliklerini sağlayan esas bir işlemdir. Altmış yıl kadar öncesindeki ilk geliştirilişinden bu yana tasarımı çok değişmiş olmasa da, Foley kateteri o sırada birçok materyal değişikliğine maruz kalmıştır[137,138].

4.3 Foley Kateterin Özelliklerinin Geliştirilmesi

Foley kateter ve uzun süre kateterizasyon ile ilgili problemler uzun zamandır bilinmektedir ve 1980'lerin başından bu yana hemşire personel ve bakıcılar için en büyük endişelerden biriydi[140]. Foley kateterinin temel tasarımı son 60 yıl içinde çok az değişmesine rağmen, bakteriyel enfeksiyonları önlemek ve kabuklanmayı azaltmak için yapılan girişimler olsa da [141], en başarılı girişim kapalı drenaj sisteminin uygulanmasıdır[142,143]. Yaklaşık yarım yüzyıl önce uygulamaya konan bu teknikle beraber bakteriyel enfeksiyonda % 97'den % 8-15'e düşüş görülmüştür[144].

Bu başarıya rağmen, ÜSE'ler ve kabuk oluşumu önemli sorunlar olmaya devam etmektedir[143] ve birçok başka yaklaşım denenerek, bu problemlerin oluşumları azaltılmaya çalışılmıştır. Başlangıçta çok sayıda araştırma, bu problemlerden bazılarını hafifletmek için dezenfektanların ve antibakteriyel maddelerin kullanımına odaklandı. Kısa vadede bu yaklaşım başarılı olmuştur, ancak uzun vadede komplikasyonlar devam etmiştir. Sonuç olarak, kateterle ilişkili sorunların görülme sıklığını azaltmaya yönelik daha sonraki girişimler kateterlerin yüzey özelliklerini değiştirmek için kullanılan malzemeleri içeren gelişmelere odaklanmıştır[97].

4.3.1 Dezenfektanlar ve Antibakteriyel Ajanlar

Kateterli hastalarda enfeksiyon insidansını azaltmak için idrar drenajı torbalarına bir dezenfektan veya antibakteriyel madde eklemek ve sürekli olarak sisteme bakterisid boşaltmak gibi girişimlerinde bulunulmuştur[145,146]. Böyle bir sistemde drenaj torbasında steril bir ortam sağlamak için etilen vinil asetat polimer blokları kullanıldı, ancak bu antibakteriyel madde toksikliği nedeniyle tıbbi kullanım için uygun bulunmamıştır[147].

'Kontrollü salıverme gözlüğü' (CRG) de sürekli olarak kullanılabilen antibakteriyel ajanlar için potansiyel bir kaynak olarak araştırılmıştır[148]. 'Yavaş salınan polimerler' (SRP) olarak da adlandırılan bu malzemeler en çok sodyum fosfat ve kalsiyum fosfat esaslı inorganik polimerlerdir[145]. Cam halindeki bu maddeler suda tamamen çözünür ve böylece uzun süre kendi içerdikleri ek bileşenleri serbest bırakabilir[148]. Bu ilave bileşenler, aşılardan veya peptidler gibi antiseptikler, dezenfektan ajanlar ve antibakteriyel türler gibi çeşitli ilaçları içerebilir[148-150]. Salım oranı, sadece kendi çözünme oranını kontrol etmekle kalmayan, aynı zamanda aktif maddenin sisteme difüzyon oranını kontrol eden camsı matrisin genel kompozisyonu ve formuyla önceden belirlenmiş haldedir[148,151].

Ayrıca, bazik sodyum kalsiyum fosfat ($\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5$) sistemine gümüş oksitlenerek oluşturulan CRG cihazları üzerinde araştırma yapılmıştır[148]. Gümüş, insan dokuları ile biyolojik olarak uyumlu olmasının yanı sıra [152], antibakteriyel özellik de göstermektedir. Yaklaşık 1-100 mg / l gümüş konsantrasyonlarında biyosidal olduğu kanıtlanarak, yavaş salınan polimerin uygun bir çözelti oranının, sistem içinde antibakteriyel özellikte olduğu görüldü[142,153-155]. Mesanedeki tüm deşarjı başarıyla dezenfekte etmenin yanı sıra, drenaj torbasından veya musluğundan gelen herhangi bir bakteri kontaminasyonunun yükselmesini de engelledi[148]. Benzer sonuçlar, bir yavaş salınım ajanının sisteme dahil edilmesinin 10 güne kadar antibakteriyel özellik sağladığı bir sonraki araştırmada da görüldü[146].

Bu tür cihazlar üretral kateterizasyon ile ilişkili ÜSE sayısını azaltmada nispeten başarılı olmasına rağmen, çalışma dereceleri yalnızca kateterin bakımı standardına değil aynı zamanda kateterin bulunduğu süreye bağlıdır[145,146]. Kısa vadede ÜSE'lerin önlenmesi için uygun olmakla birlikte, bu önlemler, kabuklanma ve lateks allerjisi de dahil olmak üzere uzun dönem kateterizasyon ile ilgili tüm sorunlar için bir çözüm sunmaz. Bu nedenle, daha sonraki araştırmalar, kateterlerin tasarımı ve imalatında kullanılan malzemelerin modifikasyonu üzerine odaklanmıştır[137].

4.3.2 Kateter Kaplamaları

Uzun dönem kateterizasyon ile ilgili bazı sorunların çözümüne yönelik yeni bir yaklaşım, kateterlerin yüzeyine bir dizi farklı kaplamanın uygulanması olmuştur. Bu

durum; hidrojel, PTFE ve silikon bazlı gümüş ve polimerik kaplamalar gibi biyosidal kaplamaların kullanılmasına yol açtı[137].

4.3.2.1 Gümüş kaplamalar

Birkaç araştırmacı, gümüş kaplı kateterlerin etkinliğini araştırmış ve karışık sonuçlar ortaya çıkmıştır[152-154]. 1949'da yapılan çalışmalar, gümüş kaplamaların kateter ilişkili enfeksiyon oluşumunu azaltabileceğini ortaya atmıştır[156]. Bu öneri, 102 hastanın incelenmesiyle gümüş kaplı bir kateter ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde bakteri enfeksiyon gelişmediğini 1979'da yapılan daha sonraki bir çalışmada da yinelenmiştir[157]. Daha yeni araştırmalar ayrıca, gümüş alaşımı kaplı bir kateter ile tedavi edilen hastalarda, standart bir cihazla tedavi edilenlere kıyasla bakteri enfeksiyonu oluşumunda ($> 10^5$ organizma / ml olarak tanımlandı) istatistiksel olarak önemli bir farklılık olduğunu tespit etmiştir[152].

Buna karşılık, diğer araştırmacılar, gümüş kaplı kateterlerin potansiyel yararlarının sınırlı olabileceği ve ihtiyatla incelenmesi gerektiği sonucuna vardı[158]. Gümüş oksit eklenmiş bir kateter üzerine yapılan başka bir araştırma, bakteriyel enfeksiyonda belirgin bir azalma görülmediğini raporladı. Daha fazla endişe verici olan, bu cihazla kateterize edilen erkek hastalarda stafilocok enfeksiyonunda görülen artışı. Gümüş oksit kaplı cihazların etkinliğinin, gümüş alaşım kaplamalardan daha düşük olması, bu kateterin daha uzun süre kullanılması olabilir. Ayrıca, gümüş kaplı kateterlerin başarısındaki dalgalanmanın yalnızca ilgili kaplama türüne değil, aynı zamanda hastaların cinsiyetlerine de bağlı olduğu sonucuna varıldı. Kateterle ilişkili enfeksiyonların gelişiminde, erkeklerde ve kadınlarda farklı patofizyolojik mekanizmalar görülmektedir [154].

Enfeksiyona dirençli kateterlere karşı kullanılabilen bir antibakteriyel ajan olarak gümüş; antibiyotiğe dirençli stafilocoklar, enterokoklar, birçok Gram-negatif enterik basil, *Ps aeruginosa* ve maya *Candida albicans* gibi organizmalar üzerinde etkilidir [159]. Ayrıca, antibiyotik direnci ile gümüş direnci aynı imkanlarda gelişmemektedir [160]. Enfeksiyonu azaltmak amacıyla, üriner kateterlere gümüş oksit, gümüş sitrat, metalik gümüş ve gümüş alaşımı kaplamalarının alt mikron parçacıkları uygulanmıştır.

İlk gümüş kateterlerden biri, üriner kateterin, mikronize gümüş oksit içeren ince bir tabaka silikon elastomerle kaplanmasıya üretildi. Bununla birlikte, iki klinik çalışmadan elde edilen kanıtlar [158,161], bunun kısa süreli kateterize edilen hastalarda bile enfeksiyona karşı koruyucu bir etki yapmadığını göstermiştir. Klinik çalışmalarda en kapsamlı teste tabi tutulan gümüş kaplı kateter, Bard tarafından Bardex IC kateteri olarak satılan hidrojel gümüş alaşımlı lateks esaslı cihazdır. Bu kateterin lateks yüzeyinde kimyasal olarak metalik gümüş iyonlarının takılı olduğu altın ve paladyum kaplamaları vardır, bu da hem dış hem de iç yüzeylerden yavaş yavaş gümüş iyonlarının salınmasına izin verir [162]. Harici bir hidrojel tabakası kateterin yağlanmasını sağlar. Bu kateterlerin ilk klinik çalışması, kısa süreli kateterizasyon uygulanan hastalarda dramatik olarak bakteriüri insidansında azalma olduğunu bildirmiştir[152,163]. Daha sonradan kateterin birçok klinik çalışması yapılmış ve sonuçlar kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir [154,164,165]. İncelemeler genel olarak küçük ölçekli ve zayıf şekilde kontrol edilmiş olsa da, kanıtların dengesi, gümüş kateterlerin, kısa vadeli kateter uygulanan hastalarda bakteriyüriyi azaltmada yararlı bir etkiye sahip olabileceğini ortaya koymaktadır.

Gümüş alaşım kaplaması aynı zamanda silikon katetere uygulanmıştır. Kaplama yapılırken oluşan teknik zorluklar, silikon için özel bir astar kaplama üretilerek giderildi. Büyük ölçekli bir araştırma, 1871 hastane hastası üzerinde yapılan bir araştırma, silikon kateterin kullanıldığı 14 aylık bir dönem boyunca 218 idrar yolu enfeksiyonu (> 105 cfu / mL'de bakteriüri olarak tanımlandı) kaydedildiğini bildirmiştir. 10 aylık müdahale döneminde, gümüş kaplamalı kateter kullanılan 1165 hastanın 116'sı bakteriüri geliştirdi. Analizler sonucunda, iki üriner kateter karşılaştırıldığında, enfeksiyon oranlarında fark olmadığı sonucuna varıldı (P = 0.15)[167].

Kumon [167] ve Guggenbichler [168] tarafından antibakteriyel kateterlerde gümüşü kullanmanın alternatif yolları geliştirildi. Kumon'un grubu, lesitin, gümüş sitrat ve sıvı silikondan oluşan bir kaplama üretti. Lesitin hidrofilik bir yüzey üretmek ve gümüş iyonlarının salınmasını kontrol etmek için dahil edildi. Laboratuvar testleri, bu maddenin *Ps aeruginosa* ve *E coli* kolonizasyonuna 24 saatlik test süreleri boyunca direndiğini gösterdi. Ancak bu kateterin klinik denemeleri yapılmamıştır. Guggenbichler ve arkadaşları, bir poliüretan matris aracılığıyla metalik gümüş nanopartiküllerinin

dağılımını sağlayan bir teknolojiyi açıkladılar. Testler, maddenin gümüşü idrar içine birkaç ayda saldıgını göstermiştir. Bu materyalin öncelikle santral venöz kateterlerde kullanılması amaçlanmıştır, ancak üriner kateterlerdeki uygulamaları da düşünölmektedir [170].

Gümüş kaplı kateterlerin denenmesi sırasında elde edilen karışık sonuçlara rağmen, gümüş iyonlarının antibakteriyel özelliklere sahip olduğu bilgisi bu alandaki gelişmelerin sürmesini sağlamıştır. Yeni bir yayın, lesitin, gümüş sitrat ve sıvı silikondan oluşan yeni bir kateter kaplamasının test etmiş[168] ve bu biyosidal karışım, tamamen silikon bir cihaza uygulanmıştır.7 günlük test periyodunun ardından, modifiye edilmiş materyalin yüzeyinde hiçbir bakteri bulunamadı. Birçok gümüş salıcı ajan ve kaplamanın kullanımı, kısa süreli kateterizasyon sırasında enfeksiyon insidansının düşürölmesinde özellikle yararlı olabilir[171]. Uzun dönem kateterizasyon sırasında bakterüri ile mücadele edilmesi durumunda ise, gümüş ve polimer hidrojinin bir kombinasyonu kullanılarak başka bir kaplama varyasyonu araştırılmıştır[172].

4.3.2.2 Antimikrobiyal Biyolojik Fonksiyonel Kaplamalar

S. aureus, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, *K. pnömoni* ve diğeri yaygın patojenlerin, yaygın antimikrobiyal maddelere ve antibiyotiklere karşı geliştirdiği direncin artması ile yeni antimikrobiyal maddelerin ve tedavilerin geliştirilmesi büyük önem kazanmıştır. Patojenlerin, mutasyon geçirebildiği ve belli koşullara karşı direnç kazanabildiği oldukça erken keşfedilmiş olsa da , bu konuda disiplinler arası yürütölen faaliyetlerin büyük çoğunluğu son 10-15 yıl içerisinde gerçekleşti. Antimikrobiyal biyolojik fonksiyonel kaplamalar, dirençli patojenlerin tespiti ve tedavisinde enfeksiyon tespiti ile mücadele için tek bir stratejiyi temsil eder. Bu bağlamda, kaplamalar, ya antimikrobik maddeyi enfeksiyon bölgesine ileten taşıyıcı sistem olarak işlev görürler ya da doğal antimikrobiyal özellikler sergilerler.

Antimikrobiyal kaplamaların farklı varyantları arasında,

- Bağlayıcı moleküller, örneğinin kuarterner amonyum bileşikleri ve antimikrobiyal peptidler;

- Uçucu yağlar, metal veya metal oksit nanopartikülleri (genellikle gümüş, bakır ve çinko) veya konvansiyonel antibiyotikler ve nemli bir yara yatağı ile temas eden diğer tıbbi ürünler gibi kalıtsal parçalar vardır.

Bu kaplamalar, hidrojel ve nanokonteynerler veya bunların kombinasyonları gibi verme vasıtalarını içerebilir.

Dörtlü amonyum bileşikleri, antibiyotikler ve yüzey ilaçlarına bağlı doğal antimikrobiyaller gibi çoklu ilaca dirençli patojenlere karşı yeni tedavi edici çözümler için aday olarak incelenmişlerdir. Yüzeye immobilizasyon yöntemi, enfeksiyonlara karşı genellikle düşük etkinlik göstermektedir; bu nedenle, daha yeni çabalar, antimikrobiyel ajanların kapsüllenmesi ve farklı salınma matrislerine gömülmesine yöneliktir. Devam eden çözümlerin her birinin avantajları ve dezavantajları vardır [173].

Literatürde antimikrobiyal kateterlerin veya kateter materyallerinin geliştirilmesi için birçok çalışma vardır. Bununla birlikte, bu fikirlerin çoğu yalnızca laboratuvar veya hayvan modellerinde incelenmiştir. Örneğin Richards ve arkadaşları[174], kateterleri antiseptik klorheksidin diglukonat ile doldurdu. Bununla birlikte, laboratuvar testlerinde, etken maddelerin çoğu 24 saat içinde kateterden uzaklaştı. Kateterize edilmiş hastaların idrar yollarında ciddi komplikasyonlara neden olan bir organizma olan P mirabilis'e karşı sınırlı bir etkinliğe sahip olduğu için, klorheksidin, muhtemelen bu enfeksiyonları önlemek için iyi bir seçim değildir[175, 176].

Darouiche ve arkadaşları[177], silikon kateterleri dip-coating yöntemiyle klorheksidin ve protamin sülfat ile kapladı. Bu ajanların her ikisi de hücre sitoplazmik zarı üzerinde etkili olduğundan, bunların birlikte kullanılmasının faydalı olabileceği düşünülmüştür. In vitro olarak, antibakteriyel aktivite 10 gün sürdü; E coli'ye karşı etki ve biyofilm oluşumunun inhibisyonu kaydedildi. Kateter kesitlerinin E coli ile enfekte edildiği ve daha sonra tavşanlara deri altından implante edildikleri deneyler, klorheksidin / protamin kaplı kateterlerin gümüş / hidrojel kaplamalı veya kaplanmamış kateterlerden anlamlı derecede daha etkili olduklarını gösterdi.

Gaonkar ve arkadaşları[178], gümüş sülfadiazin, triklosan ve klorheksidin kombinasyonu ile yüklenmiş bir kateter malzemesi üretti. Üriner patojenin üriner sistemden mesaneye geçişini taklit eden bir laboratuvar modelinde, kateterlerin;

kontrol kateteri, gümüş / hidrojel ile kaplanmış ve nitrofurazon kaplı kateterler ile karşılaştırıldığında, bakterilerin mesaneye göçünü belirgin bir şekilde geciktirdiğini tespit ettiler. Kimyasal analiz, 20 günlük test periyodunun sonunda, kullanılan maddenin sadece% 50'sinin kateter üzerinden uzaklaşmış olduğunu gösterdi. Onlar, klorheksidin, gümüş sülfadiazin ve triklosan kombinasyon emdirilmiş kateterlerin, gümüş veya nitrofurazon kaplı kateterlere kıyasla enfeksiyona karşı daha etkili koruma sağlayabileceği sonucuna varmışlardır.

Kwok ve arkadaşları [179], poli (n-bütil metakrilat) ince filmleri ile kaplamak için radyofrekans parlak indirgeme plazma birikimi kullanarak bir poliüretan matrise ilk kez siprofloksasin eklemeyi başardılar. Bu materyalin siprofloksasinin salım oranları, en az beş gün boyunca zero-order kinetiğine yaklaştı. Siprofloksasin, lipozom teknolojisini kullanan bir kateter kaplamada da kullanılmıştır[180]. Silikon kateterler, lipozomlar içine kapsüllenmiş siprofloksasin içeren bir jelatin hidrojel ile kaplandı. Bu kateterlerden salınan antibiyotik salımının, en az yedi gün boyunca yaklaşık 0,2 µg /cm²/saat civarında olduğu gösterildi. Bununla birlikte, bu kateterin tavşan modelindeki testleri hayal kırıklığı yaratıyordu. Hem kontrollü jelatin hidrojel kaplı kateterlerle kateterize edilmiş tavşanlarda hem de siprofloksasin kateteri takılan tavşanlarda yedi günlük deneme süresince bakteriüri insidansı yaklaşık % 50 civarındaydı[143].

Bu hayal kırıklığına rağmen, lipozom teknolojisi bazı ilginç ihtimaller sunmaktadır. Kateterleri tek bir antibiyotikle kaplamak iyi bir fikir değildir çünkü kontemine mikrobiyal flora bu antibiyotiğe karşı direnç geliştirebilir. Bununla birlikte, lipozomlar, ilaç kombinasyonlarındaha kolay iletebilir ve bu da direnç gelişmesi riskini azaltabilir. Lipozomlar ayrıca, belirli sıcaklık veya pH gibi spesifik koşullar altında aktif maddelerini serbest bırakacak şekilde tasarlanabilir [181]. Fosfolipaz, enflamatuar enzimler, hemolizinler ve diğer bakteriyel enzimlere cevap olarak içeriğini serbest bırakan enzimlerle aktive edilmiş lipozomlar da üretilebilir [182]. Bu tür kaplamalar, antibakteriyel ajanları kateter üzerinde tutulabilir ve yalnızca bir enfeksiyon tehlikesi olduğunda salabilir[167].

Woo ve arkadaşları[183], bir poliüretan omurgasına bir monomer olarak siprofloksasinin dahil edildiği bir enfeksiyona tepkili ilaç salım sistemi geliştirdi. Enflamatuvar süreç sırasında spesifik olarak salınan kolestrol esteraz enziminin, polimerin bozunmasını ve antibiyotik salımını tetiklediği görüldü. Tanihara ve arkadaşları[184], gentamicini bir trombin duyarlı peptid bağlayıcı vasıtasıyla karboksilleşmiş poli (vinil alkol) hidrojele konjuge edilerek benzer bir sistem üretmiştir. Bu polimerin Staph aureus ile enfekte olmuş bir yaradan alınan sıvıya maruz bırakılması, bu hidrojelın ilaç salmasına neden olmuştur. Araştırmacılar, ilaçların kombinasyonlarının bu şekilde serbest bırakılabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca, belirli bakteriyel peptidazlara duyarlı spesifik peptid bağlayıcılarını kullanarak, enfeksiyona neden olan türlerin niteliğine bağlı olarak farklı antibiyotik kombinasyonlarının bir polimere emdirilmesiyle hazırlanacak ilaç salım sistemleri geliştirmek mümkün olabilir [167].

4.3.2.3 Polimerik Kaplamalar

Lateks kateterlerin üzerlerine farklı yüzey kaplamalarının uygulanması kateter üretimi alanında önemli bir gelişme olmuştur. Uzun dönem kateterizasyon için kullanılan Foley kateterlerde, lateks alt katmana en sık uygulanan kaplamalar hidrojeller, PTFE ve silikonlardır. Kaplama malzemesinin seçimi katetere ve uygulamasına bağlı olmakla birlikte; her durumda, polimerik kaplamalar birkaç temel özelliğe sahip olmalıdır. Biyouyumlu ve kararlı olmalı, uygulanması nispeten kolay olmalı, alt tabakaya iyi yapışmalı, yeterli esnekliğe sahip, iyi dayanıklılığa sahip olmalıdır, kurutma ve sterilizasyongibi daldırma öncesi üretim adımlarına karşı dirençli olmalıdır[137].

4.3.2.4 Hidrojel Kaplamalar

Hidrojeller, çapraz bağlı polimerik yapıları içinde nispeten büyük hacimde sıvı emen çapraz bağlı makromoleküler polimerlerdir. Bu absorpsiyon, % 10 ila % 98 H₂O içeriği arasında bir denge hacmine şişme ile sonuçlanır ve hidrojelın orijinal şeklini etkilemez. Bununla birlikte su absorpsiyonu, temas yüzeyi üzerinde ince bir su filminin oluşumuyla sonuçlanır, bu da hidrojelın yumuşaklığını, pürüzsüzlüğünü ve kayganlığını artırır. Bu özellikler kateterlerde giriş zorluklarının önlenmesi için özellikle önemlidir.

Tüm hidrojellere özgü diğer bir özellik, fizyolojik ortamlarda bozulmadan kalmalarını sağlayan suda çözünmezliktir. Hidrojel kaplamanın kauçuk alt tabakaya iyi yapışması hayati önem taşımaktadır ve bunu sağlamak için, hidrojelin uygulanmasından önce alt katmanın asidik bir solüsyon veya polimerik bir yapışma tabakası ile muamele edilmesi de dahil olmak üzere bir dizi teknik geliştirilmiştir. Bununla birlikte, hidrojellerin elastik modülü ile doğal kauçuk lateksinin elastik modülü arasındaki farktan dolayı hidrojel kaplamaların cihaz üretimi ve kullanımı sırasında, çatlama eğilimi vardır . Bu durum, partikülat döküntüleri ve bakteriler için adezyon bölgeleri oluşması gibi problemlerin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Teknolojik ilerlemelere rağmen, hidrojel kaplı kateterlerin çalışmaları ve denemeleri karışık sonuçlar vermiştir. Bazı raporlar, bu kateterlerin umut verici bir potansiyele sahip olduğunu, diğerlerinin ise kullanımları hakkında şüphelerin ve endişelerin olduğunu belirtti. Örneğin, araştırmalar gümüş / hidrojel kateterlerin, bakteri kontaminasyonuna ve buna bağlı kabuklanmaya direnecek şekilde tasarlanmış olmalarına rağmen, tıkanmanın en hızlı bu kateterlerde olduğunu gösterdi. Yakın tarihli bir araştırmada, gümüş / hidrojel kateter ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon insidansında standart bir silikon cihazla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Sonuç olarak, bu modifiye kateterlerin yaygın olarak kullanılmasını desteklemek veya önermek için yeterli kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır.

Hidrojenler aynı zamanda bakteri enfeksiyonu ve kabuklanma için potansiyel bariyerler olarak araştırılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hidrojel kaplı kateterlerin bakteriyel yapışmasının standart lateks cihazlardan daha düşük olduğu bildirilmiştir[137].

4.3.2.5 Politetrafloroetilen (PTFE) Kaplamalar

Politetrafloroetilen (PTFE), katı biçimde olup, mevcut en biyouyumlu tıbbi malzemelerden biri olarak bilinir. Son derece düşük sürtünme katsayısı kateter kaplama malzemesi olarak son derece uygundur; hidrofobik yapısı vücut sıvısı tarafından kolaylıkla ıslanmamasını sağlar, böylece su emilimini ve vücuttaki olası bozulmayı en aza indirir.

1960'ların sonlarında tanıtılan PTFE kaplı kateterler, PTFE 'nin düşük sürtünme katsayısı ve kendiliğinden yağlanabilme özelliklerini kullanarak, yerleştirilirken hasta rahatsızlığını en aza indirmek için geliştirildi. Ancak PTFE'nin enfeksiyonu ve kabuklanmayı önleme yetenekleri ile ilgili az sayıda araştırma yapılmıştır. PTFE'nin pürüzsüz doğasının kabuklanma insidansını düşürebileceğine dair ilk iddialar; bu iddia ile çelişen diğer çalışmalar tarafından, PTFE kaplı kateterlerin standart lateks cihazlarından üstün olduğuna dair net bir kanıt olmadığı sonucuna varılarak reddedildi. PTFE kaplı kateterlerin, diğer kaplanmış kateter tiplerine göre daha yumuşak dış yüzeylere sahip olmalarına rağmen, dalgalı ve pürüzlü bir yüzeye sahip oldukları ileri sürülmüştür. Bu karakteristik dokulu yüzey, bakteriyel tutunma için ideal yerler sağlayarak kateterin enfeksiyona ve kabuklanmaya yatkın olmasına neden olmaktadır. Kateterin yüzey pürüzlülüğü toksisite ile doğrudan bağlantılı olmasa da, yüzey çatlaklarının sayısı ve boyutu toksisite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, sağlam bir kaplama, lateks substratından sızan toksik maddeleri önleyebilir ve üretral dokuda iltihaplanma reaksiyonunu azaltabilir olmasına rağmen; bazı toksisite testleri, PTFE kaplamaların farklı kateter kaplama türleri içerisinde en toksik olanlardan biri olduğunu ortaya çıkarmıştır [137].

4.3.2.6 Antibiyotik Kaplı Kateterler

Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının (CAUTI) önlenmesinde antibiyotiklerin kritik bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Gentamisin, norfloksasin, nitrofurazon ve rifampisinli minosiklin gibi çeşitli antibiyotiklerin bu maksatla kullanımlarının araştırılmasına devam edilmektedir[185].

Darouiche ve arkadaşları, antibakteriyel ajanların bir kombinasyonunu içeren kateterlerin idrar yolu enfeksiyonunu önlemede etkili bir yaklaşım olabileceğini önermişlerdir. Minosiklin ve rifampisin, birden fazla etki moduna sahip ve hemen hemen tüm idrar yolları patojenlerine karşı birleşik geniş spektrumlu bir etkinliğe sahip olan bir kombinasyon olarak seçilmiştir. Kateterli mesane modelinde in vitro deneyler, üriner patojenin kateter boyunca migrasyonunun bu antibiyotiklerin varlığı tarafından engellendiğini göstermiştir. 14 günlük test periyotlarında bakteriüri (bu çalışmada > 104 cfu / mL olarak tanımlanan) önleme yeteneklerinin sonraki bir klinik araştırması 7.

günde (% 39.2'ye karşı% 15.2) ve 14. günde enfeksiyon oranını belirgin şekilde düşürmüştür (% 58.5'ye karşı % 83.5). Bu fark, Gram-pozitif bakteriyüri azalması nedeniyle ortaya çıktı: bu kombinasyonun Gram negatif bakteriler veya mayalar üzerinde hiçbir etkisi yoktu. Araştırmacılar, bu kateterlerin kısa vadede enfeksiyon kontrolü için yararlı olabileceğini, ancak omurilik yaralanması olan hastalar ve yaşlı bakımı evinde oturanlar gibi uzun süreli drenaj uygulanan hastalar için etkili olamayacağı sonucuna varmışlardır. Bu kateterler daha fazla geliştirilmemiştir[167].

❖ Gentamicin

Kateterizasyon sırasında CAUTI'yi önleme yöntemi olarak antimikrobiyal kaplama yöntemine olan ilgi giderek artmaktadır. Antibiyotiğin,terapötik bir alanda,lokal olarak ve sürekli olarak verilmesi gereklidir. Cho ve arkadaşlarının hazırladığı,sürekli antibiyotik salarak enfeksiyonları etkili bir şekilde engelleyebilen kateterler ile yaptıkları ilaç salım çalışmaları, gentamicin içeren poli (etilen-ko-vinil asetat) (EVA) ve EVA / poli (etilen oksit) (PEO) kaplı kateterin Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus ve Staphylococcus epidermidis'e karşı 7 gün süreyle sürekli salınım ve antibakteriyel aktivite sergilediğini ortaya koymuştur.Bu sonuçlar, EVA / PEO ile kaplanmış kateterlerin kısa süreli kateterizasyon potansiyeline sahip olduklarını ima etmektedir.

Kateterle ilişkili bakteriüriye neden olan mikroorganizmalara karşı gentamisin salan üretral kateterlerin etkinliğini belirlemek için tavşanlar kullanılarak yapılan in vivo çalışmalarda, 3 günlük kateterizasyon ve 5 günlük kateterizasyon sonunda iki grup arasında bakteriüri görülme sıklığı (Sırasıyla kontrol kateteri için 8 ve 10 tavşan, sırasıyla gentamisin salma kateteri için 2 ve 4 tavşan) anlamlı olarak farklıydı. Taramalı elektron mikroskopisi, kontrol kateteri için 3 günlük ve 5 günlük kateterizasyon boyunca bakteriyel biyofilm oluşumunu gösterdi, ancak gentamicin salan kateterlerinin yüzeyinde bakteriyel biyofilmin bozulduğu gözlemlendi. Araştırmacılar, gentamicin salan kateterin 5 gün boyunca CAUTI'yi inhibe eden bir antibakteriyel bariyer oluşturduğuna ve kısa dönem kateterize edilen hastalarda enfeksiyon kontrolünde kullanışlı olabileceğine karar vermişlerdir[185].

❖ Norfloksasin

Gentamicin salan kateterlerin kısa süreli kateterizasyon için daha uygundur çünkü gentamicin hidrofilik bir antibiyotiktir ve bu nedenle de kaplanmış kateterlerin yüzeyinden sulu ortamlara hızlı bir şekilde serbest kalır. Hidrofobik özellik gösteren bir antibiyotik olan Norfloxacin'in ise, uzun süreli kateterizasyon için anti enfeksiyöz bir madde olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir. EVA ve PEO ile kaplı norfloksasin salan kateterlerin (gentamicin salan kateterlerin kaplandığı aynı matris), EVA / PEO kopolimeri ve Norfloksasin ile kaplanan kateterlerin 30 güne kadar sürekli norfloksasin saldıgını gösterdi. Kaplanmış kateterler, E coli, Klebsiella pneumoniae ve P vulgaris'e karşı 10 gün boyunca önemli inhibisyon bölgeleri oluşturdu ve uzun süreli kateterizasyon uygulanan hastalarda klinik kullanım için umut vaat eden bir potansiyele sahip olduğu görüldü [185].

❖ Nitrofurazon

Nitrofurazone, geniş bir yelpazede Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı etkili geniş spektrumlu bir ajandır [185]. Kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonunu önlemek için profilaktik olarak kullanılan bir ilaç olan nitrofurantoin ile yakından ilişkilidir. Kimyasal yapısı, silikon ile kombinasyonuna izin verir ve bu Foley kateterleri imalatında Rochester Medical Corporation (Stewartville, Minnesota) tarafından kullanılmıştır. Patentli bir proses kullanarak silikon kateterlerin iç ve dış yüzeylerine silikon içeren nitrofurazon katmanları yerleştirdiler. Kateter materyali, stafilokoklar, enterokoklar, E. coli ve bazı Klebsiella spp. izolatlarına karşı aktiftir. Öte yandan, Ps. Aeruginosa, P. mirabilis, Serratia ve Enterobacter sp. izolatlarını inhibe. Bu araştırmacılar nitrofurazon içeren kateterlerin kısa süreli kateterizasyon uygulanan hastalarda enfeksiyonların önlenmesinde etkili olabileceği sonucuna varmışlardır. Bir başka laboratuvar çalışması, nitrofurazon kateterlerin gümüş / hidrojel lateks katetere göre daha güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu ve aktivitelerinin gümüş kateterinkinden daha uzun süre devam ettiğini öne sürdü. Nitrofurazon kateterlerinin üstün performansını öne süren bu çalışmalar, karşılaştırmalı klinik araştırmalarla incelenmemiştir. Bildirilen çalışmalar nitrofurazon kateterlerinin antimikrobiyal olmayan kateterlerle karşılaştırılması üzerinedir. Maki ve ark., yalnızca konferans özeti olarak görülen bir

çalışmada, kısa süreli kateter uygulanan hastalarda (1-7 gün) bakteriüri oranlarını (bu çalışmada > 10³ cfu / mL olarak tanımlandı) karşılaştırdı [167].

Nitrofurazon kateterindeki en etkileyici veriler, kısa süreli postoperatif ortopedik ve travma hastalarında yapılan bir araştırmadan elde edilmiştir. Bu durumda silikon kaplı lateks kateterler kontrol grubu olarak kullanıldı ve enfeksiyonun ölçütü bakteriüri > 10⁵ cfu / mL idi. Kontrol grubundaki 50 hastada altı bakteriüri vakası bildirildi ve hiçbirinde nitrofurazon içeren kateter kullanılan hastalardan hiçbirinde enfeksiyon gözlenmemiştir.

Nitrofurazon kaplı üriner kateterin CAUTI ile ilişkili türlere karşı in vitro inhibe edici aktivitesi bir agar difüzyon analizi kullanılarak belirlenmiştir. Nitrofurazon kaplı kateterin aktivitesi bir gümüş hidrojel üriner kateter ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar nitrofurazon kaplı kateterin CAUTI'nin karakteristik özelliklerine karşı in vitro olarak geniş ölçüde aktif olduğunu göstermiştir.

Son zamanlarda, nitrofurazone kaplı kateterlerle CAUTI inhibisyon etkisini belirlemek için 177 hasta içeren çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, nitrofurazone kaplı kateter grubunda CAUTI insidans hızı, kontrol grubuna göre düşüktü; özellikle kateterler 5 günden fazla fakat 7 günden az bir süre boyunca tutulduğunda, CAUTI insidans hızı, deney grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. CAUTI'nin insidans hızının kateter yerleştirilmesinin ilk 5 gününde çok düşük olduğu ve kateterin aseptik yerleştirildiği ve kapalı bir drenaj sisteminin devam ettirildiği göz önüne alındığında; CAUTI'yi inhibe etme etkisi, CAUTI'nin klinik olarak önemli periyoduolan 5-7 gün arasında kanıtlandığından bu sonuç klinik olarak önemlidir.

Maki ve Tambyah, nitrofurazon veya minosiklin ve rifampisin eklenmiş yeni üriner kateterlerin 2-3 haftayı aşmayan kısa süreli kateterizasyon için CAUTI riskini belirgin olarak azalttığını bildirdiler [167].

4.3.2.7 Silikon Kaplamalar ve Silikon Kateterler

Silikon kaplamalar, hidrojeller gibi, öncelikle Foley kateterlerinin yüzeydeki kayganlığını arttırmak için kullanılırlar. Silikon ayrıca, en biyoyumlu sentetik malzemelerden biri

olmasının yanı sıra, toksisiteyi ve doku iltihaplanmasını azaltır (Çizelge 4.1); sadece kateter kaplamaları için değil aynı zamanda tam cihaz imalatı için de uygundur[137].

Çizelge 4. 1 Malzeme özelliklerinin karşılaştırılması[137]

Özellik	Doğal kauçuk lateks	Silikon
Çekme mukavemeti (MPa)	7-30	2,4-7
Uzama (%)	100-700	350-600
UV direnci	Zayıf	Mükemmel
Kimyasal direnç	Zayıf	İyi
Yapışma	Zayıf	Orta
Alerjik reaksiyon	Evet	Hayır

Bir kateterin gerektirdiği mekanik mukavemet ve esnekliğe sahip olmayan hidrojellerden farklı olarak, silikon doğal kauçuk latekse alternatif bir malzemedir. Buna ek olarak, daha sert bir yapıya sahip olduğu için, silikonlu cihazlar ince bir tabaka şeklinde üretilebilir ki bu da diğer kateter tipleri ile karşılaştırmalı testler yapılırken dikkate alınması gereken önemli faktör olan dış çapla ilişkili geniş bir drenaj lümeni oluşturulabilmesini sağlar.

Bakteriyel enfeksiyonların gelişme oranı, standart bir silikon katetere minosiklin ve rifampinin dahil edilmesini takiben önemli ölçüde düşüş gösterdi. Yapılan bir araştırmayla, silikon kaplı bir kateterin üzerine uygulanan salisilik asitin, bakteri yapışmasının önlediği bulunmuştur. İnhibisyon yöntemi henüz belirlenmemesine rağmen, salisilik asit kullanılan durumda, salisilik asitin, polisakkarit oluşumunu engelleyebileceği, dolayısıyla bakteriyel yapışmayı ve biyofilm oluşumunu sınırladığı öne sürülmüştür.

Buna rağmen, bir dizi rapor, silikon kaplı kateterlerin ve silikon kateterlerin yanı sıra halihazırda mevcut olan diğer cihazların da enfeksiyona veya kabuklanmaya karşı

direnemediğini gösteriyor. Gerçekten de, üretral uygulamalarda pek çok farklı materyalin kullanıldığı gerçeği, kateterle ilişkili komplikasyonların azaltılmasında tek bir materyalin önemli ölçüde daha iyi olduğu bulunmadığını göstermektedir [137].



5.1 Dekstranın Kökenleri

Farklı kimyasal bileşimdeki dekstranlar, *Lactobacillaceae* ailesi ve çoğunlukla *Leuconostoc mezenteroidler*, *Leuconostoc dextranicum* ve *Streptobacterium dextranicum*'dan oluşan çok sayıda bakteri tarafından sentezlenir. Sentez için kullanılan ortam, düşük molekül ağırlıklı dekstran, sükroz veya anhidro-D-glükopiranoz birimleri içeren diğer karbonhidratları içerir. *Leuconostoc mezenteroidler*den türetilmiş dekstranlar belirli farmasötik amaçlı kullanım içindir. Bunlar, içeriklerinin %95'inin α -1,6-glikopiranozidik bağları ve % 5'inin 1,3-bağlantıları olması ile karakterize edilir. Mikrobiyolojik sentezin ürünü doğal-dekstran olarak adlandırılır. Klinik dekstranlar, asit hidrolizi ve fraksiyonlamayla kısmen depolimerleştirildikten sonra yüksek molekül ağırlıklı yerli dekstranlardan elde edilir[186].

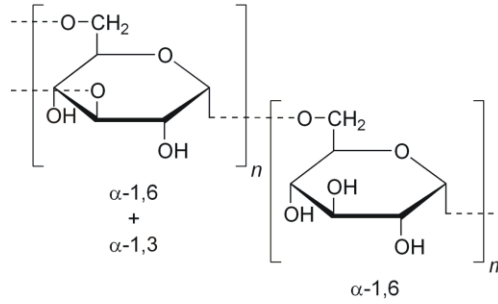
5.2 Fiziksel Özellikleri

Farklı kaynaklardan elde edilen dekstranlar yapıları ve özellikleri, yani molekül ağırlığı, dallanma derecesi, belirli glikosidik bağların miktarı, çözünürlük, optik aktivite ve fizyolojik etki bakımından farklılık gösterir. Dextrans, suda, formamidde ve dimetilsülfoksida çözünür ve alkol ve asetonda çözünmez.

Doğal dekstran, molekül ağırlığı 10^7 ila 10^8 arasında değişen yüksek molekül ağırlıklı bir polimerdir. Kullanılan asitin yapısına bakılmaksızın, asit hidrolizi ile moleküler ağırlığı azaltılabilir. Doğal dekstran aynı zamanda yüksek derecede polidispersibiliteye sahiptir.

Çeşitli dekstranların sulu çözeltileri için optik rotasyon değeri + 199 ° C'den + 235 ° C'ye değişir. İç viskozite çözücünün doğası ve pH'sı, dallanma derecesi, molekül içi bağ sayısı ve sıcaklıktan etkilenir.

5.3 Dekstranın Kimyası



Şekil 5. 1 Dekstran molekülü[186]

Dekstran, ana moleküler zincirinin bir parçası olarak anhidro-D-glikopiranoz birimleri bulunduran büyük bir α -D-glukan sınıfına verilen genel bir addır. α -1,6-bağlarının baskınlığı dekstranların ortak bir özelliğidir. Farmasötik açıdan en önemli dekstranlar,% 95 oranında α -1,6-glikopiranozidik bağlardan ve % 5 oranında α -1,3 bağlarından oluşur. α -1,3 bağları, yaklaşık% 85'i 1 veya 2 glikoz rezidüsü uzunluğunda olan yan zincirlerin bağlanma noktalarıdır ve yan zincirin geri kalan % 15'inde ortalama 33 glikoz kalıntısı uzunluğa sahip yan zincirler bulunabilir ve bunlar molekül içinde homojen olarak dağılmamış olabilirler. Dekstranlar, yan zincirlerin genellikle ana zincirlere bağlanmasını sağlayan çeşitli miktarlarda α -1,2-, α -1,3- ve α -1,4-glukosidik bağlar da içerebilir. Kimyasal reaksiyonlara karşı çok reaktif olan dekstran, ilaçların bağlanması için taşıyıcı madde olarak yaygın olarak kullanılabilir. Alkali ve alkalın toprak metalleri ile, alkoksitlerden dekstran elde edilebilir. Dekstranların oksidasyon ürünleri, birkaç dekstran türevinin hazırlanmasında yararlıdır. DMSO'daki periyodik asit ve kurşun tetraasetat kısmen dekstranı oksitlemek için kullanılabilir[186].

5.4 Dekstranın Kullanım Alanları

Dekstran biyoyumlu, biyobozunur ve doğal bir polimerdir. Bu özellikler nedeniyle dekstran ve dekstran türevleri sentetik kan ve ilaç salım sistemlerinde kullanılmaktadır.

Polimerik ilaç taşıyıcıları ve hidrojeller gibi spesifik uygulama alanlarının yanısıra kan sulandırıcı özelliğinden dolayı;

- Kapiler dolaşımın yavaşladığı durumlarda (Şok, yanıklar, yağ embolisi, pankreatit, peritonit ve paralitik ileus).
- Arter ve ven dolaşımı bozukluklarında (Gangren tehdidi, bacak ülserleri, Raynaud hastalığı, hemorajik olmayan serebral damar hastalıkları, ameliyat ve travma sonrası görülen tromboembolik olayların profilaksisi).
- Damar cerrahisi ve plastik cerrahide (Periferik dolaşımı düzeltmek ve aşılınmış greftte tromboz olasılığını azaltmak amacı ile).
- Açık kalp ameliyatlarında (kalp - akciğer cihazında kullanılan perfüzyon sıvısına ek olarak) kullanılır [187].

DENEYSEL YÖNTEM

6.1 Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

6.1.1 Enstrümental Analiz Cihazları

6.1.1.1 Fourier Kızılötesi Dönüşüm Spektroskopisi (FT-IR):

Saf silikon kateterler üzerinde oluşturulan dekstran hidrojellerin karakterizasyonunda Jasco FT-IR 6600 marka FTIR kullanılmıştır.

6.1.1.2 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM):

Hidrojel kaplı kateterlerin yüzey morfolojisinin belirlenmesi Yıldız Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarları'nda kullanılan Zeiss marka, EVO/LS10 model SEM cihazıyla gerçekleştirilmiştir.

6.1.1.3 Mor-ötesi Görünür Bölge Spektrofotometresi (UV-Vis. Spektrofotometre):

Dekstran kaplanmış saf silikon kateterlerde yapılan ilaç yükleme ve salım çalışmalarında Scinco S-3100 marka UV-Vis. Spektrofotometre kullanılmıştır.

6.1.2 Diğer Cihazlar ve Yardımcı Malzemeler

Hassas terazi: Ohaus marka Explorer Pro model, Kimyasalların tartılmasında kullanılmıştır.

Çalkalamalı, ısıtıcı su banyosu: GFL1086, ilaç yükleme ve salım çalışmaları sırasında kullanılmıştır.

Etüv: BINDER marka, numunelerin kurutulması sırasında kullanılmıştır.

Manyetik Karıştırıcı: Heidolph marka MR 3000 model, Numunelerin hazırlanması sırasında kullanılmıştır.

6.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 6. 1 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Markaları

Kimyasal Madde	Marka
Dekstran	Aldrich Chemistry
Toluen	Merck
Hidrojen Peroksit	Merck
Sülfirik Asit	Merck
(3-Aminopropil)Trietoksisilan (APTES)	Sigma-Aldrich
Glutaraldehit	Sigma-Aldrich
Sodyum Karbonat	Sigma-Aldrich
Sodyum Klorür	Sigma-Aldrich
Üre	Merck
Disodyum Hidrojen Fosfat	Sigma-Aldrich
Potasyum Dihidrojen Fosfat	Sigma-Aldrich
Amonyum Klorür	Merck
Kreatinin	Sigma-Aldrich
Sodyum Sülfid	Merck

6.3 Yöntem



6.3.1 Saf Silikon Kateterin Karakterizasyonu

Deneysel çalışmalarda kullanılmak üzere temin edilen silikon kateter yüzeyindeki fonksiyonel gruplar FT-IR ile belirlenmiştir.

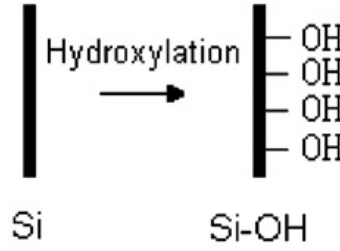
6.3.2 Kateter Yüzeylerinin Modifikasyona Hazırlanması

İnert bir halde bulunan silikon kateterlerin yüzeyinde –OH grupları oluşturarak antibakteriyel kaplamanın yüzeye bağlanabilmesini sağlamak amacıyla piranha çözeltisi hazırlanmıştır. Optimum koşulların belirlenmesi amacıyla farklı oranlarda piranha çözeltileri hazırlanmış ve saf silikon kateterler bu çözeltilerin içerisinde farklı sürelerde ve farklı sıcaklıklarda bekletilmiştir (Çizelge 6.2).

Çizelge 6. 2 Kateter yüzeylerinin modifikasyonu için optimum koşulların belirlenmesi

Sıcaklık	H ₂ SO ₄ :H ₂ O ₂ Oranı	Süre
90°C	7:3	30 dk
90°C	7:3	5 saat
110°C	7:3	30 dk
-	7:3	35 dk
-	7:3	1 saat
-	7:3	2 saat
-	7:3	3 saat
-	7:3	4 saat
-	7:3	5 saat
-	3:1	30 sn
-	3:1	1 dk
-	3:1	2dk
-	3:1	5dk

Yapılan FT-IR analizlerinin sonuçlarına göre (3:1) oranıyla hazırlanan piranha çözeltisinin etkisi (7:3) oranıyla hazırlanan piranha çözeltisinden daha yüksek olduğundan ve en iyi sonuç (3:1) oranında 1 ve 2 dk (sonuçlar eşit) bekletmeyle alındığından piranha çözeltisiyle silikon yüzeyin modifikasyonu ve yüzeyde -OH oluşturma işleminin silikon parçaların (3:1) oranındaki piranha çözeltisinde 1 dk bekletilerek yapılmasına karar verilmiştir.



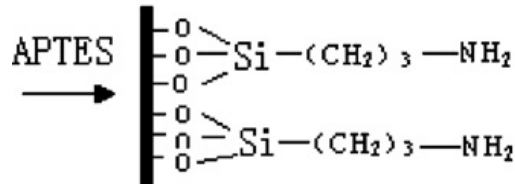
Şekil 6. 1 Silikon kateter yüzeyinin piranha çözeltisi ile modifikasyonu[188]

6.3.3 Dekstran Kaplamaların Oluşturulması

6.3.3.1 (3-Aminopropil)Triethoksisilan Çözeltisi ile Muamele

(3-Aminopropil)Triethoksisilan (APTES), kateter yüzeylerinde oluşan –OH gruplarına –O-Si grubu ile bağlanarak -O-Si-(CH₂)₃-NH₂ köprüsü oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Optimum çözelti oranı ve bekleme süresinin belirlenmesi için farklı sıcaklıklarda ve farklı oranlarda APTES / Toluen çözeltileri hazırlanmış ve saf silikon kateterler bu çözeltilerin içerisinde farklı sürelerde bekletilmiştir.

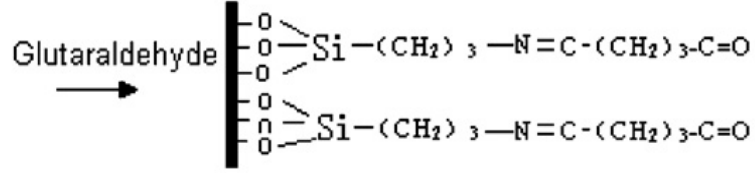
25°C ve 75°C sıcaklıkta %5, %10 ve %33 (v/v) oranlarında hazırlanan APTES / Toluen çözeltisi içerisinde 24 saat bekletilen saf silikon kateterlerin FT-IR görüntüleri karşılaştırıldığında en iyi APTES bağlanmış örneğin %10'luk APTES/Toluen çözeltisi içerisinde 25°C'de 24 saat beekletilen örnek olduğuna karar verilmiştir.



Şekil 6. 2 Kateter yüzeyinde APTES köprüsü kurulması [188]

6.3.3.2 Glutaraldehit Çözeltisi ile Muamele

Kateter yüzeyinde bir dekstran hidrojel oluşturmak amacıyla glutaraldehit çözeltisi kullanılmıştır. Çözelti %1'lik olacak şekilde 0,0025 M'lık karbonat tamponu kullanılarak hazırlanmıştır. Kateterler bu çözelti içerisinde 2 saat süreyle bekletilmiştir. Glutaraldehitin yüzeye stabilizasyonu için Sodyum Bor Hidrür (NaBH₄) kullanılmıştır.



Şekil 6. 3 Glutaraldehyt ile çapraz bağlama işlemi[188]

6.3.3.3 Dekstran Kaplı Silikon Kateterlerin Hazırlanışı

Dekstran çözeltileri; dekstran miktarının yüzeye bağlanma oranı üzerine etkisinin araştırılması için dekstran oranları hacimce % 10, % 30, % 40, % 50, % 60 ve % 70 olacak şekilde distile su kullanılarak hazırlanmıştır.

Ayrıca, kaplamaların yumuşaklığı üzerine etkisinin incelenmesi için hazırlanan dekstran/ distile çözeltisinin içerisine toplam hacminin % 5'i olacak şekilde MgCl₂ eklenerek bir karşılaştırma grubu da üretilmiştir.

Üzerlerine dekstran kaplanmak istenen silikon kateterler çapraz bağlanmanın gerçekleşmesi için pH'ı 2'ye ayarlanmış dekstran/distile su çözeltisinin içerisinde 24 saat bekletildikten sonra 37°C'ye ayarlanan etüv içerisinde 1 hafta kurutulmuştur.

Tez çalışması kapsamında 11 farklı koşulda dekstran kaplı silikon kateter hazırlanmıştır. Hazırlanan dekstran kaplı kateter numunler Çizelge 6.3'te verilmiştir.

Çizelge 6. 3 Hazırlanan dekstran kaplı numuneler

Numune İsmi	Ağırlıkça % Dekstran	Ağırlıkça % MgCl ₂
DEK-10	10	-
DEK-30	30	-
DEK-30M	30	5
DEK-40	40	-
DEK-40M	40	5
DEK-50	50	-
DEK-50M	50	5
DEK-60	60	-
DEK-60M	60	5
DEK-70	70	-
DEK-70M	70	5

6.3.4 Dekstran Kaplı Kateterlerin Karakterizasyonu

6.3.4.1 FT-IR Analizleri

Saf silikon kateterler üzerindeki modifikasyon işlemleri ve ilgili grupların yapılarındaki bağların analizi Jasco FT-IR 6600 marka/model Fourier Kızılötesi Dönüşüm Spektroskopisi (FTIR) ile analiz edilmiştir. Cihazın çalışması kimyasal bağların spesifik frekans veya dalga boylarında kızıl ötesi enerjiyi absorblaması prensibine dayanmaktadır. Numunelere ait spektrumlar 650-4000 cm⁻¹ aralığında alınmıştır. İşlem öncesi ve sonrası numunelerin fonksiyonel grupları belirlenmiştir.

6.3.4.2 SEM Analizleri

Saf silikon kateterler üzerine dekstran hidrojel kaplanarak oluşturulan numunelerin yüzey özellikleri Zeiss marka EVO/LS10 model SEM cihazı ile 7.00 kV altında x200, x500, x1000 ve x2000 büyütme ile incelenmiştir. Numunelerin incelenmesi için kaplama yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur.

6.3.5 İlaç yükleme ve Salım Çalışmaları

Hazırlanan dekstran kaplı silikon kateterlerin FT-IR ve SEM sonuçları göz önüne alındığında üzerinde en iyi dekstran oluşturulan kateter seçilmiş (DEK-30M) ve içerisine emdirilme yöntemiyle üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir antibiyotik olan Norfloksasin yüklenmiştir. İlaç yüklenmiş kateterin üre sıvısındaki davranışının in vitro incelenebilmesi için Norfloksasin yüklü dekstran kaplı kateterler yapay üre sıvısına konulmuş ve ilaç salım davranışları incelenmiştir.

Bu amaçla 500 mg Norfloksasin 10 ml asetik asit içerisinde çözülmüş ve dekstran kaplı silikon kateter bu çözelti içerisinde 24 saat, oda sıcaklığında bekletilmiştir. 24 saat sonunda katetere yüklenen ilaç miktarı UV-Vis. Spektrofotometre ile 272 nm dalgaboyunda absorban ölçümü yapılarak belirlenmiştir.

İlaç salım çalışmaları 1700-0017 DIN EN 1616:1999 Yapay Üre standardına göre hazırlanan yapay üre sıvısının içerisinde su banyosu kullanılarak yapılmıştır. Çizelge 6.4'de yapay üre sıvısı için kullanılan kimyasal malzemelerin katılım sırası ve miktarları verilmiştir.

Çizelge 6. 4 Yapay üre sıvısı için kullanılan kimyasal malzemelerin katılım sırası ve miktarı

Katılım Sırası	Kimyasal Madde	g/l
1	CH ₄ N ₂ O	25
2	NaCl	9
3	Na ₂ HPO ₄	2,5
4	KH ₂ PO ₄	2,5
5	NH ₄ Cl	3
6	C ₄ H ₇ N ₃ O	2
7	Na ₂ SO ₃	3

Bu kimyasal maddeler sırası ile 1 litre saf suyun içerisine eklendi. Son olarak HCl ve NaOH çözeltileri yardımıyla yapay üre sıvısının pH değeri 6,7'ye ayarlandı. Norfloksasin yüklü dekstran kaplı saf silikon kateter ilaç salım davranışının gözlemlenebilmesi için 10 ml yapay üre sıvısının içerisine konuldu. Yapay üre sıvısının 1 saat, 2 saat, 3 saat, 4 saat ve devamında günlük olarak 14 gün takibi yapılmış ve üretilen dekstran kaplı kateterlerin ilaç salım yüzdeleri belirlenmiştir. Bu ilaç salım alışmaları 37°C'de çalkalamalı su banyosu içerisinde gerçekleştirilmiştir.

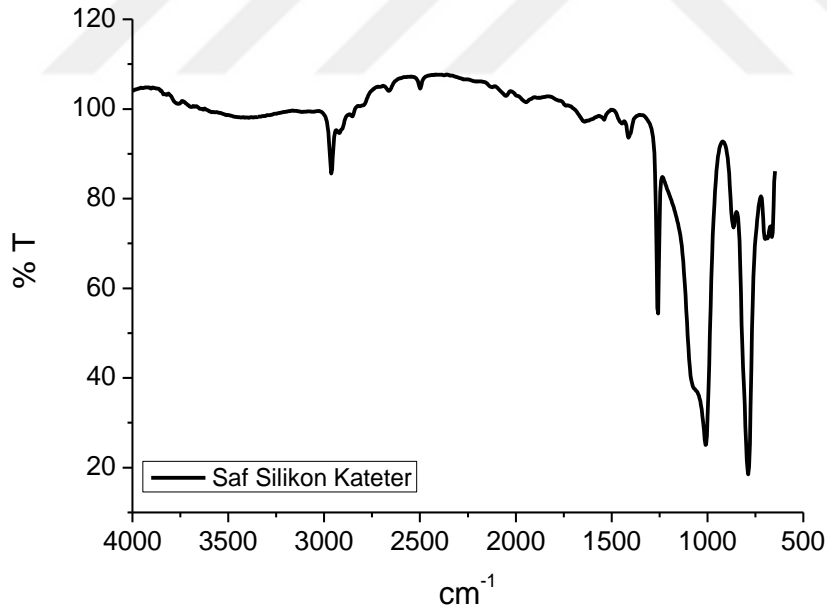
İlaç yükleme ve ilaç salım alışmaları Scinco S-3100 marka UV-Vis Spektrofotometre kullanılarak yapılmıştır.



SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

7.1 Saf Silikon Kateterin FT-IR Spektrumlarının Analiz Sonucu

Şekil 7.1'de saf silikon ürünler kateterin işlem öncesi FT-IR spektrumu verilmiştir.



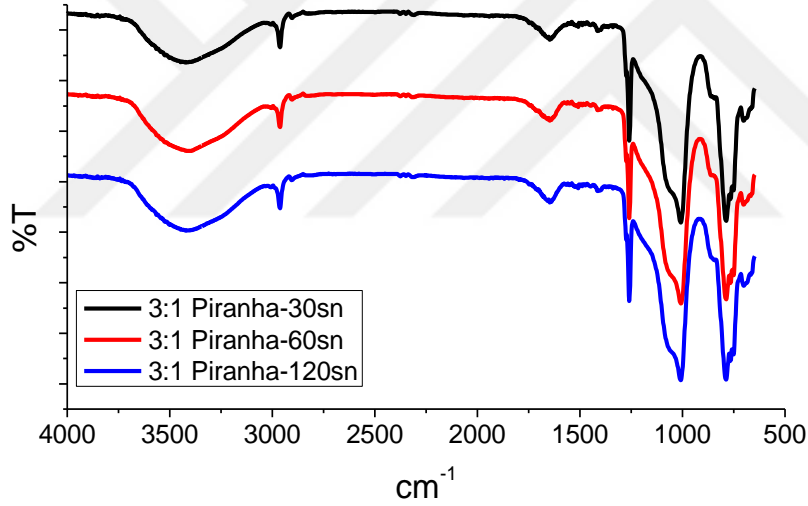
Şekil 7. 1 Saf silikon ürünler kateter

FTIR spektrumları incelendiğinde saf silikon kateterin yapısında olması muhtemel Si-CH₃ gruplarının CH gerilmeleri 2962,66 cm⁻¹ dalga sayısında görülmektedir. 1411,89 cm⁻¹

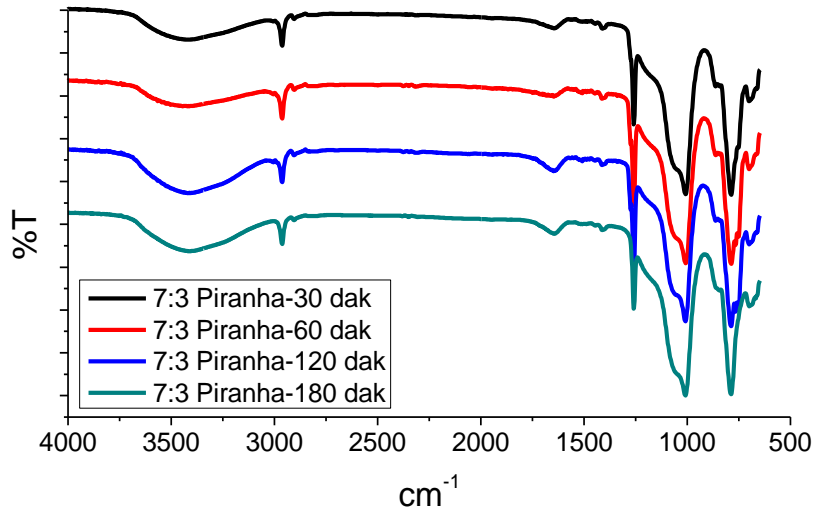
dalga sayısında görülen pik, Si-CH₃ bağında bulunan CH₃ asimetrik deformasyonundan kaynaklanmaktadır. 1257,59 cm⁻¹ dalga sayısında görülen pik, Si-CH₃ bağında bulunan CH₃ simetrik deformasyonuna aittir. Si-O-Si bağları ise 1010,70 cm⁻¹ dalga sayısında görülmektedir. 786,96 cm⁻¹ dalga sayısında görülen pik, Si-C bağındaki gerilmeden kaynaklanmaktadır[189].

7.2 Kateter Yüzeylerinin Modifikasyona Hazırlanması: FT-IR Spektrumlarının Analiz Sonuçları

Şekil 7.2-7.3'te inert bir halde bulunan silikon kateterlerin yüzeyinde -OH grupları oluşturarak antibakteriyel kaplamanın yüzeye bağlanabilmesini sağlamak amacıyla hazırlanan farklı oranlardaki piranha çözeltisi içerisinde farklı sürelerde bekletilen silikon kateterlerin FTIR spektrumlarının analizleri verilmiştir.



Şekil 7.2 3:1 oranında piranha çözeltisiyle 30 sn, 60 sn ve 120 sn bekletilen kateterler 3:1 oranında piranha çözeltisiyle 30 saniye modifiye edilmiş silikon kateterin FT-IR spektrumlarının analizlerinde görülen 3446,79 cm⁻¹ dalga sayısı civarında görülen pikler kateter üzerinde oluşturulan -OH gruplarını temsil etmektedir[190].



Şekil 7. 3 7:3 oranında piranha çözeltisiyle 30 dk, 60 dk, 120dk ve 180 dk modifiye edilmiş silikon kateterler

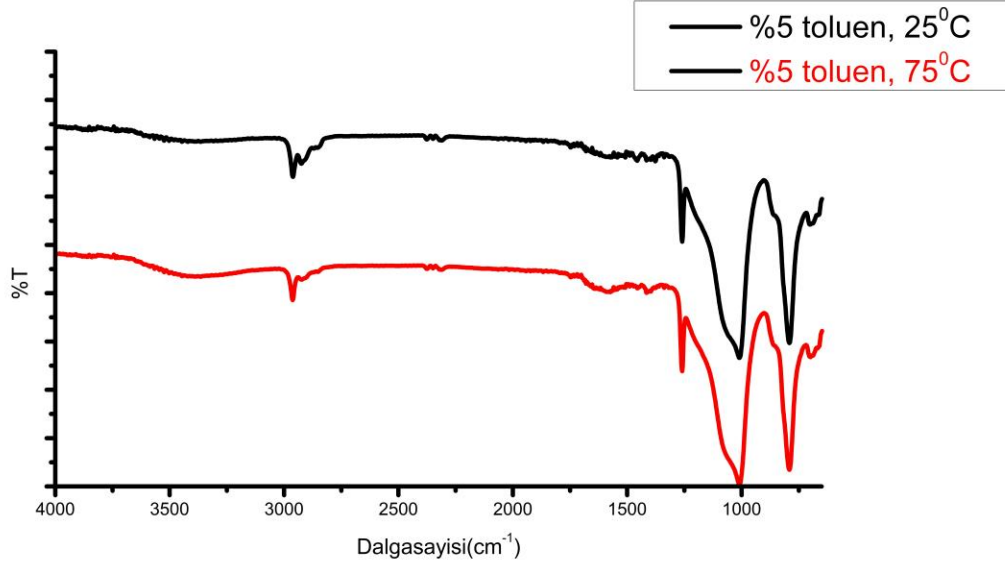
3:1 oranında piranha çözeltisiyle 1 dakika modifiye edilmiş silikon kateterin FT-IR spektrumlarının analizlerinde görülen $3410,15 \text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı civarındaki pikler kateter üzerinde oluşturulan -OH gruplarını temsil etmektedir[190].

Yapılan FTIR spektrumlarının analizleri sonucu (3-Aminopropil)Triethoksisilan ile muamele edilmek üzere en geniş -OH pikine sahip olduğu düşünülen kateter (3:1 oranındaki piranha çözeltisinde 1 dk tututan kateter) seçilmiştir.

7.3 Dekstran Kaplamaların Oluşturulması: FT-IR Spektrumlarının Analiz Sonuçları

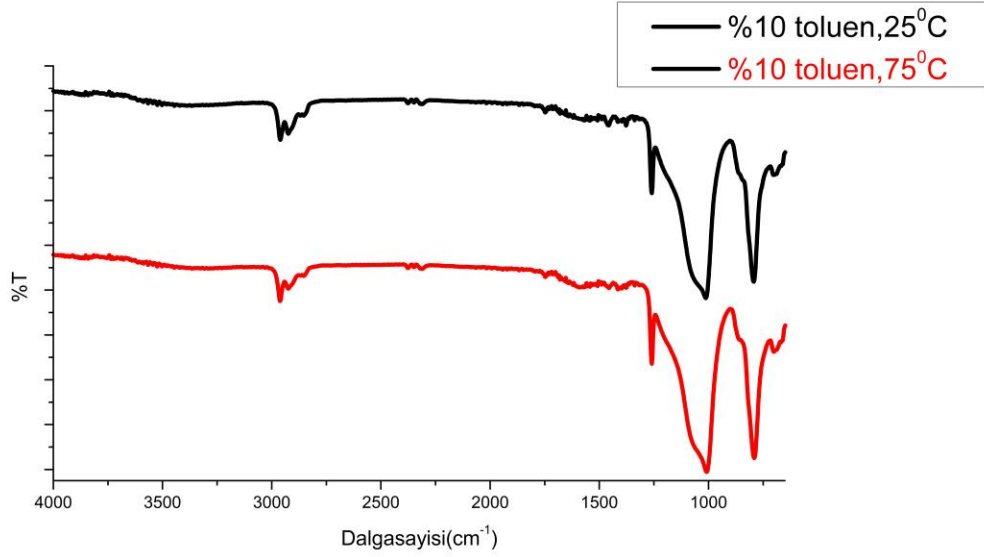
7.3.1 (3-Aminopropil)Triethoksisilan Çözeltisi ile Muamele: FT-IR Spektrumlarının Analiz Sonuçları

Piranha çözeltisiyle silikon yüzeyin modifikasyonu ve yüzeyde -OH oluşturma işleminin silikon parçaların (3:1) oranındaki piranha çözeltisinde 1 dk bekletilerek yapılması sonrasında yüzeydeki -OH grupları kullanılarak yüzeyde bir APTES köprüsü oluşturulmuştur. Şekil 7.3-7.6'da Farklı hacimsel oranlarda ve farklı sıcaklıklardaki APTES çözeltilerinde bekletilen kateterlerin FTIR spektrumlarının analizleri verilmiştir.



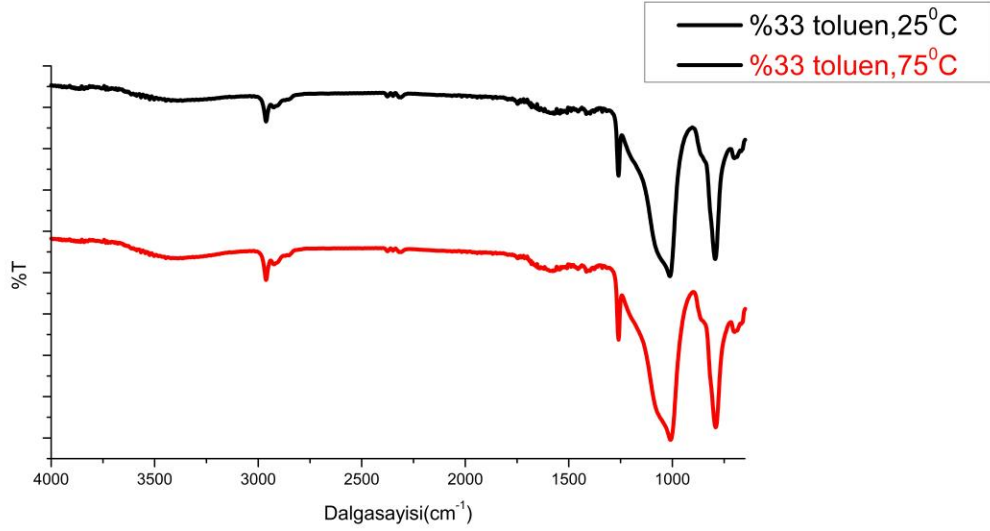
Şekil 7. 4 %5 (v/v) oranında APTES/Toluen çözeltisinde 24 sa bekletilmiş silikon kateterler

%5 (v/v) APTES/Toluen çözeltisinde 25°C ve 75°C'de 24 saat bekletilmiş silikon kateterin FT-IR spektrumlarının analizinde görülen 2924,09 cm^{-1} dalga sayısı civarındaki pikler bir silanlama ajanı olan (3-Aminopropil)Trietoksisilan'dan kaynaklanan $-\text{CH}_3$ pikleridir. 1589,34 cm^{-1} dalga sayısı civarında görülen pik ise (3-Aminopropil)Trietoksisilan'ın $-\text{NH}_2$ pikidir [191].



Şekil 7. 5 %10 (v/v) oranında APTES/Toluen çözeltisinde 24 sa bekletilmiş silikon kateterler

%10 (v/v) APTES/Toluen çözeltisinde 25°C ve 75°C 'de 24 saat bekletilmiş silikon kateterin FT-IR spektrumlarının analizinde görülen 2924,09 cm⁻¹ ve 2854,65 cm⁻¹ dalga sayısındaki pikler (3-Aminopropil)Trietoksisilan'dan kaynaklanan CH₃ pikleridir. 1589,34 cm⁻¹ dalga sayısı civarında görülen pik ise (3-Aminopropil)Trietoksisilan'ın -NH₂ pikidir [191].



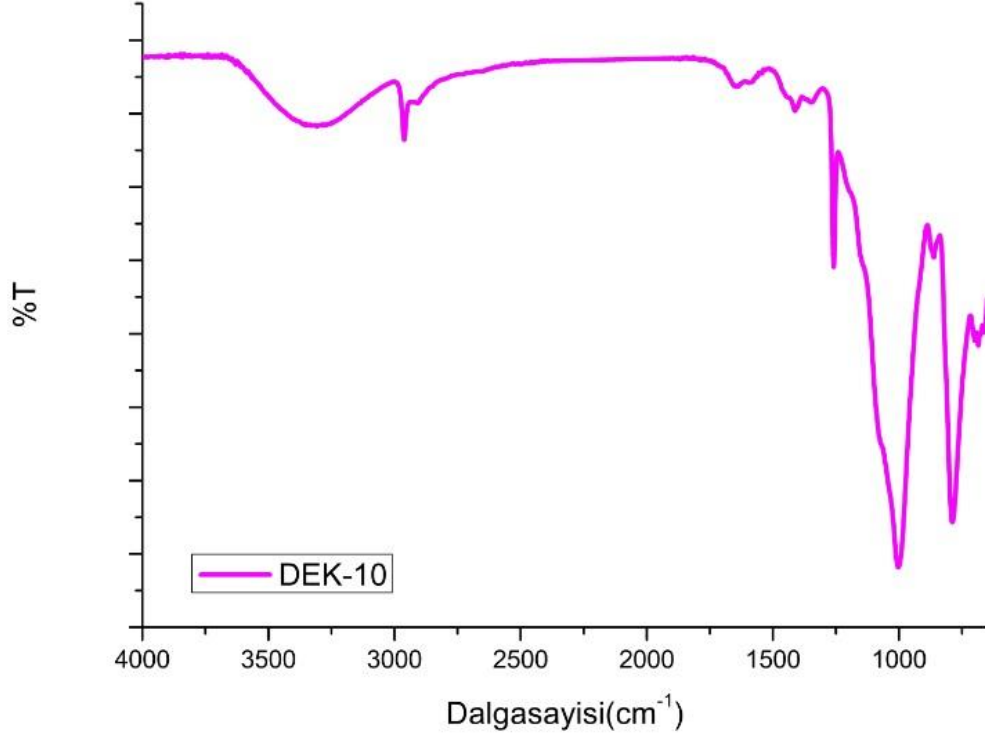
Şekil 7. 6 %33 (v/v) oranında APTES/Toluen çözeltisinde 24 sa bekletilmiş silikon kateterler

%33 (v/v) APTES/Toluen çözeltisinde 25°C ve 75°C 'de 24 saat bekletilmiş silikon kateterin FT-IR spektrumlarının analizinde görülen 2926,01 cm^{-1} ve 2854,65 cm^{-1} dalga sayısındaki pikler bir silanlama ajanı olan (3-Aminopropil)Trietoksisilan'dan kaynaklanan CH_3 pikleridir. 1589,34 cm^{-1} dalga sayısı civarında görülen pik ise (3-Aminopropil)Trietoksisilan'ın $-\text{NH}_2$ pikidir [191].

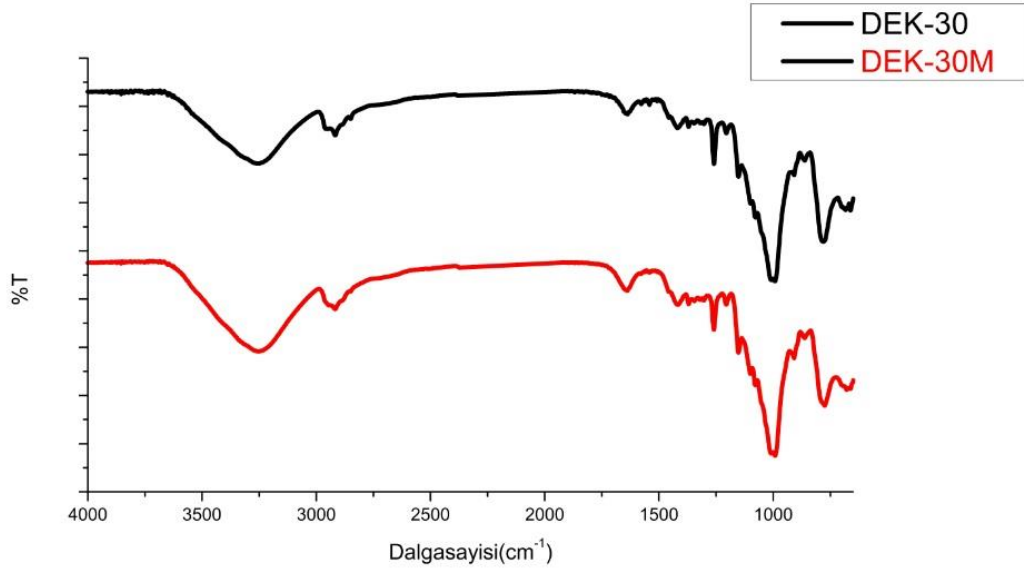
25°C ve 75°C sıcaklıkta %5, %10 ve %33 (v/v) oranlarında hazırlanan APTES / Toluen çözeltisi içerisinde 24 saat bekletilen saf silikon kateterlerin FT-IR spektrumları karşılaştırıldığında en iyi APTES bağlanmış örneğin %10'luk APTES/Toluen çözeltisi içerisinde 25°C'de 24 saat bekletilen örnek olduğuna karar verilmiştir.

7.3.2 Dekstran Çözeltisi ile Muamele: FT-IR Spektrumlarının Analiz Sonuçları

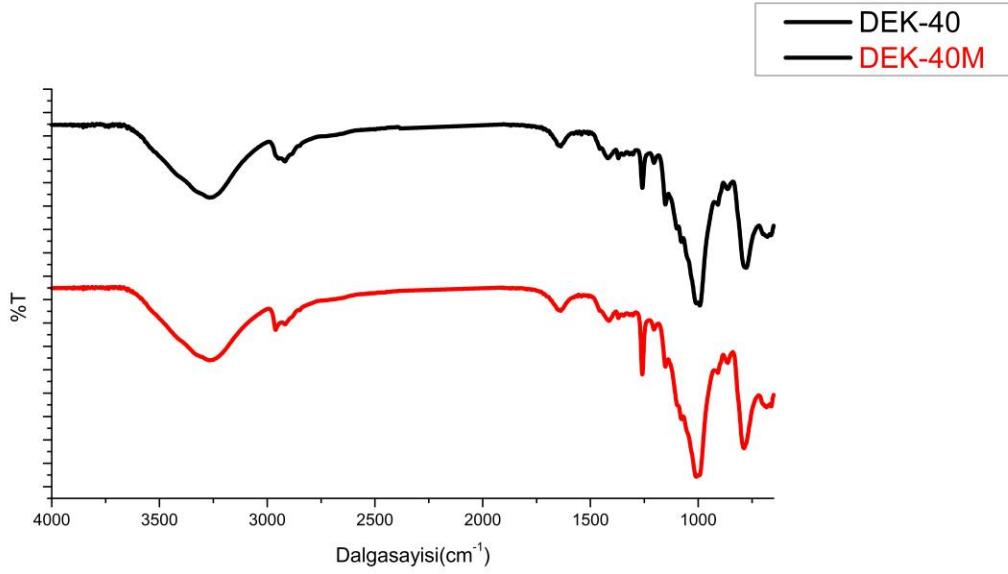
Şekil 7.7-7.14'te tez çalışması kapsamında 11 farklı koşulda hazırlanan dekstran kaplı silikon kateterlerin FTIR spektrumlarının analizleri verilmiştir.



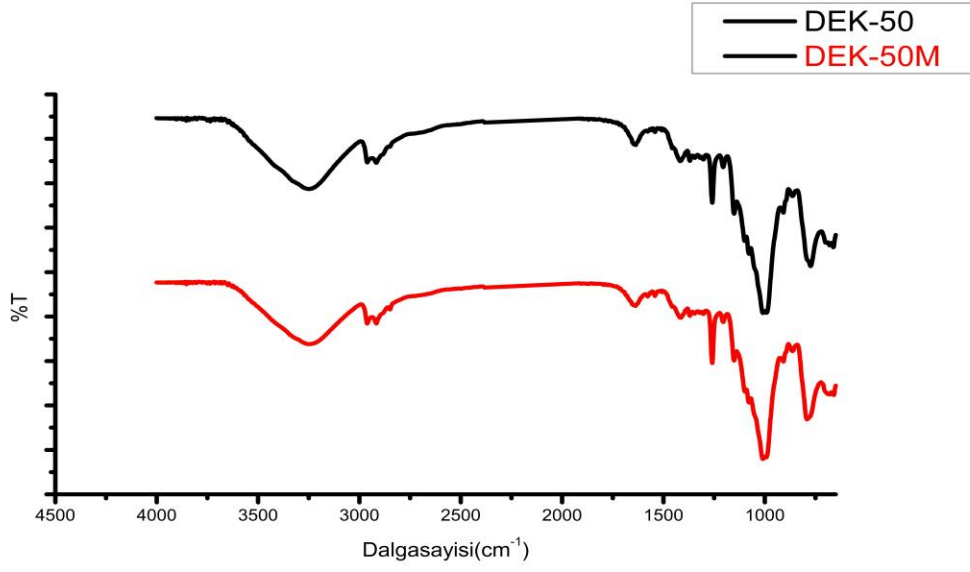
Şekil 7.7 Hacimce %10 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış silikon kateter (DEK-10)



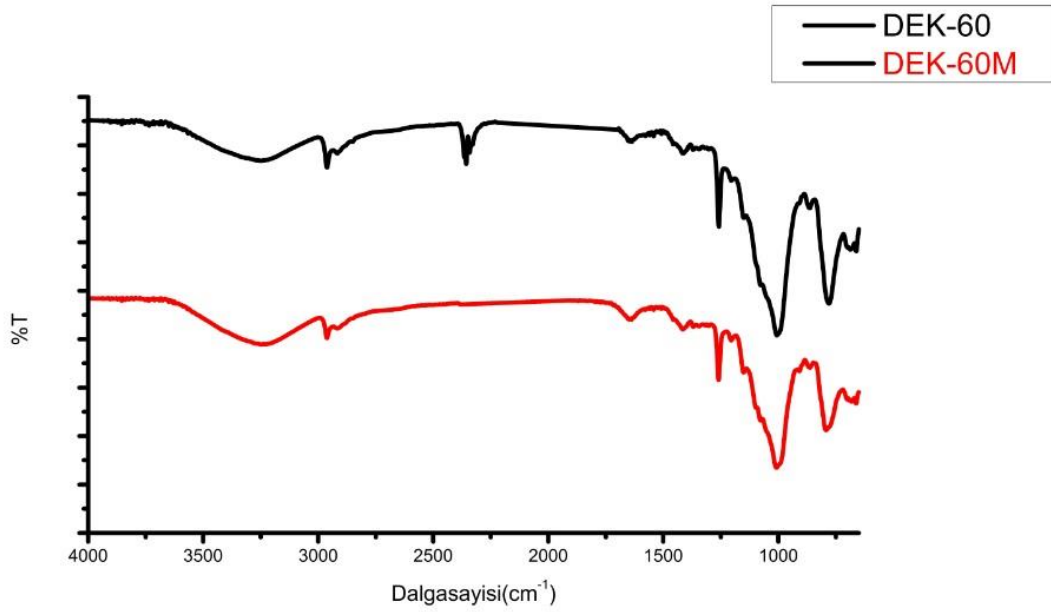
Şekil 7. 8 Hacimce %30 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış silikon kateter(DEK-30) ve hacimce %30 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl₂ eklenmiş silikon kateter(DEK-30M)



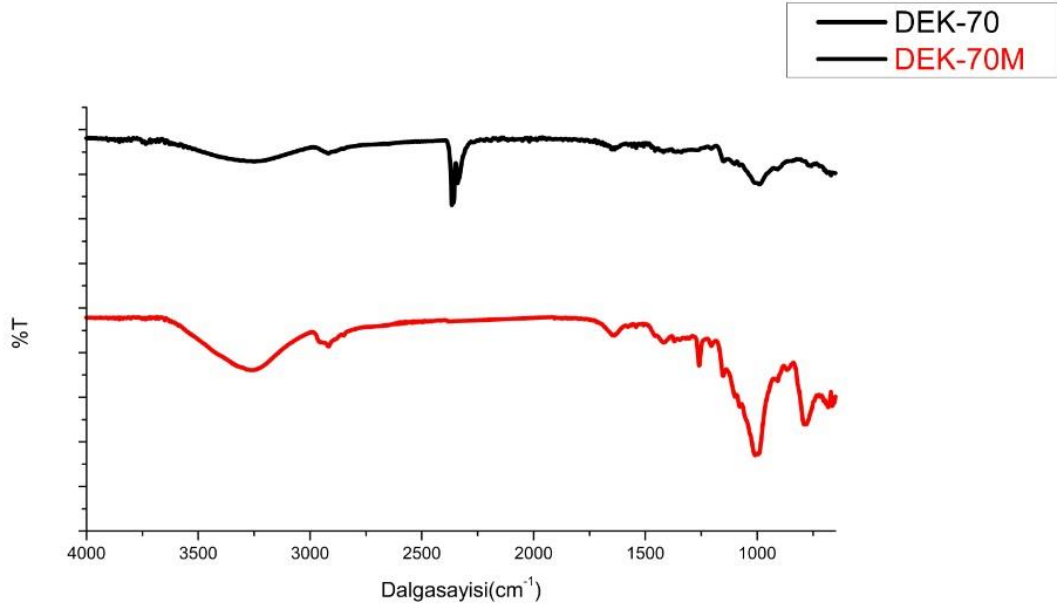
Şekil 7. 9 Hacimce %40 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış silikon kateter(DEK-40) ve hacimce %40 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl₂ eklenmiş silikon kateter(DEK-40M)



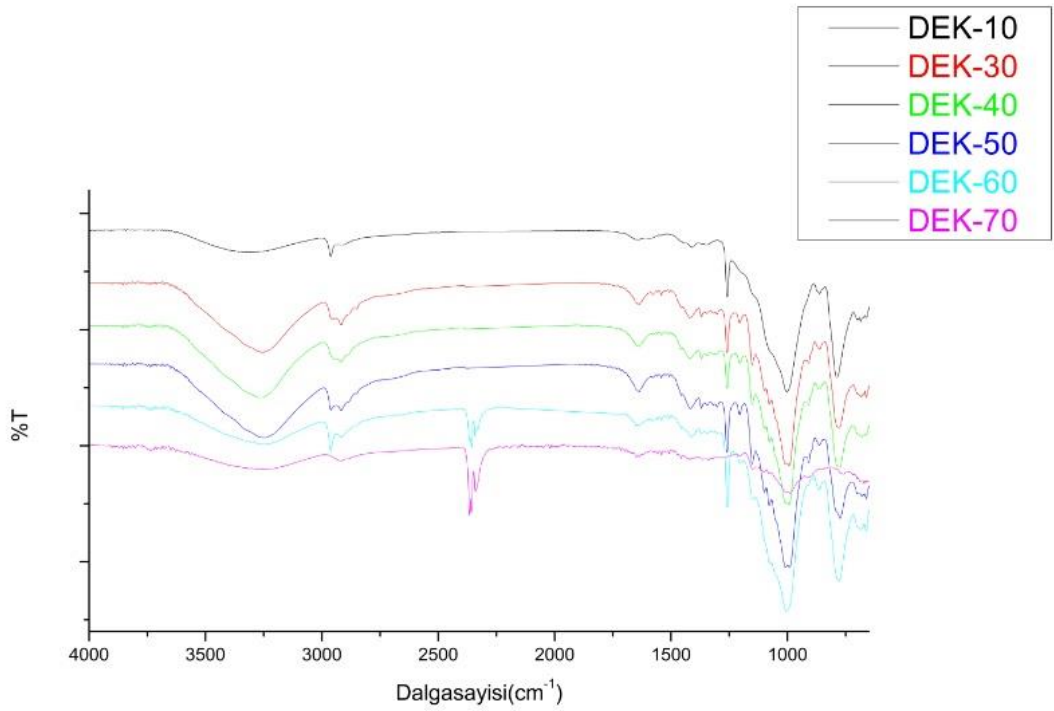
Şekil 7. 10 Hacimce %50 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış silikon kateter(DEK-50) ve hacimce %50 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl₂ eklenmiş silikon kateter(DEK-50M)



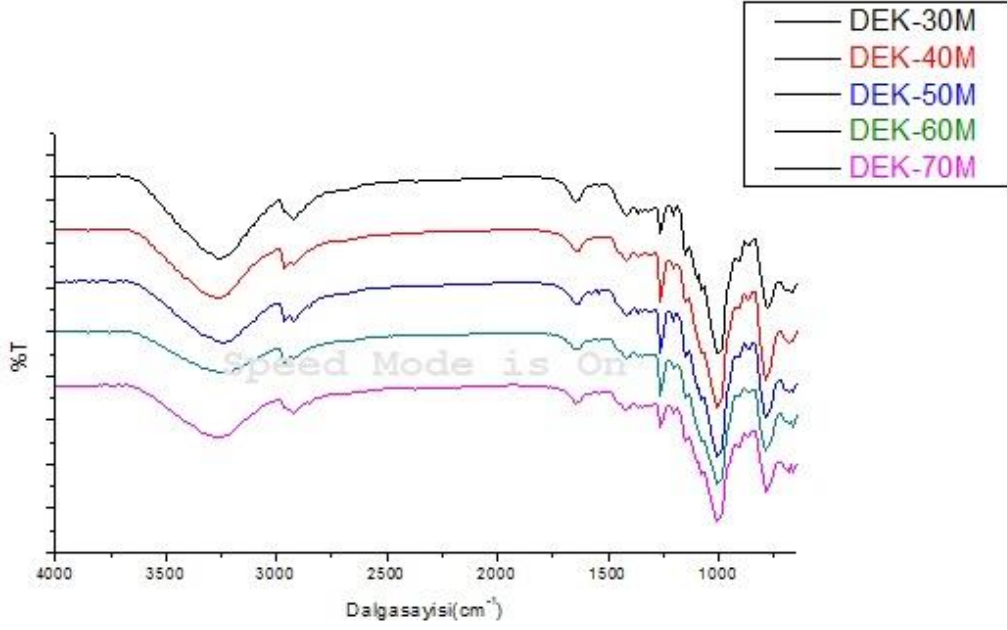
Şekil 7. 11 Hacimce %60 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış silikon kateter(DEK-60) ve hacimce %60 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl₂ eklenmiş silikon kateter(DEK-60M)



Şekil 7. 12 Hacimce %70 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış silikon kateter(DEK-70) ve hacimce %70 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl₂ eklenmiş silikon kateter(DEK-70M)



Şekil 7. 13 Hacimce farklı oranlarda dekstran içeren çözeltilerle kaplanmış kateterlerin karşılaştırılması

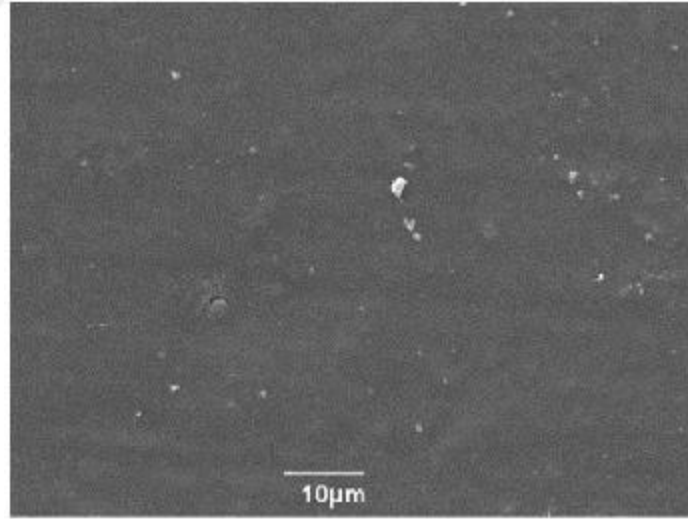


Şekil 7. 14 Hacimce farklı oranlarda dekstan içeren ve %5 oranında $MgCl_2$ eklenmiş çözeltilerle kaplanmış kateterlerin karşılaştırılması

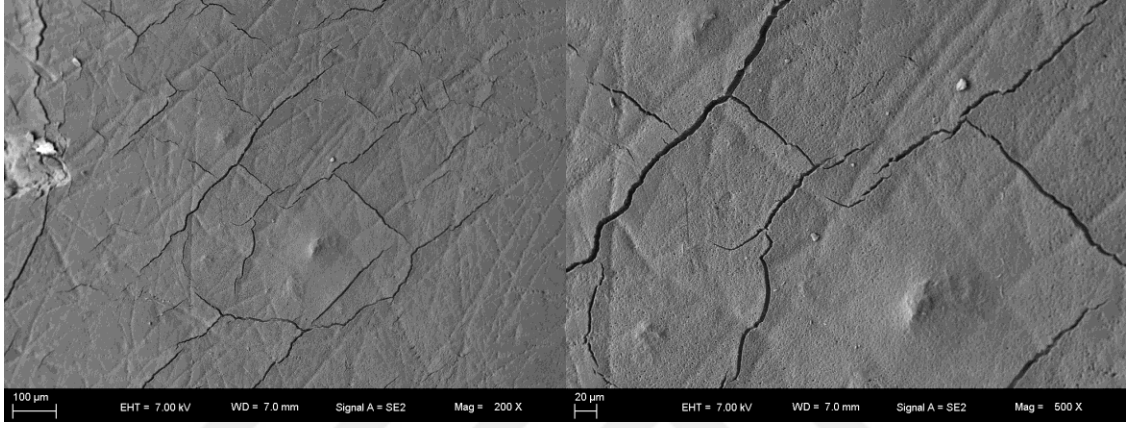
Farklı oranlarda dekstan içeren saf silikon kateterlerin FTIR spektrumlarında dekstranla ilgili farklı fonksiyonel grupları (C-O-C, C-H, C-O, OH gerilmesi) temsil eden spesifik sinyal pikleri görüldü ve bu pikler tüm numunelerde neredeyse benzerdi. 1005cm^{-1} - 1010cm^{-1} arasında yer alan pikler dekstranda bulunan α - (1 \rightarrow 6) glikozidik bağların varlığına bağlı olarak dekstranın zincir esnekliğini tasvir etmektedir. 1153cm^{-1} - 1146cm^{-1} arasındaki pik C-O-C bağının ve glikozidik köprünün kovalent titreşiminden kaynaklanmaktadır. Dekstranın hidroksil germe titreşimi 3307cm^{-1} - 3250cm^{-1} bölgesi içinde kaydedilmiştir. Dekstranda karboksil grubunun bulunması nedeniyle C-H gerilme titreşimi bandı 2917cm^{-1} ile 2849cm^{-1} arasında görülürken[192], 1637cm^{-1} çevresindeki bant, C-O gerilme titreşim gruplarının karakteristik zirvesidir. 911cm^{-1} , 862cm^{-1} ve 790cm^{-1} 'deki bantlar α -glikopiranoz halka deformasyon modlarıyla ilgilidir [193].

7.4 SEM Analizleri

Hacimce farklı oranlarda dekstranla kaplanmış silikon kateterlerin dış yüzey morfolojilerinde meydana gelen değişiklikler SEM cihazı kullanılarak tayin edilmiştir. Dış yüzeylerinin morfolojik yapılarının görüntülenebilmesi için kateterlere altın-paladyum (Au-Pd) kaplama uygulanmıştır. Şekil 7.15'te verilen saf silikon kateterin dış yüzey morfolojisi incelendiğinde düz ve homojen bir yapı gözlemlenmektedir. Şekil 7.16 -7.25 arasında verilen hacimce farklı oranlarda dekstranla kaplanmış saf silikon kateterlerin SEM görüntüleri incelendiğinde ise kateterlerin yüzeyine bağlanmış dekstran kaplamaların çapraz bağlı ve gözenekli yapısı açıkça görülmektedir. Ancak kaplamaların sertliğinden dolayı kateterlerin yüzeyinde çatlaklar meydana gelmiştir[137].

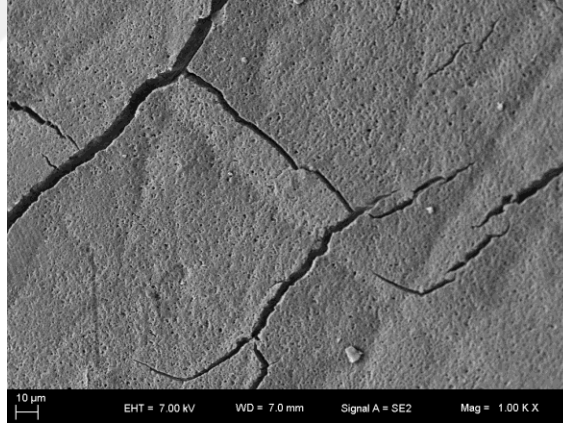


Şekil 7. 15 Saf silikon kateterin SEM görüntüsü (x1500)



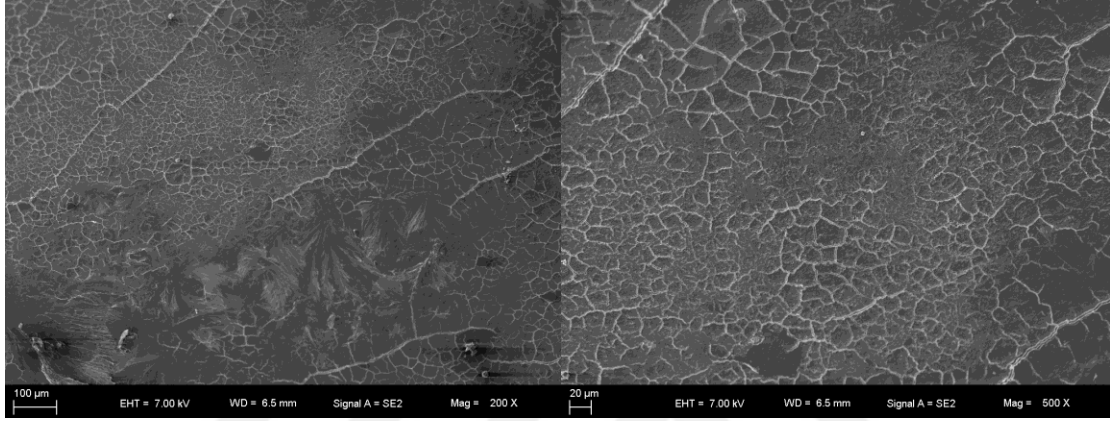
(A)

(B)



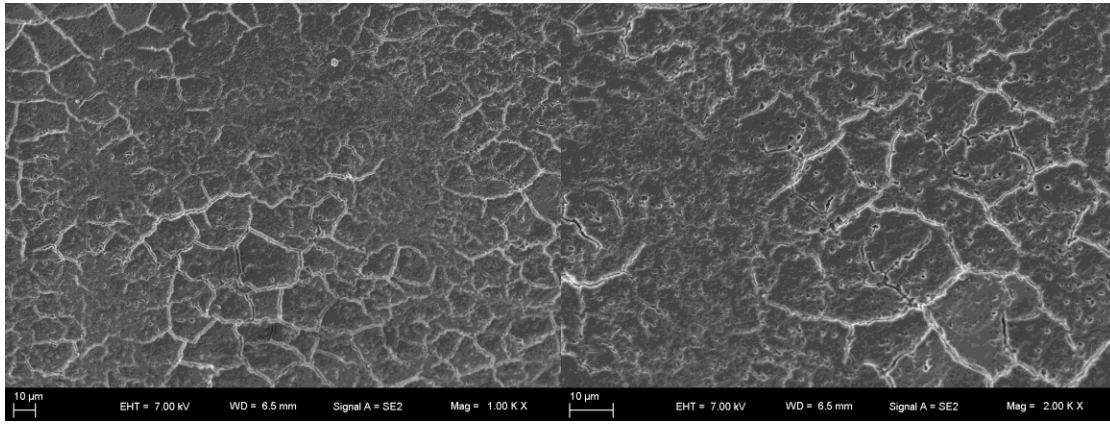
(C)

Şekil 7. 16 Hacimce %30 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 ve (C) x1000



(A)

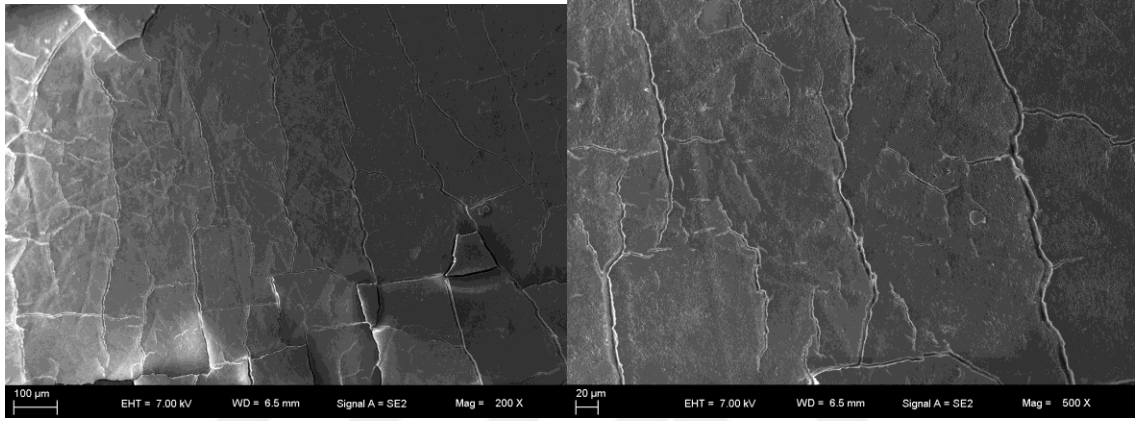
(B)



(C)

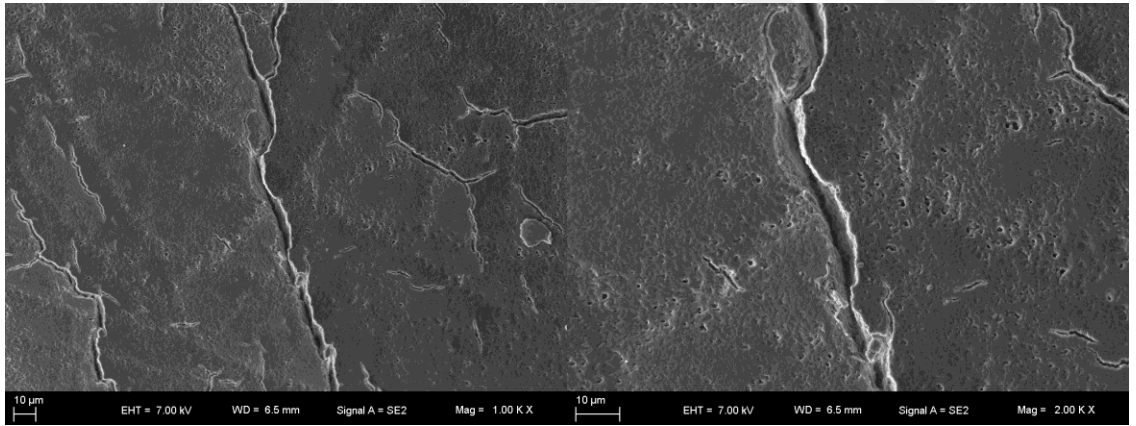
(D)

Şekil 7. 17 Hacimce %30 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve $MgCl_2$ eklenmiş kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000



(A)

(B)

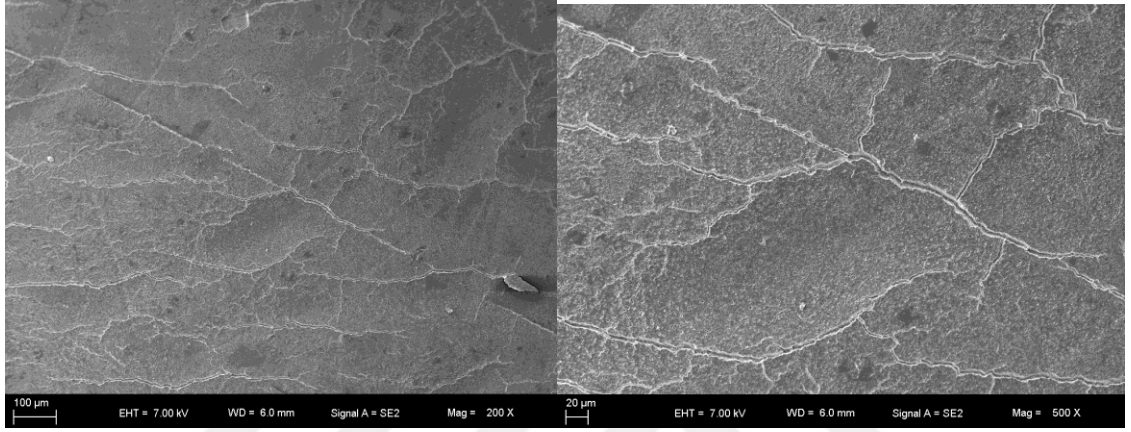


(C)

(D)

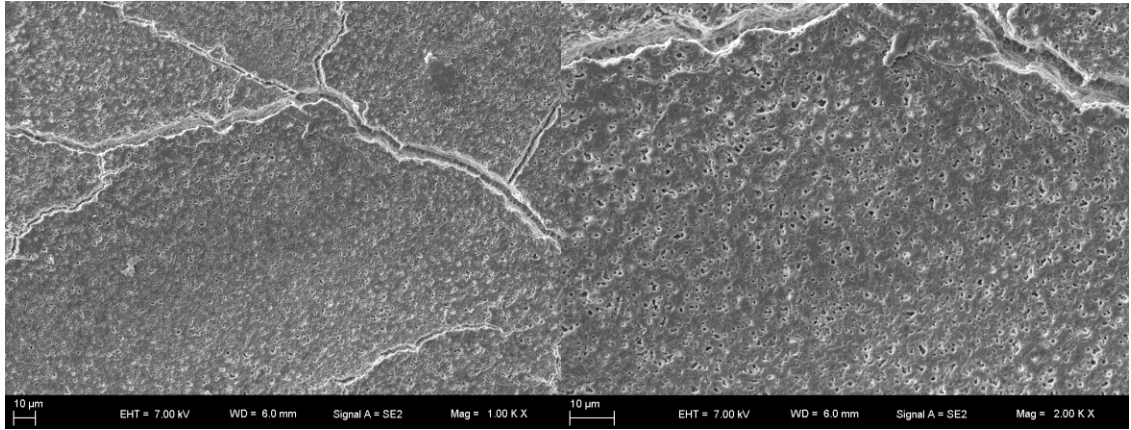
Şekil 7. 18 Hacimce %40 dekstran içeren çözelti ile kateterin SEM görüntüleri

(A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000



(A)

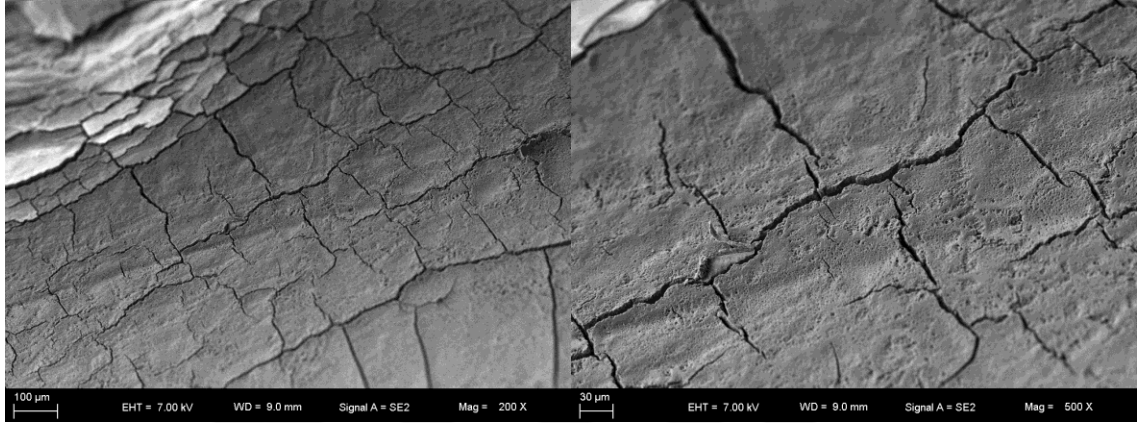
(B)



(C)

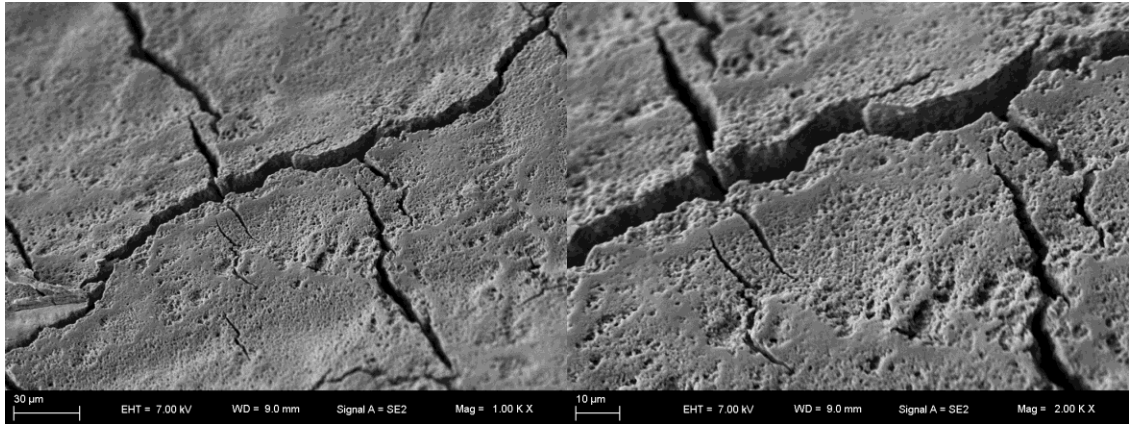
(D)

Şekil 7. 19 Hacimce %40 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl₂ eklenmiş kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000



(A)

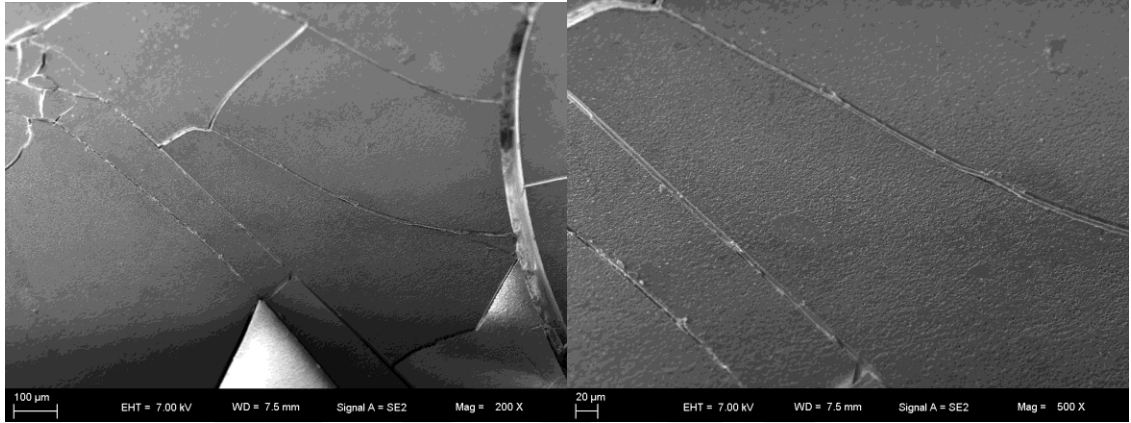
(B)



(C)

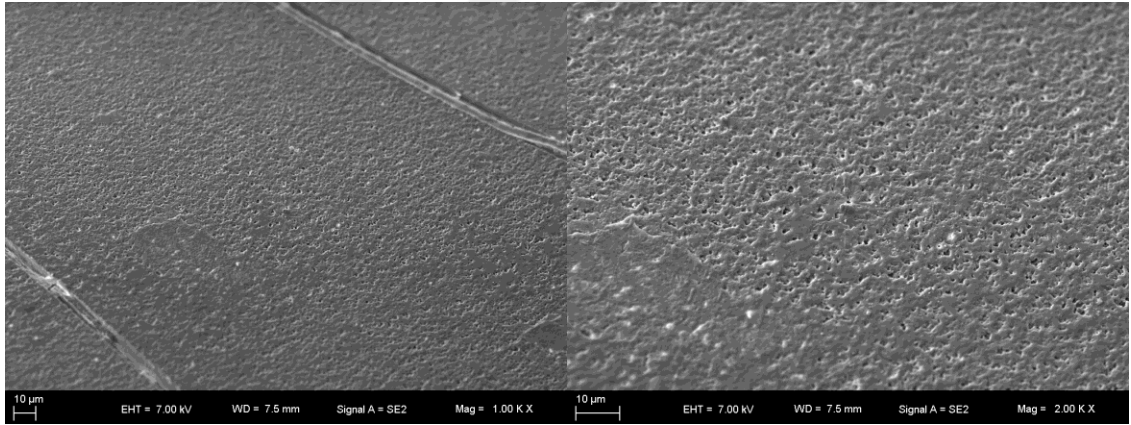
(D)

Şekil 7. 20 Hacimce %50 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000



(A)

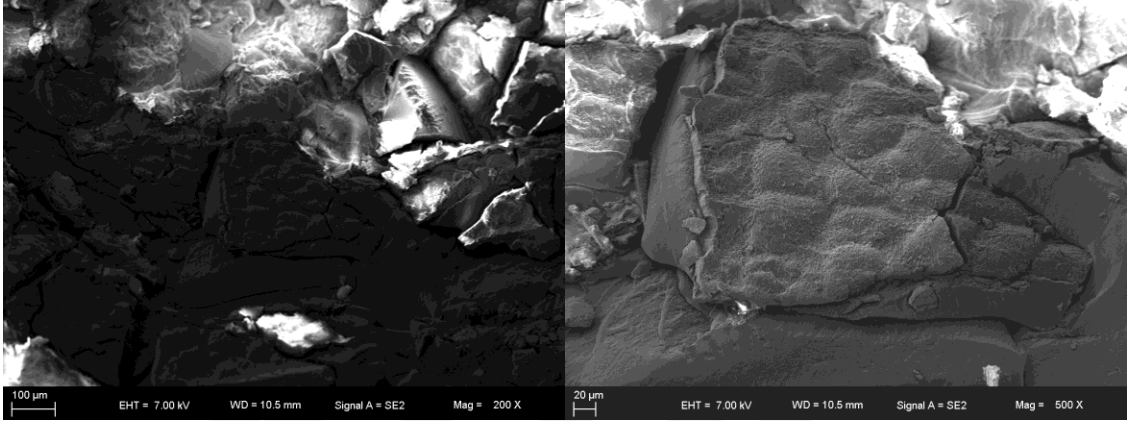
(B)



(C)

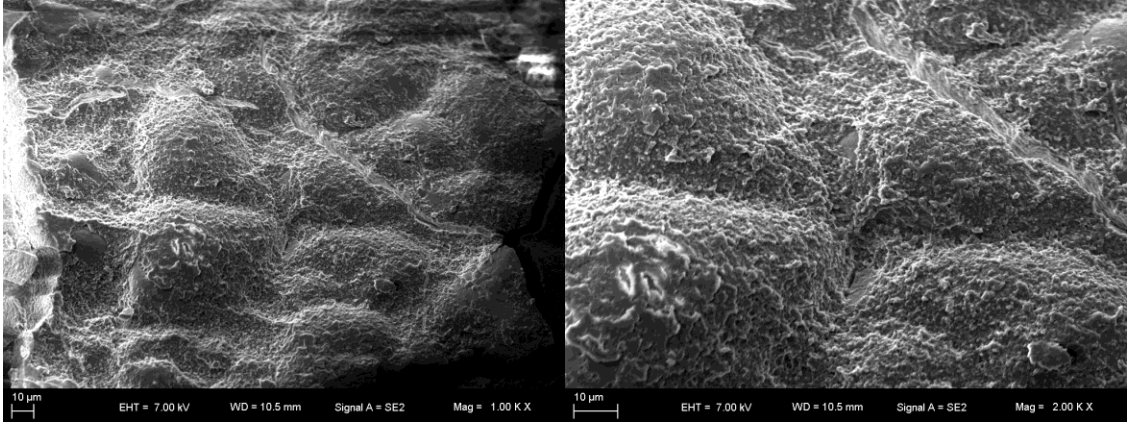
(D)

Şekil 7. 21 Hacimce %50 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve MgCl₂ eklenmiş kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000



(A)

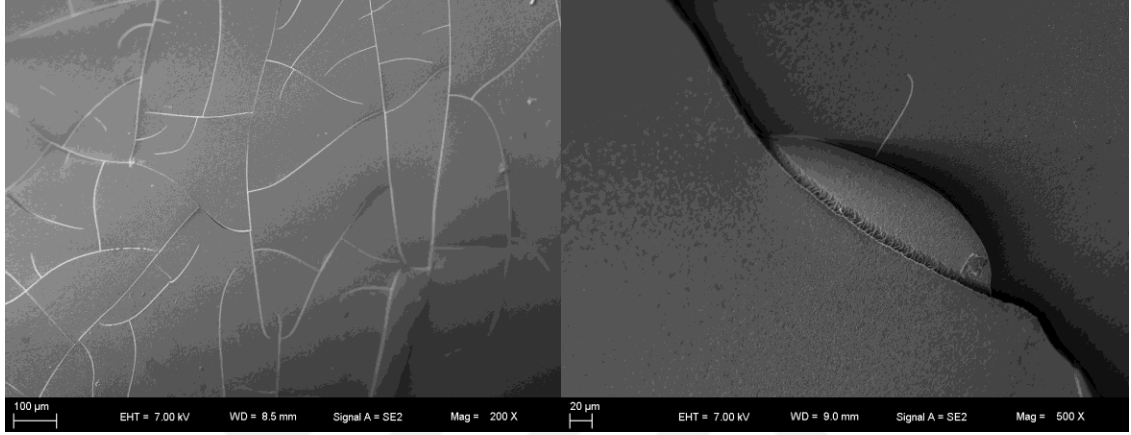
(B)



(C)

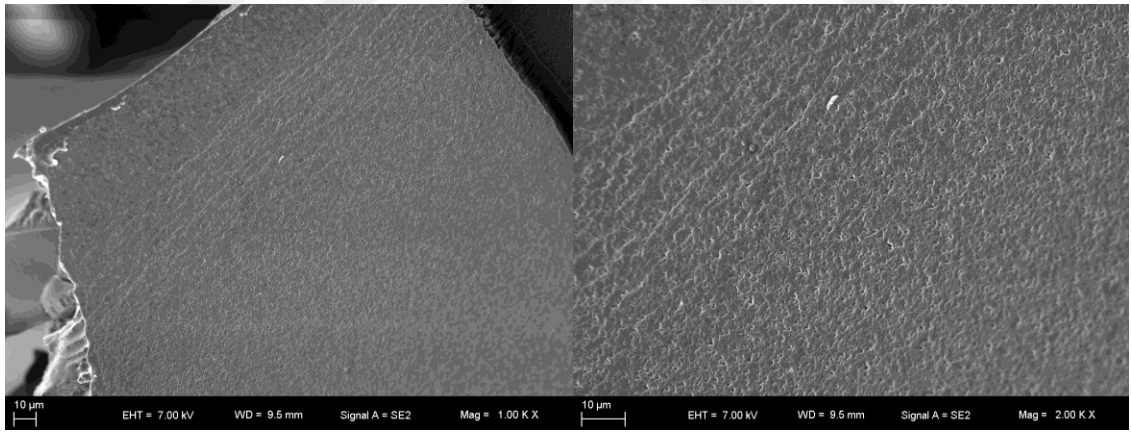
(D)

Şekil 7. 22 Hacimce %60 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000



(A)

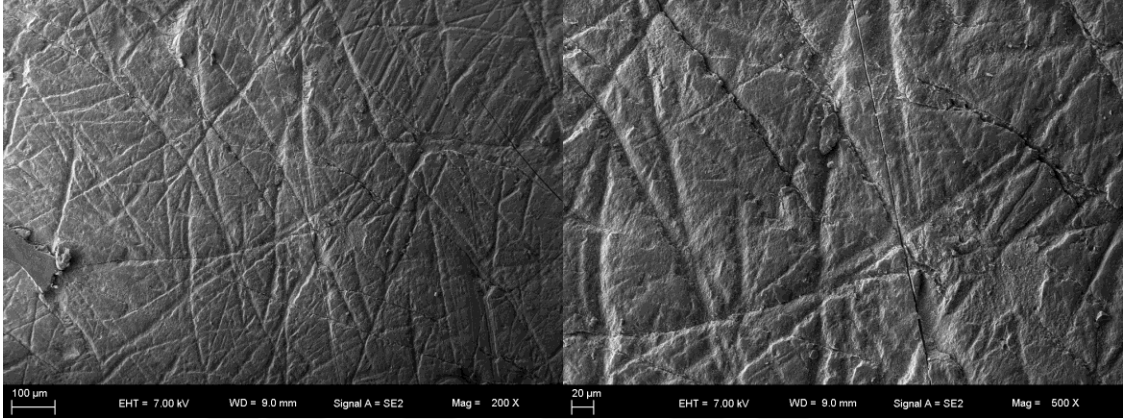
(B)



(C)

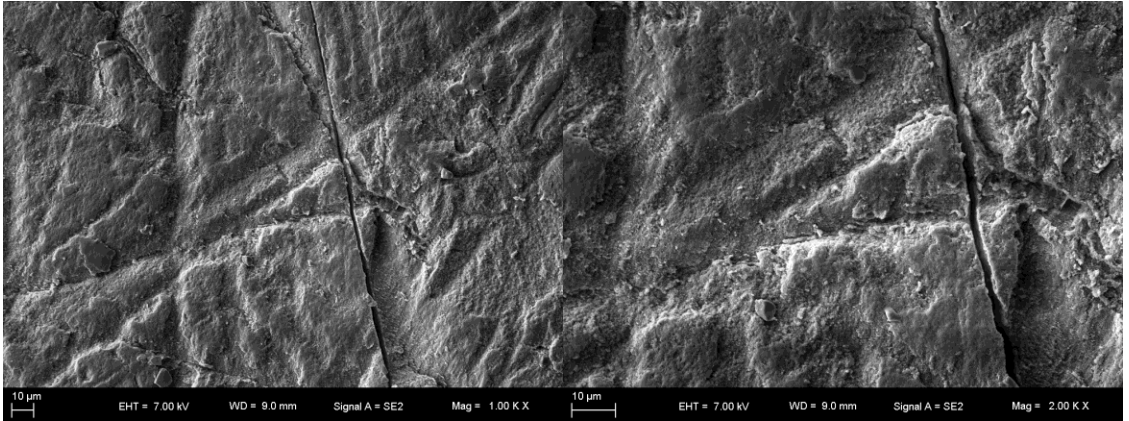
(D)

Şekil 7. 23 Hacimce %60 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve $MgCl_2$ eklenmiş kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000



(A)

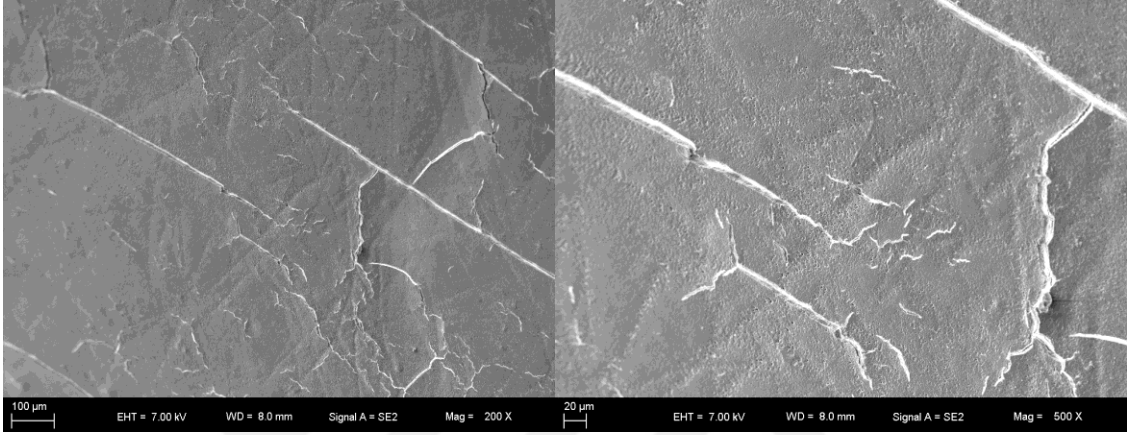
(B)



(C)

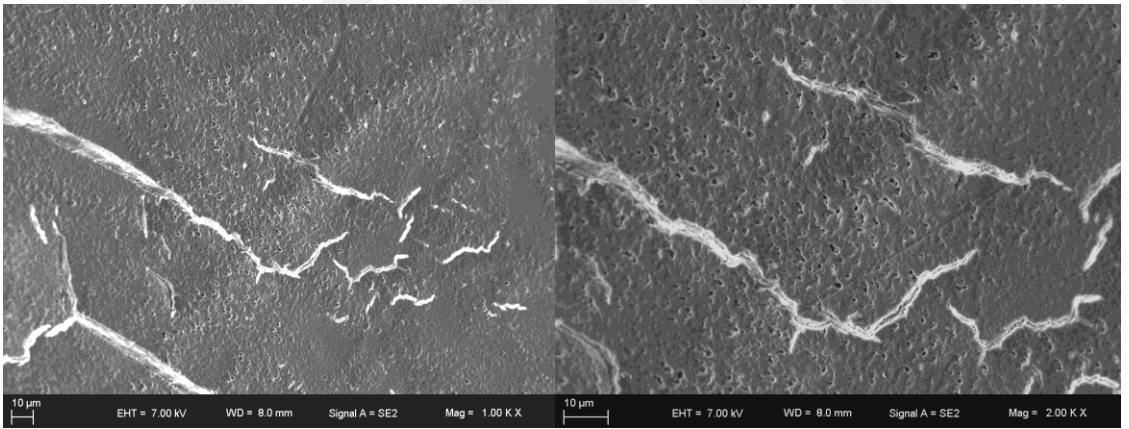
(D)

Şekil 7. 24 Hacimce %70 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000



(A)

(B)



(C)

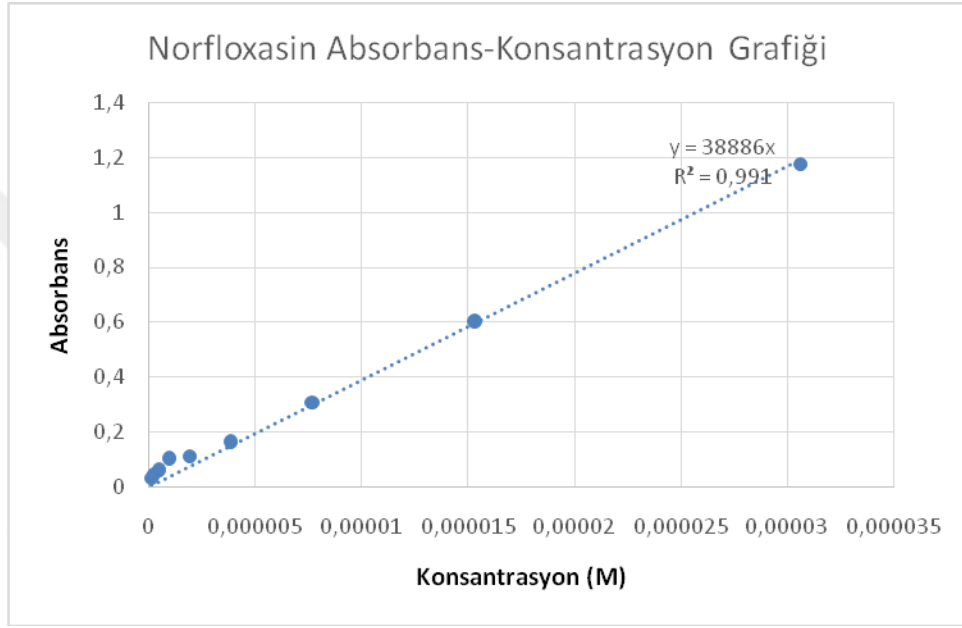
(D)

Şekil 7. 25 Hacimce %70 dekstran içeren çözelti ile kaplanmış ve $MgCl_2$ eklenmiş kateterin SEM görüntüleri (A) x200 (B) x500 (C) x1000 ve (D) x2000

Genel olarak SEM görüntüleri incelendiğinde kaplamaların varlığı net bir şekilde görülmektedir. Kaplama içerisindeki %dekstran miktarı arttıkça kaplamanın gözenekleri küçülmüş, dokusu sıklaşmış ve kırılabilirliği artmıştır. Kaplamalara eklenen $MgCl_2$ kaplamaların üzerindeki çatlakları azaltmış, daha yumuşak ve esnek bir yapıları olmasını sağlamıştır.

7.4.1 Dextran Kaplı Silikon Kateterlere Norfloxasin Yükleme ve Salım Sonuçları

ilaç yükleme ve salım çalışmalarında yüklenen/salınan ilaç konsantrasyonlarının belirlenebilmesi amacıyla Morötesi-görünür bölge spektroskopisinden yararlanılmıştır. Bu amaçla öncelikle hazırlanan Norfloksasin/Asetik asit çözeltisinin farklı konsantrasyonlardaki absorptans değerleri UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 272 nm dalga boyunda okunarak Norfloksasin/Asetik asit kalibrasyon eğrisi çizilmiştir (Şekil 7.37).



Şekil 7. 26 Norfloxasin Absorbans-Konsantrasyon Grafiği

UV-Görünür bölge spektroskopisinde absorptans konsantrasyon ilişkisi aşağıda verilen "Lambert Beer Eşitliği" (Eşitlik 7.1) ile ifade edilmektedir.

$$A = \epsilon \cdot b \cdot C \quad (7.1)$$

Burada;

A: absorptans

ϵ : molar absorpsiyon katsayısı (L/mol.cm)

B: ışığın çözelti içerisinde kat ettiği yol (cm)

C: konsantrasyon (mol/L)

Kalibrasyon grafiğinin eğimi molar absorpsiyon katsayısını vermektedir. Absorbans ölçümlerinden yararlanarak ilaç konsantrasyonlarının hesaplanmasında molar absorpsiyon katayısı kullanılmıştır.

ilaç yükleme çalışmalarında dekstran kaplı silikon katetere yüklenen ilaç miktarı, yükleme sonrası ilaç çözeltisinin 272 nm'de absorbansı ve kalibrasyon grafiğinden elde edilen molar absorpsiyon katsayısı kullanılarak Eşitlik 7.1 vasıtasıyla hesaplanmıştır.

Silikon katetere yüklenen ilaç miktarının (mg) hesaplanabilmesi için Eşitlik 7.2 kullanılmıştır.

$$q_e = \frac{V_x(C_0 - C_t)}{m} \quad (7.2)$$

Burada;

m: silikon kateter miktarı (g)

V: Salım ortamı hacmi (L)

C_t: Yükleme sonrası ilaç konsantrasyonu (mg/L)

q_e: Silikon katetere yüklenen ilaç miktarı (mg)

C₀: Başlangıç ilaç konsantrasyonu (mg/L)

% ilaç yükleme kapasitesi hesabında aşağıda verilen Eşitlik 7.3 kullanılmıştır.

$$\% (\text{ağırlık}) = (m_{\text{ilaç/silikon kateter}}) / m_{\text{silikon kateter}} \quad (7.3)$$

% ilaç yükleme etkinliği hesabı aşağıda verilen Eşitlik 7.4 ile yapılmıştır.

$$\frac{(C_0 - C_t)}{C_0} \times 100 \quad (7.4)$$

Burada;

C₀: İlaç başlangıç konsantrasyonu (mg/L)

C_t: Kalan ilaç konsantrasyonunu (mg/L)

Çizelge 7.1'de DEK-30M kodlu numuneye yüklenen ilaç miktarı verilmiştir.

Çizelge 7. 1'de DEK-30M'ye yüklenen ilaç miktarı

Numune	pH	qE (mg/g)	% Yükleme Etkinliği	% ilaç yükleme kapasitesi
DEK-30M	2,5	962,3	24,7	96,2

Dekstran kaplı silikon kateterlerden Norfloksasin ilacının salım davranışının incelenmesi için yapay üre sıvısı (pH 6,7) salım ortamında ilaç salım çalışması yapılmıştır. Salım çalışmaları için belirli miktarda ilaç yüklemesi yapılan DEK-30M, salım ortamına bırakılmış ve belirli zamanlarda ortamdan 3 ml sıvı alınarak Morötesi-Görünür Bölge Spektrofotometre cihazı ile salım miktarları tayin edilmiştir.

Salım miktarının hesaplanması için zamana bağlı kütle hesaplaması eşitliği kullanılmıştır;

$$M_t = C_t \times V + \sum C_{t-1} \times V_s \quad (mg) \quad (7.5)$$

M_t , t zamanındaki ilaç miktarı (mg), V , salım ortamı hacmi (L), C_t , t zamanındaki ilaç konsantrasyonu (mg/L), V_s , ölçüm için belirli zamanlarda alınan salım ortam hacmi (L).

Salım miktarının % olarak hesaplanması için;

$$\%M = \frac{M_t}{M_0} \times 100 \quad (7.6)$$

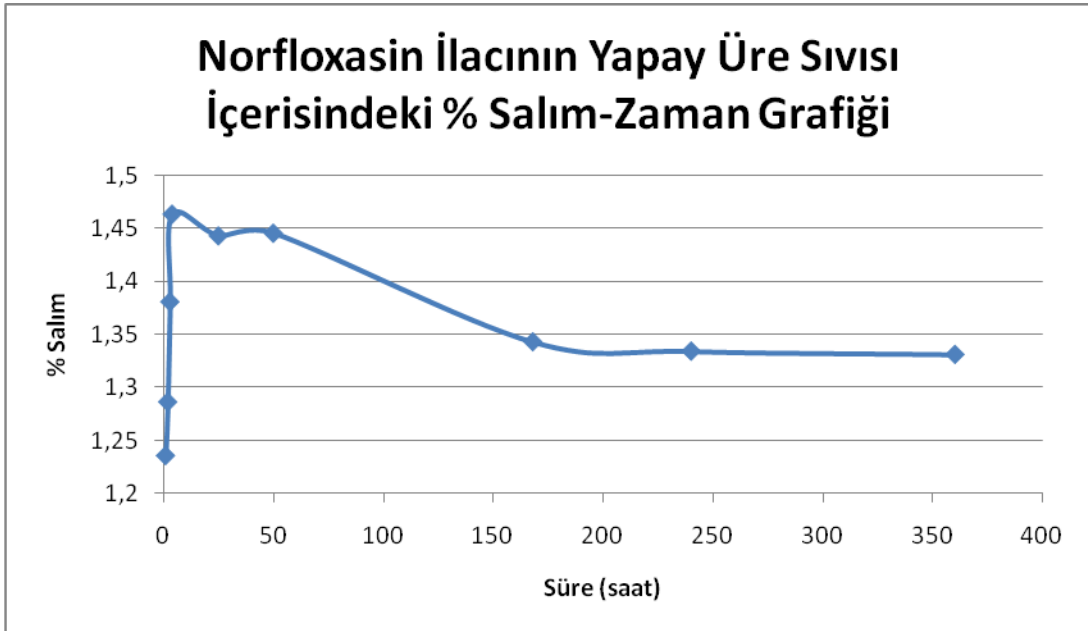
M_0 , başlangıçta dekstran kaplı silikon kateterlere yüklenen ilaç miktarı (g), M_t , t zamanındaki ilaç miktarı (g).

Çizelge 7.2'de DEK-30M'nin ilaç salım değerleri verilmiştir.

Çizelge 7. 2 DEK-30M'nin ilaç salım değerleri

Süre (saat)	% Salım	Salınan Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)
1	1,2	150,7
2	1,3	111,7
3	1,4	89,8
4	1,5	72,9
25	1,6	48,5
50	1,5	34,3
168	1,3	11,5
240	1,3	7,0
360	1,3	4,5

Şekil 7. 27 DEK-30M' a yüklenen Norfloksasin ilacının yapay üre sıvısı içerisindeki %salım-zaman grafiği



SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez kapsamında üriner kateterizasyonda kullanılan silikon kateterleri için biyoyumlu ve biyobozunur dekstran kaplamalar üretilmiş ve kaplamalara antibakteriyel özellik kazandırılması amacıyla üriner sistem enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik olan Norfloksasin'in yükleme ve salım çalışmaları yapılmıştır. Silikon kateterlerin 3:1 ($H_2SO_4:H_2O_2$) oranında hazırlanan piranha çözeltisi içerisinde bekletilmesiyle yapılan yüzey modifikasyonu sonrası kateter yüzeyinde -OH grupları oluşturulmuştur. Bir silanlama ajanı olan (3-Aminopropil)Trietoksisilan, yüzeyde oluşturulan -OH grupları üzerinden kateter yüzeyine bağlanarak, sonraki aşamada kateter yüzeyine dekstran bağlanması için kullanılacak çapraz bağlayıcı olan glutaraldehitin yüzeye bağlanması için bir köprü kurmuştur. Son olarak glutaraldehit çapraz bağlayıcı olarak kullanılarak kateter yüzeyine dekstran bağlanmış; dekstran kaplı silikon kateterlere antibakteriyel özellik kazandırma amaçlı Norfloksasin yüklenmiş ve yapay üre sıvısı içerisinde $37^\circ C$ 'de ilaç salım çalışmaları yapılmıştır. Dekstran kaplı silikon kateterlerin karakterizasyonu için FTIR ve SEM; ilaç yükleme ve salım davranışlarının incelenmesinde ise UV-Vis. Spektrofotometre kullanılmıştır.

Tüm bu çalışmalar neticesinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- Silikon kateterlere 3:1($H_2SO_4:H_2O_2$) oranında piranha çözeltisi ile 30 sn, 60 sn 120 sn ve 7:3($H_2SO_4:H_2O_2$) oranında piranha çözeltisi ile 30 dk, 60 dk, 120 dk ve 180 dk süre ile yapılan yüzey modifikasyonları sonucunda yapılan FTIR analizlerine göre en geniş -OH pikine sahip kateterin, 3:1($H_2SO_4:H_2O_2$) oranında piranha çözeltisinde 1 dk işlem gören kateter olduğu bulunmuştur.

- Yüzeylerinde -OH oluşturulmuş silikon kateterler; hacimce %5,%10 ve %33 APTES/Toluen çözeltilerinde 25°C ve 75°C sıcaklıkta 24 saat bekletilmiş; bu işlem sonucunda kateter yüzeyine APTES bağlanması için en uygun oranın %10 APTES/Toluen oranı, en uygun sıcaklığın ise 25°C olduğu belirlenmiştir.
- Silikon kateterlerin yüzeylerine dekstran bağlamak amacıyla bir çapraz bağlayıcı olarak glutaraldehit kullanılmıştır. Kateter yüzeyine glutaraldehit bağlama işlemi için en uygun ortamın karbonat çözeltisi olduğu bulunmuştur.
- Kateter yüzeyine glutaraldehit bağlama işlemi sonunda çözelti içerisine eklenen Sodyum Bor Hidrür (NaBH₄)'ün glutaraldehiti stabilize ettiği belirlenmiştir.
- Genel olarak kateterlerin FTIR spektrumları incelendiğinde dekstrandaki kaynaklanan pikler net bir şekilde görülmektedir. Bu sonuç ise silikon kateterlerin yüzeylerinde dekstran kaplamalarının başarılı bir şekilde oluşturulduğunu belirtmektedir.
- Kateterler üzerinde, MgCl₂ eklenmeden oluşturulan dekstran kaplamalarının FTIR spektrumları incelendiğinde dekstrana ait piklerin en geniş olduğu numunenin DEK-40 olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuç deney koşulları altında kateter yüzeylerine bağlanabilecek maksimum dekstran oranının % 40 olduğunu, bu noktada bağlanmanın doyuma ulaştığını ve yüzeyde daha fazla dekstranın bağlanabileceği çapraz bağlayıcı kalmadığından %40'dan yüksek oranlarda dekstran içeren çözeltilerle muamele edilen kateterlerde daha yüksek bir bağlanma oranının olmadığını belirtmektedir.
- Kateterler üzerinde, MgCl₂ eklenerek oluşturulan dekstran kaplamalarının FTIR spektrumları incelendiğinde dekstrana ait piklerin en geniş olduğu numunenin DEK-30M olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuç deney koşulları altında kateter yüzeylerine bağlanabilecek maksimum dekstran oranının % 30 olduğunu, bu noktada bağlanmanın doyuma ulaştığını ve yüzeyde daha fazla dekstranın bağlanabileceği çapraz bağlayıcı kalmadığından %30'dan yüksek oranlarda dekstran içeren çözeltilerle muamele edilen kateterlerde daha yüksek bir bağlanma oranının olmadığını belirtmektedir.

- Kateterler üzerinde, MgCl₂ eklenerek ve eklenmeden oluşturulan dekstran kaplamaların FTIR spektrumları incelendiğinde dekstrana ait piklerin en geniş olduğu numunenin DEK-30M olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenden dolayı ilaç yükleme ve salım çalışmalarında numune olarak DEK-30M kullanılmıştır.
- Genel olarak numunelerin SEM görüntüleri incelendiğinde kateterlerin dekstran ile kaplandığı net bir şekilde görülmektedir. Kaplamalardaki % dekstran miktarı arttıkça kaplamaların yüzeyindeki gözeneklerin sıklaştığı, kaplama yüzeyindeki çatlakların arttığı ve kaplamaların daha sert ve kırılğan bir hal aldığı gözlenmiştir.
- Kateterlerin SEM görüntüleri incelendiğinde; üzerlerinde MgCl₂ eklenerek oluşturulan dekstran kaplamaların MgCl₂ eklenmeden oluşturulan kaplamalardan daha yumuşak ve esnek olduğu; MgCl₂ eklenerek oluşturulan dekstran kaplamaların yüzeylerindeki çatlak miktarının MgCl₂ eklenmeden oluşturulan kaplamalardan daha az olduğu görülmüştür.
- İlaç yükleme çalışmaları için DEK-30M adlı numune, pH'ı 2,5 olan 50 mg/ml konsantrasyonundaki Norfloksasin/Asetik asit çözeltisinde 24 bekletilmiş ve ardından etüvde 37°C'de 24 saat boyunca kurutulmuştur. Bu işlemler sonucunda ilaç yükleme kapasitesi %96,2 ve yükleme etkinliği %24,7 bulunmuştur.
- Yapılan ilaç salım çalışmaları sonucunda DEK-30M adlı numunenin ilaç salım değerleri; ilk 1 saatte 150,7 µg/ml, 2. saatte 111,7 µg/ml, 3. saatte 89,8 µg/ml, 4. saatte 72,9 µg/ml, 25. saatte 48,5 µg/ml, 50. saatte 34,3 µg/ml, 168. saatte 11,5 µg/ml ve 240. saatte 7,0 µg/ml olduğu görülmüştür.
- Norfloksasin, minimal inhibisyon konsantrasyonu (MIC) Staphylococcus epidermidis için 4 µg / ml, Staphylococcus aureus için 1 µg / ml ve Pseudomonas aeruginosa için 1 µg / ml olan, endoftalmiden sorumlu Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmalara karşı etkili bir

fluorokinolondur[194]. Çizelge 7.2'deki salım değerleri göz önünde bulundurulduğunda tez çalışması kapsamında üretilen dekstran kaplı bir silikon kateter olan DEK-30M'nin kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarına karşı kullanılabilir, etkili bir antibakteriyel kaplamaya sahip olduğu söylenebilir.

- Numunelerin SEM görüntüleri incelendiğinde, yüzeylerinde görünen çatlakların giderilmesi ve kaplamaların daha yumuşak olması adına poli(etilen glikol) (PEG) gibi plastikleştirici malzemelerin kaplamaların yumuşaklığına ve esnekliğine olan etkisinin araştırılması faydalı olacaktır.



KAYNAKLAR

- [1] Klevens, R.M., Edwards, J.R., Richards, C.L. vd., (2002). "Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals".Public Health Rep;122:160–6.
- [2] Stamm, W.E., Martin, S.M. ve Bennett, J.V., (1977). "Epidemiology of nosocomial infection due to Gram-negative bacilli: aspects relevant to development and use of vaccines". J Infect Dis;136(Suppl): S151–60.
- [3] Umscheid, C.A., Mitchell. M.D., Doshi, J.A., Agarwal, R., Williams, K. ve Brennan, P.J., (2011). "Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs". Infect Control Hosp Epidemiol;32:101–14.
- [4] Tenke, P., Mezei, T., Böde, I. ve Köves, B., (2016). "Catheter-associated Urinary Tract Infections". European Urology Supplements; 16:138-143
- [5] Daifuku, R. ve Stamm, W.,(1984)." Association of rectal and urethral colonization with urinary tract infection in patients with indwelling catheters". J Am Med Assoc;252:2028–30.
- [6] Stark, R.P. ve Maki, D.G.,(1984)." Bacteriuria in the catheterized patient. What quantitative level of bacteriuria is relevant?" N Engl J Med;311:560–4.
- [7] Warren, J.W.,(2001). "Catheter-associated Urinary Tract Infections". International Journal of Antimicrobial Agents;17:299-303
- [8] Platt, R., Polk, B.F., Murdock, B. vd., (1986)." Risk factors for nosocomial urinary tract infection". Am J Epidemiol;124:977–85.
- [9] Warren, J.W., Platt, R., Thomas, R.J. vd., (1978). "Antibiotic irrigation and catheter-associated urinary-tract infections". N Engl J Med;299:570.
- [10] Hartstein, A.I., Garber, S.B., Ward, T.T. vd., (1981). "Nosocomial urinary tract infection: a prospective evaluation of 108 catheterized patients". Infect Control;2:380–6.
- [11] Bryan, C. ve Reynolds, K.,(1984). "Hospital-acquired bacteremic urinary tract infection: epidemiology and outcome". J Urol;132:494–8.
- [12] Platt, R., Polk, B.F., Murdock, B. vd., (1982). "Mortality associated with nosocomial urinary tract infection". N Engl J Med;307:637.

- [13] Warren, J.W., Steinberg, L., Hebel, J.R. vd., (1989). "The prevalence of urethral catheterization in Maryland nursing homes", estimates for the United States. *Arch Intern Med*;149:1535–7.
- [14] Warren, J.W., Tenney, J.H., Hoopes, J.M. vd., (1982). "A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters". *J Infect Dis*;146:719–23.
- [15] Warren, J.W., Damron, D., Tenney, J.H. vd., (1987). "Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with longterm urethral catheters. *J Infect Dis*;155:1151–8.
- [16] Muder, R., Brennen, C., Wagener, M. ve ark., (1992). "Bacteremia in a long-term care facility: a five year prospective study of 163 consecutive episodes". *CID*;14:647–54.
- [17] Rudman, D., Hontanosas, A., Cohen, Z. vd., (1988). "Clinical correlates of bacteremia in a Veterans Administration extended care facility". *J Am Geriatr Soc*;36:726–32.
- [18] Warren, J.W., Muncie, H.L. ve Hall-Craggs M.,(1988). "Acute pyelonephritis associated with the bacteriuria of long-term catheterization: a prospective clinico-pathological study". *J Infect Dis*;158:1341–6.
- [19] Mobley, H.L.T. ve Warren, J.W.,(1987). "Urease-positive bacteriuria and obstruction of long-term urinary catheters." *J Clin Microbiol*;25:2216–7.
- [20] Mobley, H.L.T., Hausinger, R.P.,(1989). "Microbial ureases: significance, regulation, and molecular characterization". *Microbiol Rev*;53:85–108.
- [21] Warren, J.W., Muncie, H.L., Hebel, J.R. vd., (1994). "Long-term urethral catheterization increases risk of chronic pyelonephritis and renal inflammation". *J Am Geriatr Soc*;42:1286–90.
- [22] Tribe, C.R. ve Silver, J.R.,(1969). "Renal Failure in Paraplegia". London: Pitman Medical Publishing.
- [23] Locke, J.R., Hill, D.E. ve Walzer, Y.,(1985). "Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage". *J Urol*;133:1034–5.
- [24] Nicolle, L.E., Harding, G.K.M., Kennedy, J. vd., (1988). "Urine specimen collection with external devices for diagnosis of bacteriuria in elderly incontinent men". *J Clin Microbiol*;26:1115–9.
- [25] Ouslander, J.G., Greengold, B. ve Chen, S.,(1987). "Complications of chronic indwelling urinary catheters among male nursing home patients: a prospective study". *J Urol*;138:1191–5.
- [26] Ouslander, J., Greengold, B. Ve Chen, S.,(1987). "External catheter use and urinary tract infections among incontinent male nursing home patients". *J Am Geriatr Soc*;35:1063–70.
- [27] King, R.B., Carlson, C.E., Mervine, J. vd., (1992). "Clean and sterile intermittent catheterization methods in hospitalized patients with spinal cord injury". *Arch Phys Med Rehabil*;73:798–802.

- [28] Duffy, L.M., Cleary, J., Ahern, S. vd., (1995). "Clean intermittent catheterization: safe, cost-effective bladder management for male residents of VA nursing homes". *J Am Geriatr Soc* ;43:865–70.
- [29] Andersen, J.T., Heisterberg, L., Hebjorn, S. vd., (1985). "Suprapubic versus transurethral bladder drainage after coloposuspension:vaginal repair". *Acta Obstet Gynecol Scand*;64:139–43.
- [30] Johnson, J.R., Roberts, P.L., Olsen, R.J. vd., (1990). "Prevention of catheter associated urinary tract infection with a silver oxide-coated urinary catheter: clinical and microbiologic correlates". *J Infect Dis*;162:1145–50.
- [31] Riley, D., Classen, D., Stevens, L. vd., (1995)." A large randomized clinical trial of a silver-impregnated urinary catheter: lack of efficacy and staphylococcal superinfection". *Am J Med*;98:349–56.
- [32] Garibaldi, R.A., Mooney, B.R., Epstein, B.J. vd., (1982.) "An evaluation of daily bacteriologic monitoring to identify preventable episodes of catheter-associated urinary tract infection". *Infect Control*;3:466–70.
- [33] Warren, J.W., Anthony, W.C., Hoopes, J.M. vd., (1982). "Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients". *J Am Med Assoc*;248:454–8.
- [34] Hoopes, J., Muncie, H., Warren, J. vd., (1989). "Once-daily irrigation of long-term urethral catheters with normal saline". Lack of benefit. *Arch Intern Med*;149:441–3.
- [35] Norberg, A., Norberg, B., Parkhede, U. vd., (1980). "Randomized double blind study of prophylactic methenamine hippurate treatment of patients with indwelling catheters". *Eur J Clin Pharmacol*;18:497–500.
- [36] Raz, R., Schiller, D. ve Nicolle, L.E., (1998). "Replacement of catheter improves the outcome of patients with permanent urinary catheter and symptomatic bacteriuria."; Abstracts of the 38th Annual ICAAC p. 532
- [37] Jacobs, L., Skidmore, E., Freeman, K. vd., (1996). "Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients". *CID*;22:30–5.
- [38] Niel-Weise, B.S., Van den Broek, P.J., da Silva, E.M. ve Silva, L.A., (2012). "Urinary catheter policies for long-term bladder drainage". *Cochrane Database Syst Rev*;8:CD004201.
- [39] Ortega, M., Marco, F., Soriano, A. vd., (2013). "Epidemiology and prognostic determinants of bacteraemic catheter-acquired urinary tract infection in a single institution from 1991 to 2010". *J Infect*;67:282–7.
- 40] Raz, R., Schiller, D. ve Nicolle, L.E., (2000). "Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection". *J Urol*;164:1254–8.
- [41] Zimakoff, J.D., Pontoppidan, B., Larsen, S.O., Poulsen, K.B. ve Stickler, D.J., (1995). "The management of urinary catheters: compliance of practice in

- Danish hospitals, nursing homes and home care to national guidelines". *Scand J Urol Nephrol*;29:299–309.
- [42] Nicolle, L.E., (2005). "Catheter-related urinary tract infection". *Drugs Aging*;22:627–39.
- [43] Tenke, P., Kovacs, B., Bjerklund -Johansen, T.E., Matsumoto, T., Tambyah, P.A. ve Naber, K.G., (2008)."European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections". *Int J Antimicrob Agents*;31(Suppl 1):S68–78.
- [44] Gould, C.V., Umscheid, C.A., Agarwal, R.K., Kuntz, G., ve Pegues, D.A., (2009). "Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections". *Infect Control Hosp Epidemiol* ;31:319–26.
- [45] Fakh, M.G., Heavens, M., Ratcliffe, C.J. ve Hendrich, A., (2013). "First step to reducing infection risk as a system: evaluation of infection prevention processes for 71 hospitals". *Am J Infect Control*;41:950–4.
- [46] Parry, M.F., Grant, B. ve Sestovic, M.,(2013). "Successful reduction in catheter associated urinary tract infections: focus on nurse-directed catheter removal". *Am J Infect Control*;41:1178–81.
- [47] Magers, T.L.,(2013). "Using evidence-based practice to reduce catheter-associated urinary tract infections". *Am J Nursing*;113:34–42.
- [48] Leblebicioglu, H., Ersoz, G., Rosenthal, V.D. vd., (2013). "Impact of a multidimensional infection control approach on catheter-associated urinary tract infection rates in adult intensive care units in 10 cities of Turkey", *International Nosocomial Infection Control Consortium findings (INICC)*. *Am J Infect Control*;41:885–91.
- [49] Kanj, S.S., Zahreddine, N., Rosenthal, V.D., Alamuddin, L., Kanafani, Z. ve Molaeb, B., (2013). "Impact of a multidimensional infection control approach on catheter-associated urinary tract infection rates in an adult intensive care unit", *Lebanon: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings*. *Int J Infect Dis*;17:e686–90.
- [50] Chowdhury, F., Sarkar, K., Branche, A. vd., (2012)." Preventing the inappropriate treatment of asymptomatic bacteriuria at a community teaching hospital". *J Community Hosp Intern Med Perspect*;2:17814.
- [51] Egger, M., Balmer, F., Friedli-Wuthrich, H. ve Muhlemann, K., (2013). "Reduction of urinary catheter use and prescription of antibiotics for asymptomatic bacteriuria in hospitalised patients in internal medicine: before- and-after intervention study". *Swiss Med Wkly*;143: w13796.
- [52] Reid, G., Habash, M., Vachon, D., Denstedt, J., Riddell, J. ve Beheshti, M., (2001). "Oral fluoroquinolone therapy results in drug adsorption on ureteral stents and prevention of biofilm formation". *Int J Antimicrob Agents*;17:317–9.

- [53] Reid, G., Potter, P., Delaney, G., Hsieh, J., Nicosia, S. ve Hayes, K., (2000). "Ofloxacin for the treatment of urinary tract infections and biofilms in spinal cord injury". *Int J Antimicrob Agents*;13:305–7.
- [54] Shigeta, M., Komatsuzawa, H., Sugai, M., Suginaka, H. ve Usui, T.,(1997). "Effect of the growth rate of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on the susceptibility to antimicrobial agents". *Chemotherapy*;43:137–41.
- [55] Reid, G., (1999). "Biofilms in infectious disease and on medical devices". *Int J Antimicrob Agents*;11:223–6.
- [56] Sofer M, Denstedt JD.2000. Encrustation of biomaterials in the urinary tract. *Curr Opin Urol*;10:563–9.
- [57] Tenke, P., Koves, B., Nagy, K. vd., (2012). "Update on biofilm infections in the urinary tract". *World J Urol*;30:51–7.
- [58] De Ridder, D.J., Everaert, K., Fernandez, L.G. vd., (2005). "Intermittent catheterisation with hydrophilic-coated catheters (SpeediCath) reduces the risk of clinical urinary tract infection in spinal cord injured patients: a prospective randomised parallel comparative trial". *Eur Urol*;48:991–5.
- [59] Schumm, K. ve Lam, T.B., (2008). "Types of urethral catheters for management of short-term voiding problems in hospitalised adults". *Cochrane Database Syst Rev*;2:CD004013.
- [60] Sarica, S., Akkoc, Y., Karapolat, H. ve Aktug, H., (2010). "Comparison of the use of conventional, hydrophilic and gel-lubricated catheters with regard to urethral micro trauma, urinary system infection, and patient satisfaction in patients with spinal cord injury: a randomized controlled study". *Eur J Phys Rehabil Med*;46:473–9.
- [61] Li, L., Ye, W., Ruan, H., Yang, B., Zhang, S. ve Li, L.,(2013). "Impact of hydrophilic catheters on urinary tract infections in people with spinal cord injury: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *Arch Phys Med Rehabil*;94:782–7.
- [62] Niel-Weise, B.S. ve Van den Broek, P.J.,(2005). "Antibiotic policies for short-term catheter bladder drainage in adults". *Cochrane Database Syst Rev*;3:CD005428.
- [63] Lusardi, G., Lipp, A. ve Shaw, C.,(2013). "Antibiotic prophylaxis for short-term catheter bladder drainage in adults". *Cochrane Database Syst Rev*;7:CD005428.
- [64] Niel-Weise, B.S. ve Van den Broek, P.J. ,(2005). "Urinary catheter policies for longterm bladder drainage". *Cochrane Database Syst Rev*;1:CD004201.
- [65] Marschall, J., Carpenter, R., Fowler, S. ve Trautner, B.W., (2013). "Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: meta-analysis". *CDC Prevention Epicenters Program, Br Med J*;346:f3147.

- [66] Niel-Weise, B.S. ve Van den Broek, P.J., (2005). "Urinary catheter policies for short-term bladder drainage in adults". *Cochrane Database Syst Rev*;3:CD004203.
- [67] Kumon, H., (2000). "Management of biofilm infections in the urinary tract". *World J Surg*; 24:1193–6.
- [68] Rutala, W.A., Kennedy, V.A., Loflin, H.B. ve Sarubbi Jr, F.A., (1981). "Serratia marcescens nosocomial infections of the urinary tract associated with urine measuring containers and urinometers". *Am J Med*;70:659–63.
- [69] Bonkat, G., Widmer, A.F., Rieken, M. vd., (2013). "Microbial biofilm formation and catheter-associated bacteriuria in patients with suprapubic catheterisation". *World J Urol*;31:565–71.
- [70] Saint, S., Kaufman, S.R., Rogers, M.A., Baker, P.D., Ossenkop, K. ve Lipsky, B.A., (2006). "Condom versus indwelling urinary catheters: a randomized trial". *J Am Geriatr Soc*;54:1055–61.
- [71] Bakke, A., (1993). "Clean intermittent catheterization — physical and psychological complications". *Scand J Urol Nephrol Suppl*;150:1–69.
- [72] Pearman, J.W., (1976). "Urological follow-up of 99 spinal cord injured patients initially managed by intermittent catheterisation". *Br J Urol*;48:297–310.
- [73] Wyndaele, J.J. ve Maes, D.,(1990). "Clean intermittent self-catheterization: a 12-year follow up". *J Urol*;143:906–8.
- [74] Feneley, R.C.L., Hopley, J.B. ve Wells, P.N.T., (2015). "Urinary catheters: history, current status, adverse events and research agenda"; *Med Eng Technol*, Early Online: 1–12
- [75] Cule, J., (1980). "Forerunners of Foley". *Nursing Mirror*;i.
- [76] Ellis, H., (1988). "Therapeutic milestones: The Foley catheter". *Br J Clin Pract*;42:248-249.
- [77] Zorngiotti, A.W. ve Foley, F.E.B.,(1973). "Early development of balloon catheter". *Urology*;1:75-80.
- [78] Carr, H.A., (2000). "A Short History of the Foley Catheter: From Handmade Instrument to Infection-Prevention Device"; *Journal of Endourology* Volume 14, Number 1.
- [79] Zhang, D., Zhang, G., Hayden, M.S., Greenblatt, M.B., Bussey, C., Flavell, R.A. ve Ghosh, H., (2014). "A Toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria". *Science*, 303,1522–1526.
- [80] Lapedes, J., Dionko, A.C., Sibling, S.J. ve Lowe, B.S., (1972). "Clean intermittent self-catheterisation in the treatment of urinary tract disease". *Journal of Urology*, 107, 458–461.
- [81] Webb, R.J., Lawson, A.L., ve Neal, D.E., (1990). "Clean intermittent self-catheterisation in 172 adults". *British Journal of Urology*, 65,20–23.

- [82] Golji, H., (1981). "Complications of external condom drainage". *Paraplegia*, 19, 189–197.
- [83] Armstrong, E.P. ve Ferguson, T.A., (1988). "Urinary incontinence:Healthcare resource consumption in Veterans Affairs medical centers". *Veterans Health Systems Journal*, October, 37–42.
- [84] Pel, J.J.M., and van Mastrigt, R., (2006). "Development of the condomcatheter method for non-invasive measurement of bladder pressure". *Urologica*, 16, 270–278.
- [85] Foley, F.E.B., (1937). "A hemostatic bag catheter". *Journal of Urology*, 38, 137–139
- [86] Willette P.A. ve Coffield, S., (2012). "Current trends in themanagement of difficult urinary catheterizations". *Western Journalof Emergency Medicine*, 13, 472–478.
- [87] Ahluwalia, R.S., Johal, N., Kouriefs, C., Kooiman, G.,Montgomery, B.S.I. ve Plail, R.O., (2006). "The surgical risk ofsuprapubic catheter insertion and long-term sequelae". *Annals of theRoyal College of Surgeons of England*, 88, 210–213.
- [88]. Harrison, S.C., Lawrence, W.T., Morley, R., Pearce, I. ve Taylor,J., (2011). "British Association of Urological Surgeons’ suprapubic catheter practice". *BJU International*, 107, 77–85.
- [89] McGill, S., (1982). "Catheter management: It’s the size that’s important". *Nursing Mirror*, 154, 48–49.
- [90] Ruutu, M., Alfthan, O., Talja, M., and Andersson, L.C., (1985). "Cytotoxicity of latex urinary catheters". *British Journal of Urology*,57, 82–87.
- [91] Shenot, P., Rivas, D.A., Kalman, D.D., Staas, W.E. ve Chancellor, M.B., (1994). "Latex allergy manifested in urologicalsurgery and care of adult spinal cord injured patients". *Archives ofPhysical Medicine and Rehabilitation*, 75, 1263–1265.
- [92] Stensballe, J., Looms, D., Nielsen, P.N. ve Tvede, M., (2005). "Hydrophilic-coated catheters for intermittent catheterisation reduce urethral micro trauma: A prospective, randomised, participant blinded,crossover study of three different types of catheters".*European Urology*, 48, 978–983.
- [93] Lawrence, E.L. ve Turner, I.G., (2006). " Kink, flow and retention properties of urinary catheters part 1: Conventional Foley catheters".*Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 17, 147–152.
- [94] Stickler, D., Young, R., Jones, G., Sabbuba, N. ve Morris, N.,(2003). "Why are Foley catheters so vulnerable to encrustation and blockage by crystalline bacterial biofilm?" *Urological Research*, 31,306–311.
- [95] Johnson, J.R., Kuskowski, M.A. ve Wilt, T.J., (2006). "Systematic review: Antimicrobial urinary catheters to prevent catheter associated urinary tract infection in hospitalized patients". *Annalof Internal Medicine*, 144, 116–126.

- [96] Stickler, D.J., (2014). "Clinical complications of urinary catheters caused by crystalline biofilms: Something needs to be done". *Journal of Internal Medicine*, 276, 120–129.
- [97] Kunin, C.M., (1988). "Can we build a better urinary catheter?" *New England Journal of Medicine*, 319, 365–366.
- [98] European Commission (2010). *Guidelines on Medical Devices: Serious Adverse Event Reporting. MEDDEV 2.7/3* (Brussels: Directorate General for Health and Consumers).
- [99] Laver, C.H., (1917). "An automatic bladder irrigator". *Guy's Hospital Gazette*, 31, 71–74.
- [100] Munro, D., (1936). "The activity of the urinary bladder as measured by a new and inexpensive cystometer". *New England Journal of Medicine*, 214, 617–624.
- [101] Riches, E.W., (1943). "The methods and results of treatment in cases of paralysis of the bladder following spinal injury". *British Journal of Surgery*, 31, 135–146.
- [102] Maki, D.G. ve Tambyah, P.A., (2001). "Engineering out the risk for infection with urinary catheters". *Emerging Infectious Diseases*, 7, 342–347.
- [103] World Health Organisation, (2014). *Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance* (Geneva: WHO).
- [104] Garcia, M.M., Gulati, S., Liepmann, D., Stackhouse, G.B., Greene, K. ve Stoller, M.L., (2007). "Traditional Foley drainage systems – do they drain the bladder?" *Journal of Urology*, 177, 203–207
- [105] Stickler, D.J., and Feneley, R.C.L., 2010, The encrustation and blockage of long-term indwelling bladder catheters: A way forward in prevention and control. *Spinal Cord*, 48, 784–790.
- [106] Stickler, D.J. ve Morgan, S.D., (2006). "Modulation of crystalline *Proteus mirabilis* biofilm development in urinary catheters". *Journal of Medical Microbiology*, 55, 489–494.
- [107] Kunin, C.M., (1989). "Blockage of urinary catheters: Role of microorganisms and constituents of the urine on formation of encrustations". *Journal of Clinical Epidemiology*, 42, 835–842.
- [108] Williams, G.J. ve Stickler, D.J., (2008). "Effect of triclosan on the formation of crystalline biofilms by mixed communities of urinary tract pathogens on urinary catheters". *Journal of Medical Microbiology*, 57, 1135–1140.
- [109] Stickler, D.J. ve Jones, G.L., (2008). "Reduced susceptibility of *Proteus mirabilis* to triclosan". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52, 991–994.
- [110] Feneley, R.C.L., Painter, D., Evans, A. ve Stickler, D.J., (2002). "Bladder catheterisation". *British Journal of General Practice*, 52, 500.

- [111] Glahn, B.E., (1988). "Influence of drainage conditions on mucosal bladder damage by indwelling catheters. I. Pressure study. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 22, 87–92.
- [112] Milles, G., (1965). "Catheter-induced hemorrhagic pseudopolyps of the urinary bladder". Journal of the American Medical Association, 193, 968–969.
- [113] Russell, J.A., (2008), "The current management of septic shock" Minerva Medica, 99, 431–458.
- [114] Kashefi, C., Messer, K., Barden, R., Sexton, C. ve Parsons, J.K., (2008). "Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries". Journal of Urology, 179, 2254–2258.
- [115] Parkin, J., Scanlan, J., Woolley, M., Grover, D., Evans, A. ve Feneley, R.C., (2002). "Urinary catheter "deflation cuff" formation: Clinical audit and in vitro analysis". BJU International, 90, 666–671
- [116] Crisp, J.M. ve Nacey, J.N., (1990), "Foley catheter balloon fracture and the risk of free fragment formation". British Journal of Urology, 66, 500–502.
- [117] Islington Medical Society, (1890). "Catheter structure" Lancet, ii, 977.
- [118] Middleton, R. P., (1940). "A plea for the abolition of the retention catheter in the preparation of patients for prostatic surgery" J. Am. Med. Assn., 114, 2368-9
- [119] Harris, D.K., (1959). "Some hazards in the manufacture and use of plastics". Br. J. Industr. Med. 16,
- [120] Wilson, R.H. ve McCormick, W.E., (1960). "Plastics. The toxicity of synthetic resins". AMA Arch. Industr. Health 21, 536-48.
- [121] British Pharmacopoeia, (1980). "Appendix XIX. Plastic containers". HMSO, London.
- [122] Mangelson, N.L., Kado, R.T. ve Cockett, A.T.K., (1968). "Silicone rubber uses in the lower urinary tract". J. Urol. 100, 573-7.
- [123] Vermeulen, C.W., Grove, W.J., Goetz, R., Ragins, H.D. ve Correll, N.O., (1950). "Experimental urolithiasis. I. Development of calculi upon foreign bodies surgically introduced into bladder of rats". J. Urol. 64, 541-8.
- [124] Nacey, J. ve Delahunt, B., (1993). "The Evolution and Development of The Urinary Catheter". Aust NZ J. Surg., 63, 815-819
- [125] Ruutu, M., Alfthan, O. ve Heikkinen, L., (1982) "'Epidemic' of acute urethral stricture after open heart surgery". Lancet i, 218.
- [126] Nacey, J. ve Delahunt, B., (1991). "Urinary catheter toxicity". N.Z. Med J. 104, 355-6.
- [127] British Standard EN 30993. 1992 Biological evaluation of medical devices
- [128] F623–99 ; 2001. Standard performance specification for Foley catheter

- [129] Salama, F.A.,(1993). "Application of polymers in urology". 38th International SAMPE Symposium, vol. 1.. p. 573–81.
- [130] Ruutu, M. ve Alftanx, O., vd., (1985). "Cytotoxicity of latex urinary catheters". *Br J Urol*;57:82–7.
- [131] British Standard EN 1616. 1997. Sterile urethral catheters for single use.
- [132] Denstedt, J.D., Wollin, T.A. ve Reid, G., (1998). "Biomaterials used in urology: current issues of biocompatibility, infection, and encrustation". *J Endourol*;12(6):493–500
- [133] Lowthian, P., (1998). "The dangers of long-term catheter drainage". *Br J Nurs*;7(7):366–79.
- [134] Cox, A.J., (1987). "Effect of a hydrogel coating on the surface topography of latex-based urinary catheters: an SEM study". *Biomaterials*;8:500–2.
- [135] British Standard EN 1618. 1997. Catheters other than intravascular catheters—test methods for common properties.
- [136] ASTM F623–89. 1989. Standard performance specification for Foley catheter.
- [137] Lawrence, E.L. ve Turner, I.G., (2005). "Materials for urinary catheters: a review of their history and development in the UK". *Medical Engineering & Physics* 27; 443–453
- [138] *Jl Kroschwitz: John Wiley, (2004).Encyclopaedia of polymer science and technology.*
- [139] Resing, W., Hover, M. Vd., (2000). "Natural rubber latex. Rubber foundation information center for natural rubber". *Newsletter*;17:1–17.
- [140] Pomfret, I., (1999)."Catheter care—trouble shooting". *J Community Nurs*;13(6):20–4.
- [141] Morris, N.S., Stickler, D.J. ve Winters, C., (1997). "Which indwelling urethral catheters resist encrustation by *Proteus mirabilis* biofilms?" *Br J Urol*;80:58–63.
- [142] Saint, S., ve Lipsky, B.A.,(1999)."Preventing catheter-related bacteriuria". *Arch Intern Med*;159:800–8.
- [143] Pugach, J.L., DiTizio, V. vd., (1999). "Antibiotic hydrogel coated Foley catheters for prevention of urinary tract infection in a rabbit model". *J Urol*;162:883–7.
- [144] Winn, C., (1996)." Basing catheter care on research principles". *Nurs Standard*;10:38–40.
- [145] Gillespie, W.A., Jones, J.E. vd., (1983)."Does the addition of disinfectant to urine drainage bags prevent infection in catheterised patients?" *Lancet*;1:1037–9.
- [146] Stickler, D.J., Morris, N.S. ve Williams, T.J.,(1996). "An assessment of the ability of a silver-releasing device to prevent bacterial contamination of urethral catheter drainage systems". *Br J Urol*;78:579–88.

- [147] Yum, S., Amkraut, A. vd., (1988). "A disinfectant delivery system for control of microorganisms in urine collection bags". *J Hosp Infect*;63:384–8.
- [148] Gilchrist, T., ve Healy, D.M.,(1991). "Controlled silver-releasing polymers and their potential for urinary tract infection control". *Biomaterials*;12:76–8.
- [149] Jain, R.A., (2000). "The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices". *Biomaterials*;21:2475–90.
- [150] Watson, S.K., Lichtenberg, D.A. ve Wainwright, H.,. (2000). "Technology vs the most common nosocomial infection". *Infect Control Today*, <http://www.infectioncontrolday.com/articles/081topics.html>.
- [151] Brannon-Peppas, L.,(1997). "Polymers in controlled drug delivery". *Med Plastics Biomater*, www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/003.html.
- [152] Liedberg, H., ve Lundeborg, T.,(1990)."Silver alloy coated catheters reduce catheter-associated bacteriuria". *Br J Urol*;65:379–81.
- [153] Gabriel, M.M., Mayo, M.S., vd.(1996)."In vitro evaluation of the efficacy of a silver-coated catheter". *Curr Microbiol*;33:1–5.
- [154] Saint, S., Elmore, J.G. vd.,(1998). "The efficacy of silver alloy-coated urinary catheters in preventing urinary tract infection: a meta-analysis". *Am J Med*;105:236–41.
- [155] Inoue, Y., ve Kanzaki, Y.,(1997). "The mechanism of antibacterial activity of silver-loaded zeolite". *J Inorg Biochem*;67:377.
- [156] Winson, L.,(1997). "Catheterization: a need for improved patient management".*Br J Nurs*;6:1229–52.
- [157] Akiyama, H. ve Okamoto, S.,(1979). "Prophylaxis of indwelling urethral catheter infection: clinical experience with a modified Foley catheter and drainage system". *J Urol*;121:40–2.
- [158] Riley, D.K., Classen, D.C. vd., (1995)." A large randomized clinical trial of a silver-impregnated urinary catheter: lack of efficacy and staphylococcal superinfection". *Am J Med*;98:349–56.
- [159] Russell, A.D. ve Hugo, W.B.,(1994). "Antimicrobial activity and mechanism of action of silver ", *Prog Med Chem*, 39, 351–370
- [160] Lansdown, A.B.G.,(2002). "Silver 1: its antibacterial properties and mechanism of action", *J Wound Care*, 11, 125–130
- [161] Johnson, J.R., Roberts, P.L., Olsen, R.J., Moyer, K.L. ve Stamm, W. E., (1990). "Prevention of catheter-associated urinary tract infection with a silver oxide urinary catheter: clinical and microbiologic correlates", *J Infect Dis*, 162, 1145–1150.
- [162] Davenport, K. ve Keeley, F. X., (2005). "Evidence for the use of silver alloy-coated urethral catheters", *J Hosp Infect*, 60, 298–303.

- [163] Lundeberg, T., (1986). "Prevention of catheter-associated urinary tract infections by the use of silver-impregnated catheters." *Lancet*, 2, 1031
- [164] Brosnahan, J., Jul, I.A. ve Tracey, C., (2004). "Types of urethral catheters for management of short-term voiding problems in hospitalized adults", *The Cochrane Database Syst Rev*, 1, 1–29
- [165] Stickler; D. J. ve Sabbuba, N. A., (2008). "Antimicrobial urinary catheters " Disinfection and Decontamination: Principles, Applications and Related Issues, Ed G Manivannan, CRC Press, Boca Raton, 415–457.
- [166] Srinivasan, A., Karchmer, T., Richards, A., Song, X. ve Perl, T.M., (2006). "A prospective trial of a novel silicone-based silver-coated Foley catheter for the prevention of nosocomial urinary tract infections", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 27, 38–43.
- [167] Stickler, D.J., (2012). "Surface coatings in urology", *Coatings for biomedical applications*
- [168] Kumon, H., Hashimoto, H., Nishimura, M., Monden, K. ve Ono, N., (2001). "Catheter associated urinary tract infections: impact of catheter materials on their management", *Int J Antimicrob Ag*, 17, 311- 316.
- [169] Guggenbichler, J.P., Boswald, M., Lugauer, S. ve Krall, T., (1999). "A new technology of microdispersed silver in polyurethane induces antimicrobial activity in central venous catheters", *Infection* 27 suppl 1, s16–s23.
- [170] Rösch, W. ve Lugauer, S., (1999). "Catheter-associated infections in urology: possible use of silver-impregnated catheters and the Erlanger silver catheter", *Infection* 27, suppl 1, S74–S77.
- [171] Reid, G., Millsap, K. ve Denstedt, J.,(1999). "Biomaterials in urology II: future usage and management". *J Endourol*;13:1–7.
- [172] Thibon, P., Le Coutour, X. vd.,(2000). "Randomized multi-centre trial of the effects of a catheter coated with hydrogel and silver salts on the incidence of hospital-acquired urinary infections". *J Hosp Infect*;45:117–24.
- [173] Förch, R., Duque, L. ve Lotz, A.,(2014)." Antimicrobial Bioactive Polymer Coatings", *Comprehensive Materials Processing*, Volume 4;449-61.
- [174] Richards, C. L., Hoffman, K. C., Bernard, J.M., Winslow, S.D, Norman, J.C. ve Whalen, R.L., (2003). "Development and characterization of an infection inhibiting urinary catheter", *ASAIO J*, 49, 449–453.
- [175] Mobley ,H.T. L. ve Warren, J. W.,(1987). "Urease-positive bacteriuria and obstruction of long-term urinary catheters", *J Clin Microbiol*, 25, 2216–2217
- [176] Stickler, D. J. , (2002). "Susceptibility of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria to biocides: a perspective from the study of catheter biofilms", *J Appl Microbiol*, 92, suppl, 163S–170S.
- [177] Darouiche, R. O., Mansouri, M. D., Gawande, P. V. ve Madhyastha, S.,(2008). "Efficacy of combination of chlorhexidine and protamine sulphate against device associated pathogens", *J Antimicrob Chemother*, 61, 651–657.

- [178] Gaonkar, T. A., Sampath, L. A. ve Modak, S. M., (2003). "Evaluation of the antimicrobial efficacy of urinary catheters impregnated with antiseptics in an in vitro urinary tract model", *Infect Cont Hosp Epidemiol*, 24, 506–513.
- [179] Kwok, C. S., Horbett, T. A. ve Ratner, B.D., (1999). "Design of infection resistant antibiotic-releasing polymers. II Controlled release of antibiotics through a plasma-deposited thin film barrier", *J Control Release*, 62, 301–311.
- [180] DiTizio, V., Ferguson, G. W., Mittleman, M., Khoury, A. E., Bruce, A. W. ve DiCosmo, F., (1998). "A liposomal hydrogel for the prevention of bacterial adhesion to catheters", *Biomaterials*, 19, 1877–1884.
- [181] Kono, K., (2001). "Thermosensitive polymer-modified liposomes" *Adv. Drug Rev*, 53, 307–319.
- [182] Meers, P., (2001). "Enzyme-activated targeting of liposomes", *Adv. Drug Delivery Rev*, 53, 265–272.
- [183] Woo, G.L.Y., Mittleman, M.W. ve Santerre, J. P., (2000). "Synthesis and characterization of a novel biodegradable antimicrobial polymer", *Biomaterials* 21, 1235–1246.
- [184] Tanihara, M., Suzuki, Y., Nishimura, Y., Suzuki, K., Kakimaru, Y. ve Fukunishi, Y., (1999). "A novel microbial infection-responsive drug release system", *J Pharm Sci*, 88, 510–514.
- [185] Ha, U.S. ve Cho, Y.H., (2006). "Catheter-associated urinary tract infections: new aspects of novel urinary catheters", *International Journal of Antimicrobial Agents* 28; 485–490
- [186] Dhaneshwar, S.S., Kandpal, M., Gairola, N. ve Kadam, S.S., (2006). "Dextran: A Promising Macromolecular Drug Carrier", *Indian J. Pharm. Sci.*, 68(6):705-714
- [187] Öztolan, Ö., (2007). Alfa Amilaz-Dekstran Konjugatlarının Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [188] Lü, X., Cui, W., Huang, Y., Zhao, Y. ve Wang, Z., (2009). "Surface modification on silicon with chitosan and biological research", *Biomed. Mater.* 4, 044103 (5pp)
- [189] Lee, J., Kim, J., Kim, H., Bae, Y.M., Lee, K.H., ve Cho, H.J., (2013). "Effect of thermal treatment on the chemical resistance of polydimethylsiloxane for microfluidic devices" *J. Micromech. Microeng.* 23, 035007 (7pp)
- [190] Leontis, I., Othonos, A. ve Nassiopoulou, A.G., (2013). "Structure, morphology, and photoluminescence of porous Si nanowires: effect of different chemical treatments.", *Nanoscale Res Lett.* Sep 11;8(1)
- [191] Foschiera, J.L., Tania M. Pizzolato, T.M., ve Benvenuto, E.V., (2001). "FTIR Thermal Analysis on Organofunctionalized Silica Gel", *J. Braz. Chem. Soc.* vol.12 no.2
- [192] Iqbal, S., Marchetti, R., Aman, A., Silipo, A., Qader, S.A.U., ve Molinaro, A., (2017). "Enzymatic and acidic degradation of high molecular weight dextran into low molecular weight and its characterizations using novel Diffusion-

ordered NMR spectroscopy". International Journal of Biological Macromolecules, [://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.05.073](https://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.05.073)

- [193] Shaterabadi, Z. ,Nabiyouni, G. ve Soleymani, M., (2017)." High impact of in situ dextran coating on biocompatibility, stability and magnetic properties of iron oxide nanoparticles" Materials Science and Engineering C 75, 947–956
- [194] González-Chomón, C., Braga M.E.M., de Sousa, H.C., Concheiro, A. ve Alvarez-Lorenzo, C., (2012)." Antifouling foldable acrylic IOLs loaded with norfloxacin by aqueous soaking and by supercritical carbon dioxide technology". European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 82,383–391



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Deniz ISMIK
Doğum Tarihi ve Yeri : 01.01.1992, İZMİR
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : ismikdeniz@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Biyomühendislik	Yıldız Teknik Üniversitesi	2017
Y. Lisans	İşletme Yönetimi	Yıldız Teknik Üniversitesi	2017
Lisans	Biyomühendislik	Yıldız Teknik Üniversitesi	2015
Lise	Fen Bilimleri	İzmir Atatürk Lisesi	2009

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2017	İstanbul Arel Üniversitesi/ ArelPOTKAM	Uzman

YAYINLARI

Makale

1. Ismık, D., Yücel, S., Özgen, M., Genç, C., A novel Application of Chitosan Hydrogel for Elimination Biofilm Formation on Urethral Catheters. Ç.Ü. Müh. Mim. Fak. Dergisi, 31(ÖS 2),237-42, 2016.

Bildiri

1. Ismık, D., Karakuzu, B., Temel, T.M., Yucel, S., Terzioglu, P., Evaluation of Nanoporous Silica Aerogel for Dye Industry. Nonaworld Conference,Boston(2016).

2. Ismık, D., Yücel, S., Elalmış, Y., Üriner Sistemlerde Kullanılacak Kateterlerde Antibakteriyel ve Biyoyumlu Polimerik Kaplama Geliştirilmesi. UKMK2016, 12. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, İzmir(2016).