

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KOMPLİKE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA TOTAL
OKSİDATİF STATUS, TOTAL ANTİOKSİDATİF STATUS VE
THİOL DİSÜLFİT BALANSIN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fûruzan (KAYA) AZİZOĞLU

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hasan KARSEN

ŞANLIURFA
2017

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KOMPLİKE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA TOTAL
OKSİDATİF STATUS, TOTAL ANTİOKSİDATİF STATUS VE
THİOL DİSÜLFİT BALANSIN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Füzuan (KAYA) AZİZOĞLU

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hasan KARSEN

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 24.02.2017 tarih ve 17021 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2017

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitim sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, anlayışı ile her zaman yardımcı olan, tez çalışmasında desteğini esirgemeyen tez hocam Sn. Doç. Dr. Hasan KARSEN'e, öğretim üyesi Sn. Yrd. Doç. Dr. İrfan BİNİCİ 'ye,

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başladığım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık eğitimimde emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam Sn. Prof. Dr. İlhami ÇELİK'e,

Tez çalışması aşamasındaki tüm yardımları için Biyokimya A.D. öğretim üyesi Sn. Yrd. Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'ya, istatistiksel analiz aşamasında yardımcı olan Sn. Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK'e,

Zorlu uzmanlık eğitiminde her zaman bana destek olan, yardımlarını ve dostluklarını esirgemeyen, tanımaktan çok mutlu olduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma, beraber çalıştığım bütün hemşire ve personel arkadaşlara, tüm idari işlerimizde içtenlikle ve hoşgörülle her daim yardımcı olan Mehmet Murat ALKAN ve Tevrat ZERAY'a,

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, değerli babam Mehmet KAYA'ya, annem Emine KAYA'ya, kardeşlerim Fırat KAYA, Berat Mahsun KAYA, Veysel Cihan KAYA ve Feyza Helin KAYA'ya,

Özellikle sonsuz sabır ve desteğiyle her zaman yanımda olan değerli eşim Ahmet AZİZOĞLU'na çok teşekkür ediyorum.

Dr. Füzuan (KAYA) AZİZOĞLU

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları	3
2.1.1. Tanımlamalar	3
2.1.2. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu	4
2.1.3. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu	4
2.1.4. Kronik Üriner Sistem Enfeksiyonu	4
2.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	4
2.2.1. Etkenler	4
2.3. Patogenez	7
2.3.1. Asendan Yol	8
2.3.2. Hematojen Yol	8
2.3.3. Lenfatik Yol	8
2.4. Konak-Etken ilişkisi	9
2.4.1. Etken	9
2.4.2. Konak	10
2.5. Klinik Bulgular	13
2.5.1. Tanı	15
2.5.2. İdrar Kültürü	15
2.5.3. Tedavi	17
2.5.4. Gebelik ve Üriner Sistem Enfeksiyonu	21
2.5.5. Nötropenik Hastalarda Üriner Sistem Enfeksiyonu	22
2.5.6. Renal Transplant Hastalarında Üriner Sistem Enfeksiyonu	22
2.6. Oksidatif Stres	22

2.6.1. Serbest Radikaller	24
2.6.2. Reaktif Oksijen Türleri	25
2.6.2.1. Süperoksit Radikalleri	25
2.6.2.2. Hidrojen Peroksit	25
2.6.2.3. Hidroksil Radikalleri	26
2.6.2.4. Hipokloröz Asit	26
2.6.2.5. Nitrik Oksit	26
2.6.3. Eksojen Radikaller	27
2.6.3.1. Nitrojen Dioksit	27
2.6.3.2. Organik Yanık Maddeler ve Sigara Dumanı	27
2.6.3.3. Ozon	28
2.6.3.4. Etil Alkol	28
2.6.3.5. Halojenli Hidrokarbonlar	29
2.6.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Yol Açtığı Hücresel Hasarlar	29
2.6.4.1. Membran Lipidlerine Etkileri	29
2.6.4.2. Proteinlere Etkileri	30
2.6.4.3. Nükleik Asitlere Etkileri	30
2.6.4.4. Karbonhidratlara Etkileri	31
2.6.5. Antioksidan Sistem	31
2.6.5.1. Enzim Yapısında Antioksidanlar	32
2.6.5.2. Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar	33
2.6.5.3. Diğer Antioksidanlar	34
2.6.6. Dinamik Thiol/Disülfit Dengesi	34
2.6.7. İleri Protein Oksidasyon Ürünleri (AOPP)	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
3.1. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	45
KAYNAKLAR	46

TABLolar DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo-1: Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri	6
Tablo-2: Üriner Sistemin Antibakteriyel Konak Savunma Mekanizmaları	11
Tablo-3: İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Komplike Edici Faktörler	14
Tablo-4: İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Klinik Sınıflamaya Göre Tanı ve Tedavi Yaklaşımları	20
Tablo-5: Radikal ve Radikal Olmayan Reaktif Oksijen Türleri	23
Tablo-6: Hasta ve Kontrol Grubunun Fiziksel Özellikleri	39
Tablo-7: Grup Bazında Belirtilen Değişkenlerin Karşılaştırılması (I)	39
Tablo-8: Grup Bazında Belirtilen Değişkenlerin Karşılaştırılması (II)	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil-1: Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Tedavi Yaklaşımı

21

Şekil-2: Radikallerin Yol Açtığı Hücre Hasarı

31



SİMGE VE KISALTMALAR

ÜSE	: Üriner sistem enfeksiyonu
TAS	: Total antioksidan status
TOS	: Total oksidatif status
AOPP	: Advanced oxidation protein product (İleri protein oksidasyon ürünleri)
GSH	: Glutasyon
SOR	: Serbest oksijen radikali
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SH	: Sülfidril grubu
KOB	: Koloni oluşturan birim
KNS	: Koagülaz negatif stafilokoklar
DM	: Diabetes mellitus
HIV	: Human immunodeficiency virus
MR	: Mannoz dirençli
MS	: Mannoz duyarlı
THP	: Tamm-Horsfall proteini
CRO	: Seftriakson
F	: Nitrofurantoin
cfu/ml	: Colony-forming units/ml
SXT	: Trimetoprim–sulfametoksazol
PNL	: Polimorfonükleer lökosit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
IQR	: Interquartile Range
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
FRDA	: Friedreich Ataksisi
MS	: Multiple Skleroz
ALS	: Amiyotrofik Lateral Skleroz
SOD	: Superoksit Dismutaz

GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
SR	: Serbest Radikaller
O₂	: Superoksit Radikali
OH	: Hidroksil Radikali
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HOCl	: Hipokloröz Asit
NO	: Nitrik Oksit
MDA	: Malondialdehit
NO₂	: Nitrojen Dioksit
CCl₄	: Karbontetraklorür
CAT	: Katalaz
Cys	: Sistein
WBC	: White Blood Cell
CRP	: C- reaktif protein
TİT	: Tam idrar tahlili

ÖZET

Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu Olan Hastalarda Total Oksidatif Status, Total Antioksidatif Status ve Thiol Disülfid Balansın İncelenmesi

AMAÇ: Çeşitli enfeksiyonlarda oksidatif stres düzeyini belirlemek için kullanılan en yaygın parametreler Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidatif Status (TOS) ve thiol disülfid dengesidir. Bu çalışmada yukarıda belirtilen parametreler üzerinden komplike üriner sistem enfeksiyonlu hastalarda oksidatif stres düzeyi ve ilişkili faktörlerin araştırılarak kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlandı.

YÖNTEM: Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan ve henüz tedavi verilmemiş, komplike üriner sistem enfeksiyonu tanısı olan 30 hasta ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 30 sağlıklı kişi çalışmaya alındı. TAS düzeyleri Erel ve ark. yöntemine uygun olarak 2,2'-Azinobis (3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonik asit) kullanılarak otomatik ölçüm yöntemiyle yapıldı. Sonuçlar mmol Trolox® q / L olarak ifade edildi. TOS düzeyleri; kullanılan kitlerle örneklerin içerisinde bulunan oksidanların Fe⁺²'yi Fe⁺³'e yükseltgenmesi sonrasında ortaya çıkan renk değişikliğinin, oksidan maddelerin miktarının spektrofotometrik yöntemlerle ölçümü temeline dayanan Erel'in TOS yöntemi kullanılarak ölçüldü. TOS'un TAS 'a oranı (Oksidatif Stres İndeksi) OSI olarak tanımlanır ve oksidatif stresin bir belirteçidir. OSI değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$OSI = [(Trolox\ denklemin\ /L\ imol\ TAS) (TOS, imol\ H_2O_2\ Eq / L) /].$$
 Serum thiol disulfide dengesi Erel & Neselioglu tarafından yeni geliştirilen otomatik kolorimetrik ölçüm yöntemiyle çalışıldı. İstatistikler IBM SPSS 23 programı ile yapıldı.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grubu arasında TAS, native thiol, total thiol, AOPP (Advanced Oxidation Protein Product) ve GSH (Glutasyon) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p<0.05). Kontrol grubunda TAS, native thiol, total thiol ve GSH değerleri daha yüksek saptandı. AOPP değeri hasta grubunda daha yüksek saptandı. TOS, OSİ, disülfid/native thiol ve native thiol/total thiol parametrelerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı (p<0.05). Belirtilen parametreler hasta grubunda daha yüksek saptandı. Disülfid değeri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

SONUÇ: Çalışma sonuçları komplike üriner sistem enfeksiyonlu hastalarda oksidatif stres indeksinin yükseldiğini göstermektedir.

Ayrıca oksidatif stres indeksinin yükselmesi de komplike üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda vücutta oksidanları arttırarak, antioksidanları harcayarak azalttığını göstermektedir. Komplike üriner sistem enfeksiyonunun patogenezi, prognozu ve progresyonunun belirlenmesinde oksidatif stres parametreleri kullanılabilir. Fakat sonuçlarımızın uzun süreli ve detaylı ileri çalışmalarla teyit edilerek sunulması bilimsel literatüre daha önemli ve daha büyük katkılar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Komplike üriner sistem enfeksiyonu, total antioksidan status (TAS), total oksidatif status (TOS), thiol disülfit dengesi

Dr. Füzuan (KAYA) AZİZOĞLU

ABSTRACT

Investigation of Total Oxidative Status, Total Antioxidative Status and Thiol Disulphide Balance in Complicated Urinary Tract Infection

OBJECTIVE: The most common parameters used to determine the level of oxidative stress in various infections are Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidative Status (TOS) and thiol disulphide balance. In this study, we aimed to compare the oxidative stress level and related factors with the control group in patients with complicated urinary tract infections according to the parameters mentioned above.

METHODS: In this study thirty patients were diagnosed as complicated urinary tract infections in the infectious diseases service and blood samples taken before treatment. 30 healthy volunteers who has no illness were selected. TAS levels will be measured by automatic measurement using 2,2'-Azinobis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) in accordance with Erel et al. The results were expressed as mmol Trolox® q / L. TOS levels; the color change after the oxidation of Fe^{+2} to Fe^{+3} was measured using Erel's TOS method based on the measurement of the amount of oxidizing substances by spectrophotometric methods. The ratio of TOS to TAS is defined as Oxidative Stress Index (OSI) and is an indication of oxidative stress. The OSI value is calculated according to formula below.

$OSI = [(Trolox \text{ equation} / L \text{ Whole TAS}) (TOS, \text{ Whole } H_2O_2 \text{ Eq} / L) /]$ Thiol disulphide homeostasis was studied by Erel & Neselioglu, a newly developed automatic colorimetric measurement method. Statistics were made with the IBM SPSS 23 program.

RESULTS: There was a statistically significant difference between TAS, native thiol, total thiol, AOPP (Advanced Oxidation Protein Product) and GSH (Glutathione) values between the patient and control group ($p < 0.05$). TAS, native thiol, total thiol and GSH values were higher in the control group. AOPP value was higher in the patient group. TOS, OSI, disulphide/native thiol and native thiol/total thiol parameters were significantly different between patient and control group ($p < 0.05$). These parameters were higher in the patient group. There was no significant difference between the two groups in terms of disulphide value ($p > 0.05$).

CONCLUSION: The oxidative stress index is elevated in patients with complicated urinary tract infections. In addition, elevated oxidative stress index suggests that patients with complicated urinary tract infections decrease oxidants in the body and exacerbate antioxidants. Oxidative stress parameters can be used in determining the pathogenesis, prognosis and progression of complicated urinary tract infections. However, the presentation of our results with long-term and detailed studies confirms that the scientific literature will provide more important and greater contributions.

Key words: Complicated urinary tract Infection, total antioxidant status (TAS), total oxidative status (TOS), thiol disulphide balance

Füruzan (KAYA) AZİZOĞLU

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde üriner sistem enfeksiyonları tüm yaş gruplarında, gerek hastane ortamında gerekse hastane dışında en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) yalnızca alt üriner sistemi veya hem alt hem üst üriner sistemi tutabilir (1). Üriner sistem enfeksiyonları fonksiyonel veya yapısal anomalilerin olup olmamasına göre komplike olmayan ya da komplike üriner sistem enfeksiyonları olarak sınıflandırılır. Genel olarak genç, sağlıklı, gebe olmayan kadın hastalarda gelişen enfeksiyonlar komplike olmayan; erkek, gebe, çocuk ve hastanede yatan hastalarda gelişen enfeksiyonlar ise komplike üriner sistem enfeksiyonu olarak kabul edilmektedir (2). Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık izole edilen mikroorganizma *Escherichia coli*'dir. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarında, özellikle yapısal anomalilerin varlığında *proteus*, *pseudomonas*, *klebsiella* ve *enterobacter türleri*, *enterokok* ve *stafilokokların* görülme sıklıkları artmaktadır (1). Üriner sistem enfeksiyonları antibiyotik kullanım nedenlerinin başında gelir.

Serbest oksijen radikal (SOR) düzeyi normalde vücudun antioksidan savunma sistemleri tarafından nötralize edilerek dengede tutulmaktadır. Bu dengenin SOR lehine bozulması durumunda protein, lipid ve nükleik asit gibi moleküllerde yıkıcı reaksiyonlar oluşmaktadır. “**Oksidatif stres**” olarak adlandırılan bu durum sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (3-4). Çeşitli enfeksiyonlarda oksidatif stres düzeyini belirlemek için en yaygın kullanılan parametreler Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidatif Status (TOS) ve tiol disülfid dengesidir.

TAS güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir yöntemdir. TOS ise; tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (5-6). TOS ölçülürken örnekte bulunan oksidanlar ferro iyon (Fe^{+2})-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon (Fe^{+3}) haline getirir. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bolca bulunan gliserol molekülleri ile güçlendirilir. Ferrik iyon xilenol orange ile asidik ortamda renkli bileşik oluşturur. Renk yoğunluğu örnekte bulunan oksidan moleküllerinin miktarı ile ilişkilidir (7).

Thiol: Hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bir bileşiktir. Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metyonin) tiyol grupları ROT'un primer hedef noktasıdır. ROT ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonun en erken belirtisidir.

Proteinlerin tiyol grupları, düşük moleköl ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları, sistein rezidüleri ve diğer tiyol grupları ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenbilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürölür.

Şimdiye kadar komplike üriner enfeksiyonlu hastalarda bu testler çalışılmadığından yukarıda belirtilen parametreler üzerinden komplike üriner sistem enfeksiyonlu hastalarda oksidatif stres düzeyi ve ilişkili faktörlerin araştırılarak kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistemin üretradan böbreğe kadar olan herhangi bir bölgesine çok sayıda mikroorganizmanın yerleşmesi ile oluşan hastalık tablosu genel olarak üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) olarak ifade edilir. Bu enfeksiyonlar toplumda veya hastanede kazanılmış enfeksiyonlar içerisinde ilk sırada yer almakta ve nozokomiyal enfeksiyonların yaklaşık %40-60'ından sorumlu tutulmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonu terimi asemptomatik bakteriüriden, sepsisle seyreden akut piyelonefrite kadar değişebilen çok farklı klinik formları tanımlar (1).

2.1.1. Tanımlamalar

Bakteriüri: İdrarda bakteri bulunmasıdır. Anlamli bakteriüri, idrarda anterior üretradan kontamine olma ihtimalinin üzerindeki değerlerde yani $>10^5$ kob/ml olması; asemptomatik bakteriüri ise semptomları olmayan bir hastada anlamli bakteriüri varlığıdır (1).

Sistit: Dizüri, sık idrara çıkma, idrara sıkışma hissi ve sıklıkla suprapubik hassasiyetle karakterize olan sendromu tanımlamaktadır (1).

Akut Piyelonefrit: Ateş, yan ağrısı ve kostovertebral açığı hassasiyetine anlamli bakteriürinin eşlik ettiği böbreğin akut enfeksiyonudur. Bu bulgulara alt üriner sistem semptomları da eşlik edebilir. Üst üriner sistem semptomları olmadan alt üriner sistem semptomlarının varlığı akut piyelonefriti ekarte ettirmez (2).

Papiller nekroz, piyelonefritin akut komplikasyonudur. Genellikle üriner sistemde tıkanıklık, diabetes mellitus, orak hücreli anemisi olan, fazla analjezik kullanan hastalarda görülmektedir. İntrarenal apse, bakteriyemi sırasında veya piyelonefrit komplikasyonu olarak, perinefritik apse ise renal parankim veya kan yoluyla gelen mikroorganizmaların böbreği çevreleyen yumuşak dokuda birikmesi sonucu meydana gelmektedir (1).

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu: Yapısal ve nörolojik olarak normal bir üriner sisteme sahip, genellikle genç, sağlıklı, hamile olmayan kadınlarda gelişen enfeksiyonlardır (2).

2.1.2. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu

Fonksiyonel veya yapısal anomalileri olan üriner sistemde gelişen enfeksiyondur. Genel olarak erkekler, hamile kadınlar, çocuklar ve hastanede yatan hastalarda görülen enfeksiyonlar komplike olarak kabul edilmektedir (2).

2.1.3. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu

Relaps ve reenfeksiyon şeklinde görülür. Relaps; tedavi sonrası ilk iki hafta içerisinde aynı bakterinin aynı suşu ile enfeksiyon gelişmesidir. Bu durum üriner sistemde bakterinin persistansına bağlıdır. Reenfeksiyon ise; farklı bir bakteri veya aynı bakterinin farklı bir suşu ile 6 ay içerisinde iki kez veya bir yılda üç kez ÜSE varlığı olarak tanımlanabilir (1).

Ürosepsis: Üriner sistem enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen sepsis sendromudur. Mevcut ÜSE klinik bulgularına aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının eklenmesi ile gelişir (2).

1. Ateşin $> 38^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde veya $< 36^{\circ}\text{C}$ 'nin altında olması
2. Kalp hızının 90 atım/dakika'nın üzerinde olması
3. Solunum sayısının 20/dakika'dan fazla veya PaCO_2 'nin 32 mmHg'dan düşük olması
4. Lökosit sayısının $> 12000/\text{mm}^3$ veya $< 4000/\text{mm}^3$ veya % 10'dan fazla band formunun bulunması.

2.1.4. Kronik Üriner Sistem Enfeksiyonu

Tedavi sonrasında relapslarla seyreden, aynı mikroorganizmanın aylarca veya yıllarca persiste ettiği durumdur. Reenfeksiyon, kronik enfeksiyon tanımına girmez (1).

2.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

2.2.1. Etkenler

Üriner sistem enfeksiyonlarının %95'inden fazlasında etken tek bir bakteridir ve en sık etken *E.coli*'dir (8). Tekrarlayan ÜSE'de özellikle yapısal anomalilerin varlığında (tıkayıcı üropati, doğumsal anomaliler, nörojenik mesane, vd) *proteus*, *pseudomonas*, *klebsiella* ve *enterobacter*

türleri, enterokoklar ve stafilocokların görülme sıklıkları artmaktadır. Ayrıca yapısal anomalilerin varlığı, idrarda birden fazla mikroorganizmanın bulunma olasılığını arttırmaktadır. Bu hastalarda kateterizasyon ve tekrarlanan antibiyotik uygulamaları sık olduğu için dirençli izolatlar ortaya çıkabilmektedir (1,9,10). *E. coli* sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda etken olarak gözlenirken; *proteus*, *pseudomonas*, *klebsiella*, *enterobacter türleri*, *enterokoklar* ve *stafilokoklar* genellikle hastane kökenli enfeksiyonlarda izole edilmektedir. *Corynebacterium urealyticum* (*Corynebacterium grup D2*) önemli bir nozokomiyal patojen olarak düşünülmektedir. Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda, böbrek nakli alıcılarında etken olmakta ve pek çok antibiyotiğe dirençli olarak saptanmaktadır (1,10).

Koagülaz negatif stafilocoklardan (KNS) Staphylococcus saprophyticus cinsel aktif genç kadınlarda enfeksiyona neden olmakta ve akut sistit ataklarının %5-15'inden sorumlu olduğu belirtilmektedir. *Koagülaz pozitif stafilocoklar* ise böbreğe sıklıkla hematogen yolla ulaşmakta, intrarenal yada perirenal apselere neden olabilmektedirler (1). Anaerob mikroorganizmalar nadiren ÜSE'ye neden olmaktadır. Fungal etkenler, özellikle *Candida* türleri antibiyotik tedavisi alan, kateterize hastalarda enfeksiyonlara yol açmaktadır (1,10). Kateterin çıkarılmasının ardından %30-40 hastada kandidüri kaybolabilmektedir (11).

Renal transplant ve üriner sistem cerrahisi olacak olanlar dışında asemptomatik vakalarda tedavinin faydası gösterilememiştir ve önerilmemektedir (12).

Viral etkenlerden adenovirusler (özellikle tip 11) çocuk hastalarda, genellikle erkek çocuklarda ve allojenik kemik iliği alıcılarında hemorajik sistite neden olmaktadır. *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis* olası, ancak üriner enfeksiyon etkeni olarak henüz tam kanıtlanmamış mikroorganizmalardır (1).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da toplum kökenli enfeksiyonlarda en sık izole edilen bakterinin *E. coli* olduğu, diğer etkenlerin daha az oranda saptandığı göze çarpmaktadır (13).

Çocuklarda Bakteriüri: Üriner sistem enfeksiyonlarının sıklığı bebeklerde % 1-2'dir. Yaşamın ilk üç ayında erkek çocuklarda, daha sonra kız çocuklarda daha sık görülür (1,14). ÜSE erkek yenidoğanlarda sıklıkla bakteremi ile seyreder. Erkek bebek ve küçük çocuklarda sünnet yapılmamış olması ÜSE'ye eğilimi arttırmaktadır. Sünnetin altı aydan küçük erkek bebeklerde belirgin olan koruyucu etkisi beş yaşa kadar giderek azalır, beş yaştan sonra sünnetsiz erkek

çocuklarda sünnetlilere göre üriner enfeksiyon riski benzerdir (14). Okul öncesi dönemde, kız çocuklarda erkek çocuklara göre daha fazla ÜSE görülür. Okul öncesi erkek çocuklarda ÜSE görülürse, sıklıkla ciddi doğumsal anomalilerle birlikte olduğu bilinmelidir (14). Okul çağında da ÜSE'ye kız çocuklarda daha fazla rastlanır, vakalar çoğunlukla asemptomatik ve sıklıkla tekrarlayıcıdır (1,14).

Genç Erişkinlerde Bakteriüri: Genç ve gebe olmayan kadınlarda bakteriüri prevalansı %1-3'tür. Kadınların %40-50'si yaşamlarının herhangi bir döneminde semptomatik ÜSE geçirirler. Sık cinsel temas, diyafram kullanımı (özellikle spermisidle birlikte), cinsel temas sonrası miksiyon yapılmaması ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü kadınlarda üriner enfeksiyon için risk faktörleridir. Diğer risk faktörleri Tablo 1.'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri ¹²

	Kadın	Erkek
Tüm yaşlar	Geçirilmiş ÜSE Üretral kateter Ürolojik girişim veya cerrahi Üriner sistem tıkanıklığı, taş Nörojenik mesane Böbrek nakli	Sünnetsizlik Üretral kateter Ürolojik girişim veya cerrahi Üriner sistem tıkanıklığı, taş Nörojenik mesane Böbrek nakli
Erişkinler	Cinsel temas Diyafam kullanımı Postkoital miksiyon yapılmaması Spermisid jel kullanımı Gebelik Düşük sosyoekonomik grup DM Yüksek viral yüklü HIV enfeksiyonu	Rektal cinsel temas
Yaşlılar	Fonksiyonel veya mental bozukluk Östrojen eksikliği Mesane prolapsusu	Fonksiyonel veya mental bozukluk Prostat hipertrofisi Prezervatif sonda kullanımı

Diyafam üriner tıkanıklığa neden olmaktadır ama asıl etkisi spermisid ile birlikte vajinal florada yaptığı değişikliklere bağlıdır. Kadınlarda ikinci kez ÜSE geçirme riski birinciden daha yüksektir ve hastaların %20'sinde 6 ay içerisinde tekrarlayan enfeksiyon gelişir (1,15).

Erişkin erkeklerde bakteriüri prevalansı oldukça düşüktür (<%0.1). Yaşlı erkeklerde prostat hastalıklarına bağlı olarak bu oran yükselir. Erkeklerde bakteriüri sıklıkla üriner sistemin anatomik anomalileriyle birlikte. Erkek homoseksüelliği de diğer bir risk faktörüdür (1,15).

Yaşlı Erişkinlerde Bakteriüri: Altmış beş yaşın üzerindeki kadınların en az %20'sinde, erkeklerin %10'unda asemptomatik bakteriüri saptanmaktadır. Genç yaşlarda kadınlarda erkeklere göre bakteriüri riski 30 kat fazlayken, 65 yaşından sonra bu oran dramatik olarak değişmekte kadın/erkek oranı giderek azalmaktadır.

Erkeklerde prostat hipertrofisine bağlı tıkanıklık, prostat salgılarının azalmasına bağlı bakterisidal aktivite kaybı, kadınlarda prolapsus nedeniyle mesane boşalmasında yetersizlik, demansa bağlı fekal inkontinans nedeniyle perinede kirlenme ayrıca her iki cinste nöromusküler hastalıklar, artmış sonda kullanımı ve girişim nedeniyle yaşlılarda ÜSE riski artmaktadır. Yaşlı kadın ve erkeklerde spontan kür ve tekrarlama riski yüksektir. Etken mikroorganizmalar gençlerden farklılık göstermez. Asemptomatik bakteriüri, semptomatik ÜSE'ye göre daha sık görülür (1,14,15).

Hastanede yatan hastalarda, üriner sisteme yönelik girişim riski fazla olduğu için bakteriüri prevalansı yüksektir. Ayaktan hastalarda tek bir kataterizasyon ile ÜSE riski % 1 'dir. Yatan hastalarda ise bu risk %10 ve üzerindedir (1). DM, orak hücreli anemi ve HIV, ÜSE'de önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik kadınlarda asemptomatik bakteriüri prevalansı diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir (1,16). Orak hücre anemili gebelerde bakteriüri prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. HIV enfeksiyonu ve CD4 sayısı 200'ün altında olan erkeklerde ÜSE sıklığının arttığı ve daha ağır seyrettiği, kadınlarda ise sıklık ve şiddette artışın olmadığı saptanmıştır (1). Böbrek nakli hastalarının en az %50'sinde postoperatif dönemde ÜSE gelişmekte ve yaklaşık %40'ı bakteriyemi ile seyretmektedir. Bu grup hastalarda erken tanı ve tedavi önem taşımaktadır (1,17).

2.3. Patogenez

Üropatojenlerin üriner sisteme ulaşması ve yayılmasının üç yol ile gerçekleştiği düşünülmektedir: asendan, hematojen ve lenfatik yol.

2.3.1. Asendan Yol

Üretra genellikle bakterilerle kolonizedir. Kadınlarda cinsel aktivite sırasında oluşan üretral masaj bakterilerin mesaneye ulaşmasına neden olmaktadır. Kondom kullanımı travmatik etkiyi arttırmaktadır. Kontraseptif jel içeren diyafram kullanan kadınlarda ve prezervatif sonda uygulanan erkeklerde enfeksiyona eğilim gözlenmektedir. Spermisidlerin vajinada üropatojenlerin kolonizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Postmenapozal dönemdeki kadınlarda östrojen eksikliğinin tekrarlayan ÜSE için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Östrojen eksikliği vajinal flora değişikliğine, koruyucu özellik taşıyan *laktobasillerin* yerini *koliiformların* ve diğer üropatojenlerin almasına neden olmaktadır. Üropatojen *E.coli* cinsel partnerler arasında yayılım gösterebilmektedir (18).

Üriner sistem enfeksiyonlarının kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmesi asendan yolun önemini ortaya koymaktadır. Kadın üretrası kısadır, nemli vulvar ve perianal bölgelere yakındır. Bu durum kontaminasyon riskini beraberinde getirmektedir. Kadınlarda ÜSE'ye neden olan mikroorganizmaların vajina ağzı ve periüretral alanda enfeksiyon öncesinde kolonize olduğu gösterilmiştir. Bakteri mesaneye ulaştıktan sonra çoğalmakta, üreterleri geçerek, özellikle veziköüreteral reflü varlığında böbrek pelvisine ve parankimine ulaşmaktadır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda; üropatojen *E.coli*'nin intestinal taşıyıcılığı ile ÜSE'ye yatkınlık arasındaki ilişki gösterilmiştir (1).

2.3.2. Hematojen Yol

Üropatojenlerin kan yoluyla böbrek parankimine ulaşmasını tanımlamaktadır. *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi veya endokarditi olan hastalarda böbrek sıklıkla etkilenmektedir. Değişik bakteri ve *Candida* türlerinin intravenöz enjeksiyonu ile deneysel piyelonefritler oluşturulabilmiştir. Ancak daha sık etken olan gram negatif enterik basillerin intravenöz yolla verilmesi ile deneysel piyelonefrit oluşturmak güçtür. İnsanlarda gram negatif basillerin hematojen yolla böbrekleri nadiren enfekte ettiği görülmektedir (1).

2.3.3. Lenfatik Yol

Piyelonefritin patogeneğinde böbrek lenfatiklerinin rolü açık değildir. Hayvanlarda üreter ve böbreklerin arasında lenfatik bağlantıların olduğu, mesanede artan basıncın böbreklere doğru

lenfatik akıma neden olabileceği gösterilmiştir (1). Sonuç itibariyle ÜSE patogeneğinde en önemli yol asendan yoldur.

2.4. Konak-Etken ilişkisi

2.4.1. Etken

Üriner sistem enfeksiyonuna birçok mikroorganizma neden olabilese de, pek çoğunda etken *E.coli*'dir. Bununla birlikte *E.coli*'nin yalnızca birkaç serogrubu; O1, O2, O4, O6, O7, O8, O75, O150 ve O18ab enfeksiyonların büyük kısmına neden olmaktadır. Üriner sisteme kolonize olma, invaze olma ve hastalık oluşturma yeteneğini sağlayan virulans faktörlerine sahip *E.coli*'nin belirli türleri fekal floradan seçilmektedir. Sistite ve piyelonefrite neden olan *E.coli* türleri genetik olarak O, K ve H antijenlerinde farklılık sergileyen izolatlardır. Yapılan çalışmalarda belirli O, K ve H serotiplerinin ürovirulansa ve multipl kromozomal virulans faktörü belirleyicisine sahip olduğu gösterilmiştir. Tanımlanmış virulans faktörleri arasında; vajinal ve üroepitelyal hücrelere artmış adherens, serumun bakterisidal aktivitesine direnç, kapsülde yüksek miktarda K antijeni (K1, K5, K12) bulunması, aerobaktin varlığı, sitotoksik nekrotizan faktör tip 1 ve hemolizin üretimi bulunmaktadır. Son yıllarda tanımlanan proteolitik toksin Sat, sat geni tarafından kodlanmakta ve ekstrasellüler polisakkarid yapısında önemli bir virulans faktörü olarak düşünülmektedir (1,9). *E.coli*'nin sahip olduğu adezyon özellikleri; kolonda kolonize olma, üriner sisteme ulaşma ve burada kolonize olma yeteneği olan türlerin seçilmesini sağlamaktadır. Vajinal ve periüretal hücrelere aderansı artmış olan bakteri, üretra ağzına komşu bölgelere kolonize olmak üzere seçilecektir. ÜSE'ye neden olan *E.coli* izolatlarının fekal izolatlara göre, piyelonefrite neden olan *E.coli* izolatlarının da sistite neden olanlara göre üroepitelyal hücrelere daha iyi adere olduğu gösterilmiştir. Üropatojen *E.coli*'nin adezinleri pili veya fimbriae olarak adlandırılan filamentöz yüzey organelleri ve dış membranda bulunan nonfilamentöz proteinlerdir. Fimbrialar, resptörlere bağlanmalarının mannozla inhibe olup olmamasına göre mannoz dirençli (MR) ve mannoz duyarlı (MS) olarak adlandırılmaktadırlar (1,19). Ayrıca insan eritrositlerinde ve üroepitelyal hücrelerinde bulunan P kan grubu antijen kompleksinin reseptörlerine bağlanan fimbrialar P fimbria olarak isimlendirilmektedir. P fimbrialar, üropatojenlerde sıklıkla bulunmaktadır (14,20). Diğer üropatojen bakterilerle, örneğin *P. mirabilis* ve *Klebsiella* türleri ile yapılan çalışmalarda da bakteriyel yapışmanın önemi gösterilmiştir. *S. Aureus* nadiren sistite ve asendan piyelonefrite neden olur. Buna karşın *S.saprophyticus* sıklıkla alt ÜSE'ye neden

olmaktadır. *S. Saprophyticus* üroepitelyal hücelere *S. aureus* ve *S. epidermidis*'e göre çok daha iyi yapışmaktadır (1,9,10).

Altta yatan yapısal anomaliler varlığında (ciddi reflü gibi), tipik bakteriyel virulans faktörleri sıklıkla saptanmaz. İlk kez sistit geçirenlerle, rekürren sistiti olanlar arasında *E.coli*'nin virulans özellikleri açısından fark saptanmamıştır. Bu durum rekürren enfeksiyon riskinde bakteriyel faktörlerden çok konak faktörlerinin tanımlayıcı olduğunu düşündürmektedir (15,9). Bakterilerin belirlenmiş diğer özellikleri de üst ÜSE'lerde önemli bulunmuştur. Bakterinin hareketli olmasının üreterde idrar akımına karşı koyarak asendan ilerlemesini sağladığı, gram negatif basillerin endotoksinlerinin üreteral peristaltizmi azalttığı ve fagositik hücre aktivasyonu ile böbrek parankimal enflamatuvar yanıtına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. *Proteus* türlerinde, üreaz üretiminin piyelonefrite neden olma yeteneği ile korele olduğu gösterilmiştir. K kapsüler antijen varlığı bakteriyi lökosit fagositozundan korur. Çoğu üropatojen hemolizin yapar, hemolizin doku invazyonunu kolaylaştırır, renal tübüler epitel ve parankimal hücre hasarına neden olur. Aerobaktin, demir bağlayan protein veya siderefor üropatojen *E.coli*'lerde sıklıkla bulunur (1,19).

2.4.2. Konak

Üretral mukoza haricinde normal üriner sistem bakterilerin kolonizasyonuna dirençlidir, pek çok kısmında patojen ve nonpatojen mikroorganizmalar etkin ve hızlı bir şekilde mesaneye ulaşmadan uzaklaştırılır.

Bu durum alt üriner sistemin çeşitli antibakteriyel savunma mekanizmalarıyla başarılmaktadır (Tablo 2) (1)

Tablo-2: Üriner Sistemin Antibakteriyel Konak Savunma Mekanizmaları (21)

Mekanizma
İdrar (osmolalite, pH, organik asitler) İdrar akımı ve miksiyon Üriner sistem mukozası (bakterisidal aktivite, sitokinler)
Bakteriyel yapışmanın üriner inhibitörleri
Tamm-Horsfall protein, Mesane mukopolisakaridi Düşük molekül ağırlıklı oligosakkaridler, sekretuar immunglobulin A (SIg A) Laktoferrin
Enflamatuar cevap
Polimorfonükleer lökositler, Sitokinler
İmmun sistem
Humoral bağışıklık, Hücresel bağışıklık
Diğer prostat salgıları

Bakterilerle üroepitelyal hücrelerin doğrudan teması bakteriyel üremenin baskılanmasıyla sonuçlanır. İdrar pek çok bakteri için iyi bir besiyeri olarak düşünülmesine rağmen, aslında antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Anaerobik bakteriler ve diğer müşkülpesent mikroorganizmalar genellikle idrarda çoğalamazlar. Yüksek ozmolalite, yüksek üre konsantrasyonu ve düşük pH seviyesi bazı bakterilerin üremesini inhibe etmektedir. Bununla birlikte gebelerde idrarın pH ve ozmolalitesi bakteriyel üreme için gebe olmayanlara göre daha uygun hale gelmektedir. İdrarda glukoz varlığı idrarı daha iyi bir besiyeri haline getirir. Buna karşın prostat salgıları bakteriyel üremeyi inhibe eder. Ayrıca idrarın polimorfonükleer lökosit (PNL)'lerin hareket, yapışma, toplanma ve öldürme fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (1). Tamm-Horsfall proteini (THP) idrarda böbrek kaynaklı en fazla bulunan proteindir ve mannoz-duyarlı E.coli türlerine bağlanarak epitelyal hücre reseptörlerine yapışmasını engeller. Yaşlılarda ÜSE sırasında THP düzeyi belirgin olarak azalır.

Mesanenin birden akıma neden olan mekanizması majör koruyucu etki sağlar. Mesaneye bakteri ulaştığında spontan uzaklaştırılma eğilimi vardır. Ancak, hızlı akım bakterilerin tamamen temizlenmesi için yeterli değildir. Kadınlarda düşük vajinal pH kolonizasyondan koruyucu bir faktördür. Ancak, üropatojen *E.coli* serogruplarının düşük pH seviyelerine daha dirençli olduğu; *E.coli*'nin, *P.mirabilis* ve *P.aeruginosa*'ya göre vajinal sıvının inhibitör etkisine daha az duyarlı olduğu bulunmuştur.

Üriner sistem enfeksiyonlarında humoral immunitenin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Akut piyelonefritte antikor cevabı vardır. Ancak oluşan antikorların koruyucu rolü açıklanamamıştır. Hücrel immunité ise ÜSE'ye karşı önemli bir konak savunma mekanizması değildir (1). Üriner sistemin çeşitli anomalileri enfeksiyona doğal direnci bozmaktadır. İdrar akımının kesintiye uğraması en önemlilerindedir. Böbrek dışı tıkanma nedenleri üreter veya üretranın valv, stenoz, band gibi doğumsal anomalilerinden; taş, üretere dıştan bası yapan çeşitli nedenlerden ve benign prostat hipertrojisinden kaynaklanabilir. Böbrek içi tıkanmaya ise böbrek taşı, ürik asit nefropatisi, analjezik nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı, hipokalemik nefropati ve orak hücre hastalığının renal tutulumu neden olabilmektedir. Tıkanma idrar akımını engelleyerek staza neden olmaktadır ki bu durum enfeksiyona yatkınlığı arttıran önemli bir sebeptir (1,9). Tüm taşlar tıkanmaya sebep olmaz, lokal irritasyon da önem taşımaktadır. Bununla beraber taşlar enfeksiyona sekonder de gelişebilmektedir. Proteus türleri ve diğer üreyi parçalayan organizmalar taş yapımına neden olabilmektedir. Ayrıca bakteriler taşın içinde yaşamlarını sürdürerek tedaviyi oldukça zorlaştırırlar. Bu durum taş varlığında gelişen ÜSE'lerin tedavisinde dikkate alınmalıdır (1,9).

Veziköüreteral reflü ve ÜSE arasında karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. Doğumsal anomaliye, mesanenin fazla dolmasına ya da bilinmeyen sebeplere bağlı olabilen reflü, asendan yol ile üst ÜSE'yi kolaylaştırıcı rol oynamaktadır. Reflü, işeme sonrası mesanede enfekte idrarın rezidü kalmasına neden olur; bu da enfeksiyonun sürmesine yol açar. Özellikle küçük çocuklarda üst ÜSE'nin oluşmasında ve takiben renal skar gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Mekanik sebeplerle (mesane boynu tıkanıklığı, üretral valv, üretral darlık, prostat hipertrofisi) veya nörojenik sebeplerle (poliomiyelit, tabes dorsalis, diyabetik nöropati, kord yaralanmaları) mesanesinin boşalmasında sorun olan hastalar sık ÜSE gelişimine eğilimlidirler (1,14).

2.5. Klinik Bulgular

Üriner sistem enfeksiyonları beş ayrı klinik kategoride incelenmektedir. Basit sistit, akut komplike olmayan piyelonefrit, komplike ÜSE ve erkekte ÜSE, asemptomatik bakteriüri, tekrarlayan ÜSE (relaps ve reenfeksiyon) (22).

Çocuklarda ÜSE'ye bağlı belirtiler yaşa göre değişiklik göstermektedir. Yenidoğanlarda ve iki yaş altında ateş, kusma, genel durum bozukluğu gibi nonspesifik belirtiler saptanır. İki-beş yaş sonrasında idrara sık çıkma, dizüri, karın ve bel ağrısı gibi lokalize bulgular görülür (1,14).

Erişkinlerde ÜSE tanısını koymak genellikle daha kolaydır. Akut komplike olmayan sistitte alt üriner semptomlar görülür. Sık, ağrılı, bulanık ve az miktarda idrar yapılmasına neden olur. Hastalar suprapubik dolgunluk ve ağrıdan yakınabilir. Bazen idrarda belirgin kan veya miksiyon sonunda hafif kanlı renk değişikliği görülebilir. Enfeksiyon alt üriner sistemle sınırlı olduğundan ateş görülmez (1,9,22).

Akut komplike olmayan piyelonefritin klasik bulguları ateş (bazen titremeye), yan ağrısıdır ve beraberinde alt üriner sistem semptomları (pollaküri, dizüri ve sıkışma hissi) bulunabilir. Alt üriner sistem semptomları ateşten bir-iki gün önce başlayabilir. Yan ağrısı veya hassasiyeti erişkinlerdeki üst üriner enfeksiyonlarda daha sık ve tıkanma varlığında daha yoğundur. Akut piyelonefritte kasıklara yayılan ciddi ağrı nadiren görülür ve renal taş varlığını düşündürmelidir. Böbrek ağrısı nadiren epigastrium üzerinde veya yanında hissedilir ve alt kadrana yayılabilir. Böyle durumlarda apandisit veya safra kesesi hastalıklarıyla ayırıcı tanıyı yapmak güç olabilir (1,16). Yaşlı hastaların çok büyük kısmında üriner enfeksiyon belirtisizdir. Eğer varsa da belirtiler tanı koydurucu değildir. Çünkü enfekte olmayan yaşlılarda da sık idrara çıkma, dizüri, kesik kesik idrar yapma ve idrar kaçırma sıklıkla vardır. Ayrıca, üst üriner enfeksiyon semptomları da çoğunlukla üriner sistemden çok diğer tanıları akla getirebilen karın ağrısı, mental durum değişikliği gibi atipik semptomlardır. Bununla birlikte tipik semptomlar da görülebilir. Yaşlılarda piyelonefritin gençlere göre daha fazla oranda (%61) bakteriyemi ile seyrettiği ve sıklıkla septik şok eklendiği gösterilmiştir. Yaşlılarda, özellikle demans, sonda ve atipik semptomlar varlığı sık görüldüğü için; ÜSE semptomlarını tanımlamak güç olmaktadır. Bu yüzden yaşlılarda sıklıkla görülen bakteriüri varlığında üriner semptomlar olmasa da yanlışlıkla ürosepsis tanısı konabilmektedir (14,20). Komplike ÜSE enfeksiyonun ilerlemesine, persistansına veya rekürrensine predispozan faktörler varlığında karşımıza çıkmaktadır (Tablo 3).

Tablo-3: İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Komplike Edici Faktörler (2)

Yapısal Bozukluklar
Tıkanıklık (taş,tümör vb.)
Benign prostat hipertrofisi
Üreter darlıkları
Böbrek kisti
Mesane divertikülü
Sonda kullanımı
Nefrostomi tüpü
Metabolik Bozukluklar
Nefrokalsinozis
Primer biliyer siroz, Böbrek yetmezliği, DM, Gebelik
Immunsupresyon
Böbrek nakli, Nötropeni, Doğumsal veya edinilmiş immün yetmezlik

Erkeklerde ÜSE'ye çoğunlukla ürolojik sorunlar ve/veya immunsupresyon eşlik eder. Bu yüzden, erkeklerde tersi kanıtlanmadıkça ÜSE komplike bir enfeksiyon olarak kabul edilir. Ancak, aktif homoseksüel, sünnetsiz ya da üropatojenlerle vajinal kolonizasyonu olan cinsel eşi bulunan, 15-50 yaş arasındaki az sayıda erkekte komplike olmayan alt ÜSE olabileceğinden söz edilmektedir. Komplike enfeksiyonu olan hastada etken mikroorganizma genellikle antimikrobiyallere karşı dirençli olmaktadır.

Tekrarlayan ÜSE'nin klinik bulgularla tanımlanması daha güçtür. Alt üriner sistem tutulumu olan hastalarda tekrarlayan geçici semptomatik veya asemptomatik enfeksiyon atakları görülür. Üst ÜSE'si olan hastalarda ise enfeksiyonun akut alevlenmesi ya da yeni enfeksiyon sırasında ateş, renal bölgede ağrı, dizüri görülebilir. Ancak, üst ÜSE yalnızca alt üriner semptomlar verebilir veya hiç semptom görülmeyebilir (1,9).

2.5.1. Tanı

Üriner sistem enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında ilk adım idrarın mikroskopik olarak incelenmesidir. Piyüri için kullanılması tercih edilen yöntem, orta akım idrarında lökosit kamarasıyla yapılan sayımda mm^3 'te en az 10 lökosit bulunmasıdır. Piyüri tanısında diğer bir güvenilir yöntem de aynı şekilde alınan santrifüj edilmemiş idrarın lam-lamel arası incelenmesidir. Her sahada en az bir lökosit görülmesi piyüri karşılığıdır. Daha az güvenilir olan diğer bir yöntem ise temiz alınmış orta akım idrar örneğinin dakikada 2000 devirde beş dakika santrifüj edildikten sonra sedimentin büyük büyütmede incelenmesidir, her sahada 5-10 lökosit görülmesi piyüri karşılığıdır. İdrarın hacmi, santrifüj hızı, süresi gibi etkenlerden dolayı bu yöntemin standardizasyonu oldukça güçtür. Piyüri nonspesifik bir bulgudur, her zaman enfeksiyonu göstermez. Hatta enfeksiyon olmaksızın piyüri oldukça sık görülmektedir (1,16,23). Piyüri için hızlı tarama testi olarak kullanılan lökosit esteraz testinin sensitivite ve spesifitesi idrarın mm^3 'ünde 10 ve daha fazla lökosit varlığında artmaktadır. Bu nedenle ÜSE semptomları ve negatif lökosit esteraz testi olan hastalarda idrar mikroskopik inceleme ve kültür ile değerlendirilmelidir (1,16). Mikroskopik veya bazen belirgin hematüri görülebilmektedir (hemorajik sistit). İdrarda eritrosit varlığında taş, tümör, vaskülit, glomerülonefrit ve renal tüberküloz gibi diğer hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Proteinüri ÜSE'de sıklıkla görülür. Bu durumda günde iki gramdan daha az çıkmaktadır; üç gramdan fazla ise glomerüler hastalık düşünülmelidir.

İdrar örneğinin kültürü tanıda en fazla kullanılan testlerdendir. Az miktarda bakteri boyalı ve santrifüjlü preparatlarda saptanabilir. Temiz alınmış, santrifüj edilmemiş gram boyası ile boyanmış orta akım idrar örneğinin, yüzlük büyütme ile tüm alanın taranmasında, tek bir bakterinin görülmesi idrarın mililitresinde 10^5 veya daha fazla bakteri varlığını göstermektedir. İdrarda bakteriürinin saptanmasında hızlı indirekt yöntemler de vardır. Bu testlerin önemli bir bölümü idrarda nitritin varlığını belirlemeye yönelik olup, çoğu zaman yalancı negatif sonuçlar vermesinden dolayı yeterince güvenilirlikleri yoktur. Çok sayıda örneği hızlı bir şekilde incelemek amacıyla hızlı otomatize tarama testleri de vardır (1).

2.5.2. İdrar Kültürü

Mesanedeki idrar sterildir. Üretra distali ve periüretal alan ise sıklıkla kontamine edilir. Temiz alınmış orta akım idrar örneğinin kantitatif ekiminin kontaminasyon ile enfeksiyonu

ayırabildiği kabul edilmektedir. Enfeksiyonu olan hastaların idrarında genellikle 10^5 cfu/ml (colony-forming units/ml) bakteri mevcuttur. Ancak semptomatik sistiti olan genç kadınların yaklaşık üçte birinde 10^5 cfu/ml'den az sayıda bakteri bulunmaktadır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti sistit tanısı için 10^3 cfu/ml (duyarlılık %80, özgüllük % 90), piyelonefrit için 10^4 cfu/ml (duyarlılık %90, özgüllük %95) üreme önermektedir (22).

Son rehberlerde ise basit sistit için 10^2 cfu/ml mikroorganizma yeterli görülmektedir (24). Bir diğer yaklaşım şekli ise akut basit sistit tanısı konmuş kadınlarda etken mikroorganizma ve direnç durumu önceden tahmin edilebileceğinden, idrar kültürü yapılmaksızın kısa süreli ampirik antibiyotik tedavisinin yararlı, güvenilir ve maliyet etkin olduğu bildirilmektedir (25).

İdrar örneğinin kantitatif değerlendirilmesi için kalibreli özeler oldukça pratik ve ucuzdur. Bu özelerle 0,01 ml veya 0,001 ml idrar örneği ekilir. 37°C 'de 24 saat inkubasyondan sonra koloniler sayılarak 1 ml idrardaki toplam sayı 10^2 (0,01 ml için) veya 10^3 (0,001 ml için) ile çarpılarak hesaplanır. Bu yöntemle eşdeğer olduğu belirtilen yeni yöntemler de geliştirilmiştir.

İdrar örneği temiz orta akım idrarı, sondayla veya suprapubik aspirasyonla toplanabilir. Günlük pratikte en çok tercih edilen, temiz orta akım idrarıdır. Temizlikte su ve sabun önerilir, özellikle kadınlarda temizliğin önden arkaya doğru yapılması gerekmektedir. Bilinç değişikliği, nörolojik veya ürolojik nedenlerden dolayı koopere olunamayanlarda sonda ile idrar alınması gerekebilmektedir. Rutin tekniklerle tanı konmasının zor olduğu, enfeksiyon kontaminasyon ayırımının yapılamadığı, uygun idrar örneğinin elde edilemediği durumlarda nadiren suprapubik aspirasyon yapılabilir (1).

Asemptomatik bakteriüri tanısının konulabilmesi için 24 saat ara ile alınmış iki ayrı idrar örneğinin ml'de 10^5 aynı bakteri türünün üretilmesi gerekmektedir. Kadınlarda, genç yaşlarda oran %3, erkeklerde %0.1 gibi düşük iken; her iki cinste 65 yaş üzerindeki hastalarda %10 ve üzerindeki oranlara çıkar. Komplike olmayan bakteriüride asemptomatik enfeksiyonların tedavi edilmesi yerini daha virülan bakterilere bırakabileceğinden risk grubu dışında tedavi önerilmez.

Asemptomatik bakteriüri gebelerde, ürolojik girişim yapılacak hastalarda, böbrek transplant hastalarında tedavi edilmelidir. DM olan hastalarda asemptomatik bakteriürinin tedavisinde netlik olmamakla birlikte, tedavi etme yönünde eğilim mevcuttur. Asemptomatik kadınlarda 10^4 - 10^5 cfu/ml üremesi kontaminasyonu gösterir. Asemptomatik erkeklerde

kontaminasyon ihtimali daha düşük olduğu için 10^3 cfu/ml üremesi enfeksiyonun göstergesidir. Bu kriterler, *Enterobacteriaceae* için geçerlidir. Gram pozitif mikroorganizmalar, mantarlar ve müşkülpesent mikroorganizmalar enfeksiyonu olan hastalarda 10^5 cfu/ml'ye ulaşmaz, $10^4/10^5$ cfu/ml anlamlı kabul edilir (1).

Akut başlayan idrara sık çıkma, sıkışma hissi ve dizüri şikayeti olan çoğu kadında idrarın ml'de 10^5 bakterinin eşlik ettiği ÜSE vardır. Ancak vakaların yaklaşık yarısında idrarda 10^5 cfu/ml'den az bakteri bulunur, akut üretral sendrom terimi bu durumu ifade eder.

Semptomatik sistitli genç kadınların dörtte biri ile üçte birinde idrarda bakteri sayısının ml'de 10^5 'in altında olduğu saptanmıştır. Geriye kalan üretral sendromu olan kadınlar iki grup halinde incelenir; piyüri ile birlikte *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* ya da *Mycoplasma genitalum*'un sebep olduğu enfeksiyonlar (16), piyürinin olmadığı ve tüm bakteriyel kültürlerin negatif olduğu durumlar, bu duruma müşkülpesent mikroorganizmaların veya enfeksiyon dışı durumların (kimyasal, travmatik, fizyolojik, allerjik) sebep olduğu düşünülmektedir.

Dizüri yakınması olan kadın hastalarda, ayırıcı tanıda sistitin yanı sıra vajinit ve üretrit de akla gelmelidir. Ancak, semptomlar ve klinik bulgular ayırıcı tanıyı yapmada çok güvenilir değildir. Bakteriyel üriner enfeksiyonlar daha akut başlangıçlıdır, ciddi dizüriye idrara sık çıkma eşlik eder, suprapubik ağrı, hematüri ve piyüri bulunur. Üretritlerde (klamidyal, gonokokal veya mikoplazmal) dizüri öyküsü daha uzundur, yeni cinsel eş öyküsü vardır, idrara sık çıkma, sıkışma hissi eşlik edebilir ya da etmez, hematüri yoktur, vajinal akıntı bulunabilir, piyüri bulunur. Vajinitlerde dizüri yavaş başlangıçlıdır, eksternal olarak hissedilir, idrara sık çıkma, sıkışma hissi bulunmaz. Sıklıkla vajinal akıntı vardır, piyüri bulunmaz (1,16,26).

2.5.3. Tedavi

Nonspesifik tedavi: Hidrasyon üriner sistem enfeksiyonlarında destek tedavisi olarak uygulanır. Sıvı alımının artması, bakterilerin dilüe olmasını ve enfekte idrarın mesaneden uzaklaştırılmasını sağlar. Dizüri antimikrobiyal tedaviye çok hızlı yanıt verir, bu nedenle sistemik analjeziklerin kullanılmasına gerek kalmaz (1).

Üst Üriner Sistem Enfeksiyonu: Akut piyelonefrit düşünülen genç, sağlıklı ve gebe olmayan hastalarda 14 günlük antimikrobiyal tedavi uygundur. Hafif veya orta şiddette piyelonefrit saptanırsa, yedi günlük tedavi yeterli olabilir. Bu hastalar oral antimikrobiyal ajanlara iyi cevap verir, ancak bulantı ve kusma gelişir ise parenteral tedaviye geçilir. Ciddi piyelonefriti olan hastalar hastaneye yatırılmalı ve parenteral tedavi başlanmalıdır (24).

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

Ancak *E.coli*'de trimetoprim-sulfametoksazol direnci %20'lere ulaştığından ampirik tedavide florokinolonlar tercih edilmelidir (24,27).

Hastalarda piyelonefritin komplikasyonu olarak bakteriyemi gelişirse, (yüksek ateş, üşüme, titreme, hipotansiyon eşlik eder) antibiyotik tedavisi parenteral uygulanmalıdır. Etken mikroorganizma toplum kökenli ise ve idrarın gram boyamasında gram negatif basiller görülürse ampirik tedavide geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar (aminoglikozid, aztreonam, piperasilitazobaktam, ampisilin-sulbaktam, üçüncü kuşak sefalosporin veya bir parenteral florokinolon) tercih edilmelidir. Hastane kaynaklı ciddi gram negatif basil enfeksiyonu olan hastalarda ise dirençli mikroorganizmaları kapsayacak şekilde ajanlar (seftazidim, sefepim, piperasilitazobaktam, aztreonam, imipenem, meropenem veya ertapenemin aminoglikozid veya parenteral florokinolon ile kombinasyonu) seçilebilir. Etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık paterni belirlenince, tek ajanlı tedaviye geçilebilir (1,25).

Eğer 48 saatte bakteriyolojik cevap alınmaz ise, mevcut tedavi duyarlılık test sonucuna göre başka bir antimikrobiyal ajan ile değiştirilir. Üç gün sonra kan kültürü pozitifliği, persistan ateş yüksekliği ve toksisitenin devam etmesi durumunda; üriner obstrüksiyon, intrarenal apse ve perinefritik apse açısından hasta araştırılmalıdır. Komplike olmayan piyelonefritte; klinik cevap alındıktan sonra, oral tedaviye geçilerek tedavi 14 güne tamamlanır. Enfeksiyon komplike hale gelir ise tedavi süresi uzatılabilir ve cerrahi girişim gerekebilir (24).

Alt Üriner Sistem Enfeksiyonu: Akut basit sistitte kısa süreli (üç gün veya daha az) tedavi yaklaşımı uygundur. Üç günlük tedavi rejimi tek doz ve yedi günlük tedavi rejimlerine üstün bulunmuştur. Çoğu patojene etkili olan trimetoprim-sulfametoksazol (fort tablet, günde iki kez) ve florokinolonlar (siprofloksasin 500 mg, günde iki kez) tercih edilmelidir. *E.coli*'nin trimetoprim-sulfametoksazol direncinin %20'lere ulaştığı bölgelerde, ampirik tedavide ilk seçenek florokinolonlar olmalıdır. Amoksisilin ve birinci kuşak sefalosporinler basit sistitin ampirik tedavisinde zayıf seçeneklerdir. Amoksisilin-klavulanik asit kullanılacaksa yedi günlük tedavi önerilmektedir (24).

Diabetli, semptomları yedi günden uzun süredir devam eden, yakın zamanda geçirilmiş ÜSE öyküsü olan, diyafram kullanan ve 65 yaş üzerindeki kadın hastalarda, erkeklerde ve çocuklarda yedi-on günlük tedavi rejimi, gebelerde ise; amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, sefaleksim veya nitrofurantoin ile yedi-on günlük tedavi önerilmektedir (1).

Kadınlarda tedavi öncesinde idrar kültürü şart değildir fakat erkeklerde ve çocuklarda mutlaka alınmalıdır. Tedavi kararı kliniğe ve idrarda piyüri olup olmamasına göre verilir. Eğer piyüri varsa antibiyotik tedavisi gereklidir.

Tedavi cevabı alınamaz ise idrar kültürü alınmalı (dirençli mikroorganizma varlığı açısından) ve tedavi değiştirilmelidir. Üretrit varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır (1).

Tablo-4: İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Klinik Sınıflamaya Göre Tanı ve Tedavi Yaklaşımları (2)

Sınıflama	Belirti-bulgu	Laboratuvar	Tedavi
Akut komplike olmayan sistit	Dizüri, pollaküri, sıkışma hissi, ateş, suprapubik hassasiyet	Piyüri, bakteriüri (10 ² cfu/ml)	Oral 3 gün, bazı durumlarda 7 günlük tedavi
Akut komplike olmayan pyelonefrit	Ateş, üşüme, titreme, bulantı, kusma, kostovertebral açığı hassasiyeti	Piyüri, bakteriüri (10 ³ cfu/ml), SED, CRP yüksekliği, lökositoz	Oral-parenteral 14 gün
Komplike ÜSE ve erkekte ÜSE	Komplike edici faktör eşliğinde ÜSE bulguları	Piyüri, bakteriüri (10 ⁴ cfu/ml)	Oral-parenteral 14 gün
Aseptomatik bakteriüri	Semptom yoktur	Piyüri, bakteriüri (24 saat arayla alınmış iki kültürde)	Gebeler ve ürolojik girişim yapılacaklar
Yineleyen ÜSE	Relaps Reenfeksiyon	Piyüri, bakteriüri	Relaps 2-6 hafta, Renefeksiyonda profilaksi

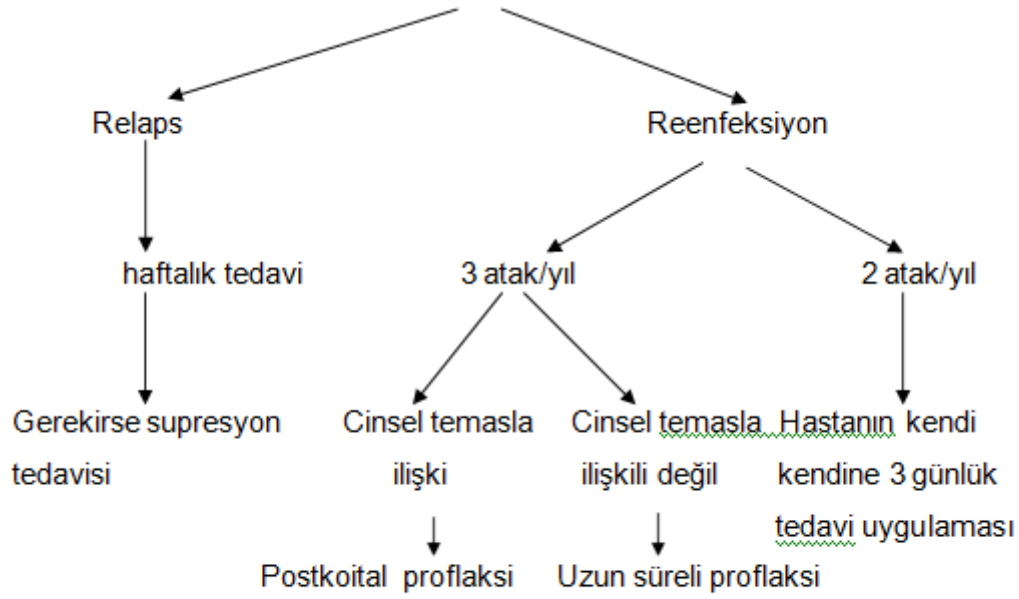
Aseptomatik bakteriüri: Aseptomatik bakteriüri hastalarının çoğu kadındır ve ileri yaş grubundadır. Sağlıklı yetişkinlerde obstrüksiyon yok ise tedavi endikasyonu nadirdir. Hamile kadınlar, çocuklar ve ürolojik girişim planlanan hastalar için üç-yedi günlük antimikrobiyal tedavi önerilmektedir (28).

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu: Tedavi sonrası relaps; renal tutulum, yapısal anomali veya kronik bakteriyel prostatite bağlı olabilir. Kısa süreli veya yedi-on günlük tedavi sonrası relaps gelişen hastalarda iki haftalık tedavi önerilmektedir. Yapısal anomali olmayan ve iki haftalık tedavi sonrası relaps gelişen hastalarda tekrar iki haftalık tedavi uygulanır ve yine relaps gelişirse dört-altı hafta daha tedaviye devam edilir (1,25).

Sık reenfeksiyonu (iki atak/yıl) olmayan hastalarda, alt üriner sistem enfeksiyonu bulguları varsa tedavi verilmelidir. Reenfeksiyonun (üç atak/yıl) sık görüldüğü ve cinsel temasla

ilişkili olduğu düşünölen hastalarda temas sonrası tek doz profilaksi (80/400 mg trimetoprim-sulfametoksazol, 100 mg nitrofurantoin ve 100 mg siprofloksasin tablet), cinsel temaslala ilişkili olmadığı düşünölen hastalarda ise uzun süreli profilaksi (40/200 mg trimetoprim-sulfametoksazol tablet veya 50 mg nitrofurantoin) planlanmalıdır (1).

Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonları



Şekil1. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında tedavi yaklaşımı⁽²⁾

2.5.4. Gebelik ve ÜSE

Üriner sistem enfeksiyonları, gebelikte sık görölen komplikasyonlardan biridir. Gebelikte renal pelvis ve üreterlerde dilatasyon, böbrek boyutlarında büyüme, mesane yerleşiminde değişiklik, mesanede düz kas gevşemesi, veziköüreteral reflü gelişmesi gibi fizyolojik değişiklikler ÜSE'ye duyarlılığı arttırmaktadır. Ayrıca idrar pH'sının artışı, glikozüri ve aminoasidüri varlığı, bakteriyel çoğalma için uygun ortam hazırlamaktadır (1). Etkenler gebe olmayanlara benzer. Gebelikte asemptomatik bakteriüri prevalansı %4-10 arasında bildirilmektedir. Asemptomatik bakteriürüli gebelerin %25-30'unda semptomatik ÜSE ortaya çıkar. Gebelerde asemptomatik enfeksiyonun semptomatik forma geçişi gebe olmayanlara göre

üç-dört kat fazladır. Gebelerde piyelonefrit gelişmesi prematüre doğum ve bebeğin düşük doğum ağırlıklı olmasına yol açar (15).

2.5.5. Nötropenik Hastalarda ÜSE

Nötropenik hastalarda ÜSE insidansı kateter uygulaması gibi uygulanan invaziv girişimler nedeni ile artar. Üstelik bu hastalarda dizüri gibi tipik semptomlar ve piyüri görülmeyebilir. Nötropenik hastada asemptomatik ve semptomatik tüm ÜSE'ler tedavi edilmelidir (29).

2.5.6. Renal Transplant Hastalarında ÜSE

Transplant hastalarında ortaya çıkan bakteriyemilerin önemli bölümünü ÜSE'ler oluşturur. Enfeksiyonun ortaya çıkış zamanı önemlidir. İlk üç ayda ortaya çıkan ÜSE'nin tedavi süresi; bakteriyemi ile seyretmesi, pyelonefrit gelişmesi, relaps oranının yüksekliği gibi nedenlerden altı haftaya kadar uzatılması önerilmektedir. Sonraki enfeksiyonlarda ise iki hafta tedavi süresi yeterlidir. Relapsa neden olan durumlar mesane işlev bozukluğu, taş, striktür, anastomoz yerinde sorun olabilir (29).

Renal transplant hastalarında önemli bir etken de mantarlardır. Kandida enfeksiyonlarında vezikoüreteral alanda mantar topları gelişebilir. Kandidüriler asemptomatik olsa bile tedavi edilmelidir. Ancak diğer bakteriyel etkenlerin neden olduğu asemptomatik enfeksiyonların tedavi edilmesi invaziv girişim yapılması dışında tedavi önerilmemektedir. Transplantasyon sonrası bir yıl süreli sulfametaksazol (SXT) kullanımının maliyet etkin olduğu bildirilmiştir. Önceden sık ÜSE geçiren, yüksek doz kortikosteroid, siklofosamid tedavisi alan, veya diyabetik hasta gibi yüksek riskli hastalarda süresiz profilaksi uygulanması önerilmiştir.

2.6. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Vücuttaki fizyolojik aktivitenin doğal ürünü olan serbest radikalleri, organizma doğuştan kazandığı çok hassas bir donanımla oksidan-antioksidan denge olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmaya çalışır. Bu dengenin bozulması, oksidatif strese yol açar (30). Organizmada hücrel savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırılardan daha fazla reaktif oksijen türleri

(ROS) meydana gelmesi oksidatif stres olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri (RNS) ve sülfür merkezli radikaller oksidan sınıfına girer. Ancak tüm reaktif türleri radikal değildirler. Radikal olan ve olmayan reaktif türleri aşağıda özetlenmiştir (30,31).

Tablo 5: Radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri (32)

RADİKALLER	RADİKAL OLMAYANLAR
Hidroksil (HO[·])	Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)
Alkoksil (RO[·])	Singlet oksijen (¹ O ₂)
Peroksil (ROO[·])	Ozon (O ₃)
Süperoksit (O₂^{·-})	Hipoklorid asit (HOCl)
Nitrik oksit (NO[·])	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO₂[·])	Peroksinitrit (ONOO [·])

Demir, bakır, mangan, molibden gibi geçiş metalleri de dış yörüngelerinde birer elektron taşımalarına rağmen, radikal karakter göstermezler. Serbest radikal kabul edilen atom ve moleküller elektron dağılımlarının yanı sıra termodinamik yapıları ve lokal kinetik reaktiviteleri ile değerlendirilir (33,34). Antioksidan ise; okside olabilen substrata göre ortamda daha az derişimde bulunan ve bu substratın oksidasyonunu belirgin şekilde geciktiren veya engelleyen madde olarak tanımlanabilir. Bu tanıma göre; antioksidanların fizyolojik rolü, serbest radikalleri içeren kimyasal tepkimelerin sonucunda hücresel bileşenlere gelebilecek zararı önlemektir (35).

Aerobik metabolizmada denge; serbest radikal oluşumu ve bunların benzer hızla antioksidan sistemler tarafından uzaklaştırılmasıyla karakterizedir. Geri dönüşümsüz oksidatif hasarın birikimi ile önce hücre, daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar ortaya çıkabilir. Oksidatif stres ile ilişkili hastalıkların bazıları aşağıda sıralanmıştır (36).

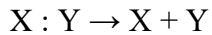
Oksidatif Stresle ilişkili Bazı Hastalıklar

- Astım
- Ateroskleroz
- Serebral vasküler hastalıklar
- Kronik obstruktif pulmoner hastalık
- Konjestif kalp yetmezliği
- Diyabet
- Hipertansiyon
- Grip
- Miyokard enfarktüsü
- Pnömoni
- Hepatit
- Kanser
- İnflamatuvar hastalıklar

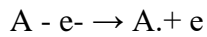
2.6.1. Serbest Radikaller (SR)

Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron içeren bileşiklerdir. Reaktif ve kısa ömürlüdürler. Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı olarak veya hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebilmektedir. Serbest radikallerin başlıca 3 yolla meydana geldiği kabul edilmektedir (37).

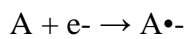
- Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi



- Normal bir molekülün bir elektronun kaybına uğraması



- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi



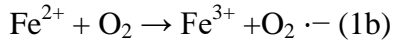
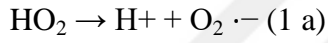
Üretilen bu radikaller membran lipitlerine, hücre içi proteinlere ve nükleik asitlere etki ederek, bu makromoleküllerin yapı ve fonksiyonları üzerinde değişikliklere yol açtığı ve hücresel hasar meydana getirdiği bilinmektedir.

2.6.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Atmosferde bulunan oksijen; moleküler oksijen (O_2) veya dioksijen olarak adlandırılır. Normal oksijenin az bir kısmı başlıca mitokondri olmak üzere, hücresel kompartmanlardaki metabolizma sırasında indirgenerek reaktif oksijen türlerine dönüşür. Başlıca reaktif oksijen türleri Süperoksit radikali ($O_2 \cdot^-$), Hidroksil radikali (OH) ve Hidrojen peroksit ($H_2 O_2$) 'dir. Bunlardan ilk ikisi serbest radikal olup, hidrojen peroksit ise prooksidandır (38).

2.6.2.1. Süperoksit Radikalleri ($O_2 \cdot^-$)

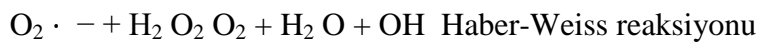
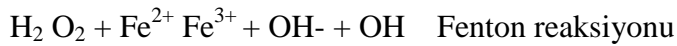
Aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak, indirgenmesi sonucunda oluşurlar. Özellikle elektrondan zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında ve ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak oluşturulur (1a).



Ayrıca indirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu, süperoksit radikali meydana getirebilir (1b) (39).

2.6.2.2. Hidrojen Peroksit ($H_2 O_2$)

Serbest radikal olmadığı halde, ROS kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Hücresel kompartmanlarda bulunan ürat oksidaz, glikoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronun oksijene transferi ile direk olarak hidrojen peroksit oluşturulur. Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalının ($O_2 \cdot^-$) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikalini (OH) oluşturur (40,41).



Hidrojen peroksit, süperoksit radikalinden farklı olarak yağda çözünür olduğundan, oluştuğu yerden uzakta olan ve Fe^{2+} içeren hücresel membranlarda hasar oluşturabilir.

2.6.2.3. Hidroksil Radikalleri (OH)

Son derece reaktif radikallerdir. Yarılanma ömrü 9-10 saniye olup oldukça kısadır ve ROS'ların en güçlüsüdürler (42). Hidroksil radikali, geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Oluştugu yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur (43).

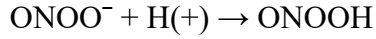
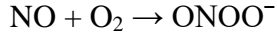
2.6.2.4. Hipokloröz Asit

Enzimatik olarak, nötrofiller tarafından üretilir ve güçlü bir oksidandır. Fagositik hücrelerce bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynar. Aktive olan nötrofiller, makrofajlar ve eozinofiller süperoksit üretirler. Özellikle nötrofiller; içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığı ile süperoksitin dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan hipokloröz asit (HOCl)' e dönüştürür (44).

2.6.2.5. Nitrik Oksit

Nitrik oksit, yüksek yapılı canlılarda çok önemli biyolojik fonksiyonları yerine getirmek üzere üretilen nitrojen merkezli bir radikaldir. Paylaşılmamış elektron aslında nitrojen atomuna ait ise de, bu elektronun hem nitrojen hem de oksijen atomu üzerinde delokalize olması nedeni ile tam radikal özelliği taşımaz. Bunun sonucu; diğer radikallere göre reaktivitesi baskılandığında oldukça uzun ömürlüdür (45).

Bu lipofilik serbest radikal, damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz enzimi aracılığı ile L-arjininden sentezlenir. Kolayca düz kasa geçerek guanilat siklaz enziminin hem demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. NO aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratarak protein ve reseptör fonksiyonlarını da değiştirir. NO, oluşmuş olan ROS'ları ile reaksiyon vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit (ONOOH) oluşturmakta ve bunun da ileri dekompozisyonu ile OH radikali oluşumuna yol açmaktadır (42).



2.6.3. Eksojen Radikaller

Çevresel kimyasal ajanlara maruz kalma, hücrelerde radikal oluşumunu ve reaksiyonlarını arttırarak oksidatif strese yol açmaktadır (46,47). Hava kirliliği (44), kimyasallara maruz kalma (48), organik yanık madde alımı (yanmış gıdalar, sigara dumanı gibi) (49) ve iyonize edici radyasyon başlıca eksojen radikal kaynaklarıdır (47). Örneğin; herbisitler, paraquat ve diquatın uygulandığı hayvanlarda, malondialdehit (MDA), etan, pentan gibi peroksidasyon ürünlerinin artması, bu maddelerin redoks devrine girerek süperoksit oluşturduğu ve lipit peroksidasyonunda rol aldığını göstermektedir (50).

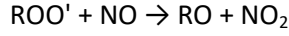
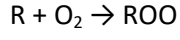
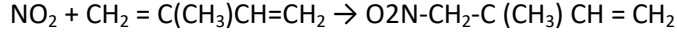
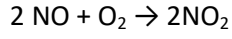
2.6.3.1. Nitrojen Dioksit

NO_2 bir yandan çift bağlara eklenirken diğer yandan otooksidasyonu başlatan, labil hidrojen atomlarını ayırıştırıcı reaktif bir moleküldür (51). Oksijen redüksiyonunun NO_2 'ye maruz kalması durumunda araşidonik asit metabolizması NO_2 'nin konsantrasyonuna bağlı olarak değişir. Bu nedenle mikro düzeyde NO_2 , bu metabolizmayı büyük oranda artırır (52). Robison ve ark (53), 15 ppm NO_2 'ye maruz bırakılan tavşanlarda virüslere direnç ve fagositoz kabiliyetinde azalmanın olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmanın kronik evresinde, rat alveoler makrofajlarındaki araşidonik asit metabolizmasının bir erken geçiş ile baskılandığı gözlenmiştir.

2.6.3.2. Organik Yanık Maddeler ve Sigara dumanı

Kimyasal ve organik maddelerin yanması ile açığa çıkan maddeler, radikallerin önemli kaynakları ya da taşıyıcılarıdır (49) ve en sık maruz kalınan yanık madde ürünü sigara dumanıdır. Katran ve gaz olmak üzere iki fazda tanımlanan sigara dumanı, akciğerlere alınan yanmış organik materyallerin en önemlisidir. Katran fazı; 0.1 mm por genişliğinde olan Cambridge filtresinde tutulan kısım, gaz fazıysa; yanmış tütünün filtreyi geçebilen bileşiklerinin karışımıdır (54) ve gaz fazının in vitro doymamış yağ asidi otooksidasyonunu başlattığı kesinleşmiştir (55). Pryor (54), bu fazdaki NO_2 'nin dumandaki olefinlerle radikaller oluşturmak üzere reaksiyona girdiğini, bu

reaksiyonlarda; önemli bir antioksidan olan α -tokoferolün otooksidasyonu az da olsa inhibe ettiğini, β -karotenin ise etkili olmadığını ileri sürmektedir.



Bir nitrik oksit ürünü olan NO_2 , hemoglobinin hem demiri ile kuvvetli bir ilişki kurar. Bu nedenle NO 'ya maruz bırakılan ratlarda, artan NO -hemoglobin bileşikleri ve artan methemoglobin, eritrositleri oksidasyona predispoze hale getirirken, diğer yandan süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitriti oluşturur (56). Sigara dumanı gaz fazı, okside edici bir karışım olmasına karşın, bu fazdan izole edilen katran, indirgeyici (antioksidan) karakterdedir (57,49). Solunum ve dolaşıma etkileri açısından sigara dumanı ile gelişen patolojiler, kirli havadan NO_2 salınması ile oluşan vakalara benzetilebilir. Ancak araştırmacıların çoğuna göre gelişen yıkım sigara dumanı kökenli serbest radikallerden kaynaklanmaktadır (54,57,47).

2.6.3.3. Ozon

Ozon kuvvetli bir oksidan olmasına karşın radikal değildir. Düşük metillinolat filmleri ve ozon emulsiyonları lipid peroksidasyonunu başlatır (58). Düşük α - tokoferol düzeyine sahip ratların kronik ozona maruz bırakılmaları, hücrel yıkımda artışa yol açmış, askorbik asit ve α -tokoferol ilavesi bu etkiyi önemli oranda azaltmıştır (56). Yine ozon-olefin reaksiyonu ara ürünü “Criegee zwitterion” bir hidroperoksit ve aldehite ayırır. Hidroperoksit ise, peroksidasyon başlatan güçlü bir oksidandır (59).

2.6.3.4. Etil Alkol

Mekanizması net olarak açıklanmamış olsa da etanolün karaciğer dejenerasyonuna yol açtığı bilinmektedir (46). Bazı yazarlar oksidatif stres ve radikallerin olaya karışmasında, baskılanmış hepatik glutatyon ve metabolik enzim düzeylerinin karaciğer ve diğer dokularda oluşturduğu demir artışını etkili görmektedir (60,61).

2.6.3.5. Halojenli Hidrokarbonlar

Halojenli hidrokarbon bileşiklerin in vivo toksisitesi en fazla olanı, karbontetraklorür (CCl₄) dır. Karbontetraklorit metabolizması; kloroform ve stokrom P-450 gibi metabolizan enzimlerin etkisi ile CO₂ oluşturur (62). Karbontetraklorüre maruz bırakılmadan önce α - tokoferol ile muamele edilen ratların oksidatif stres markerlarında azalma görülmüş fakat karaciğer hasarı önlenememiş, ancak α - tokoferol grubunun yaşam süresi diğerlerine oranla daha uzun olarak belirlenmiştir. CCl₄ ve etanol radikal oluşturmaz, ancak sitokrom P-450 ile reaksiyon sonucu radikal salınımına neden olurlar (63).

2.6.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Yol Açtığı Hücresel Hasarlar

Vücutta antioksidan savunma mekanizması ile serbest radikaller arasında bir denge bulunmaktadır. Bu denge oksidanları etkileyecek şekilde bozulursa serbest radikallerin karbonhidrat, lipid, DNA ve protein gibi biyomoleküllerle etkileşimi sonucu hücrede hem yapısal hem de metabolik değişikliklere neden olur (64-66).

2.6.4.1. Membran Lipidlerine Etkileri

Lipidler serbest oksijen radikallerine karşı en hassas olan vücut bileşenleridir. Doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile etkileşmesi sonucunda doymamış yağ asitlerinin yapısında bulunan metilen grubundan bir hidrojen atomu uzaklaştırılır böylece, lipid peroksidasyonu başlamış olur. Biyolojik sistemlerde bu radikalın hidroksil radikali ile süperoksit anyon radikali olduğu kabul edilmiştir. Süperoksit anyon radikali, hidroksil radikaline dönüşmektedir. Benzer şekilde, hidrojen peroksidin de hidroksil radikaline dönüştüğü bilinmektedir. Buna bağlı olarak lipid peroksidasyonunu, başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır (67).

Lipid hiperoksidleri yıkımı ile, biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur ki bu maddeler hücre içine yayılarak, hasarın hücrenin diğer bölümlerine de yansımaya neden olurlar. Lipid peroksidasyonun sonunda, MDA (Malondialdehit) oluşur ve oluşan MDA enzim aktivitesi, iyon transportu ve hücre yüzey bileşenlerinin membran niteliğini değiştirir böylece genotoksik, karsinogenik ve mutajenik etkilere yol açabilir (68).

2.6.4.2. Proteinlere Etkileri

Proteinlerin aminoasit içeriğine, serbest radikallerin proteinler üzerine olan etkisi değişmektedir. Protein molekülleri üzerindeki amino grupları veya sülfhidril ile serbest radikaller etkileşir. Etkileşim sonucunda proteinlerin yapısında farklılıklar oluşur. Bu farklılıklar üç farklı şekilde incelenebilir:

- 1- Proteinlerin fragmantasyonu,
- 2- Aminoasitlerin modifikasyonu,
- 3- Proteinlerin çapraz bağlanması ya da agregasyonudur (69).

Proteinin temel yapısındaki değişim, proteolize hassasiyete yol açabileceği gibi antijenitesinde değişmeye de neden olabilir. Radikaller membran proteinleri ile tepkimeye girebilir. Enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin işlevlerinin bozulmasına sebep olurlar. Serbest radikallerin etkisi sonucu albümin ve IgG'ye benzer şekilde çok sayıda disülfid bağı içeren proteinlerin üç boyutlu şekilleri bozulur bundan dolayı, olağan işlevlerini sürdürmezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden büyük oranda olumsuz etkilenirler. Özellikle okside olmuş hemoglobinin O₂ veya H₂O₂ ile reaksiyonu, methemoglobin oluşumuna neden olmaktadır (68).

2.6.4.3. Nükleik Asitlere Etkileri

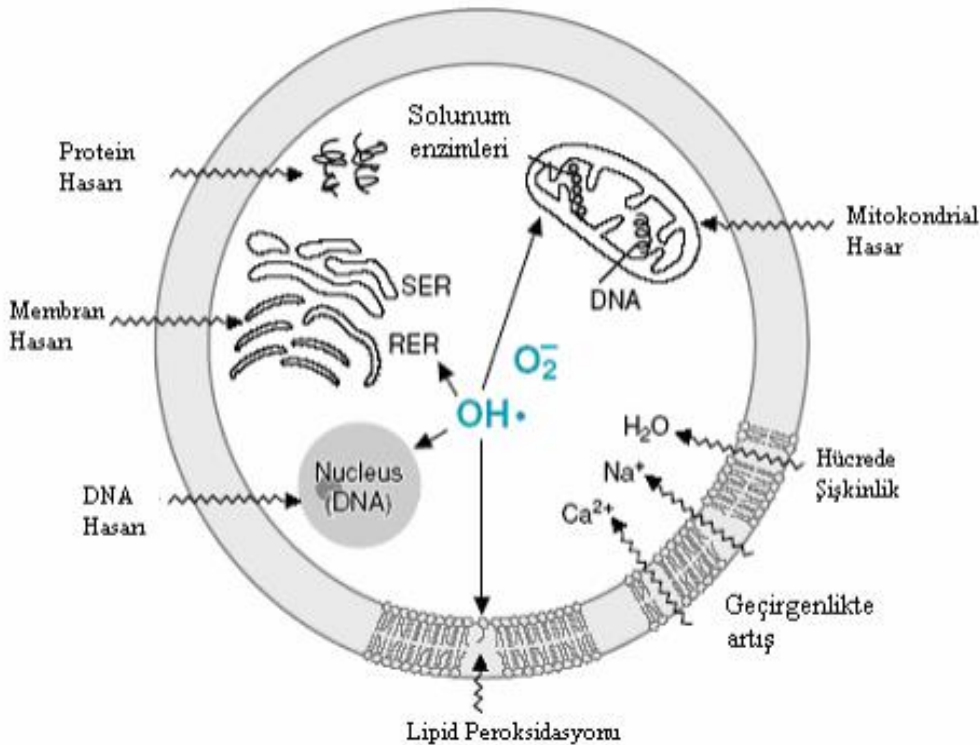
Nükleik asitler, serbest radikallerden kaynaklanan farklılıklara karşı hassastır. Hidroksil radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda, baz delesyonları, baz modifikasyonları ve zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir. Oksijen radikalleri, oksidatif yarılma sonucunda DNA hasarı oluşturabilir. En duyarlı yapıda olan ise; pirimidinlerden olan timindir. DNA çift sarmalı ayrılması ve DNA hatatlarının kopması sonucunda, hücrede mutasyonlar görülebileceği gibi ölüm de gelişebilmektedir. 8-hidroksi-2'- deoksiguanozin (8-OHdG), oksidatif stres sonucu oluşan, DNA hasarında bir belirteçtir. Yenidoğanlarda ve hipoksi gelişen bebeklerde, bu oranın yükseldiği bilinmektedir (70).

2.6.4. 4. Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H_2O_2 , okzoaldehitler ve peroksitler oluşur. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu; katarakt, diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıkların, inflamatuvar eklem hastalıklarının oluşumuna katkıda bulunabilirler (71).

2.6.5. Antioksidan Sistem

Organizma içindeki radikaller geri dönüşümsüz hücre hasarına yol açan, birçok tepkimeye neden olurlar (Şekil 2). Süperoksit ve hidroksil radikalleri; hücresel, mitokondrial, nükleer ve endoplazmik zarlarda lipit peroksidasyonunu başlatırlar. Geçirgenlikteki artış mitokondrial hasara neden olan Ca^{+2} 'un, hücreye akın etmesine neden olur (72). Hücre ve organ sistemlerini reaktif oksijen türlerine karşı koruyabilmek için, organizma karmaşık bir sistem geliştirmiştir. Bu sistem; endojen ve eksojen orjinli, etkileşimli ve birlikte çalışan çeşitli bileşenler içerir (73). Antioksidan sistem; hasar öncesi radikal oluşumunu önler, oksidatif hasarı onarır, hasara uğramış molekülleri temizler ve mutasyonları önler (74).



Şekil 2: Radikallerin yol açtığı hücre hasarı.

Antioksidanların etki mekanizmaları;

- a) Oksijeni ortamdaki uzaklaştırır ya da lokal olarak bulunduğu yerde konsantrasyonunu azaltırlar
- b) Katalitik metal iyonlarını ortamdaki uzaklaştırırlar.
- c) Süperoksit veya hidrojen peroksit gibi anahtar role sahip ROS'u ortamdaki uzaklaştır ya da daha zayıf moleküllere çevirirler.
- d) Serbest radikal hasarına yol açan zincirleme reaksiyonların başlamasını engellerler.
- e) Serbest radikallere bağlı oluşan hasarı onarıcı etkiler gösterirler.

2.6.5.1 Enzim Yapısında Antioksidanlar

Katalaz (CAT)

Katalaz, yapısında 4 adet demir-hem bileşiği içeren bir enzimdir. Hidrojen peroksitin, su ve moleküler oksijene parçalanmasında etkilidir (75). Esas olarak; peroksizomlarda, az miktarda mitokondri ve sitozolde bulunmaktadır (76).

Süperoksit Dismutaz (SOD)

İnsanlarda, iki adet süperoksit dismutaz izoenzimi mevcuttur. Biri bakır ve çinko içermekte ve sitozolde bulunmakta, diğeri mangan içermekte ve mitokondride bulunmaktadır. Süperoksit dismutaz enzimi, substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzimdir. Süperoksit radikalinin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar (77).

Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutatyon peroksidaz esas olarak sitozol ve mitokondride bulunmakta olup peroksizomlar dışında oluşan hidrojen peroksitin giderilmesinde ana araçlardan birisidir. Glutatyon peroksidaz aracılığıyla iki glutatyon molekülünün okside olmasıyla tek bir glutatyon disulfid molekülü (GSSG) oluşurken hidrojen peroksit suya veya lipit hidroperoksit toksik olmayan alkol ve suya indirgenir (78).

Glutasyon-S-Transferaz (GST)

Yabancı maddelerin biyotransformasyonunda önemli rolleri olan glutasyon transferazların bazı izoenzimleri de glutasyon peroksidaz gibi aktivite göstererek, lipid hidroperoksidin indirgenmesinde rol oynamaktadır (78).

2.6.5.2. Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar

β -Karoten (Vitamin A)

β -karoten, A vitamininin öncülüdür. Yağda çözünen özelliktedir. Singlet oksijeni inaktive edebilmekte, peroksil radikalleriyle direkt olarak reaksiyona girebilmekte ya da lipid peroksidasyonunu zincir kırıcı etki ile sonlandırabilmekte, böylece antioksidan etki göstermektedir (79,80).

Askorbik Asit (Vitamin C)

C vitamini (askorbik asit), suda çözünen bir vitamindir. Organizmada askorbik asit dehidroaskorbik asite okside olmaktadır (81). Bu oksidasyon esnasında açığa çıkan tek elektronlar, serbest radikallere bağlanmakta ve böylece antioksidan etki oluşmaktadır. Ayrıca C vitamini kan ile zarlarda ve lipoproteinlerde bulunan yağda çözünen E vitamininin bulunduğu bölgelere ulaşmışsa, açığa çıkan bu tek elektronlar E vitamininin tazelenmesine katkıda bulunarak, lipid peroksidasyonunun sonlanmasında da etkili olabilmektedirler (78,81).

α -Tokoferol (Vitamin E)

E vitamini, yağda çözünen bir vitamindir (82). E vitamini, metilasyon kalıbı yönünden birbirinden farklı bir grup tokoferolü kapsar. E vitamini (α -tokoferol) bunlar arasında kuvvetli antioksidan özelliği olan ve diyetle en fazla miktarda bulunan E vitamindir (77,78). E vitamini serbest radikal zincir reaksiyonlarını enzim gereksinimi olmadan sonlandırır. Özellikle, lipid peroksil radikallerine tek elektron vererek lipid peroksidasyonunun sonlanmasında ve membran bütünlüğünün korunmasında etkilidir (82,83). Ancak, bu molekülün kimyası serbest radikal gibi

davranmaktan ziyade, ikinci bir elektronu verme ve tamamen okside olarak tokoferol kinona dönüşme eğilimindedir. Ayrıca E vitamini, askorbik asit veya glutatyon aracılığıyla tekrar eski haline dönerek tazelenabilmektedir (78).

2.6.5.3. Diğer Antioksidanlar

Transferrin ve ferritin demiri bağlayarak, seruloplazmin ve albumin bakırı bağlayarak, bu metallerin Fenton reaksiyonuna katılmaları engellenir (84). Hem metalloproteini, moleküler oksijen varlığında enzim aracısız olarak otookside olabilmekte ve sonuçta süperoksit oluşabilmektedir. Haptoglobulin hem 14 metalloproteinini bağlamakta ve böylece otooksidasyon engellenmektedir (84). Pürinlerin yıkımıyla oluşan ürik asit; kanda, tükürkte ve akciğeri kaplayan sıvılarda bulunabilmekte ve serbest radikal tutucusu olarak işlev görebilmektedir (84). Hem katabolizması ile meydana gelen bilirubin, lipid peroksidasyonuna karşı koruyucudur. Albumine bağlı olarak taşınmaktadır. Albumin, kandaki yağ asitlerini de taşır. Muhtemelen bilirubinün lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkisi, albumine bağlı yağ asitlerine yöneliktir (85).

2.6.6. Dinamik Thiol/Disülfid Dengesi

Thioller, merkaptanlar olarak bilinmektedirler. Thioller bir karbon atomuna bağlı hidrojen atomu ve sülfür atomundan oluşan sülfidril grubu (-SH) içeren organik bileşikler sınıfındadır (86). Thioller (RSH) disülfid bağları ve oksidanlar üzerinden oksidasyon reaksiyonuna uğrayabilirler (87). Disülfid bağı (RSSR) kovalent bir bağıdır. Bu bağı SS-bağı ya da disülfid köprüsü olarak adlandırılır. Oksidatif stres altında, Cys kalıntılarının oksidasyonu; düşük molekül ağırlıklı thioller ve protein thiol grupları ile mix disülfidlerin tersinir oluşumuna yol açabilir. Oluşan disülfid bağları, tekrar thiol gruplarına redükte olabilir. Böylece dinamik thiol/disülfid homeostazisi sağlanır (88). Thiol grupları, antioksidan kaskadın önemli bir üyesidir çünkü enzimatik ve non-enzimatik yol ile ortaya çıkan reaktif oksijen molekülleri ve diğer serbest radikalleri yok eder. Plazma thiol havuzu, biraz cysteine (Cys), cysteinylglycine, glutathione, homocysteine ve γ -glutamylcysteine gibi düşük molekül ağırlıklı thiollerden, başlıca protein thioller ve albumin thiollerinden oluşur (89). Thioller, oksidan molekülleri ile oksidasyon reaksiyonuna uğrayabilirler. Böylece, disülfid bağlarını oluştururlar.

2.6.7. İleri Protein Oksidasyon Ürünleri (AOPP):

Kronik üremik hastaların plazmasında 1996'da, advanced oxidation protein products (AOPP) olarak adlandırılan, yeni bir oksidatif stres belirteci tespit edildi (90) ve çalışma şekli klinik kimya analizlerine programlandı. AOPP'nin mononükleer fagositleri aktive ederek, nötrofil ve monositler arasında sitokin benzeri medyatör gibi davrandığı da öne sürülmektedir (90).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 1 Eylül 2016 ile 30 Nisan 2017 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde komplike üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan, 18 yaşından büyük 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Tablo 3'te belirtilen komplike edici faktörlerin bulunduğu hastalar komplike olarak, komplike edici faktörlerin bulunmadığı hastalar ise komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu olarak kabul edildi.

Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, akut-kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, nefrotik düzeyde proteinüri, akut-kronik enfeksiyon, kollojen doku hastalığı, malignitesi olan hastalar; antioksidan ilaç, vitamin takviyesi, lipid düşürücü ilaç kullanımı olan hastalar, sigara ve alkol kullanımı olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya alınmadı. Hastalara herhangi bir uygulama yapılmadığından gönüllü bilgilendirme formu kullanılmadı.

Hastaların değerlendirilmesinde yaş, cinsiyet, izole edilen mikroorganizmanın cinsi, ateş, fizik muayene bulguları ve lökosit sayısı (WBC), C-reaktif protein (CRP) düzeyi, idrar kültürü, tam idrar tahlili (TİT) sonuçları gibi laboratuvar bulguları kullanıldı. Alınan kanlar Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde bulunan santrifüj cihazında 4000 rpm de 5 dk santrifüj işleminden geçirildikten sonra elde edilen serumlar eppendorfa alınıp daha sonra çalışılmak üzere Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya laboratuvarında – 80 °C' de saklandı.

TAS düzeyleri Erel ve ark yöntemine uygun olarak 2,2'-Azinobis (3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonik asit) kullanılarak otomatik ölçüm yöntemiyle yapıldı. Sonuçlar mmol Trolox® q / L olarak ifade edildi. Erel tarafından geliştirilen bir yöntem ile güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesi ölçüldü. Bu yöntemin çalışma prensibine göre, Fe-odianisidin kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH (hidroksil) radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenip, düşük pH'da renksiz odianisidin molekülüyle

reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidil radikallerini oluşturur. Dianisidil radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılıp renk oluşumunu artırır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar, bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdururlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek TAS düzeyleri tespit edilir.

TOS düzeyleri; kullanılan kitlerle örneklerin içerisinde bulunan oksidanların Fe+2'yi Fe+3'e yükseltgenmesi sonrasında ortaya çıkan renk değişikliğinin, oksidan maddelerin miktarının spektrofotometrik yöntemlerle ölçümü temeline dayanan Erel'in TOS yöntemi kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemle göre numunede bulunan oksidanlar, ferroz iyon-odanisidin kompleksini ferik iyonla oksidlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırır. Ferrik iyonlar asidik ortamda 'xylenolorange' ile renkli bir kompleks oluşturur.

Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamı içinde bol miktarda mevcut olan gliserol molekülleri ile geliştirilmiştir. Ferrik iyon, bir asidik ortam içinde ksilenol turuncu renkli bir kompleks yapar. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen bir renk yoğunluğu, numunede bulunan oksidan moleküllerinin toplam miktarı ile ilgilidir. Sonuçlar mol H₂O₂ q/ L olarak ifade edildi. TOS' un TAS' a oranı OSI olarak tanımlanır ve oksidatif stresin bir belirteçidir.

OSI değeri aşağıdaki formula 12 göre hesaplanmıştır.

$$OSI = [(Trolox denklem / L \text{ imol TAS}) (TOS, \text{ imol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq / L}) /].$$

Erel tarafından geliştirilen başka bir yöntem ile de, thiol/disülfid dengesi çalışıldı. Bu yöntemle göre; oksidatif stres, ROS lehine antioksidan moleküller ve reaktif oksijen türleri (ROS) arasındaki dengesizlik sonucunda ortaya çıkar. Fizyolojik seviyenin üstünde artan ROS, radikal bazlı sistein kalıntılarının iki elektron veya redoks modifikasyonu arasındaki oksidasyona neden olur. Bu redoks reaksiyonunda, sistein yan zincirinde bulunan sülfür atomu oksidize olur ve disülfide dönüşür. Dolayısıyla, dinamik thiol/disülfid homeostazı disülfid formuna doğru hareket eder ve oksidatif hasarın ilk aşaması, hücresel seviyeye çıktığında oksidan radikallerine bağlanır. Thiol/disülfid homeostazı, antioksidan savunma, apoptoz ve protein kimyasal yapılarının stabilizasyonu gibi organizmalar için gerekli olan birçok fizyolojik sürecin idamesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Çalışma sonucunda Tiyol disülfid denge ölçümleri; Native Tiyol [-SH], Dinamik Disülfid [-S-S-], Toplam Tiyol [(-SH)+(-S-S-)] düzeylerinin Dinamik “-SH/-S-S-” homeostazisinin değerlendirilmesinde kullanılır. Elde edilen bilgilerle komplike üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarla sağlıklı bireyler TAS, TOS, tiol disülfid dengesi açısından karşılaştırıldı.

3.1. İstatiksel Analiz

İstatistikler IBM SPSS 23 programı ile yapıldı. Normallik değeri için Shapiro –Wilks testi kullanıldı. Normal dağılan veriler için parametrik testler, dağılmayanlar için parametrik olmayan testler kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında Student T test ve Mann Whitney U testi kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart sapma ve median (IQR) şeklinde ifade edildi.

4. BULGULAR

Tablo-6: Hasta Ve Kontrol Grubunun Fiziksel Özellikleri

	HASTA	KONTROL	P DEĞERİ
YAŞ	47,10±17,68	47,50±13,27	0,92
BMİ	24,32±2,04	24,92±2,95	0,51
CİNS (E/K)	20/10	20/10	1

Çalışma grupları yaş, cinsiyet, BMİ ortalaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Tablo-7: Grup Bazında Belirtilen Değişkenlerin Karşılaştırılması (I)

	HASTA	KONTROL	P DEĞERİ
TAS	0,95±0,27	1,46±0,25	<0,001
NATIVE THİOL	327,38±64,38	419,92±83,87	<0,001
TOTAL THİOL	365,33±65,03	450,71±84,92	<0,001
BMİ	24,32±2,04	24,92±2,95	0,51
AOPP	82,11±26,37	38,97±14,55	<0,001
GSH	3,31±1,05	6,22±1,45	<0,001

TAS düzeyi ortalaması hasta grubunda $0,95\pm0,27$ kontrol grubunda $1,46\pm0,25$ saptandı. Kontrol grubunda TAS düzeyi ortalaması hasta grubundan yüksek olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunda TAS düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Native thiol düzeyi ortalaması hasta grubunda $327,38\pm64,38$ kontrol grubunda $419,92\pm83,87$ saptandı. Kontrol grubunda native thiol düzeyi ortalaması hasta grubuna göre yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında native thiol düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Total thiol düzeyi ortalaması hasta grubunda $365,33\pm65,03$ kontrol grubunda $450,71\pm84,92$ saptandı. Kontrol grubunda total thiol düzeyi ortalaması hasta grubuna göre yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında total thiol düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

AOPP düzeyi ortalaması hasta grubunda $82,11\pm26,37$ kontrol grubunda $38,97\pm14,55$ saptandı. Hasta grubunda AOPP düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında AOPP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

GSH düzeyi ortalaması hasta grubunda $3,31\pm1,05$ kontrol grubunda $6,22\pm1,45$ saptandı. Kontrol grubunda GSH düzeyi ortalaması hasta grubuna göre yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında GSH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

TAS, native thiol, total thiol, AOPP ve GSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0,05$). Kontrol grubunda TAS, native thiol, total thiol ve GSH değerleri daha yüksek saptandı. AOPP değeri hasta grubunda daha yüksek saptandı.

Tablo-8: Grup Bazında Belirtilen Değişkenlerin Karşılaştırılması (II)

	HASTA	KONTROL	P DEĞERİ
YAŞ	26,25	15,25	0,92
TOS	3,45	2,94	0,044
OSİ	0,71	0,26	<0,001
DİSÜLFİT	9,89	11,38	0,24
DİSÜLFİT/NATIVE THİOL	3,54	2,45	<0,001
DİSÜLFİT/TOTAL THİOL	2,86	2,12	0,001
NATIVE THİOL/TOTAL THİOL	5,70	4,47	<0,001

TOS düzeyi ortalaması hasta grubunda 3,45 kontrol grubunda 2,94 saptandı. Hasta grubunda TOS düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında TOS düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

OSİ ortalaması hasta grubunda 0,71 kontrol grubunda 0,26 saptandı. Hasta grubunda OSİ ortalaması kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında OSİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Hasta grubunda kontrol grubuna göre TOS değeri yüksek saptanırken TAS değeri düşük saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre Total Oksidan Seviyenin artması ve Total Antioksidan Seviyenin azalmasına bağlı olarak Oksidatif Stres İndeksinde (OSİ) artma görülmektedir.

Hasta grubunda oksidanlar artarken antioksidan cevap yetersiz kalmakta ve oksidatif stres gelişmektedir. Disülfid ortalaması hasta grubunda 9,89 kontrol grubunda 11,38 saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında disülfid değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Disülfit/native thiol ortalaması hasta grubunda 3,54 kontrol grubunda 2,45 saptandı. Hasta grubunda disülfit/native thiol ortalaması kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında disülfit/native thiol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Disülfit/total thiol ortalaması hasta grubunda 2,86 kontrol grubunda 2,12 saptandı. Hasta grubunda disülfit/total thiol ortalaması kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında disülfit/total thiol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Native thiol/total thiol ortalaması hasta grubunda 5,70 kontrol grubunda 4,47 saptandı. Hasta grubunda native thiol/total thiol ortalaması kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında native thiol/total thiol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

TOS, OSİ, disülfit/native thiol ve native thiol / total thiol parametrelerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Belirtilen parametreler hasta grubunda daha yüksek saptandı. Disülfit değeri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Günümüzde üriner sistem enfeksiyonları tüm yaş gruplarında, gerek hastane ortamında gerekse hastane dışında en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır.

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) akut basit sistit, akut pyelonefrit, komplike üriner sistem enfeksiyonları, asemptomatik bakteriüri ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarını kapsar. Komplike ÜSE artmış ciddi komplikasyonlar ve tedavi başarısızlıkları ile ilgili olarak tanımlanabilir. ÜSE yetişkinlerde bakteriyel enfeksiyonların en sık görülen sebebi olup, her iki cins ve tüm yaş gruplarında görülebilmektedir.

Sağlıklı bir organizmada toplam oksidan ve antioksidan düzeyleri bir denge halindedir. Organizmada normal fizyolojik olaylar sırasında gelişen ya da çevresel zararlı ajanlara maruz kalınmasıyla ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri belirli düzeyi aşarsa veya antioksidanlar yetersiz kalırsa denge oksidanlar lehine bozulursa oksidatif stres ortaya çıkar (91). Çeşitli yayınlarda birçok patofizyolojik olayın altında artmış serbest oksijen radikallerinin üretiminin olduğu kabul edilmektedir. Artmış serbest oksijen radikalleri oksidatif stres oluşturmakta ve buna bağlı olarak hücrel proliferasyonda çeşitli seviyelerde hasarlar meydana gelmektedir (92-94).

Oksidatif stres komplike üriner sistem enfeksiyonlarının patogenezinde de rol alıyor olabilir. Dinamik tiol disülfid dengesinin antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzim aktivitesi, transkripsiyon faktörleri ve hücrel sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde kritik rolleri vardır. Ayrıca dinamik tiol disülfid dengesine bakılarak gün geçtikçe birçok hastalığa tanı koymak için araştırmalara devam edilmektedir. Anormal tiol disülfid dengesi diyabet, kalp-damar hastalıkları, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AİDS), Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi (FRDA), multipl skleroz (MS), amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ve karaciğer bozukluğu dahil olmak üzere pek çok hastalığın patogenezinde rol oynadığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle dinamik tiol disülfid dengesinin belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir.

Yaptığımız çalışmada TOS, OSI, disülfid/native tiol ve native tiol/total tiol parametreleri hasta grubunda daha yüksek saptandı. Belirtilen parametreler açısından hasta ve

kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Disülfid değeri açısından ise her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

Bu çalışmada, komplike üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda oksidatif stres parametreleri ve tiol disülfid dengesi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışma sonucunda; hastaların oksidan parametreleri olan TOS düzeylerinde artış, buna karşın hastaların antioksidan parametreleri olan TAS düzeyleri ise düşük bulunmuştur. Hasta grubunda kontrol grubuna göre total oksidan seviyenin artması ve total antioksidan seviyenin azalmasına bağlı olarak oksidatif stres indeksinde (OSI) artma görülmektedir. Komplike üriner sistem enfeksiyonunun organizmada oksidatif stres oluşturan bir durum olduğu düşünülebilir.

Komplike üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda tiol/disülfid dengesinin kontrol grubuna kıyasla zayıflamış olduğu ve dengenin disülfid formasyonuna doğru kaydığı saptandı. Komplike üriner sistem enfeksiyonlarının patogeneğinde oksidatif stresin etkilerinin olduğunu göstermektedir.

SOR; eozinofil, nötrofil, lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerden salındığı zaman inflamasyon bölgesindeki doku hasarında da rol oynar (95). Oksidatif stres seviyesi süperoksit anyonlarını indirgeyen süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimatik antioksidanları da içeren endojen antioksidan sistemler tarafından düzenlenir. Katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) her ikisi de hidrojen peroksiti (H_2O_2) detoksifiye eder. Glutatyon (GSH) redoks sistem, bilirübin, serüloplazmin, transferrin ve albümin gibi non-enzimatik antioksidanlar ile A (beta-karoten), C (askorbik asit), E (alfa-tokoferol) gibi vitaminler ROS aracılı serbest radikalleri inaktive ederek hücrel hasara karşı koruyacak olan eksojen antioksidanlardır (96,97). Dinamik tiyol/disülfid homeostasisini saptamak için kullandığımız bu yeni analiz yöntemi ile; tiyole tekrar redüklenebilen disülfid bağlarını saptadık. Bu durumda, geri dönebilen oksidasyonu düzeltmek için diyetle ya da ilaçla sistein (N-asetilsistein, metyonin..) takviyesi göz önünde bulundurulabilir.

Total oksidan/antioksidan seviye ölçümü, oksidanların/antioksidanların tek tek ölçülmesinden daha önemli bilgiler verebilmektedir. Bu nedenle serum oksidan/antioksidan seviyesinin belirlenmesinde bireysel oksidanlardan/antioksidanlardan ziyade bunların total değerlerini veren TOS/TAS ölçümü yaygınlaşmıştır. Çalışmamızda, Erel tarafından son yıllarda geliştirilen pratik ve güvenilir yöntemler olduğu gösterilmiş olan total oksidan/ antioksidan seviye ölçüm yöntemlerini kullandık (98).

6. SONUÇ

Çalışmamızda kullandığımız bu yeni analiz yöntemi ile komplike üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda oksidatif stres indeksi ve dinamik tiyol/disülfid dengesini araştırdık. Sonuçta bu hastalarda tiyol disülfid düzeyinin ve oksidatif stres indeksinin yükseldiğini tespit ettik. Bu durum, vücutta oksidanları artırıp antioksidanları harcayarak azaltmaktadır. Artan oksidatif stres ve azalan antioksidan seviye komplike üriner sistem enfeksiyonunun patogeneğinde ve progresyonunda rol alıyor olabilir.

Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma olup, yapılacak detaylı ileri çalışmalarla teyit edilmesinin bilimsel literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005; 875-905.
2. Mamıkoğlu L, İnan D. İdrar yolu enfeksiyonları. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde Üçüncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008; 1487-99.
3. Karsen H, Binici İ, Sünnetçiođlu M, Baran Al, Ceylan MR, Selek S, Çelik H, Association of paraoxonase activity and atherosclerosis in patients with chronic hepatitis B. Afr Health Sci. 2012 Jun;12(2):114-8.
4. Karsen H1, Sunnetcioglu M, Ceylan RM, Bayraktar M, Taskin A, Aksoy N, Erten R Evaluation of oxidative status in patients with Fasciola hepatica infection Afr Health Sci. 2011 Aug;11 Suppl 1:14-8.
5. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem 2004; 37: 112-9.
6. Erel O. A new automated coloremtric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem 2005; 38: 1103-11.
7. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status Clinical Biochemistry 38 (2005) 1103–1111
8. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C et al. Prevalence of antimicrobial resistance among urinary tract pathogens isolated from female outpatients across the US in 1999. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 121-7.
9. Stamm WE. Stapleton AE. Approach to the patient with urinary tract infection. In: Gorbach SL, Bartlet JG, Blaclow NR (eds). Infectious Diseases. 3rd ed. Philadelphia: W.B; Saunders Company, 2004:861-72.
10. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens. Am J Med 2002; 113(Suppl 1A):I4-9.
11. Sobel JD, Kuffman CA, Mc Kinsey D, et al. Candiduria: A randomized, double-blind study of treatment with flukanazole and plasebo. The National Institute of allergy and Infectious Diseases(NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 2000; 30: 19-24.
12. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R(eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Volume 1. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 883-4.

13. Altuntaş Aydın Ö. Alan MS, Aydoğan F ve ark. Toplum kökenli üriner enfeksiyonlarda etkenler ve ilk seçenек olarak önerilen antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Dergisi* 2002; 16: 107-8.
14. Shortliffe LMD. McCue JD. Urinary tract infection at the age extremes: Pediatrics and geriatrics. *Am J Med* 2002; 113(Suppl 1A): 55-66.
15. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity and economic costs. *Am J Med* 2002; 113(Suppl 1A):5-13.
16. Hooton TM. Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 551-81.
17. Schmaldienst S. Dittrich E. Horl WH. Urinary tract infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 125-30.
18. Hooton TM. Scholes D. Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468-74.
19. Neal DE Jr. Host defense mechanisms in urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 677-86.
20. Nicolle LE. Urinary tract infections in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 167-75.
21. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R(eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Volume 1. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 879-80.
22. Rubin RH. Shapiro ED. Andriole VT. Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992; 15(Suppl 1): 216-27.
23. Özsüt H. İdrar yolu enfeksiyonları Willke Topçu A. Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 1059-70.
24. Warren JW. Abrutyn E, Hebel JR. et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745-58.
25. Akata F. Üriner sistem enfeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanımı. *Klimik Derg* 2001; 14: 114-23.
26. Stamm WE. Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329: 1328-34.
27. Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Stamm WE, Moram GJ. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole and fluoroquinolone-resistant

- Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. Clin Infect Dis 2008; 47: 1150-8.
28. Nicole LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005; 40: 643–54.
29. Word RJ, Peters TJ. Free radicals. Kaplan LA, Pesce AJ editors. Clinical chemistry. 3th Ed. Mosby Year Book, Inc. 1996; 765-77.
30. Abuja P.M, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. Clinica Chimica Acta. 2001; 306:1-17
31. Yeum K-J, Russell M.R, Krinsky I.N, Adlini G. Biomarkers of antioxidant capacity in hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2004; 430: 97-103.
32. Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayiroğlu F. Serbest Radikal Türlerin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Antioksidan Savunma, Y.Y.Ü Sağlık Bil Derg 1995;2(1); 137-42.
33. Byung PY. Cellular Defenses Against Damage from Reactive Species. Physiological Review., 1994; 74(1): 139-72.
34. Young I. S, Woodside J.V. Antioxidants in health and disease, J Clin Pathol, 2001; 54:176-86
35. Clarkson P.M, Thompson H.S. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health. Am. J. Clin. Nutr, 2000;72:637-46
36. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2002;33:110-118.
37. Navarro A, Boveris A. Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004;287:1244- 1249.
38. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. Curr Med Chem 2005;12:1161-1208.
39. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991;43:109-142.
40. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. Toxicology 2011;283:65-87.

41. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:360438.
42. Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev* 2011;111:5944- 5972.
43. Southorn, P. A, Powis, G. Free Radicals In Medicine. I. Chemical Nature And Biologic Reactions. *Mayo Clin Proc.* 1998: 63(4):381-9.
44. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen Toksikitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002: 33: 110-8.
45. Aslan, R., Şekeroğlu, M.R., Bayiroğlu, F. And Gültekin, F. (1997) Blood Lipoperoxidation And Antioxidant Enzymes In Healthy Individuals: Relation To Age, Sex, Exercise, Air Pollution And Life Habits. *J. Environ. Sci. Health.*32(8):2101-2109.
46. Thomas, M.J. (1995) The Role Of Free Radicals And Antioxidants: How Do We Know That They Are Working? *Critical Rev. Food. Sci. And Nutrit.* 35(1-2): 21-39.
47. Aslan, S.O., Şekeroğlu, M.R, Aslan, R. Ve Bayiroğlu F. (1996) Pentoklorofenolün Tavşanlarda Bazı Antioksidan Enzimler Ile Laktik Asit Dehidrogenaz Ve Kreatin Kinaz Düzeylerine Etkisi. *Yyü Vet Fak Derg.* 7(1-2): 99-101.
48. Şekeroğlu, M.R., Aslan, R, Tarakçıoğlu, M., Algün, E. Ve Kara, M (1997) Sigara Kullananlarda Lipid Peroksidasyonu Ve Antioksidan Aktİvİte. *T. Tüber. Toraks. Der. Derg. (Baskıda)*
49. Chow, K.C. (1982) Dietary Vitamin E And Cellular Susceptibility To Cigarette Smoking. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 393: 426-31.
50. Acton, J.D. And Myrvik, Q.N. (1972) Nitrogen Dioxide Effects On Alveolar Macrophage. *Arch. Environ. Health.* 24: 482-486.
51. Robison, T.V., Murphy, J.K., Beyer. LL., Ricthers, A. And Forman, H.J. (1993) Depression Of Stimulated Arachidonate Metabolism And Superoxide Production In Rat Alveolar Macrophage Following In Vivo Exposure To 0.5 Ppm No, Stimulated By A23187. *J. Toxicol.*
52. Robison, T.V. And Forman, H.J. (1993) Dual Effect Of Nitrogen Dioxide On Rat Alveolar Macrophage Arachidonate Metabolism. *Science*, 214: 21-26.
53. Church, D.F. And Pryor, W.A. (1985) Free Radical Chemistry Of Cigarette Smoke And Its Toxicological Implicants. *Environ. Health Perspect.* 64: 111-118.

54. Bluhm, A.L., Weinstein, J. And Sousa, J. (1971) Free Radicals In Tabacco Smoke. Nature London. 229: 500-506.
55. Niki, E., Minamiwasa, S., Oikawa, M. And Komuro, E. (1992) Membrane Damage From Lipid Peroxidation Induced By Free Radicals And Cigarette Smoke. Ann. N.Y. Acad. Sci. 686: 29-34.
56. Maeda, N., Imaizumi, K. And Kon, K. (1987) Kinetic Study On Functional Impairment Of Nitric Oxide Exposed Rat Erythrocytes. Environ. Health. Perspect. 73: 171-175.
57. Roehm, J. N., Hadley, J.G. And Menzel D.B. (1971) Oxidation Of Unsaturated Fatty Acids By Ozone And No₂. Arch. Environ. Health. 23: 142-147.
58. Priyor, W.A. And Church, D.F. (1991) The Reaction Of Ozone With Unsaturated Fatty Acids, Aldehydes And Hydrogen Peroxide As Mediators Of Ozone Toxicity. Oxidative Damage And Repair. Edited By Davies, K.J.A. Pergamon Press, New York.
59. Shaw, S., Rubin, K.P. And Lieber, C.S. (1983) Depressed Hepatic Glutathione And Increased Diene Conjugates In Alcohol Liver Disease. Dig. Dis. Sci. 28:585-591.
60. Videla, L.A., Iturriaga, H., Pino, M. And Bonout, D. (1982) Content Of Hepatic Reduced Glutathione In Chronic Alcohol Patients, Influence Of The Length Of Abstinence And Liver Necrosis. Clin. Sci. 66: 283.
61. Buttler, T. (1961) Reduction Of Carbon Tetrachloride In Vivo And Reduction Of In Vitro Tissue And Tissue Constituents. J. Pharmacol. Exp. Ther. 134:311-318.
62. Uehleke, H. And Werner, T.H. (1975) A Comparative Study On The Irreversible Binding Of Labeled Halothane Trichlorofluoromethane. Arch.Toxicol. 34: 289-294.
63. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya; Mimoza yayınları, 1995; 4-42.
64. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical bio chemistry, Br.Med. Bull.1993; 481-493.
65. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as bio markers of tissue damage. Clin Chem. 1995; 41: 28-1819.
66. Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidant and immun response. J. Free radicals, Aging and Degenerative Diseases. 1986; 427-456.
67. Mc Cord JM: Human disease, free radicals and the oxidant / antioxidant balance. Clin Biochem 1993; 26: 7-351.
68. Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids and The Oxidative Stress Study Group: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. J Respir Crit Care Med.; 1997; 156: 7-341.
69. Asad SF, Singh S, Ahmad A. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its

- metabolic precursor biliverdin: a structure - activity study. *Chem Bio Interact*; 2001; 137: 59-74.
- 70.** Steenken S. Purine bases, nucleosides, and nucleotides: aqueous solution redox chemistry and transformation reactions of their radical cations and e- and OH adducts. *J. Chem. Rev.*; 1989; 89(24): 503–520.
- 71.** Word RJ, Peters TJ. Free radicals. Kaplan LA, Pesce AJ editors. *Clinical chemistry*. 3th Ed. Mosby Year Book, Inc. 1996; 765-777.
- 72.** Percival M. Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights*. 1998; 98(10): 1-4.
- 73.** Sorg O. Oxidative stress: a theoretical model or biological reality?. *C.R.Biologies*, 2004;327:649- 662.
- 74.** Fridovich I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *J Exp Biol*. 1998; 201(Pt 8):1203-1209.
- 75.** Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39(1): 44- 84.
- 76.** Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001; 54(3): 176-186.
- 77.** Smith C, Marks AD, Lieberman M. İnal ME; Atik U, Aksoy N, Haşimi A (çeviri editörleri). Oksijen toksisitesi ve serbest radikal örsentisi. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım Kitabında. İkinci baskı. Bölüm 24. Güneş Tıp Kitabevleri. 2007: 439-457.
- 78.** Burton GW. Antioxidant action of carotenoids. *J Nutr*. 1989; 119(1): 109-111.
- 79.** Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr*. 1991; 53(1 Suppl): 194S-200S.
- 80.** Halliwell B. Vitamin C and genomic stability. *Mutat Res*. 2001; 475(1-2): 29-35.
- 81.** Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med*. 1989; 82(12): 747-752.
- 82.** Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993 Jul; 49(3): 481-493.
- 83.** Sözmén EY. Yaşlanma biyokimyası. İnsan Biyokimyası Kitabında. Onat T, Emerk K, Sözmén EY (editörler). Palme Yayıncılık. 2002: 665-674.
- 84.** Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1997; 3-4: 92-95.
- 85.** Eren Y, Dirik E, Neşelioğlu S, Erel Ö. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(4):643–9.

- 86.** Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014; 47: 326–32.
- 87.** Liebler CD. *Antioxidant Reactions of Carotenoids*. New York Academy of Sciences, 1994; 20-30.
- 88.** Kundi H, Erel Ö, Balun A, Çiçekçioğlu H, Cetin M, Kiziltunç E, et al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scand Cardiovasc J* 2015; 49: 95–100.
- 89.** Witko-Sarsat V., Friendlander M., Capeillere-Blandin C., et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1304-1313.
- 90.** Aksoy N, *nutrition res.* 2012
- 91.** Birn boim HC. DNA strand breakage in human leukocytes exposed to a tumo promotor phorbol myristate acetate. *J. Mutat. Res.* 1982; 215: 1247–9.
- 92.** Rikans LE, Hornbrook LR. Lipid peroxidation, antioxidant and aging. *J. Biochim Biophys Acta* 1997; 1362 (1): 27-116.
- 93.** Fenn WO, Gerschman R, Gilbert DC. Mutagenic effects of high oxygen tension on *E. coli*. *Proc Notl Acad Sc* 1957; 43: 32-1027.
- 94.** Picado C, Deulofen R, Lleonart R, et al. Dietary micronutrient- sand their relationship with bronchial asthma severity. *Allergy* 2001; 56: 9-43.
- 95.** Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Rad Biol Med.* 1990; 9: 43-235.
- 96.** Vural H, Aksoy N, Ceylan E, et al. Leuko cyte oxidant and antioxidant status in asthmatic patients. *Arch Med Res* 2005; 36: 6-502.
- 97.** Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Aksoy S. Effects of melatonin on oxidative-antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct* 2003; 21:5-121.



