



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMU OLAN KADIN
HASTALARDA MESANE MİKROBİYOTASININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Esra KAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat ARAL

KAHRAMANMARAŞ-2022



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMU OLAN KADIN
HASTALARDA MESANE MİKROBİYOTASININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Esra KAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat ARAL

Bu araştırma, 2021/2-24 D kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

KAHRAMANMARAŞ-2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime başladığım günden beri bana her zaman destek olan, bilgisi ve tecrübesiyle hiçbir yardımı esirgmeden eğitim hayatıma sonsuz katkıları olan, bir baba sevgisi ve merhametiyle hayatıma destek olan, sevincimi ve derdimi paylaşabildiğim, çok sevdiğim, çok saygı duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Murat ARAL'a;

Asistanlık dönemim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Kahramanmaraş Sütçü İmam Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Kezban Tülay YALÇINKAYA'ya, Doç. Dr. Özlem KIRIŞÇI'ye, Dr. Öğr. Üyesi Dr. Filiz ORAK'a ;

Asistanlığım boyunca çalışmaktan mutluluk duyduğum, sevincimi üzüntümü paylaşabildiğim hem asistanlık hayatım boyunca hem de tez çalışmamda desteklerini eksik etmeyen kıymetli asistan arkadaşlarıma ve mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına;

Yaşamım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, her şartta yanımda olan, sevgisini ve desteğini tüm kalbimle hissettiğim sevgimi tarif edemeyeceğim canım babama, canım anneme;

Bana kimi zaman kız kardeş kimi zaman abla olan, derdimi paylaşan, canımın içi kardeşim Asuş'a,

Beni çok mutlu eden, özel hissettiren, kalbi tertemiz canımın içi kardeşim Ahmet Emre'ye,

İkinci ailem olup desteklerini esirgemeyen, beni kızları kabul eden canım kayınvalideme ve kayınpederime,

Sevgisiyle hayatımı güzelleştiren, hayatımı, sevincimi, üzüntümü, paylaştığım, beraber olgunlaştığım canım eşim Sabih'e;

Bana tarifsiz mutluluklar yaşatan, hayatın çok daha güzel olabileceğini gösteren, her yeni günde yaşama sevinci veren, hayatıma anlam katan, beni büyüten, beni yatıştıran, sakinleştiren, beni çok daha iyi bir insan yapan, 6 yıla 60 yıllık ömür sığdıran canımın içi, biricik yavrularım Ömer Asaf'a, Ahmet Selim'e, Ali Kerem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra KAYA

AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMU OLAN KADIN HASTALARDA MESANE MİKROBİYOTASININ ARAŞTIRILMASI

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Esra KAYA

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Mayıs, 2022

ÖZET

Uzun yıllar boyunca standart idrar kültürü yönteminin yetersiz olması nedeni ile idrarın steril olduğu kabul edilmiştir. Kültürden bağımsız 16S rRNA sekanslama yöntemleri ile anaerop ve zor üreyen bakterilerin üremesini kolaylaştıran kültür yöntemlerinin geliştirilmesi sayesinde 2010 yılından bu yana aslında mesanenin steril olmadığı anlaşılmıştır. Bununla birlikte idrar yolu enfeksiyonu (İYE) varlığının dışlandığı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan aşırı aktif mesane sendromu (AAM), üriner inkontinans, interstisyel sistit gibi hastalıkları olan hastalarda özellikle mesane mikrobiyotasının araştırılması etyolojiyi belirlemek adına gün geçtikçe daha çok önem kazanmaktadır. Çalışmamızda AAM tanısı alan hastalar ile üriner sistemi ilgilendirmeyen sebeplerle hastanede yatmakta olup rutin uygulamada transüretral kateter takılacak olan AAM tanısı dışlanmış kontrol grubu arasında mesane mikrobiyotasındaki bakteri dağılımı açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma grubu; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi S. U. A. Hastanesi Üroloji kliniği tarafından Kasım-Aralık 2021 tarihleri arasında aktif İYE olmayan, ürolojik ya da pelvik cerrahi geçirmemiş, AAM ayırıcı tanısı yapılmış 18-65 yaş arası kadın hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubu idrar yollarını ilgilendirmeyen sebepler nedeniyle hastanede yatmakta olan rutinde sonda takılması gereken aşırı aktif mesane sendromu olmayan 18-65 yaş arası kadın gönüllülerden oluşmaktadır. Toplamda 20 hasta ve 20 kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan orta akım idrar kültürü alındı. Tüm katılımcılardan transüretral kateter ve steril enjektör yardımı ile

idrar örneği alınıp hasta başında anaerop kan kültür şişesine ve tiyoglikolatlı besiyerine ekimleri yapıldı. Steril enjektördeki idrar örneğinden 0,1 ml KKA, çikolata besiyerine ve EMB besiyerine ekim yapıp aerop ortamda 35-37°C'de 48 saat inkübe edildi. Tiyoglikolatlı besiyeri 35-37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra 0,1 ml alınıp KKA ve çikolatamsı agara ekim yapıp 35-37°C'de CO₂'li etüvde 48 saat inkübe edildi. Tiyoglikolatlı besiyeri 35-37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra 0,1 ml alınıp BD BBL™ CDC Anaerobe %5 koyun kanlı agara (BD, ABD) ekimi yapıp BD BBL™ GasPak™ anaerobik indikatör (BD, ABD) ile inkübe edildi. Tiyoglikolatlı besiyeri 35-37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra 0,1 ml alınıp KKA'a ekim yapıp 35-37°C'de aerop ortamda 48 saat inkübe edildi. Pozitif sinyal veren anaerop kan kültür şişesinden 0,1 ml alınıp BD BBL™ CDC Anaerobe %5 koyun kanlı agara (BD, ABD) ekim yapıp gaspack içerisinde BD BBL™ GasPak™ anaerobik indikatör (BD, ABD) ile 35-37°C'de 5 gün inkübe edildi. Üreyen tüm bakteri kolonilerinin Gram boyaması yapıldı. Üreyen bakterilerin tanımlanmasında BD Phoenix otomatize sistemi, BBD BBL Kristal Panel ve MALDI-TOF MS sistemi kullanıldı.

Katılımcıların hiçbirinde orta akım idrar kültürlerinde üreme olmamıştır. Transüretal kateterden steril enjektör ile alınan ilk örnekten yapılan ekimlerde üreme olmazken, tiyoglikolatlı besiyerinden ve kan kültür şişesinden yapılan ekimlerde hasta grubunda 10 (%50), kontrol grubunda 6 (%30) örnekte üreme saptanmıştır. Sadece kan kültür şişesine alınan idrarlarda üreme saptanan dört numune vardır. Sadece tiyoglikolatlı besiyerinden yapılan ekimlerde üreme olan numune yoktur. Araştırmaya dahil edilen hasta grubunda 35 bakteri, kontrol grubunda ise 30 bakteri tanımlanmıştır. Yapılan ekimler sonucunda 16 farklı cinste ve 29 farklı türde bakteri tanımlanmıştır. Hasta grubunda en sık saptanan bakteri cinsi *Staphylococcus* (%25.7) olup, onu *Streptococcus* (%17.1) ve *Lactobacillus* (%14.3) cinsi bakteriler takip etmektedir. Kontrol grubunda en sık saptanan bakteri cinsi *Lactobacillus* (%26.7) olup, onu *Streptococcus* (%13.3) ve *Enterococcus* (%13.3) takip etmektedir. Hasta grubunda tanımlanan 35 bakteri arasında en sık görülen bakteri türü *Staphylococcus epidermidis* (n=8, %22.9) iken onu *Streptococcus anginosus* (n=4, %11.4) ve *E. faecalis* (n=3, %8.6) takip etmektedir. Hasta grubunda tanımlanan anaerop bakteri *Actinomyces urogenitalis* (n=1) olup, kontrol grubunda rastlanmamıştır.

Hasta grubunda 5 örnekte *Lactobacillus* tanımlanmıştır. *L. jensenii* tanımlanan örnekte başka bir bakteri üremesi olmamıştır. *Lactobacillus fermentum* tanımlanan

örnekte *Arcanobacterium haemolyticum* ve *C. glabrata*, *Lactobacillus crispatus* tanımlanan örnekte *Cellulomonas turbata* ve *S. anginosus*, *Lactobacillus rhamnosus* tanımlanan örnekte *S. epidermidis*, *L. gasseri* tanımlanan örnekte *E. faecalis* de saptanmıştır.

Kontrol grubunda tanımlanan 30 bakteri arasında en sık görülen bakteri türü *L. gasseri* (n=6, %20) iken onu *E. faecalis* (n=4, %13.3) ve *E. coli* (n=3, %10) takip etmektedir. Kontrol grubunda tanımlanan anaerob bakteriler *Actinomyces neu*, *Finogoldia magna*, *Mobiluncus mulieris* olup, hasta grubunda hiç saptanmamıştır. *A. neu* tanımlanan örnekte aynı zamanda *Lactobacillus gasseri* ve *S. hominis* de saptanmıştır. *F. magna* tanımlanan örnekte *E. faecalis* de saptanmıştır. *M. mulieris* tanımlanan örnekte *L. gasseri* de saptanmıştır. *Lactobacillus jensenii* tanımlanan örneklerden birinde *S. agalactiae* ve *B. cepacia*, diğerinde *Streptococcus salivarius* da saptanmıştır. *L. gasseri* tanımlanan örneklerden ikisinde başka bakteri saptanmazken, diğer iki örnekte *E. faecalis* saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında görülen bakteri türlerinin sıklıkları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı Ki kare/Fisher's Exact test ile incelenmiş ve hasta grubunda '*S. epidermidis*'in görülme oranı (%22.9), kontrol grubuna göre (%0) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=.006).

Hasta grubunda *L. gasseri*'nin görülme oranı (%2.9) kontrol grubuna göre (%20.0) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=.042).

BD Phoenix otomatize sistem ve MALDI-TOF MS karşılaştırılmasına göre her iki sistemle toplam 57 bakteri çalışılmış ve 2'si (%3.5) MALDI-TOF MS ile tanımlanamamıştır. 34 (%59.6) bakteri her iki sistem tarafından tür düzeyinde aynı tanımlanmıştır. 8 (%14.0) bakteri cins düzeyinde aynı tanımlanmış, 13 (%22.8) izolat ise tamamen farklı bakteriler olarak tanımlanmıştır.

BD BBL Kristal panel ve MALDI-TOF MS karşılaştırılmasına göre iki sistemle 12 bakteri çalışılmış ve biri (%8.3) MALDI-TOF MS tarafından tanımlanamamıştır. Geriye kalan 7 (%58.3) bakteri her iki sistem tarafından cins düzeyinde aynı tanımlanmıştır. 4 (%33.3) izolat ise tamamen farklı bakteriler olarak tanımlanmıştır. Tür düzeyinde aynı tanımlanan bakteri olmamıştır.

Çalışmamızda Hilt ve arkadaşlarının geliştirmiş oldukları EQUIC yöntemi modifiye edilerek ayrıca anaerob kan kültür şişesine de ekim yapıldı. Toplamda alınan

40 idrar örneğinin 4'ünde (%10) sadece anaerop kan kültür şişesine yapılan ekimlerde üreme saptanmıştır. Geliştirilmiş bu yönteme anaerop kan kültür şişesinin de dahil edilmesinin mikrobiyatadaki bakterilerin saptanmasını arttıracakını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda olduğu gibi başka çalışmaların yapılmasıyla da bu yöntem geliştirilerek mikrobiyatanın incelenmesi için optimal bir yöntemin ortaya koyulabileceği gösterilmiştir.

Sonuç olarak yapılan tüm çalışmalarla beraber idrarın steril olduğu bilgisi artık geçerli değildir. Mesanenin de kendine ait bir mikrobiyotası vardır. Mikrobiyatada var olan bakteri çeşitliliğinin yaş, cinsiyet, etnik köken, vücut kitle indeksi, hastalık durumu ve kullanılan ilaçlarla değişebileceği gösterilmiştir. Aynı zaman da var olan mikrobiyotanın üriner sistem hastalığının ortaya çıkmasını, hastalığın derecesini ve alınan tedaviye verilen yanıtı etkileyeceği gösterilmiştir. Farklı şartlardaki mikrobiyatanın tanımlanması, çekirdek bir mikrobiyotanın net bir şekilde ortaya koyulabilmesi için çok sayıda katılımcının dahil edileceği çok merkezli-uluslu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Aşırı aktif mesane, anaerop kültür, mesane mikrobiyotası

Sayfa adedi: 61

Danışman: Prof. Dr. Murat ARAL

INVESTIGATION OF BLADDER MICROBIOTA IN FEMALE PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER SYNDROME

(Specialization Thesis in Medicine)

Esra KAYA, MD

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

May, 2022

ABSTRACT

For many years, urine was considered sterile due to the inadequacy of the standard urine culture method. Thanks to the development of culture-independent 16S rRNA sequencing methods and culture methods that facilitate the growth of anaerobic and fastidious bacteria, it has been realized since 2010 that the bladder is actually not sterile. However, in patients with lower urinary tract symptoms (LUTS), overactive bladder syndrome (OAB), urinary incontinence, interstitial cystitis, in which the presence of urinary tract infection (UTI) is excluded, investigation of the bladder microbiota is gaining more and more importance day by day in order to determine the etiology. In our study, it was aimed to investigate whether there is a significant difference in bacterial distribution in the bladder microbiota between the patients diagnosed with OAB and the control group who were hospitalized for reasons not related to the urinary system and were excluded from the diagnosis of OAB, who will be routinely inserted a transurethral catheter.

Working group; Kahramanmaraş Sütçü İmam University S. U. A. Hospital Urology Clinic consists of female patients aged 18-65 years, who did not have active UTI, did not have urological or pelvic surgery, and were diagnosed with OAB between November and December 2021. The control group consisted of female volunteers between the ages of 18-65 who were hospitalized for reasons unrelated to the urinary tract and did not have overactive bladder syndrome, which should be routinely inserted a transurethral catheter. A total of 20 patients and 20 controls were included in the study.

Midstream urine cultures were obtained from all participants. Urine samples were taken from all participants with the a transurethral catheter and sterile injector, and inoculated into anaerobic blood culture bottle and thioglycolate medium at the bedside. From the urine sample in a sterile syringe, 0.1 ml of urine was inoculated into chocolate medium and EMB medium and incubated in an aerobic environment at 35-37°C for 48 hours. After incubating the thioglycolate medium at 35-37°C for 24 hours, 0.1 ml was taken and inoculated on sheep blood agar and chocolate agar and incubated in a %5 CO₂ atmosphere at 35-37°C for 48 hours. After incubating the thioglycolate medium for 24 hours at 35-37°C, another 0.1 ml is taken and seeded on BD BBL™ CDC Anaerobe 5% sheep blood agar (BD, USA) and incubated with the BD BBL™ GasPak™ anaerobic indicator (BD, USA). After incubating at 35-37°C for 24 hours, 0.1 ml was taken from the thioglycolate medium, and inoculated into sheep blood agar and incubated at 35-37°C for 48 hours in an aerobic environment. 0.1 ml is taken from anaerobic blood culture bottle and inoculated on BD BBL™ CDC Anaerobe 5% sheep blood agar (BD, USA) with BD BBL™ GasPak™ anaerobic indicator (BD, USA) for 5 days at 35-37°C. Gram staining of all bacterial colonies was performed. BD Phoenix automated system, BBD BBL Crystal Panel and MALDI-TOF MS system were used for bacterial identification.

There was no growth in midstream urine cultures in any of the participants. While there was no growth in the cultivations made from the transurethral catheter samples directly inoculated into the agars, growth was detected in 10 (50%) samples in the patient group and 6 (30%) samples in the control group in the cultivations made from the thioglycolate medium and blood culture bottle. There were only four specimens in which growth was detected in the urine collected in the blood culture bottle. There is no specimen with growth in the cultivations made only from the thioglycolate medium. 35 bacteria were identified in the patient group included in the study and 30 bacteria were identified in the control group. As a result of sowing, 16 different genera and 29 different types of bacteria were identified. *Staphylococcus* (25.7%) was the most common bacterial genus in the patient group, followed by *Streptococcus* (17.1%) and *Lactobacillus* (14.3%). *Lactobacillus* (26.7%) was the most frequently detected bacterial genus in the control group, followed by *Streptococcus* (13.3%) and *Enterococcus* (13.3%). *Staphylococcus epidermidis* (n=8, 22.9%) was the most common bacterial species among the 35 bacteria identified in the patient group,

followed by *Streptococcus anginosus* (n=4, 11.4%) and *E. faecalis* (n=3, 8.6%). The anaerobic bacterium identified in the patient group was *Actinomyces urogenitalis* (n=1), but it was not found in the control group.

Lactobacillus was identified in 5 samples in the patient group. There was no other bacterial growth in *Arcanobacterium haemolyticum* and *C. glabrata* were isolated in the sample in which *Lactobacillus fermentum* was also detected. *Cellulomonas turbata* ve *S. anginosus* were identified in the sample in which *Lactobacillus crispatus* was also detected. *S. epidermidis* was isolated in the sample in which *Lactobacillus rhamnosus* was also detected. *E. faecalis* was identified in the sample in which *L. gasseri* was also detected.

L. gasseri (n=6, 20%) was the most common bacterial strain among the 30 bacteria identified in the control group, followed by *E. faecalis* (n=4, 13.3%) and *E. coli* (n=3, 10%). Anaerobic bacteria identified in the control group were *Actinomyces neu*i, *F. magna*, *M. mulieris*, and they were never detected in the patient group. In the sample where *A. neu*i was identified, *L. gasseri* and *S. hominis* were also detected. In the sample where *F. magna* was isolated, *E. faecalis* was also identified. In the sample where *M. mulieris* was isolated, *L. gasseri* was also identified. In samples where *L. jensenii* identified; *S. agalactiae* and *B. cepacia* were found in one, and *Streptococcus salivarius* in the other. While no other bacteria were detected in two of the *L. gasseri* identified samples, *E. faecalis* was detected in the other two samples.

Chi-square/Fisher's Exact test was used to determine whether there was a significant difference between the frequencies of bacterial species seen between the patient and control groups. The rate of *S. epidermidis* in the patient group (22.9%) was found to be significantly higher than the control group (0%) (p=.006).

In the patient group, *L. gasseri*'s incidence (2.9%) was found to be significantly lower than the control group (20.0%) (p=.042).

According to the comparison of the BD Phoenix automated system and MALDI-TOF MS, a total of 57 bacteria were studied with both systems and 2 (3.5%) could not be identified by MALDI-TOF MS. 34 (59.6%) bacteria were identified at the species level by both systems. 8 (14.0%) bacteria were defined as the same at the genus level, and 13 (22.8%) bacteria were defined as completely different bacteria.

Based on the BD BBL Crystal panel and MALDI-TOF MS comparison, 12 bacteria were studied with the two systems and 1 (8.3%) could not be identified by MALDI-TOF MS. The remaining 7 (58.3%) bacteria were defined at the same genus level by both systems. 4 (33.3%) bacteria were defined as completely different bacteria. There were no bacteria identified at the species level.

In our study, we used a modified version of the EQUC method developed by Hilt et al. and the sample were also inoculated into an anaerobic blood culture bottles. In 4 (10%) of 40 urine samples taken in total, growth was detected only in the anaerobic blood culture bottles. We think that the inclusion of an anaerobic blood culture bottle in this improved method will increase the detection rate of bacteria in the microbiota. As seen in our study, it has been shown that an optimal method for the examination of microbiota can be revealed by developing this method by conducting other studies.

As a result, the knowledge that urine is sterile is no longer valid with all the studies done. The bladder also has its own microbiome. It has been shown that the bacterial diversity in the microbiota can change with age, gender, ethnicity, body mass index, disease status and drugs used. At the same time, it has been shown that the existing microbiota will affect the emergence of urinary system disease, the degree of the disease and the response to the treatment received. In order to define the microbiota under different conditions and to reveal a core microbiota clearly, multicenter-national studies with a large number of participants are needed.

Key Words: overactive bladder, anaerobe culture, bladder microbiota

Page Number: 61

Advisor: Prof. Dr. Murat ARAL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mikrobiyota	3
2.1.1. Mesane mikrobiyotası ve araştırılması.....	5
2.2. Aşırı Aktif Mesane Sendromu.....	8
2.2.1.Tanım ve tarihçesi	8
2.2.2.Epidemiyoloji	8
2.2.3. Risk faktörleri.....	9
2.2.4. Patofizyoloji	9
2.2.5. Tanı.....	10
2.2.6. Tedavi.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi.....	17
3.2. İdrar Örneklerinin Alınması	17
3.3. Orta Akım İdrar Kültürü.....	18
3.4. Genişletilmiş Kantitatif İdrar Kültürü	18
3.5. Kültürlerde Üreyen Bakterilerin Tanımlanması.....	19

3.5.1. Gram boyama	19
3.5.2. BD Phoenix automated microbiology system	19
3.5.3. BD BBL™ GasPak™ anaerobic (ID) Sistemi	20
3.5.4. Matrix assisted laser desorption ionization-time off flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS).....	21
3.6. İstatistiksel Analiz	22
3.7. Etik Kurul Onayı	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	45
7. KAYNAKLAR	46
8. TABLOLAR DİZİNİ.....	55
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	56
10. EKLER DİZİNİ	57
11. EKLER.....	58
12. ÖZGEÇMİŞ	60

KISALTMALAR

AAM	: aşırı aktif mesane
AÜSS	: alt üriner sistem semptomları
DNA	: deoksiribonükleik asit
EMB	: eozin metilen blue
EQUC	: expanded quantitative urine culture, genişletilmiş kantitatif idrar kültürü
EAU	: European association of Urology
HMP	: İnsan genom projesi
ICS	: Uluslararası İnkontinans Derneği
İYE	: idrar yolu enfeksiyonu
KKA	: koyun kanlı agar
KNA	: kolistin nalidiksik agar
kob	: koloni oluşturan birim
MALDI-TOF MS	: matrix assisted laser desorption ionization-time off flight mass spectrometry
NOBLE	: The National Overactive Bladder Evaluation
OAB-V8	: overactive bladder questionnaire validation-8
rRNA	: ribozomal ribonükleik asit
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
VKİ	: vücut-kitle indeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Uzun yıllar boyunca standart idrar kültürü yönteminin yetersiz olması nedeni ile idrarın steril olduğu kabul edilmiştir (1). Kültürden bağımsız 16S rRNA sekanslama yöntemlerinin ve anaerop ve zor üreyen bakterilerin üremesini kolaylaştıran kültür yöntemlerinin geliştirilmesi sayesinde 2010 yılından bu yana aslında mesanenin steril olmadığı anlaşılmıştır (2). Son on yılda bu alanda birçok çalışma yapılmaya başlanmıştır. Araştırmacılar farklı hasta ve sağlıklı gruplarda, farklı yaş ve cinsiyetlerde kimi zaman orta akım idrar kültürü ile kimi zaman da transüretral kateter yardımı ile idrar numunesi alıp DNA izolasyonu ve 16S rRNA sekanslama yöntemi ile mesane mikrobiyomunu, genişletilmiş kantitatif idrar kültürü yöntemi (expanded quantitative urine culture-EQUC) ile de mesane mikrobiyotasını araştırmışlardır (2,3,4,5).

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) varlığının dışlandığı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan aşırı aktif mesane sendromu (AAM), üriner inkontinans, interstisyel sistit gibi hastalıkları olan hastalarda özellikle mesane mikrobiyotasının araştırılması etyolojiyi belirlemek adına gün geçtikçe daha çok önem kazanmaktadır (3).

AAM altta yatan bir idrar yolu enfeksiyonu ya da patolojisinin olmadığı, üriner inkontinans eşlik etsin ya da etmesin ani idrara sıkışma hissinin olduğu, artmış idrara çıkma (≥ 8 /gün) ve nokturinin (≥ 2 /gece) eşlik ettiği semptom temelli bir sendromdur (6). AAM etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber en çok öne sürülen neden mesane detrussör kasının aşırı kasılmasıdır. Detrussör kasının aşırı kasılmasının nedenleri için birçok hipotez öne sürülmüştür (7,8). Ancak bu hipotezler net bir şekilde aydınlatılamamıştır (3). AAM tedavisinde detrussör kasının kasılmasını engellemek amacıyla antikolinerjikler tercih edilmektedir. Farmakolojik tedavinin yanında yaşam tarzı değişiklikleri ve davranış eğitimleri gibi konservatif tedaviler de yer almaktadır. Bu tedavilere yanıt alınamaması durumunda ise mesaneye botulinum toksinin uygulaması ve sakral sinir stimülasyonu gibi tedaviler yapılmaktadır. Çok tercih edilmese de tüm tedavilere yanıtızsızlık durumunda da yapılabilecek cerrahi tedaviler de mevcuttur (9). Tedaviye cevap alınmayan önemli bir grup hastanın olması AAM etyolojisinin araştırılmasını zorunlu kılmıştır (10).

2012 yılında Wolfe ve arkadaşları tarafından AÜSS olarak adlandırılan idrara sıkışma, idrar kaçırma gibi semptomları olan hastalarda mesane mikrobiyotasının araştırılmaya başlanması ve 2014 yılında Hilt ve arkadaşlarının EQUC yöntemini

geliştirmesi ile beraber diğerk pek çok üriñer sistem hastalığında olduğu gibi AAM için de araştırmalar hız kazanmıştır (3,5).

Çalışmamızda AAM tanısı alan hastalar ile üriñer sistemi ilgilendirmeyen sebeplerle hastanede yatmakta olup rutin uygulamada transüretal kateter takılacak olan AAM tanısı dışlanmış kontrol grubu arasında mesane mikrobiyotasındaki bakteri dağılımı açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikrobiyota

Vücudumuzda yaşayan, sayıca kendi hücrelerimizin ortalama 10 katı kadar olan bakteriler, mantarlar, virüsler, arkeler gibi çok çeşitli mikroorganizmalardan oluşan topluluğa mikrobiyota adı verilir (11,12). Mikrobiyom terimi ilk olarak Joshua Lederberg tarafından insan vücudunun boşluklarında simbiyotik, patojenik ve kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaları tanımlamak için önerilmiştir (13). Günümüzde ise mikrobiyom; mikrobiyotanın sahip olduğu gen havuzunu tanımlamak için kullanılmaktadır ve yaklaşık olarak insan genomunun 150 katı kadar genoma sahiptir (11,14,15). İnsan mikrobiyomunun %99'u bakteri kökenli olup, bunun dışında kalanların da çoğunluğu *Archea* kökenlidir. Genlerin ancak %0,1'i ökaryot ve virüslere aittir (14). Mikrobiyota dış çevreye maruz kalan hemen hemen tüm yüzeylerde bulunmaktadır. Bunlar başta bağırsaklar olmak üzere oral kavite, genitoüriner sistem, deri ve solunum yollarıdır. En yoğun kolonizasyon gastrointestinal sistemde görülmektedir. Bunun nedeni hem mikroorganizmaların kolonizasyonu için geniş bir alana sahip olması hem de üreyebilmeleri için elverişli bir ortam sağlamasıdır. Vücudumuzdaki mikroorganizmaların yaklaşık %70'nin sadece kolonda bulunduğu düşünülmektedir (16).

İnsan, kendi hücreleri ve mikrobiyotasının birleşimi olarak düşünülürse, insandaki genetik bilgi, mikrobiyom ve insan genomunun toplamı, insan metabolizması da insan ve mikrobiyal metabolizmasının karışımı olacaktır. Bu durumda ortaya çıkan aslında insan üstü bir organizmadır (11). Bu organizma vücudun homeostazının korunmasında, bağışıklık sistemine olan etkileri ile enfeksiyonlara verilen cevapta, malignitelerle ve diğer hastalıklarla ilişkide görev almaktadır (17,18). Bu nedenle öbiyozis dediğimiz sağlıklı mikrobiyotanın ve disbiyozis dediğimiz sağlıklı olmayan mikrobiyotanın ne olduğunun ve hastalıklarla olan ilişkisinin daha iyi anlaşılması için gün geçtikçe daha çok çalışma yapılmaktadır (11,19,20).

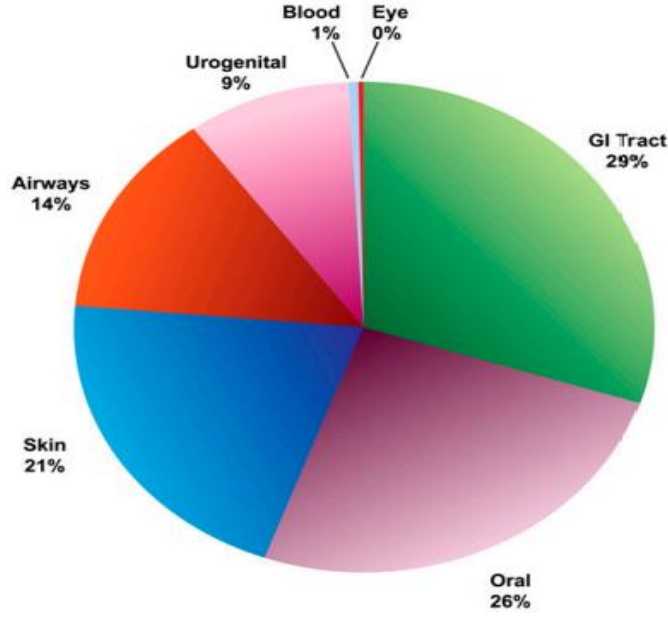
2001 yılında İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasının ardından Julian Daves, insan genomunun tamamlanmasını taçlandırılmış bir başarı olarak görse de insan vücudunda yaşayan tüm mikroorganizmaların genomları ve sinerjistik faaliyetleri anlaşılmadan eksik kalacağını, bu nedenle mutlaka insan vücudundaki dört temel

mikrobiyotanın bulunduğu ağız, bağırsak, vajina ve deri bölgelerinde yaşayan mikroorganizmaların genomlarını inceleyen kapsamlı bir devam projesinin yapılması gerektiğini belirtmiştir. (21,22,23)

Geleneksel mikrobiyoloji kültür temelli bir yaklaşımla türleri soyutlayıp tek tek incelemektedir. Mikrobiyota içeriğindeki mikroorganizmaların büyük kısmı bakterilerden, bu bakterilerin çoğunluğu da anaerobik ortamda üreyen bakterilerden oluşmaktadır. Anaerob bakterilerin üretilmesi için numunelerin anaerob koşullara uygun alınıp aneroplara için özel besiyerlerine ve uygun hava koşullarında ekimleri yapılmalıdır. Aynı şekilde zor üreyen bakterilerin de uygun şekillerde kültürlerinin yapılması gerekmektedir. (24) Kültür temelli bu yöntemlerle mikrobiyota incelemesi zahmetli ve zaman alıcıdır. Aynı zamanda bu yöntemle mikrobiyotanın ancak %30-50'si tespit edilebilmektedir. (25)

Son yıllarda DNA dizi incelemesinde ortaya çıkan ve hedef bir bölgeden çok örnekte bulunan tüm DNA'nın rastgele bölgelerinin çoğaltılması ve bunların çakışan bölgelerinden birleştirilerek DNA dizilerinin tamamının belirlenmesine dayalı yöntemler insan vücudunda yaşayan organizmaların tamamının saptanmasına olanak sağlamaktadır. 16S rRNA kodlayan DNA bölgesi tüm bakterilerde bulunmaktadır ve filogenetik analiz yapabilmek için yeterli sayıda korunmuş hipervariabla bölgelere sahiptir. (11) Bu bölgelere göre sekanslama yapıp önceden oluşturulmuş kütüphanelere göre biyoinformatik analiz ile değerlendirilir. Bu yolla kültürde üretilmeyen organizmalar da belirlenebilmektedir. (25)

İnsan genom projesinin devamı niteliğindeki ilk kapsamlı mikrobiyota çalışması olan İnsan Mikrobiyom Projesi (HMP) 2008 yılında yapılmıştır. (11) Bu projede 16S rRNA gen dizi analizi ile insan mikrobiyomu araştırılmıştır. İnsan mikrobiyom projesinde saptanan bakteri dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. (26) Bu projede mesane mikrobiyotasının yer almamasının iki ana nedeni vardır. Bunlardan birincisi mesaneden numuneyi almak için üretral kontaminasyonu tamamen önlemek amacı ile sağlıklı katılımcılara suprapubik aspirasyonun uygulanmasının etik olmamasıdır. Diğer nedeni ise teknik zorluklar ve rutinde uygulanan mikrobiyolojik tanı yöntemleri nedeni ile çok uzun yıllar boyunca mesanenin steril olduğunun kabul edilmesidir. (1)



Şekil 1: İnsan mikrobiyom projesinde vücut bölgelerine göre bakteri dağılımı (26)

Gelişen moleküler biyoloji teknikleri ve kültür yöntemleri sayesinde daha önceden steril olduğu kabul edilen mesane, amniyotik sıvı, merkezi sinir sistemi gibi birçok vücut bölgesinde mikrobiyaya varlığı araştırılmaya başlanmış ve kendilerine ait mikrobiyotalarının olabileceği gösterilmiştir (2,12,27,28).

Mikrobiyotanın fonksiyonları ile ilgili araştırmalar daha çok içerdiği fazla sayıdaki bakteri ve sinir hücreleri sebebiyle “ikinci beyin” olarak tanımlanan bağırsak mikrobiyotası üzerinden yapılmıştır. (29) Polisakkaritlerin, lipidlerin ve proteinlerin metabolize edilmesinde bağırsak mikrobiyotası önemli bir rol oynamaktadır. (30) Bunun yanında amino asitlerin ve esansiyel vitaminlerin de novo sentezlenmesinde görev alır. (31) Bağırsak mikrobiyotasında yaşayan mikroorganizmalar patojen bakterilerin invazyonunu engelleyerek bağırsak bariyerinin bütünlüğünün korunmasına katkı sağlamaktadır. Hem mukozal hem de sistemik immün sistemin gelişmesinde önemli bir role sahiptir. (16) Ayrıca immün modulasyon, antimikrobiyal aktivite ve ilaçların metabolize edilmesi gibi pek çok görevi bulunmaktadır. (25)

2.1.1. Mesane mikrobiyotası ve araştırılması

Uzun yıllar boyunca standart kültür yöntemlerinin anaerob bakterileri ve yavaş üreyen bakterileri üretmedeki yetersizliği nedeni ile mesanenin steril olduğu kabul edilmiştir. AÜSS dediğimiz idrara sıkışma hissi, idrar kaçırma, idrar yaparken ağrı duyma gibi semptomları olup orta akım idrar kültürü temiz olan hastalar AAM, üriner inkontinans,

interstisyel sistit olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalıklara sebep olan bazı durumlar gösterilmiş olsa da tam anlamıyla etyolojileri aydınlatılamamıştır. (3)

Kültürden bağımsız olan 16s rRNA sekanslamasının geliştirilmesi, anaerop ve yavaş üreyen bakterilerin tespit edilmesini sağlayacak kültür yöntemlerinin kullanılmaya başlanması ile beraber mesane mikrobiyaya çalışmaları da başlamıştır. (15)

İlk olarak 2011 yılında Siddiqui ve arkadaşları tarafından gönüllü katılımcılarla, 2012 yılında Wolfe ve arkadaşları tarafından çeşitli AÜSS olan hastalarda üriner mikrobiyaya araştırması yapılmıştır. İlk olarak idrar numunelerinde bakteri DNA izolasyonu yapılmış, sonrasında 16S rRNA sekanslaması yapılmıştır. Bu çalışmalar üriner mikrobiyomla ilgili bilgi vermekle beraber yaşayan mikrobiyota ile ilgili yeterli değildir. (3,4)

2014 yılında Hilt ve arkadaşları yaşayan üriner mikrobiyatanın araştırılması için EQUC yöntemini geliştirmişlerdir. Bu kültür yöntemi için idrar numunelerinin tamamı transüretal katater ile toplanmıştır. (Şekil 2) Bu sayede orta akım idrar kültüründe meydana gelen idrarın hava ile temasından kaçınılmıştır. Toplanan idrar örnekleri önce standart idrar kültürü şeklinde %5 koyun kanlı agara (KKA) ve MacConkey agara 0,001 ml idrar ekilip aerop koşullarda 35°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. EQUC yöntemi ile de 0,1 ml idrar KKA'a, çikolata agara ve kolistin-nalidiksik agara (KNA) ekilip %5 CO₂'li ortamda 35°C'de 48 saat inkübe edilmiştir. Ayrıca 0,1 ml idrar CDC anaerop %5 KKA'a ekilip anaerop koşullarda 35°C'de 48 saat inkübe edilmiştir. Son olarak saptanmak istenen bakterilerin sayısının 10 kob/ml'den az olması olasılığına önlem olarak 1 ml idrar tiyoglikolatlı besiyerinde aerop koşullarda 35°C'de 5 gün inkübe edilmiştir. Bu sayede hem idrarda çok küçük konsantrasyonlarda bulunan bakteriler hem de farklı oksijen şartlarında üreyen bakterilerin tespit edilmesi sağlanmıştır. Üreyen her bir bakteri kolonisi ayrı ayrı tanımlanmıştır. Aynı zamanda toplanan tüm idrar örneklerinde DNA izolasyonu ve 16S rRNA sekanslaması da yapılmıştır. Bu çalışma sayesinde ilk defa yetişkin kadın mesanesinde yaşayan bakterilerin olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Aynı zamanda EQUC yöntemi ile 16S rRNA sekanslama yöntemi arasındaki korelasyon da gösterilmiştir. (5)

MIDSTREAM URINE	CATHETERIZED URINE		SUPRAPUBIC ASPIRATION
	INTERMITTENT TRANSURETHRAL CATHETER	PERMANENT TRANSURETHRAL CATHETER	
			
↑↑ Bacterial contamination from urethra, skin and genital tract • Non Invasive	↑↑ Bacterial contamination from urethra, skin and genital tract • Invasive		↑ Bacterial contamination from urethra, skin and genital tract • Highly Invasive

Şekil 2: İdrar örneği toplama yöntemleri (32)

Üriner mikrobiyaya araştırmalarını başlatan bu çalışmalardan sonra birçok araştırmacı farklı hasta gruplarında farklı yaş ve cinsiyetlerde bu çalışmalara devam etmiştir. Birbirinden farklı gruplarla çalışılması nedeni ile çeşitli bakteri cinsleri izole edilmesinin yanında baskın olarak *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* ve *Staphylococcus* cinsi bakteriler izole edilmiştir. (3,5,12,15,) Ancak net bir şekilde ortaya konmuş normal üriner mikrobiyaya kavramı henüz oluşmamıştır. Aynı zamanda üriner sistem hastalıkları ile üriner mikrobiyaya arasındaki ilişki de aydınlatılmayı beklemektedir. Bu nedenle bu alanda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Mesane mikrobiyotasının araştırılmaya başlanmasıyla beraber fonksiyonları ile ilgili de bilgiler edinilmeye başlanmıştır. Mesane homeostazının korunmasına çeşitli yollarla katkı sağladığı düşünülmektedir. Üriner mikrobiyota sinir sistemi ile etkileşime girebilen moleküller üretilip, epitelin devamlılığının sağlanmasında rol oynayabilir. Ayrıca üroepitelyumda bir bariyer oluşturup, üropatojenlerin invazyonunu engelleyebilir, antimikrobiyal bileşikler üretebilir ya da zararlı maddeleri parçalayabilirler. (15)

2.2.Aşırı Aktif Mesane Sendromu

2.2.1.Tanım ve tarihçesi

AAM altta yatan bir enfeksiyon, metabolik ya da patolojik bir durum olmaksızın, inkontinans eşlik etsin ya da etmesin ani idrara çıkma hissinin olduğu artmış idrar sıklığı (≥ 8 /gün) ve nokturinin (≥ 2 /gece) eşlik ettiği bir sendromdur. (6) Yaşam kalitesini önemli düzeyde etkilemekte ve toplumda oldukça sık olarak görülmektedir. (33) AAM tanısı koyabilmek için altta yatan İYE ya da üriner sistem patolojisi olmamalıdır. Sıkışma tarzı idrar kaçırma her zaman eşlik etmemekle birlikte var olan hastalarda hayat kalitesini en fazla bozan semptomdur. İdrar kaçırmanın eşlik ettiği duruma ıslak AAM denilirken, eşlik etmediği duruma kuru AAM denilmektedir.

AAM sendromunun tanımı ilk olarak Dr. Paul Abrams ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yapılmıştır. Bu tanımlamadan önce sıkışma tipi idrar kaçırma ya da ani sıkışma hissi ürodinamik bulgularla değerlendirilirken bu tanımlama ile beraber semptomlara bağlı hale gelmiştir. (34)

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından bu tanım 1999 yılında standardize edilip 2002 yılında da bu tanıma son hali verilmiştir. (35)

2.2.2.Epidemiyoloji

Avrupa’da altı ülkede yapılan ve 40 yaş üstü 16776 kişinin katıldığı AAM prevalansının araştırıldığı bir çalışmada ortalama prevalans %16.6 bulunmuştur. Bu prevalans erkeklerde %15.6 iken kadınlarda % 17.4’tür. Her iki cinsiyette de yaşla beraber prevalansta artış görülmektedir. 40-44 yaş arasında erkeklerde prevalans %3.4, kadınlarda %8.7’dir. Bu oran 75 yaş üzerinde erkeklerde %41.9, kadınlarda % 31.3’e yükselmiştir (6).

Amerika Birleşik Devletleri’nde 2002 yılında The National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE) programı kapsamında yapılan 5204 kişinin katıldığı çalışmada idrar kaçırmanın eşlik ettiği AAM prevalansı kadınlarda %9.3, erkeklerde %2.6; idrar kaçırmanın eşlik etmediğinde ise prevalans kadınlarda %7.6, erkeklerde %13.4’tür (36).

Beş ayrı ülkeden 19165 kişinin katıldığı EPIC çalışmasında aşırı aktif mesane prevalansı kadınlarda %12.8, erkeklerde % 10.8 olarak bulunmuştur (37).

Ülkemizde 2014 yılında gerçekleştirilen ilk popülasyon temelli epidemiyolojik çalışmada AÜSS olan kadın hastaların prevalansı %64.1, erkek hastaların prevalansı %44.2 olarak bulunmuştur. Bu kişilerden AAM tanısı alanların prevalansı kadınlarda %35.7, erkeklerde %20'dir (38).

2.2.3. Risk faktörleri

AAM için artan yaş, artan vücut-kitle indeksi (VKİ), düşük eğitim düzeyi, artan parite, vajinal doğum, menapoz, sigara kullanımı gibi durumlar yapılan çalışmalarda risk faktörü olarak gösterilmiştir (39,40).

AAM ile yapılan çoğu çalışmada cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fakat ıslak AAM kadınlarda daha çok görülürken, kuru AAM erkeklerde daha çok görülmektedir. Bu durum anatomik olarak kadınların daha kısa üretra uzunluğuna sahip olmasına bağlanmıştır (6,36,37,39).

2019 yılında AAM risk faktörlerini araştırmak için yapılan bir meta analizde yaş, VKİ, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, doğum sayısı, vajinal doğum, menapoz, medeni durumu, sigara kullanımı ve alkol tüketim gibi risk faktörlerine bakılmıştır. Bunlardan yaş ve artan VKİ AAM ile bağlantılı bulunmuş olup, sayılan diğer durumlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (40).

2.2.4. Patofizyoloji

AAM'de esas semptom ani sıkışma hissi olduğundan patogenezin araştırılması için yapılacak olan hayvan modellerinde ciddi bir kısıtlılık oluşmaktadır. Patofizyoloji henüz tam aydınlatılamamakla beraber öne sürülen birkaç mekanizma tanımlanmıştır.

Mesane depolama fonksiyonundaki bozukluklar AAM'deki gibi sıkışma tarzı idrar kaçırma, ani sıkışma hissi gibi semptomlara neden olur. (41) Mesane dolumu pasif bir olaydır. Bu süreçte mesane detrussor kasında istemsiz kasılma olmaması ve mesane içi basıncın düşük olması gerekmektedir. Mesane dolumu sırasında sempatik uyarı sayesinde parasempatik gangliyonda inhibisyon gerçekleşir ve mesaneye parasempatik uyarı girişi engellenerek detrussor kasının kasılması engellenir. (42)

AAM'nin patofizyolojisi için öne sürülen mekanizmlardan biri detrussor aşırı aktivitesi hipotezidir. Nörojenik hipoteze göre; beyin hasarı sonucu suprapontin inhibisyonun ortadan kalkması, spinal kordda meydana gelen aksonal hasar sonucu ilkel mesane reflekslerinin açığa çıkması, sakral sinirsel aktivitenin tekrardan düzenlenmesi

ile mesane afferent C lifleri ile yeniden tetiklenebilen reflekslerin ortaya çıkması ve mesaneadaki afferent sinir uçlarının duyarlılığında artış ile detrussor aşırı aktivitesi meydana gelebilir. (7) Miyojenik hipoteze göre ise mesane düz kasında spontan uyarılabilirliğinin ortaya çıkıp bunun tüm mesane kası boyunca yayılabilesidir. (8)

Öne sürülen bir diğer mekanizma ise afferent sinirsel mekanizmalardır. Miyelinli A-delta lifleri mesane dolumu ile ilgili olan uyarıları, miyelinsiz C lifleri de mesane mukozasındaki kimyasal ve ısı ile ilgili olan duyuşal uyarıları spinal korda getirir. Normalde bu afferent sinirlerin ileti hızı yüksek mesane hacimlerinde artmaktadır. Afferent hassasiyetin gelişmesi durumunda düşük mesane hacimlerinde de uyarı hızı artmakta ve anormal bir duyuşal aktivite oluşmaktadır. (43)

Ürotelyal hücreler çeşitli reseptörler aracılığı ile mesane gerilmesi, idrar içeriğı, diğer kimyasal ve mekanik uyarılarla afferent lifleri uyararak yanıt verir. Ürotelyal hipoteze göre ürotelyumda meydana gelen herhangi bir anormal aktivite bu mekanizma ile anormal mesane kasılmalarına ve ani sıkışma hissine sebep olur. Ürotelyumda bariyer görevi gören glikozaminglikan tabakasının zarar görmesi ürotelyumu daha hassas bir hale getirir ve uyarılmayı kolaylaştırır. (44,45)

Öne sürülen bu mekanizmalara yönelik birçok tedavi uygulanmasına rağmen cevap alınamayan çok sayıda hasta vardır. Ayrıca mekanizmanın net olarak da ortaya koyulamamış olması yeni mekanizmaların araştırılmasını zorunlu kılmıştır. Bu nedenle mesane mikrobiyotasının AAM’de etkisinin olup olmayacağı merak konusu olmuştur. 2010 yılından bu yana yapılan çalışmalar idrarın steril olmadığını, mesanenin de kendine ait bir mikrobiyotasının olabileceğini ortaya koymuştur. Mesane mikrobiyotasındaki değişimlerin AAM’ye neden olup olmayacağı yeni araştırılan bir durumdur. (5,46,47,49)

2.2.5. Tanı

AAM tanısını koyarken kullanılabilecek objektif ve noninvaziv bir yöntem olmadığından ayrıntılı bir anamnez almak çok önemlidir. Hastanın hikayesini sorgularken ani sıkışma hissi ve sıklığı, gündüz ve gece işeme sıklığı, idrar kaçırmanın eşlik edip etmediğı ve bu semptomları arttırıp, azaltan faktörlerin olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmelerin daha doğru yapılabilmesi için de çeşitli anketler, değerlendirme formları oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızda kullandığımız 2002 yılında Coyne ve ark. tarafından tanımlanan Overactive Bladder Questionnaire

Validasyon-8 (OAB-V8) formu bunlardan biridir. (49) Toplamda 8 soru olan bu formda 0-40 arası bir skor elde edilir. 0-8 puan arası düşük, 8-16 puan arası orta, 16 ve üzeri değerler ise yüksek olarak kabul edilir. Birçok dilde olduğu gibi Türkçe validasyonu da yapılmış olan bu form Şekil 3’te gösterilmiştir.

AŞIRI AKTİF MESANE DEĞERLENDİRME FORMU (OAB- V8)

Aşağıdakiler sizi ne ölçüde rahatsız etmektedir?	Hiç	Çok az	Biraz	Epey	Çok	Çok fazla
Gündüz sık idrara çıkma	0	1	2	3	4	5
Rahatsız edici bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Ani, beklenmedik bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Kazara az miktarda idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5
Gece idrara gitme	0	1	2	3	4	5
Gece idrar yapma ihtiyacı ile uyanma	0	1	2	3	4	5
Kontrol edilemez bir idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
Aşırı idrar yapma isteği ile birlikte idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5
	TOPLAM PUAN					
Eğer cinsiyetiniz ERKEK ise toplam puana 2 puan daha ekleyiniz	AAM SKORU.....					

Şekil 3: OAB-V8 formun Türkçe validasyonu yapılmış hali. (50)

AAM semptom temelli klinik bir durumdur. Bu nedenle semptomlar çok iyi sorgulanmalı ve bu semptomlara neden olabilecek diğer klinik durumlar dışlanmalıdır. Ayırıcı tanıda İYE, üriner sistemde taş varlığı, idrar yollarında obstrüksiyon, erkeklerde benign prostat hipertrofisi, mesane tümörü gibi alt üriner sistem semptomlarına sebep olan klinik durumlar mutlaka akılda tutulmalıdır.

Üriner inkontinansa neden olabilen spinal kord hasarı, multiple skleroz gibi nörolojik hastalıklar, diabetes mellitus, jinekolojik hastalıklar, ilaç kullanımı gibi durumlar da ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Ayırıcı tanıda sorgulanması gereken klinik durumlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: AAM tanısında ayırıcı tanı (51)

Üriner sistem ile ilgili durumlar	Diğer klinik durumlar
İdrar yolu enfeksiyonu	Spinal kord hasarı
Benign prostat hipertrofisi	Multiple skleroz
Üriner sistemde taş varlığı	Diabetes mellitus
Üretra darlığı	Pelvik organ prolapsusu
Mesane tümörü	Kolinergik ilaç kullanımı
Detrussör aktivite azlığı	
Nörojenik mesane disfonksiyonu	

Tanının daha net koyulabilmesi için hastalara günlük saatleri ile beraber aldıkları sıvı miktarını ve idrara çıkma sıklığını not ettikleri 3 günlük mesane günlüğü tutmaları gerekmektedir.

Fizik muayenede AAM özgü bir bulgu olmamakla beraber diğer klinik durumların değerlendirilmesi için yapılması gerekmektedir.

Tanı koymadan önce mutlaka tam idrar tahlili ve orta akım idrar kültürü yaparak İYE şüphesi giderilmelidir.

Ürodinami AAM tanısında ilk basamak tetkiklerden biri değildir. Hastanın klinik durumuna göre ya da konservatif tedavi uygulanıp cevap alınamayan hastalarda ürodinami tercih edilmektedir. (52)

2.2.6. Tedavi

AAM tedavisinde öncelikli amaç hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi ve üriner sistemin korunmasıdır. Tedavi yöntemleri üç basamaktan oluşmaktadır. (Tablo 2)

Tablo 2: AAM tedavi seçenekleri (9)

Konservatif tedaviler	Yaşam tarzı değişiklikleri • Sıvı alımının düzenlenmesi • Kafein alımının düzenlenmesi • Kilo düzenlenmesi • Sigaranın bırakılması Davranış tedavileri • Mesane eğitimi • Pelvik taban egzersizleri • Posterior tibial sinir stimülasyonu • Zamanlı işeme İdrar kaçırmaya yönelik önlemler • Temiz aralıklı kateterizasyon • Ped kullanımı
İlaç tedavileri	• Antimuskarinikler • $\beta 3$ adrenerjik reseptör agonisti
Cerrahi tedaviler	• Onabotulinumtoksin A enjeksiyonu • Sakral sinir stimülasyonu • Augmentasyon sistoplasti • Üriner diversiyon

Birinci basamak konservatif tedavilerdir. Bu tedaviler ikinci basamak olan ilaç tedavileri ile beraber ya da öncesinde uygulanabilir. Konservatif tedavideki amaç davranış değişiklikleri ve hasta eğitimi ile semptomların iyileştirilmesidir. Yaşam tarzı değişiklikleri içerisinde sıvı, kafein ve mesanede irritasyon yapan diğer maddelerin

kısıtlanması, kilo kontrolü, sigaranın bırakılması gibi durumlar yer almaktadır. Davranış tedavilerinde mesane eğitimi, pelvik taban egzersizleri, zamanlı işeme denilen ayarlanmış saatlerde idrar yapma ihtiyacı olsun olmasın idrarın yapılması ve posterior tibial sinir stimülasyonu vardır.

Posterior tibial sinirin atimülasyonu ile sakral sinir pleksus yolu üzerinden sakral işeme merkezi S2-S4 uyarılır. Genelde 30 dakika 12 hafta boyunca uygulanır. (53)

Hastalara aynı zamanda idrar kaçırmaya yönelik ped kullanımı önerilebilir.

İlaç tedavisinde kullanılan temel ilaç antimuskarinik ajanlardır. Diğer seçenek ise $\beta 3$ adrenerjik reseptör agonisti kullanımıdır. (54,55)

Yapılan bir meta analizde AAM'de antimuskarinik ajanların kullanımı plaseboya göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur. (56) Mesane detrussor kasında bulunan M3 reseptörleri normal işeme kasılmalarında görevlidir. (57) Depolama fazında anormal parasempatik aktivite ile salınan asetilkolinin muskarinik reseptörlere bağlanmasını yarışmalı inhibisyonla inhibe ederek muskarinik reseptörlerin anormal uyarılmasını önler. Yani antimuskarinik ilaçların esas amacı depolama fazında sıkışmayı engellemek ve mesane kapasitesinin artırılmasını sağlamaktır. (58) Yarışmalı inhibisyon mekanizması ile etki ettiklerinden dolayı işeme anında aşırı asetilkolin salınımına bağlı olarak etkisi ortadan kalkar ve işlemeyi etkilemez. (59) AAM tedavisinde kullanılabilen antimuskarinik ilaçlar; oksibutinin, tolteridin, propiverin, fesotoredin, trospiyum, solifenasin, darifenasindir. (60) Bu ilaçlara bağlı oluşan bazı yan etkiler; ağız kurluğu, kaşıntı, kabızlık, dispepsi, bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, bulanık görme, sersemlik, uykusuzluktur. Bunlardan en sık görüleni ağız kuruluğu ve kaşıntıdır. (59,61) Yan etkilerin doz artışı ile beraber arttığı gösterilmiştir. (62) Antimuskarinik ilaçların kontrendike olduğu durumlar arasında dar açılı glokom, myastenia gravis, intestinal tıkanıklık, ülseratif kolit, toksik megakolon sayılabilir. (62)

Mesane detrussor kasında en baskın olan beta reseptör, beta3 adrenerjik reseptördür. Bu reseptör detrussor gevşemesinde rol almaktadır. Beta3 adrenerjik reseptör agonisti kullanımı işeme basıncını ve işeme sırasındaki kontraksiyonları etkilemeden detrussör gevşemesini sağlayarak mesane kapasitesini arttırmaya yöneliktir. AAM tedavisinde kullanılabilen tek beta3 adrenerjik reseptör agonisti mirabegron'dur. (55)

İlaç tedavisine cevap alınan olgular %70-75 civarındadır. Cevap alınamayan olgu sayısı oldukça yüksektir. (63) Cevap alınsa dahi yan etkiler nedeni ile tedaviye devam edilemediği durumlarla oldukça sık karşılaşilmektedir. Bu nedenle yeni tedavi yöntemlerine başvurulmuştur. Cerrahi tedaviler arasında; mesaneye botulinum toksin A enjeksiyonu, sakral sinir stimülasyonu, augmentasyon sistoplasti ve üriner diversiyon yer almaktadır. (64,65,66)

Botulinum toksin A enjeksiyonu ile asetilkolinin presinaptik alandan salınımı geçici olarak engellenir ve mesane detrussor kasının kasılmasına engel olunur. Böylece detrussor kasın aşırı aktivitesi engellenip; mesane kapasitesi, kompliyansı arttırılıp, mesane dolumu ve işeme anındaki detrussor basınçlarındaki azalma ile sıkışma hissi, idrar çıkma sıklığı, inkontinans gibi semptomlar azaltılmış olur. (67,68)

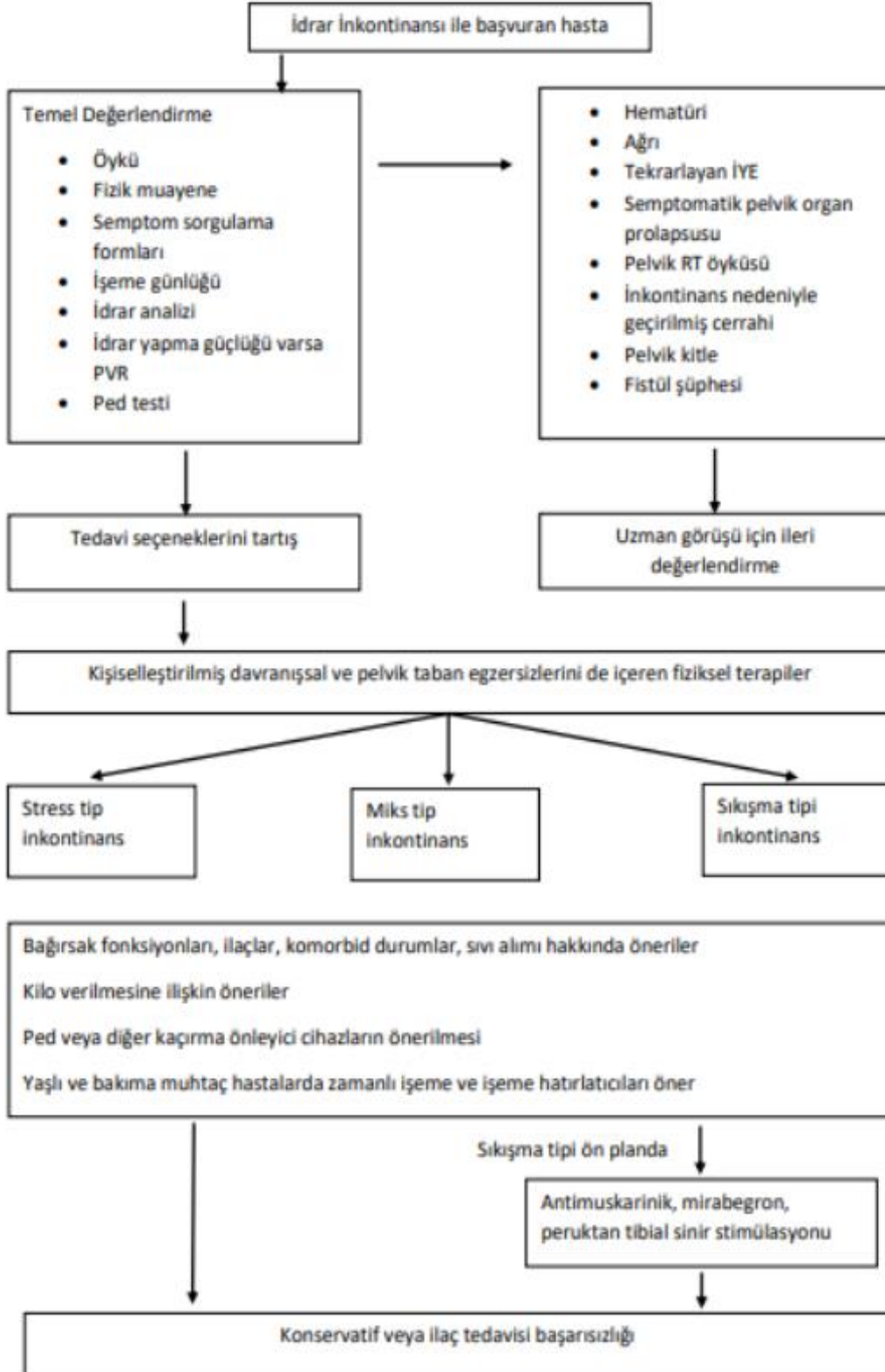
Sakral sinir stimülasyonunda alt üriner sistemin istemsiz refleksleri ve anormal duyulanmasının düzenlenmesi amaçlanmaktadır. Minimal invaziv bir işlemdir ve lokal anestezi ile yapılabilir. (69)

Augmentasyon sistoplasti ise ancak diğer tedavilere rağmen cevap alınmayan olgularda endikedir. Çeşitli bağırsak hastalıklarında, cerrahi sonrası temiz aralıklı kateterizasyon yapamayacak olgularda kontrendikedir. Renal yetmezlik varsa duruma göre değerlendirilmelidir. Cerrahi sonrası da gelişebilecek birçok komplikasyon vardır. İnce bağırsak obstrüksiyonu, kanama, vezikoüretal reflü, spontan mesane perforasyonu gibi komplikasyonlar bunlardan bazılarıdır. (66,70)

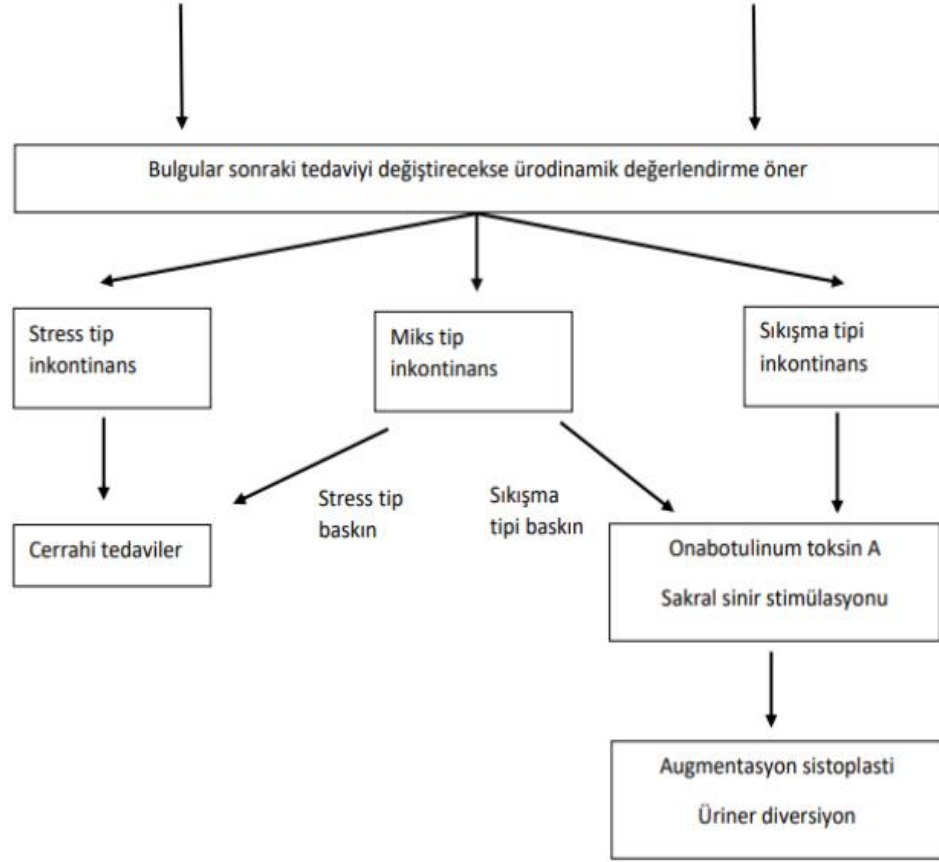
Üriner diversiyon ise AAM hastalarında çok nadiren uygulanmaktadır.

İnkontinans olan ve AAM tanısı alan hastalara uygulanması gereken tanı ve tedavi algoritmaları EAU (European association of Urology) 2018 inkontinans kılavuzunda gösterilmiştir. (Tablo 3)

Tablo 3: Üriner inkontinansı olan hastanın değerlendirilmesi (EAU 2018 inkontinans kılavuzuna göre) (9)



Tablo 4: Üriner inkontinansı olan hastanın değerlendirilmesi (devamı) (EAU 2018 inkontinans kılavuzuna göre) (9)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

Çalışma grubu; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi S. U. A. Hastanesi Üroloji kliniği tarafından Kasım-Aralık 2021 tarihleri arasında değerlendirilerek aktif İYE olmayan, ürolojik ya da pelvik cerrahi geçirmemiş, AAM ayırıcı tanısı yapılmış 18-65 yaş arası kadın hastadan oluşmaktadır. Tanı için hastanın anamnezi, OAB-V8 değerlendirme formu ve fizik muayene kullanıldı. Orta akım idrar kültürü ile aktif İYE tanısı dışlandı.

Veri toplama aşamasından önce araştırma için gerekli örneklem sayısı G*Power 3.1 (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2009) programı kullanılarak belirlendi. Etki büyüklüğü (effect size) .5, alfa düzeyi .05 ve güç (power) %80 olarak alındığında toplam örneklem sayısı 40 (hasta grubu n=20, kontrol grubu n=20) olarak bulundu.

Belirlenen kabul-red kriterlerine göre son bir ay içerisinde İYE geçiren, son bir ayda antibiyotik kullanım öyküsü olan, gebe olan, bilinen ürolojik veya nörolojik patolojisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kriterleri karşılayan 20 hasta çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu, idrar yollarını ilgilendirmeyen sebepler nedeniyle hastanede yatmakta olan rutinde sonda takılması gereken aşırı aktif mesane sendromu olmayan 18-65 yaş arası kadın gönüllülerden oluşmaktadır. Çalışma grubunda geçerli olan red kriterleri aynı şekilde gönüllü grubu için de geçerlidir. Kriterlere uygun 20 birey çalışmaya dahil edildi.

Katılımcılar çalışmaya dahil edilmeden önce yapılacak çalışmanın amacı, olası faydaları ve kendilerine uygulanacak işlemler açısından bilgilendirildikten sonra, çalışmaya katılmaya gönüllü olan katılımcılara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

3.2. İdrar Örneklerinin Alınması

Tüm katılımcılardan aktif İYE'yi dışlamak için orta akım idrar kültürü alındı. Katılımcılara orta akım idrar kültürünü nasıl vereceği anlatıldı. İdrar örnekleri steril burgu kapaklı idrar kabına alınıp, bekletilmeden Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı.

Mesane mikrobiyotasını araştırmak amacı ile yapılacak olan EQUÇ için katılımcılardan transüretal katater ile steril enjektör kullanarak 20 ml idrar alındı. Alınan 20 ml idrardan hasta başında anaerop kan kültür şişesine (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, ABD) 8-10 ml, tiyoglikolatlı besiyerine (BD, ABD) 1 ml ekim yapıp enjektörde geriye kalan idrar bekletilmeden Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı. (1)

3.3. Orta Akım İdrar Kültürü

Steril kapta laboratuvara ulaştırılan orta akım idrar numunesinden 0,001 ml miktarda KKA'a (BD, ABD) sayım plağı olacak şekilde ve eozin metilen blue (EMB) besiyerine (BD, ABD) azaltma yöntemi ile ekimi yapıldı. Besiyerleri aerop ortamda 35-37°C'de 24 saat inkübe edildi. Bu ekimde üreyen 1 bakteri kolonisi 10^3 kob/ml bakteriyi göstermektedir. 10^4 kob/ml ve üzeri olan üremeler anlamlı bakteriüri olup aktif İYE olarak kabul edildi. 10^4 kob/ml altındaki üremeler anlamlı bakteriüri olarak değerlendirilmese de çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Genişletilmiş Kantitatif İdrar Kültürü

Hilt ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları makalelerinde tanımladıkları EQUÇ, mesane mikrobiyotasının araştırılmasında kullanılabilmektedir. Olası anaerop bakterilerin ve sayıca az olan diğerk bakterilerin izole edilme ihtimallerini arttırmak amacı ile bu kültür yöntemi geliştirilmiştir. (5) Çalışmamızda bu yöntemi kendi çalışma şartlarımıza göre revize edip ek olarak anaerop kan kültür şişesine (BD, ABD) de ekim yapmış bulunmaktayız. Revize ettiğimiz yöntemegöre transüretal katater ile alınan idrar örneklerinden yapılan ekimler řu şekildedir:

1. Steril enjektördeki idrar örneğinden 0,1 ml KKA, çikolata besiyerine ve EMB besiyerine ekim yapıp aerop ortamda 35-37°C'de 48 saat inkübe edildi. Bu ekimde üreyen 1 bakteri kolonisi 10 kob/ml bakteriyi göstermektedir.
2. 1 ml idrar eklenen tiyoglikolatlı besiyeri 35-37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra 0,1 ml alınıp KKA ve çikolatamsı agara ekim yapıp 35-37°C'de CO₂'li etüvde 48 saat inkübe edildi. Bu ekimde üreyen 1 bakteri kolonisi 10 kob/ml bakteriyi göstermektedir.

3. 1 ml idrar eklenen tiyoglikolatlı besiyeri 35-37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra 0,1 ml'si BD BBL™ CDC Anaerobe %5 KKA (BD, ABD) ekildi ve gaspack içerisinde BD BBL™ GasPak™ anaerobik indikatör (BD, ABD) ile 35-37°C'de 5 gün inkübe edildi.
4. 1 ml idrar eklenen tiyoglikolatlı besiyeri 35-37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra ayrıca KKA'a 0,1 ml ekim yapıp 35-37°C'de aerop ortamda 48 saat inkübe edildi. Bu ekimde üreyen 1 bakteri kolonisi 10 kob/ml bakteriyi göstermektedir.
5. Pozitif sinyal veren anaerop kan kültür şişesinden BD BBL™ CDC Anaerobe %5 KKA (BD, ABD) 0,1 ml ekim yapıldı ve gaspack içerisinde BD BBL™ GasPak™ anaerobik indikatör (BD, ABD) ile 35-37°C'de 5 gün inkübe edildi. 0.1 ml alınıp KKA ekim yapıp 35-37°C'de aerop ortamda 5 gün inkübe edildi.

3.5. Kültürlerde Üreyen Bakterilerin Tanımlanması

3.5.1. Gram boyama

Üreyen tüm bakteri kolonilerinin Gram boyaması yapıldı. Aerop ve fakültatif anaerop bakteri kolonilerinden yapılan preparatların fiksasyonunda ısı kullanılırken, anaerop bakterilerin fiksasyonunda ısı yerine metanol kullanıldı. Anaerop bakterilerin preparatlarının metanol ile fikse edilmesinin sebebi bakteri hücre morfolojisinin bu şekilde daha az bozulması ve bakterilerin daha net görülmesidir. (71)

3.5.2. BD Phoenix automated microbiology system

Üreyen aerop ve fakültatif anaerop bakterilere öncelikle koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz testi ve koagülaz testi ile ön tanımlama yapıldı. Sonrasında BD Phoenix otomatize sistemi (BD, ABD) ile ileri tanımlama yapıldı. Besiyerinde tek düşen koloniler eküvyon çubuğu yardımı ile ID Broth buyyon tube içerisine 0,5-0,6 McFarland bulanıklığa ayarlanacak şekilde alınıp, vorteks ile homojenize edildi. Phoenix spec cihazı ile McFarland ayarlandı. ID Broth içerisindeki bakteri süspansiyonu panelin ID tarafındaki deliğe dökülüp en son kuyucuğa kadar ulaşması beklendikten sonra kapağı kapatılıp cihaza yerleştirildi. (Şekil 4)



Şekil 4. BD Phoenix otomatize sistem

3.5.3. **BD BBL™ GasPak™ anaerobic (ID) Sistemi**

Anaerop üreme özelliği gösteren bakteri kolonilerinin Gram boyası, katalaz ve indol testleri yapıldı. Bu verileri kullanarak anaerop bakterilerin tanımlanması BD BBL™ GasPak™ anaerobic (ID) Sistemi (BD, ABD) kullanılarak yapıldı. Besiyerinde üreyen koloniler eküvyon yardımı ile BD BBL™ Crystal ANR Inoculum sıvısı içerisine 3 McFarland bulanıklığa ayarlanacak şekilde alınıp, vorteks ile homojenize edildi. Phoenix spec cihazı ile McFarland ayarlanıp, bakteri süspansiyonu panele dökülerek tüm kuyucuklara ulaşması sağlandı. Ardından panelin kapağı kapatılıp 35 C’de 4 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası panel BD BBL™ Crystal Panel Viewer ile BBL™ Crystal Anaerobe Identification Color Chart kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirme sonucu elde edilen ID numarası, gram boyanma özelliği, katalaz ve indol testleriyle beraber DOSBOX 0.74 programı kullanılarak tanımlama yapıldı. (Şekil 5)

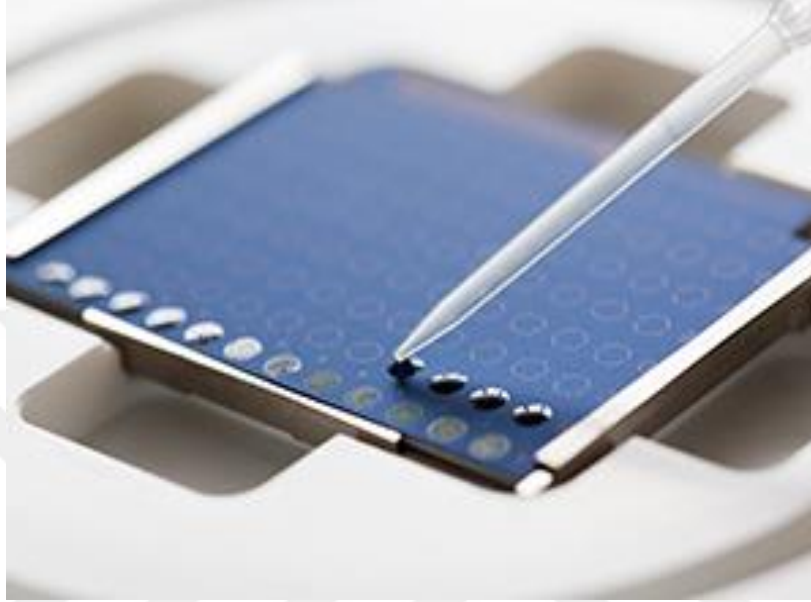


Şekil 5. A. BD BBL™ Crystal ANR Inoculum sıvısı ve paneli B. BD BBL™ Crystal Panel Viewer C. BD BBL™ Crystal Anaerobe Identification Color Chart D. BD BBL™ Crystal Panelin BD BBL™ Crystal Panel Viewer’deki görüntüsü

3.5.4. Matrix assisted laser desorption ionization-time off flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)

Besiyerinde izole üreyen bakteri kolonisinden kürdan yardımı ile alınıp 96 kuyucuklu paslanmaz çelik hedef plakasının (Bruker Daltonik GmbH, Leipzig, Almanya) bir kuyucuğuna ince bir bakteri tabakası olacak şekilde sürüldü. Kuyucuklar oda sıcaklığında 1 dakika kurumaya bırakıldı. Ardından 1.0 µl %70 formik asit uygulanıp oda sıcaklığında 10 dakika tekrar kurumaya bırakıldı. Sonrasında 1.0 µl matrix solüsyonu eklenip oda sıcaklığında 10 dakika kristalize olması beklendi. Hazırlanan

plaka MicroFlex LT mass spectrometer (Bruker Daltonik) cihazına yerleştirildi. Sonuçlar MALDI Biotyper 3.0 software (Bruker Daltonik) ile analiz edildi. Analiz sonucunda sistemde 2000-3000 arası skor elde edilen bakteriler tür düzeyinde tanımlandı. 1999-1700 arası skor elde edilen bakterilerde cins düzeyinde tanımlama sağlanırken 1700'ün altındaki skorlarda tanımlama yapılamadı. (Şekil 6)



Şekil 6. MALDI-TOF MS plakası

3.6. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, 25. ve 75. yüzdeler değeri verildi. Kategorik değişkenler tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değeri verildi. Kontrol ve hasta grupları arasında yaş parametresinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney test yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare/Fisher exact analizi ile incelendi. Bütün analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanıldı ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

3.7. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Tarih: 22/03/2021 Karar no: 04 Oturum no: 2021/11). Proje giderlerinin karşılanabilmesi için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne

başvurulmuştur. Proje, ilgili birim tarafından onaylanıp yürürlüğe girdi (Proje No: 2021/2-24 D).



4. BULGULAR

AAM tanılı 20 hasta ve 20 kontrolden toplamda 40 idrar örneği alınıp ekimleri yapılmıştır. Tablo 5'te kontrol ve hasta gruplarının yaş ve OAB-V8 formundan elde edilen semptom skorlarına ilişkin değerleri gösterilmiştir. Kontrol grubunun yaşlarının medyan değeri 32, hasta grubunun yaşlarının medyan değeri ise 45'tir. Ayrıca hasta grubunun semptom skor ortalaması 30.45 ± 6.60 , medyan değeri 31; 25. ve 75. yüzdelerik değerleri ise sırasıyla 25-36 olarak bulunmuştur.

Tablo 5. Kontrol ve hasta gruplarının yaş ve semptom skorlarının ortanca değerleri

	Kontrol (n=20)				Hasta (n=20)			
	Ort.±SS	Medyan	25.ve 75. Yüzdelerik değerleri (IQR)		Ort.±SS	Medyan	25.ve 75. Yüzdelerik değerleri (IQR)	
Yaş	38±12.23	32	30-43		46.75±9.74	45	39.50-56.50	
Semptom skor		-	-		30.45±6.60	31	25-36	

OAB-V8 formunda 0-8 puan arası düşük, 8-16 puan arası orta, 16 ve üzeri değerler ise yüksek skor olarak kabul edilmiştir. Hastaların tamamında semptom skoru 16'dan büyük olarak tespit edilmiştir.

Katılımcıların hiçbirinde orta akım idrar kültürlerinde üreme olmamıştır. Transüretal kateterden steril enjektör ile alınan ilk örnekten yapılan ekimlerde üreme olmazken, tiyoglikolatlı besiyerinden ve kan kültür şişesinden yapılan ekimlerde hasta grubunda 10 (%50), kontrol grubunda 6 (%30) kişide üreme saptanmıştır. Sadece kan kültür şişesine alınan idrarlarda üreme saptanan dört numune vardır. Bir hastadan alınan kan kültür şişesinde üreme olmayıp sadece tiyoglikolatlı besiyerinden yapılan ekimlerde üreme olan numune yoktur. (Tablo 6)

Tablo 6. Farklı ekim yöntemlerinde üreyen bakterilerin sayısal dağılımı ve yüzdesi

Enjektörden yapılan ekimde üreme olan	Tiyoglikolatlı besiyerinden yapılan ekimlerde üreme olan	Kan kültür şişesinden yapılan ekimlerde üreme olan	Hasta (%)	Kontrol(%)
(-)	(-)	(+)	4 (20)	0 (0)
(-)	(+)	(-)	0 (0)	0 (0)
(-)	(+)	(+)	10 (50)	6 (30)
(+)	(+)	(+)	6 (30)	14 (70)

Orta akım idrar kültüründe ürediğinde üropatojen olarak kabul edilen *Enterococcus faecium* bir hastada, *Enterococcus faecalis* üç hastada, *Esherichia coli* iki hastada, *Enterobacter cloacae* bir hastada, transüretal kateterden enjektörle alınan ilk ekimlerde üremeyip, tiyoglikolatlı besiyerinden ve anaerop kan kültür şişesinden yapılan ekimlerde üremiştir. *Candida albicans*, *Candida glabrata* ve *Klebsiella pneumoniae* ise birer hastanın transüretal kateterden enjektörle alınan ilk ekimlerinde de üremiştir. Kontrol grubunda bir örnekte *Streptococcus agalactiae*, iki örnekte *E.faecalis*, üç örnekte *E.coli* transüretal kateterden yapılan ilk ekimlerde üremeyip, tiyoglikolatlı besiyerinden ve kan kültür şişesinden yapılan ekimlerde üremiştir. *Burkholderia cepacia* bir kontrolde, *E.faecalis* ise iki kontrolde transüretal kateterden yapılan ilk ekimlerde üremiştir.

Araştırmaya dahil edilen hasta grubunda 35 bakteri, kontrol grubunda ise 30 bakteri tanımlanmıştır. Yapılan ekimler sonucunda 16 farklı cinste ve 29 farklı türde bakteri tanımlanmıştır. Tablo 7’de kontrol ve hasta gruplarında tanımlanan mikroorganizmaların cinslere göre dağılımı ve yüzdesi verilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında bakteri cinslerinin dağılımı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>.05$).

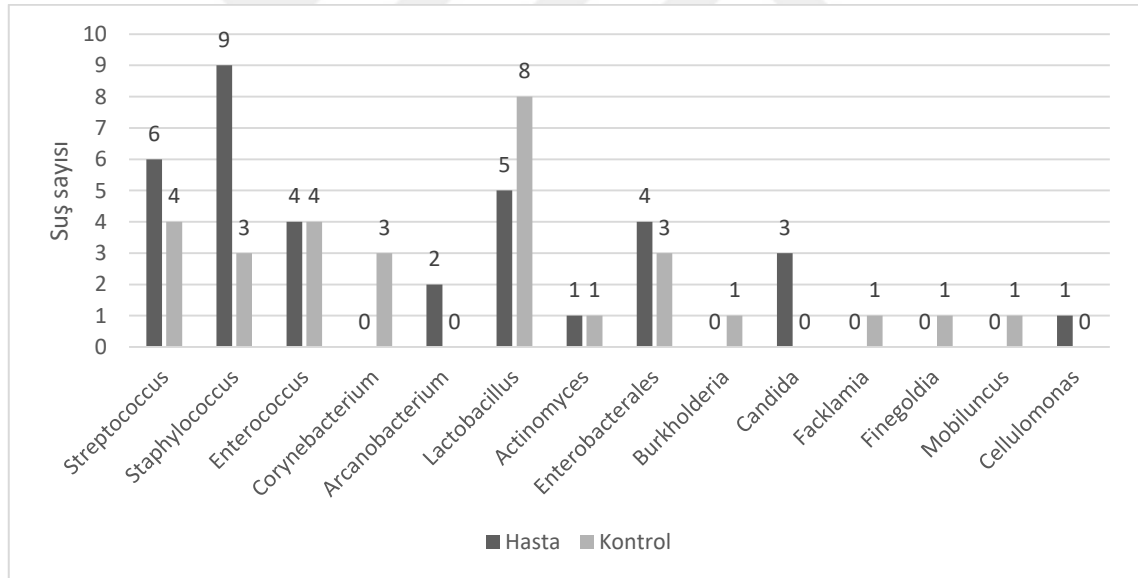
Tablo 7. Kontrol ve hasta grubundaki bakteri cinslerinin dağılımı

	Hasta		Kontrol		P
	Sıklık	Yüzde	Sıklık	Yüzde	
<i>Streptococcus</i> *	6	17.1	4	13.3	.742
<i>Staphylococcus</i> **	9	25.7	3	10.0	.104
<i>Enterococcus</i> *	4	11.4	4	13.3	1.000
<i>Corynebacterium</i> *	0	0.0	3	10.0	.093
<i>Arcanobacterium</i> *	2	5.7	0	0.0	.495
<i>Lactobacillus</i> **	5	14.3	8	26.7	.213
<i>Actinomyces</i> *	1	2.9	1	3.3	1.000
<i>Enterobacterales</i> *a	4	11.4	3	10.0	1.000
<i>Burkholderia</i> *	0	0.0	1	3.3	.462
<i>Candida</i> *	3	8.6	0	0.0	.243
<i>Facklamia</i> *	0	0.0	1	3.3	.462
<i>Finegoldia</i> *	0	0.0	1	3.3	.462
<i>Mobiluncus</i> *	0	0.0	1	3.3	.462
<i>Cellulomonas</i> *	1	2.9	0	0.0	1.000

*Fisher's Exact test; **Ki kare analizi

a: *Enterobacterales* içerisinde *Escherchia*, *Enterobacter* ve *Klebsiella* cinsleri bulunmaktadır.

Kontrol ve hasta grubundaki mikroorganizmaların cinslerinin dağılımı ayrıca Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunda tanımlanan bakterilerin cinslere göre dağılımı

Tablo 8'de hasta ve kontrol grubunda tanımlanan mikroorganizmaların türlere göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda tanımlanan bakterilerin türlere göre dağılımı

	Hasta grubu		Kontrol grubu		P
	Sıklık	Yüzde	Sıklık	Yüzde	
<i>S. anginosus</i> *	4	11.4	2	6.7	.678
<i>S. salivarius</i> *	1	2.9	1	3.3	1.000
<i>S. mitis</i> *	1	2.9	0	0	1.000
<i>S. agalactiae</i> *	0	0	1	3.3	.462
<i>S. epidermidis</i> *	8	22.9	0	0	.006
<i>S. haemolyticus</i> *	1	2.9	2	6.7	.591
<i>S. hominis</i> *	0	0	1	3.3	.462
<i>E. faecalis</i> *	3	8.6	4	13.3	.695
<i>E. faecium</i> *	1	2.9	0	0	1.000
<i>C. pseudotuberculosis</i> *	0	0	1	3.3	.462
<i>C. amycolatum</i> *	0	0	2	6.7	.209
<i>A. haemolyticum</i> *	2	5.7	0	0	.495
<i>L. jensenii</i> *	1	2.9	2	6.7	.591
<i>L. gasseri</i> *	1	2.9	6	20.0	.042
<i>L. rhamnosus</i> *	1	2.9	0	0	1.000
<i>L. crispatus</i> *	1	2.9	0	0	1.000
<i>L. fermentum</i> *	1	2.9	0	0	1.000
<i>A. neu</i> *	0	0	1	3.3	.462
<i>A. urogenitalis</i> *	1	2.9	0	0	1.000
<i>E. coli</i> *	2	5.7	3	10.0	.655
<i>E. cloacae</i> *	1	2.9	0	0	1.000
<i>K. pneumoniae</i> *	1	2.9	0	0	1.000
<i>B. cepacia</i> *	0	0	1	3.3	.462
<i>C. albicans</i> *	1	2.9	0	0	1.000
<i>C. glabrata</i> *	2	5.7	0	0	.495
<i>Facklamia hominis</i> *	0	0	1	3.3	.462
<i>Finegoldia magna</i> *	0	0	1	3.3	.462
<i>Mobiluncus mulieris</i> *	0	0	1	3.3	.462
<i>Cellulomonas turbata</i> *	1	2.9	0	0	1.000
Toplam	35	100	30	100	

*Fisher's Exact test.

Tablo 8'de gösterildiği gibi, hasta grubunda tanımlanan 35 mikroorganizma arasında en sık görülen bakteri türü *Staphylococcus epidermidis* (n=8, %22.9) iken onu *Streptococcus anginosus* (n=4, %11.4) ve *E. faecalis* (n=3, %8.6) takip etmektedir. Hasta grubunda tanımlanan anaerob bakteri *Actinomyces ürogenitalis* olup, kontrol grubunda rastlanmamıştır. *A. urogenitalis* tanımlanan hastanın idrar örneğinde aynı zamanda *S. epidermidis* saptanmıştır. '*S. agalactiae*', '*Staphylococcus hominis*', '*Corynebacterium pseudotuberculosis*', '*Corynebacterium amycolatum*', '*A. neu*', '*B. cepacia*', '*Facklamia hominis*', '*Finegoldia magna*' ve '*Mobiluncus mulieris*' ise kontrol grubunda saptanmasına rağmen hasta grubunda hiç görülmemiştir.

Hasta grubunda 5 örnekte *Lactobacillus* tanımlanmıştır. *L. jensenii* tanımlanan örnekte başka bir bakteri üremesi olmamıştır. *Lactobacillus fermentum* tanımlanan örnekte *Arcanobacterium haemolyticum* ve *C. glabrata*, *Lactobacillus crispatus*

tanımlanan örnekte *Cellulomonas turbata* ve *S. anginosus*, *Lactobacillus rhamnosus* tanımlanan örnekte *S. epidermidis*, *L. gasseri* tanımlanan örnekte *E. faecalis* da saptanmıştır. Hasta grubunda tanımlanan bakterilerin dağılımı Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Hasta grubunda tanımlanan bakterilerin hastalara göre dağılımı

	1. İzolat	2. izolat	3. izolat
1. Hasta	<i>S. anginosus</i>		
2. Hasta	<i>S. epidermidis</i>	<i>L.rhamnosus</i>	
3. Hasta	<i>S. epidermidis</i>	<i>A. urogenitalis</i>	
4. Hasta	<i>E. faecium</i>	<i>S. epidermidis</i>	
5. Hasta	<i>E. cloacae</i>		
6. Hasta	<i>E. faecalis</i>	<i>L. gasseri</i>	
7. Hasta	<i>S. epidermidis</i>		
8. Hasta	<i>S. epidermidis</i>	<i>C. glabrata</i>	
9. Hasta	<i>S. anginosus</i>	<i>E. coli</i>	
10. Hasta	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>C. albicans</i>
11. Hasta	<i>A. haemolyticum</i>		
12. Hasta	<i>E. faecalis</i>		
13. Hasta	<i>A. haemolyticum</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>L. fermentum</i>
14. Hasta	<i>L. jensenii</i>		
15. Hasta	<i>K. pneumoniae</i>		
16. Hasta	<i>E. faecalis</i>		
17. Hasta	<i>S. mitis</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>E. coli</i>
18. Hasta	<i>S. epidermidis</i>		
19. Hasta	<i>S. anginosus</i>	<i>C. turbata</i>	<i>L. crispatus</i>
20. Hasta	<i>S. anginosus</i>	<i>S. epidermidis</i>	

Kontrol grubunda tanımlanan 30 bakteri arasında en sık görülen bakteri türü *L. gasseri* (n=6, %20) iken onu *E. faecalis* (n=4, %13.3) ve *E. coli* (n=3, %10) takip etmektedir. Kontrol grubunda tanımlanan anaerob bakteriler *Actinomyces neui*, *F. magna*, *M. mulieris* olup, hasta grubunda hiç saptanmamıştır. *A. neui* tanımlanan örnekte aynı zamanda *L. gasseri* ve *S. hominis* de saptanmıştır. *F. magna* tanımlanan örnekte *E. faecalis* de saptanmıştır. *M. mulieris* tanımlanan örnekte *L. gasseri* de saptanmıştır. ‘*S. mitis*’, ‘*S. epidermidis*’, ‘*E. faecium*’, ‘*A. haemolyticum*’, ‘*L. rhamnosus*’, ‘*L.crispatus*’, ‘*L. fermentum*’, ‘*E. cloacae*’, ‘*K. pneumoniae*’, ‘*C. albicans*’, ‘*C. glabrata*’ ve ‘*C. turbata*’ ise hasta grubunda saptanmasına rağmen kontrol grubunda hiç görülmemiştir.

L. jensenii tanımlanan örneklerden birinde *S. agalactiae* ve *B. cepacia*, diğerinde *Sterptococcus salivarius* da saptanmıştır. *L. gasseri* tanımlanan örneklerden ikisinde

başka bakteri saptanmazken, diğer iki örnekte *E. faecalis* saptanmıştır. Kontrol grubunda tanımlanan bakterilerin dağılımı Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Kontrol grubunda tanımlanan bakterilerin dağılımı

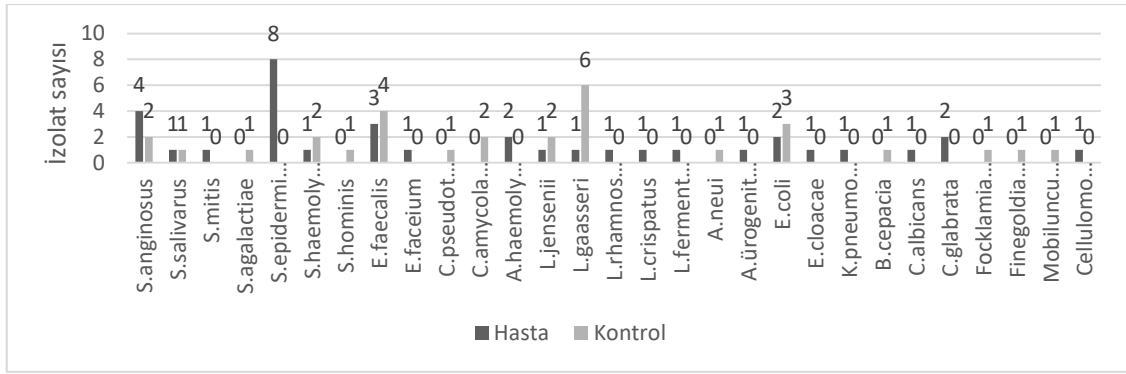
	1. izolat	2. izolat	3. izolat
1. Kontrol	Üreme olmadı		
2. Kontrol	<i>S. salivarius</i>	<i>L. jensenii</i>	
3. Kontrol	<i>C. pseudotuberculosis</i>	<i>F. hominis</i>	
4. Kontrol	Üreme olmadı		
5. Kontrol	Üreme olmadı		
6. Kontrol	<i>S. agalactiae</i>	<i>B. cepacia</i>	<i>L. jensenii</i>
7. Kontrol	<i>E. faecalis</i>		
8. Kontrol	<i>S. anginosus</i>	<i>C. amycolatum</i>	
9. Kontrol	<i>S. hominis</i>	<i>L. gasseri</i>	<i>A. neu</i>
10. Kontrol	Üreme olmadı		
11. Kontrol	<i>L. gasseri</i>		
12. Kontrol	<i>E. faecalis</i>	<i>F. magna</i>	
13. Kontrol	<i>L. gasseri</i>	<i>M. mulieris</i>	
14. Kontrol	<i>E. faecalis</i>	<i>L. gasseri</i>	
15. Kontrol	<i>E. faecalis</i>	<i>L. gasseri</i>	
16. Kontrol	<i>S. haemolyticus</i>	<i>E. coli</i>	
17. Kontrol	<i>E. coli</i>		
18. Kontrol	<i>L.gasseri</i>		
19. Kontrol	<i>S. haemolyticus</i>	<i>C. amycolatum</i>	<i>E. coli</i>
20. Kontrol	<i>S. anginosus</i>		

Hasta ve kontrol grupları arasında görülen bakteri türlerinin sıklıkları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı Ki kare/Fisher’s Exact test ile incelenmiş ve hasta grubunda ‘*S. epidermidis*’ in görülme oranı (%22.9), kontrol grubuna göre (%0) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=.006).

Hasta grubunda ‘*L. gasseri*’nin görülme oranı (%2.9) kontrol grubuna göre (%20.0) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=.042).

Elde edilen bu bulgulara karşın, hasta ve kontrol grupları arasında diğer bakteri türleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>.05).

Ayrıca, hasta ve kontrol grubunda tanımlanan mikroorganizma miktarlarının türlere göre dağılımı Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunda tanımlanan bakteri miktarlarının bakteri türlerine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 11’de gösterildiği gibi BD Phoenix otomatize sistem ve MALDI-TOF MS karşılaştırılmasına göre her iki sistemle toplam 57 bakteri çalışılmış ve 2’si (%3.5) MALDI-TOF MS tarafından tanımlanamamıştır. 34 (%59.6) bakteri her iki sistem tarafından tür düzeyinde aynı tanımlanmıştır. 8 (%14.0) bakteri cins düzeyinde aynı tanımlanmış, 13 (%22.8) bakteri ise tamamen farklı bakteriler olarak tanımlanmıştır.

Tablo 11. BD Phoenix / MALDI-TOF MS karşılaştırılması

	Frekans	Yüzde
MALDI-TOF MS ile tanımlanamadı	2	3.5
Tür düzeyinde aynı tanımlandı	34	59.6
Cins düzeyinde aynı tanımlandı	42	73.6
Tamamen farklı bakteriler olarak tanımlandı	13	22.8
Toplam	57	100.0

Tablo 12’de BD Phoenix otomatize sistem ve MALDI-TOF MS sistemlerine göre tanımlanan bakteri türlerinin dağılımı gösterilmiştir. İki sistem arasında tanımlanan bakteri türleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>.05$). BD Phoenix otomatize sistem tarafından *Streptococcus mutans* olarak tanımlanan bakterilerden biri MALDI-TOF MS tarafından *L. jensenii*, üçü *L. gasseri* olarak tanımlanmıştır. BD Phoenix otomatize sistem tarafından *Leucunostoc pseudomesenteroides* olarak tanımlanan bakteri MALDI-TOF tarafından *L. gasseri* olarak, *Globicatella sanguinis* olarak tanımlanan bakteri *A. neu* olarak, *S. epidermidis* olarak tanımlanan bakterilerden biri *F. hominis* olarak, *Pediococcus pentosaceus* olarak tanımlanan bakterilerden biri *L. fermentum*, diğeri *L. jensenii* olarak tanımlanmıştır. MALDI-TOF MS tarafından tanımlanan bu bakteriler BD Phoenix otomatize sistemin popülasyon veri tabanında yer

almamaktadır. MALDI-TOF MS tarafından tanımlanamayan iki bakteri BD Phoenix otomatize sistem tarafından biri *K. pneumoniae*, diğeri *C. turbata* olarak tanımlanmıştır.

Tablo 12. BD Phoenix otomatize sistem ve MALDI-TOF MS sistemlerine göre tanımlanan mikroorganizmaların dağılımı

	Phoenix		MALDI-TOF MS		p
	Sıklık	Yüzde	Sıklık	Yüzde	
<i>S. anginosus</i> *	5	8.8	8	14.0	.377
<i>S. salivarius</i> **	0	0.0	2	3.5	.496
<i>S. mitis</i> **	0	0.0	1	1.8	1.000
<i>S. agalactiae</i> **	1	1.8	1	1.8	1.000
<i>S. mutans</i> **	5	8.8	0	0.0	.057
<i>S. vestibularis</i> **	2	3.5	0	0.0	.496
<i>S. acidominimus</i> **	2	3.5	0	0.0	.496
<i>S. pneumoniae</i> **	1	1.8	0	0.0	1.000
<i>S. epidermidis</i> *	8	14.0	8	14.0	1.000
<i>S. haemolyticus</i> **	2	3.5	4	7.0	.679
<i>S. hominis</i> **	1	1.8	1	1.8	1.000
<i>E. faecalis</i> *	6	10.5	7	12.3	.768
<i>E. faecium</i> **	1	1.8	1	1.8	1.000
<i>E. raffinosus</i> **	1	1.8	0	0.0	1.000
<i>M. luteus</i> **	1	1.8	0	0.0	1.000
<i>Leucunostoc pseudomesenteriodes</i> **	1	1.8	0	0.0	1.000
<i>Pediococcus pentosaceus</i> **	2	3.5	0	0.0	.496
<i>Bacillus circulans</i> **	1	1.8	0	0.0	1.000
<i>C. pseudotuberculosis</i> **	1	1.8	1	1.8	1.000
<i>C. amycolatum</i> **	1	1.8	2	3.5	1.000
<i>A. haemolyticum</i> **	2	3.5	2	3.5	1.000
<i>L. jensenii</i> **	0	0.0	2	3.5	.496
<i>L. gasserii</i> **	0	0.0	4	7.0	.118
<i>L. fermentum</i> **	0	0.0	1	1.8	1.000
<i>A. neu</i> **	0	0.0	1	1.8	1.000
<i>E. coli</i> **	4	7.0	4	7.0	1.000
<i>E. cloacae</i> **	1	1.8	1	1.8	1.000
<i>K. pneumoniae</i> **	1	1.8	0	0.0	1.000
<i>B. cepacia</i> **	1	1.8	1	1.8	1.000
<i>C. albicans</i> **	1	1.8	1	1.8	1.000
<i>C. glabrata</i> **	1	1.8	2	3.5	1.000
<i>C. firmetaria</i> **	1	1.8	0	0.0	1.000
<i>Globicatella sanguinis</i> **	1	1.8	0	0.0	1.000
<i>Rothia dentocariosa</i> **	1	1.8	0	0.0	1.000
<i>Cellulomonas turbata</i> **	1	1.8	0	0.0	1.000
<i>Facklamia hominis</i>	0	0.0	1	1.8	1.000
Identifiye edilemeyen **	0	0.0	2	3.5	.496

*Ki Kare analizi; **Fisher's Exact test

Tablo 13'te gösterildiği gibi BD BBL Kristal panel ve MALDI-TOF MS karşılaştırılmasına göre iki sistemle 12 bakteri çalışılmış ve 1'i (%8.3) MALDI-TOF MS tarafından tanımlanamamıştır. Geriye kalan 7(%58.3) bakteri her iki sistem tarafından cins düzeyinde aynı tanımlanmıştır. 4(%33.3) bakteri ise tamamen farklı bakteriler olarak tanımlanmıştır. Tür düzeyinde aynı tanımlanan bakteri olmamıştır.

Tablo 13. BD BBL Kristal panel / MALDI-TOF MS karşılaştırılması

	Frekans	Yüzde
MALDI-TOF MS tarafından tanımlanamadı	1	8.3
Cins düzeyinde aynı tanımlandı	7	58.3
Tamamen farklı bakteriler olarak tanımlandı	4	33.3
Toplam	12	100.0

Tablo 14’te ise BD BBL Kristal panel ve MALDI-TOF MS sistemlerine göre tanımlanan bakteri türlerinin dağılımı gösterilmiştir. MALDI-TOF MS tarafından *L. gasseri* olarak tanımlanan izolatların 5’i BD BBL Kristal panel tarafından *L. jensenii*, 1’i *Porphyromonas endodontalis* olarak tanımlanmıştır. *L. gasseri*, BD BBL Kristal Panel’in popülasyon veri tabanında bulunmamaktadır. BD BBL Kristal panel tarafından *Lactobacillus acidophilus* olarak tanımlanan izolat, MALDI-TOF MS tarafından *L. crispatus* olarak tanımlanmıştır. Aynı şekilde *L. crispatus* da BD BBL Kristal panelin popülasyon veri tabanında yer almamaktadır. BD BBL Kristal panel tarafından *Peptostreptococcus indolicus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Gemella morbillorum*, *Lactobacillus jensenii* olarak tanımlanan izolatlar sırası ile MALDI-TOF MS tarafından *L. jensenii*, *A. urogenitalis*, *F. magna*, *L. rhamnosus* olarak tanımlanmıştır. İki sistem arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>.05$). MALDI-TOF MS tarafından tanımlanamayan izolat BD BBL Kristal panel tarafından *M. mulieris* olarak tanımlanmıştır.

Tablo 14. BD BBL Kristal panel ve MALDI-TOF MS sistemlerine göre tanımlanan bakteri türlerinin dağılımı

	Kristal panel		MALDI-TOF MS		p
	Sıklık	Yüzde	Sıklık	Yüzde	
<i>L. jensenii</i> *	6	50.0	1	8.3	.069
<i>L. gasseri</i> *	0	0.0	6	50.0	.014
<i>L. rhamnosus</i> *	0	0.0	1	8.3	1.000
<i>L. acidophilus</i> *	1	8.3	0	0.0	1.000
<i>L. crispatus</i> *	0	0.0	1	8.3	1.000
<i>P. endodontalis</i> *	1	8.3	0	0.0	1.000
<i>P. anaerobius</i> *	1	8.3	0	0.0	1.000
<i>P. indolicus</i> *	1	8.3	0	0.0	1.000
<i>Gemella morbillorum</i> *	1	8.3	0	0.0	1.000
<i>Mobiluncus mulieris</i> *	1	8.3	0	0.0	1.000
<i>Actinomyces ürogenitalis</i> *	0	0.0	1	8.3	1.000
<i>Finegoldia magna</i> *	0	0.0	1	8.3	1.000
İdentifiye edilemeyen*	0	0.0	1	8.3	1.000

*Fisher's Exact test

5. TARTIŞMA

Uzun yıllar boyunca standart idrar kültür yöntemlerinin yetersizliği nedeni ile idrar steril kabul edilmiştir. (72) DNA dizileme tekniklerinin gelişmesi ile beraber birçok araştırmacı özellikle 16S rRNA dizilemesini kullanarak üriner mikrobiyotayı araştırmıştır. (72) 16S rRNA prokaryotik ribozomun 30S alt biriminde bulunur ve Shine-Dalgarno dizisine bağlanır. Hücredeki bu kritik rolü nedeni ile 16S rRNA'yı kodlayan gen bölgesi yüksek düzeyde korunmuş bir bölgedir ve tür düzeyinde tanımlamayı sağlayacak dokuz çok değişken (V1-V9) bölgesi vardır. (73) Buradaki en önemli sınırlama bu yöntem ile yaşayan ve ölü mikroorganizmanın ayırt edilememesidir (72) Bu durumun üstesinden gelmek amacı ile farklı atmosferik şartların ve farklı besiyerlerinin kullanıldığı, inkübasyon süresinin uzatıldığı, az sayıda olan bakterilerin saptanmasını mümkün kılmak için daha büyük konsantrasyonların tercih edildiği EQUC yöntemi geliştirilmiştir. (5)

AAM ani idrara sıkışma hissinin olduğu genelde artmış idrara çıkmanın ve noktürinin eşlik ettiği, kimi zaman idrar kaçırmanın olduğu bir sendromdur. AAM tanısı koymak için altın standart bir yöntem yoktur. Hastanın anamnezi, çeşitli sorgulama formları, fizik muayene ile birlikte İYE'nin ve diğer üriner sistem patolojilerinin dışlanması ile tanı koyulur. (33) AAM etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. En çok kabul gören mekanizma anormal detrussör kasılması olsa da buna yönelik verilen farmakolojik tedavilere, hastaların büyük bir kısmında yanıt alınamamaktadır. (15) Bu durum AAM etyolojisinin araştırılmasını zorunlu kılmıştır. Üriner mikrobiyota varlığının gösterilmesi ile beraber alt idrar yollarında kommensal olarak yaşayan bakterilerin AAM ile ilgisinin olup olmadığı soruları gündeme gelmiştir. (5,72)

Bizim çalışmamızda EQUC yöntemi kullanılarak transüretal kateter ile idrar örneği alınıp AAM hastaları ile kontrol grubunun mesane mikrobiyotasının varlığının ve aralarında anlamlı bir farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

İlk olarak 2012 yılında Wolfe ve arkadaşları İYE için klinik tanımı karşılamayan, AÜSS olan kadın hastalarda standart idrar kültürü yöntemleri ile saptanamayan bakterileri araştırmak için öncü bir çalışma yapmışlardır. Öncelikle hastalardan orta akım idrarı, transüretal kateter ile idrar ve eküvyon çubuğu ile

vajenden örnek almışlardır. Alınan bu örneklerde 16S rRNA dizi analizi ile hangi bakterilerin olduğu araştırılmıştır. Orta akım idrardan ve vajinadan alınan örneklerde saptanan bakterilerin benzer olduğu fakat transüretal kateterden alınan idrarda saptanan bakterilerin farklı olduğu bulunmuştur. Bu durumda üriner mikrobiyaya araştırmalarında transüretal kateter kullanımının orta akımdan daha doğru sonuçlar vereceği saptanmıştır. Çalışmanın devamında transüretal kateter ile idrar örneği alınan hastalardan suprapubik aspirasyon ile örnek alınmıştır. Ayrıca cilt kontaminasyonu olup olmadığını kontrol etmek amacı ile deriden de örnek alınmıştır. Bu numunelerin 16S rRNA dizileme çalışmaları sonucunda suprapubik aspirasyon ile transüretal kateterden alınan örneklerde saptanan bakterilerin benzer olduğu ve deriden alınan örneklerden farklı olduğu bulunmuştur. Bu çalışma öncelikle mesanede bir mikrobiyom varlığını ortaya koyan ilk çalışmadır. Bunun yanında üriner mikrobiyaya araştırmasında transüretal kateterin kullanılabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada en sık saptanan bakteri cinsleri *Lactobacillus*, *Aerococcus*, *Actinobaculum*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Gardnerella* olmuştur. (3) Çalışmamızda da *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* cinsi bakteriler en sık saptanmıştır.

Wolfe ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki en büyük kısıtlılık tanımlanan bakterilerin yaşayan mikrobiyotaya ait olup olmadığının saptanamamasıdır. Bu amaçla aynı ekipten oluşan Hilt ve arkadaşları 2014 yılında 41 AAM hastasından ve 24 kontrol grubundan transüretal kateter ile idrar örneği almışlardır. Bu örneklerde 16S rRNA dizi analizi yanında kendi geliştirdikleri EQUUC yöntemi ile ekim yapmışlardır. Bu çalışmanın önemli iki özelliği vardır. Bunlardan birincisi bu çalışmanın mesanede yaşayan canlı bakterilerin varlığına kanıt oluşturmalarıdır. Diğerisi ise 16S rRNA dizi analizi sonuçları ile EQUUC yöntemlerini karşılaştırınca aralarında korelasyon olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Hilt ve arkadaşları uyguladıkları kültür yöntemi sayesinde yüksek CO₂ düzeylerinde ve anaerob şartlar altında normal idrar kültüründe saptanamayan bakterileri üretmeyi başarmışlardır. Bu da bize mesane mikrobiyotasının araştırılmasında bu kültür yönteminin kullanılabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada en sık saptanan bakteri cinsi *Lactobacillus* (%15) olup bunu sırasıyla *Corynebacterium* (%14), *Streptococcus* (%11.9), *Actinomyces* (%6.9) ve *Staphylococcus* (%6.9) takip etmektedir. Bu cinsler arasında en sık saptanan türler ise *Lactobacillus gasseri*, *Corynebacterium coyleae*, *Streptococcus anginosus*, *Actinomyces neu* ve *Staphylococcus epidermis* olmuştur. AAM hastalarında en sık saptanan bakteri

Corynebacterium cinsi bakteriler olmuştur. *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Actinomyces* ve *Bifidobacterium* cinsi bakteriler hem hasta hem de kontrol grubunda saptanmıştır. Bunun yanında *Aerococcus* ve *Actinabaculum* cinsi bakteriler sadece hasta grubunda saptanmıştır. (5) Bizim çalışmamızda AAM hastalarında en sık saptanan bakteri cinsi *Staphylococcus* (%25.7) olup, *Streptococcus* (%17.1), *Lactobacillus* (%14.3) cinsi bakteriler takip etmektedir. En sık saptanan türler ise *S. epidermidis* (%22.9) ve *S. anginosus* (%11.4) olmuştur. *Lactobacillus* türlerinin dağılımı ise birer örnekte *L.jensenii*, *L.fermentum*, *L.gasseri*, *L.rhamnosus* ve *L.crispatus* şeklindedir. Kontrol grubunda ise en sık saptanan bakteri cinsi *Lactobacillus* (%26.7) olup onu *Streptococcus* (%13.3) ve *Enterococcus* (%13.3) cinsi bakteriler takip etmektedir. En sık saptanan türler ise *L. gasseri* (%20) ve *E. faecalis* (%13.3) olmuştur. Hilt ve arkadaşlarının hasta grubunda saptadıkları *Facklamia* ve *Finegoldia* cinsi bakteriler, bizim çalışmamızda kontrol grubunda saptanmıştır. (5)

Price ve arkadaşları 2016 yılında İYE varlığını düşündüren yakınmaları olan kadın hastalarda üropatojenleri eksiksiz saptamak amacı ile genişletilmiş spektrumlu EQUUC (expanded spectrum-EQUUC) yöntemini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. İYE benzeri yakınmaları olan 75 hasta ile 75 semptomsuz kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Genişletilmiş spektrumlu EQUUC yönteminde EQUUC yöntemine ek olarak şunlar yapılmıştır; üç farklı hacimde (1,10 ve 100 µL) ekim yapılmıştır, iki CDC Anaerop besiyerine ekim yapıp biri mikroaerofilik şartlarda diğeri anaerobik şartlarda 48 saat inkübe edilmiştir. Bir diğerkullandıkları yöntem Streamlined EQUUC olarak adlandırdıkları elverişli EQUUC şeklinde çevirebileceğimiz yöntemde ise %5 KKA, MacConkey agara ve CNA agara (kolistin-nalidiksik) ekim yapıp %5 CO₂'li ortamda 48 saat inkübe edilmiştir. Genişletilmiş spektrumlu EQUUC yöntemi ile hasta grubunda 110, kontrol grubunda 72 üropatojen saptanmıştır. Toplamda saptanan 182 üropatojenin sadece 60'ı (%33) standart idrar kültürü ile saptanabilmiştir. Saptanan üropatojenlerin 50'si (%27) *E.coli* olarak saptanmıştır. Saptanan *E.coli* izolatlarının 44'ü (%88) EQUUC yöntemi tarafından, 39'u (%78) standart idrar kültürü tarafından saptanabilmiştir. *E.coli* dışındaki üropatojenlerin sadece 16'sı (%12) standart idrar kültürü ile tespit edilebilmiştir. Genişletilmiş spektrumlu EQUUC yönteminde ise 100 µL örnek ile yapılan ekimlerde 182 üropatojenin 174'ü (%96), 10 µL örnek ile yapılan ekimlerde 118'i (%65), 1 µL örnekle yapılan ekimlerde ise 95'i (%52) saptanabilmiştir. Özellikle *Aerococcus urinae*, *Alloscardovia omnicolens*, *Enterococcus faecalis* ve *Streptococcus*

anginosus gibi bakteriler ancak 100 µL örnek ile yapılan ekimlerde saptanabilmiştir. Streamlined EQUC yönteminde ise 182 üropatojenin 152'si (%84) saptanmıştır. Streamlined EQUC yöntemi standart idrar kültürü yöntemi (%33) ile karşılaştırıldığında üropatojenleri saptamakta çok daha başarılıdır ve rutin laboratuvar şartlarında kullanımının da kolay olması sebebi ile önerilmektedir (74) Bununla birlikte geliştirilmiş bu yöntemler eğer rutin uygulamada kullanılmaya başlanırsa mesane mikrobiyotasının varlığı göz önünde bulundurularak üropatojen olmayan bakterilerin varlığı İYE olarak değerlendirilmemelidir. (75) Bizim çalışmamızda ise standart idrar kültürü negatif olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak modifiye ederek uyguladığımız EQUC yönteminde saptanan 65 bakterinin 26'sı (%40) üropatojen olarak değerlendirilebilecek bakterilerden (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *B.cepacia*, *E.faecalis*, *E.faceium*, *Candida spp.*, *S.agalactiae*, *S.anginosus*) oluşmaktadır. Dokuz katılımcının sadece anaerob kan kültür şişesinden yapılan ekimlerinde üropatojenler saptanmıştır. Bunlardan en sık saptanan *E.faecalis* (n=4) ve *E.coli* (n=3) olmuştur. Transüretal kateterden alınan ilk idrardan yapılan ekimlerde üreme olmayıp, tiyoglikolatlı besiyerinden ve kan kültür şişesinden yapılan ekimlerde üropatojen saptanan 16 örnek vardır. En sık saptanan üropatojenler *E.faecalis* (n=5), *E.coli* (n=4) olmuştur. Bu bakterilerin varlığı orta akım idrar kültüründe üreme olmasa da katılımcıda idrar yolu enfeksiyonu olabileceğini düşündürmüştür. Hem transüretal kateterden ilk alınan idrardan yapılan kültürde hem de diğer ekimlerde üreyen üropatojenler *E.faecalis* (n=1), *S.anginosus* (n=1), *K.pneumoniae* (n=1), *Candida spp.* (n=2) olmuştur. Bu bakterilerin tüm ekimlerde üremiş olması idrar yolu enfeksiyonu varlığı olarak değerlendirilmiştir. Price ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi standart idrar kültüründe hiç bakteri saptanmamış 65 örneğin 26'sında üropatojen saptanmış olması standart idrar kültürünün İYE varlığını saptamakta yetersiz kaldığını düşündürmüştür.

Pearce ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada sıkışma tipi idrar kaçırmaması olan kadın hastalarla (n=23) kontrol grubunun (n=25) mesane mikrobiyotası karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada dokuz bakteri cinsi (*Actinobaculum*, *Actinomyces*, *Aerococcus*, *Arthrobacter*, *Corynebacterium*, *Gardnerella*, *Oligella*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus*) hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sık saptanmıştır. Bu bakteri cinslerinden dördü (*Actinobaculum*, *Aerococcus*, *Oligella* ve *Arthrobacter*) sadece hasta grubunda saptanmıştır. *Lactobacillus* cinsi bakteriler her iki grupta da benzer sıklıklarda

saptanmış olup, tür düzeyinde farklılıklar vardır. *L.gasseri* türü hasta grubunda daha sık saptanırken, *L. crispatus* türü kontrol grubunda daha sık saptanmıştır. Ayrıca her iki grupta da az sayıda olmakla beraber *Candida spp.* saptanmıştır. Bu çalışmanın önemli özelliği sıkışma tipi idrar kaçırmaya olan hastalar ile kontrol grubunun mesane mikrobiyotaları arasında anlamlı farklılıkların bulunmuş olmasıdır. Bu durumun hastalığın önlenmesine, tedavi edilmesine önemli etkilerinin olacağı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda ise *S. epidermidis* AAM hasta grubunda (%22.9, p 0.006) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Pearce ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak *L. gasseri* bizim çalışmamızda kontrol grubunda (%20, p0.042) hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. *Corynebacterium* cinsi bakteriler de kontrol grubunda daha sık görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda 3 (%8) *Candida spp.* saptanmıştır. Pearce ve arkadaşlarının çalışmasında *Finogoldia* ve *Facklamia* cinsi bakterileri hasta grubunda saptanırken, bizim çalışmamızda sadece kontrol grubunda saptanmıştır. Pearce ve arkadaşlarının çalışmasında tüm idrar örneklerinde baskın bir tür olmasının yanında hepsinin polimikrobiyal olduğu saptanmıştır.(46) Çalışmamızda ise 20 hasta örneğinin 10'unda, 20 kontrol örneğinin 5'inde tek bakteri türü saptanmıştır.

Pearce ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada antikolinerjik tedavi ve botulinum enjeksiyonu uygulanan iki AAM hasta grubu ile çalışılmıştır. Transüretal kateter ile idrar örneği alınıp 16S rRNA dizi analizi ile bakteriler saptanmıştır. Alınan örneklerin %51.1'inde bakteri saptanmıştır. Her iki çalışma grubunda da bakteri saptanan grubun saptanmayan gruba göre daha genç olduğu ve vücut kitle indeksinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda bakteri saptanan grubun tedaviye yanıtının daha iyi olduğu ve tedavi sonrası İYE gelişme riskinin daha az olduğu görülmüştür. Örneklerde en sık saptanan bakteri cinsi *Lactobacillus* (%45) olup, onu *Gardnerella* (%17), *Gardnerella/Prevotella* (%9), *Enterobacteriaceae* (%9), *Staphylococcus* (%3), *Aerococcus* (%2) ve *Bifidobacterium* (%2) takip etmektedir. İki tedavi grubundaki bakteri dağılımları benzer bulunmuştur. *Lactobacillus* gibi bakterilerin üropatojen olan *E.coli* gibi bakterilerin üremelerini engellediği düşünülmüştür. (10) Bizim çalışmamızda ise 20 hasta örneğinin 20'sinde 20 kontrol örneğinin 17'sinde üreme saptanmıştır. Benzer şekilde en sık saptanan bakteri cinsi *Lactobacillus* iken *Gardnerella*, *Prevotella*, *Aerococcus*, *Bifidobacterium* hiç saptanmamıştır. Çalışmamızda *Enterobacteriaceae*

sıklığı hasta grubunda %11.4 (n=4) iken kontrol grubunda %10 (n=3) olarak bulunmuştur. (10)

Thomas-White ve arkadaşlarının 2016'da yaptıkları çalışmaya 74 sıkışma tipi idrar kaçırmaması olan hasta ve 60 kontrol grubu dahil edilmiştir. Verilen bir antikolinerjik ajanın artan dozlarda kullanılmasıyla mesane mikrobiyotasında değişme olup olmayacağı ve mesane mikrobiyotasının ilaca verilen cevapta etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Hastalardan alınan 74 idrar örneğinin %50'sinde (n=34), kontrol grubundan alınan 60 idrar örneğinin %43'ünde (n=26) 16S rRNA dizi analizi ile bakteri saptanmıştır. Başlangıçta bu iki grupta en sık saptanan *Lactobacillus* cinsi bakteriler olmasına rağmen diğer bakteri dağılımlarında farklılıklar vardır. İlaça yanıt alınamayan ya da ilaca ancak artan dozlarda cevap alınabilen hastaların idrar örneklerinde daha fazla sayıda ve daha çeşitli türlerde bakteriler bulunmuştur. Düşük dozda ilaca yanıt alınan hastaların başlangıçtaki idrar örneklerinde *Lactobacillus* oranı %50 iken tedavi sonrasında %70 olmuştur. İlaça yanıt alınamayan hastaların başlangıçtaki idrar örneklerinde *Lactobacillus* oranı %75 iken tedavi sonrası %33.3'e düşmüştür. *Corynebacterium*, *Aerococcus*, *Micrococcus*, *Gardnerella*, *Actinobaculum*, *Escherichia* ve *Staphylococcus* cinsi bakteriler ilaca yanıt alınamayan hastalarda, yanıt alınabilen hastalara göre daha fazla saptanmıştır. *Slackia* cinsi bakteri ilaca yanıt alınamayan hasta grubunda saptanmıştır. *Facklamia* cinsi bakteri ise ilaca düşük dozlarda yanıt alınan grupta saptanmıştır. (76) Çalışmamızda ilaca verilen yanıt ile mesane mikrobiyotası arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Ancak başlangıçtaki örneklerde olduğu gibi çalışmamızda da en sık saptanan bakteri cinsi *Lactobacillus* olmuştur. Çalışmamızın aksine Thomas-White ve arkadaşlarının çalışmasında Pearce ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi örneklerin polimikrobiyal olduğu ve bir bakteri cinsinin (*Lactobacillus*, *Gardnerella*) baskın olduğu saptanmıştır. (10, 76) Çalışmamızda sadece EQUUC yöntemi ile çalışıp, 16S rRNA dizi analizi yapmamış olmamızın bu farklılığa neden olabileceği düşünülmüştür.

Karsten ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmaya 10 sıkışma tipi idrar kaçırmaması olan hasta ve 9 kontrol grubu dahil edilmiştir. Transüretral kateter ile idrar örneği toplayıp bakteri varlığı 16S rRNA dizi analizi ile saptanmıştır. Alınan tüm idrar örneklerinde üreme saptanırken, hasta grubundan alınan 10 idrar örneğinde 190 bakteri cinsi, kontrol grubundan alınan 9 idrar örneğinde ise 153 bakteri cinsi saptamışlardır. (77) Hilt ve arkadaşlarının (2014) yaptıkları çalışmada alınan 65 örneğin 52 'sinde

(%80) üreme saptanırken, 35 farklı bakteri cinsi saptanmıştır. (5) Pearce ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada hasta grubundan alınan 36 örneğin 23'ünde (%63.9), kontrol grubundan alınan 38 örneğin 25'inde (%65.8) bakteri saptanmıştır. Tüm örneklerden toplamda 386 farklı bakteri cinsi saptanmıştır. (46) Çalışmamızda ise 20 hasta örneğinin 20'sinde (%100) ve 20 kontrol örneğinin 17'sinde (%85) bakteri saptanmıştır. Toplamda 16 farklı cinste ve 29 farklı türde bakteri saptanmıştır. Bu araştırmalarda kullanılan yöntemlerin farklı olmasının bu farklılığa neden olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda olduğu gibi Karsten ve arkadaşlarının çalışmasında da en sık saptanan bakteri cinsi *Lactobacillus* olmuştur. Karsten ve arkadaşlarının çalışmasında da Thomas-White ve arkadaşları ile Pearce ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi örnekler polimikrobiyal olarak bulunmuştur. (46,76,77) Bu çalışmalardan farklı olarak baskın bir türün eşlik ettiği örnek oranı %26 (n=5) olarak bulunmuştur. Bunlardan birinde *Gardnerella*, ikisinde *Prevotella*, ikisinde *Lactobacillus* baskın olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise ikiden fazla bakteri saptadığımız 7 (%17.5) örnek vardır. Çalışmamızın aksine Karsten ve arkadaşları hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulamamıştır. Çalışmamızda ise hasta grubunda *S. epidermidis* (%22.9, p0.006), kontrol grubunda ise *L.gasseri* (%20, p0.042) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (77)

Wu ve arkadaşlarının 2017'de yapmış oldukları çalışmada 30 AAM hastasından 25 kontrol grubundan transüretal kateter ile idrar örnekleri alınmıştır. Toplam 55 örnekten 689 bakteri cinsi saptanmıştır. AAM olan grupta *Sneathia*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *Helcococcus*, *Gemella*, *Mycoplasma* ve *Aerococcus* anlamlı olarak daha fazla sayıda saptanmıştır. Çalışmamızda da *Staphylococcus* cinsi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Wu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada *Lactobacillus* oranı hasta grubunda %30.2, kontrol grubunda %41.2 bulunmuştur. Çalışmamızda da hasta grubunda *Lactobacillus* %14.3, kontrol grubunda %26.7 olup hasta grubunda daha az miktarda saptanmıştır. Fakat iki çalışmada da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (78)

Price ve arkadaşlarının 2020'de yapmış oldukları çalışma örneklem sayısı olarak en fazla sayıya ulaşan çalışma olmuştur. Çalışmaya transüretal kateter ile alınan 224 örnek dahil edilmiştir. Bu örneklerin 13'ünde (%6) standart idrar kültürü yöntemi ile bakteri saptanırken, 115'inde (%51) EQUIC ile, 141'inde (%63) 16S rRNA dizi analizi

ile bakteri saptanmıştır. Hem EQUC ile hem de 16S rRNA dizi analizi ile bakteri saptanan 89 (%40) örnek vardır. Örneklerin 57'sinde (%25) tüm yöntemlerle bakteri saptanmamıştır. EQUC yöntemi ile en sık saptanan bakteri cinsi *Lactobacillus* (n=42) olup, onu *Streptococcus* (n=21), *Gardnerella* (n=12) ve *Escherichia* (n=8) takip etmektedir. *Lactobacillus* cinsi bakterilerin dağılımında yaş, menapozal durum, vajinal doğum öyküsü gibi etkenlerle herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. *Escherichia* saptanan örnekler daha yaşlı katılımcılarda, *Gardnerella* ise daha genç katılımcılarda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da *Lactobacillus* ve *Streptococcus* varlığı benzer şekilde olmasına rağmen, *Gardnerella* cinsi bakteriler hiç saptanmamıştır. *E.coli* ise hasta grubunda 2 örnekte, kontrol grubunda 3 örnekte saptanmıştır. *E.coli* saptanan katılımcıların yaşlarının diğer katılımcılardan anlamlı bir farkı bulunmamaktadır. (79)

Komesu ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada 197 kadından hem transüretal kateter ile idrar örneği hem de vajinal örnek alınarak aralarında korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Hem idrar hem de vajen örneklerinde en sık saptanan bakteri *Lactobacillus* olmuştur. *Lactobacillus* cinsi bakteriler vajende idrar örneklerine göre daha büyük oranda saptanmıştır. *Prevotella*, *Gardnerella* ve *Ureaplasma* da benzer şekilde hem idrarda hem de vajende saptanmıştır. *Tepidomonas* ve *Flavobacterium* ise sadece idrarda saptanıp vajende görülmemiştir. Çalışmamızda bu bakterilerden *Lactobacillus* cinsi bakteriler dışındakiler hiçbir idrar örneğinde saptanmamıştır. Bu farklılığa çalışmamızdaki örneklem sayısının az olmasının neden olabileceğini düşündük. (80)

Nardos ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları çalışmada 20 sıkışma tipi idrar kaçırmayı olan hasta ile 30 kontrol grubundan transüretal kateter ile idrar örneği ve eküvyon çubuğu ile vajenden örnek alınmıştır. Her iki grupta da üriner ve vajinal mikrobiyota arasında önemli bir farklılık bulunamamıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında ise bazı farklılıklar saptanmıştır. Kontrol grubunda *Bacterioides* ve *Lactobacillus* cinsi bakteriler baskındır. Hasta grubunda ise *Aerococcus* baskın olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak yapılan bu çalışmada mesanede 131, vajende 66 bakteri cinsi saptanmıştır. (81) Yapılan diğer çalışmalarda vajende saptanan bakteri sayısı ve cins çeşitliliği mesaneden fazla bulunmuştur. (80)

Çalışmamızda hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmasa da saptanan bakteri sayısı (n=35) ve bakteri tür çeşitliliği (n=21) kontrol grubuna göre (n=30, n=16) daha yüksek bulunmuştur. Bu durum önceden yapılmış birçok çalışmaya

göre farklılık göstermektedir. Bunun sebebi kullanılan yöntemlerin farklı olması ya da çalışılan katılımcıların etnik kökenlerinin farklı olması olabilir. Üriner mikrobiyotada da gastrointestinal mikrobiyotada gibi etnik kökenden etkileniyor olabilir. (82) Bunun araştırılması için birçok farklı etnik kökenin dahil edildiği, daha fazla hasta sayısına ulaşılabilen çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde hasta grubunda *Lactobacillus* miktarı (%14.3), kontrol grubundakinden (%26.7) daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubunda baskın olarak saptanan tür ise *L.gasseri* olmuştur. *Lactobacillus* cinsi üyeleri ATP üretimini ve üropatojen bakterilerin salgıladığı Ca^{+2} akışını bozarak mesane detrusör kasının kasılmasını engeller. (83) Bu ve henüz aydınlatılamamış mekanizmalarla üriner mikrobiyotada *Lactobacillus* cinsi bakterilerin varlığının AAM'den koruyucu etkisi olduğu düşünülmüştür. Benzer şekilde *Lactobacillus* cinsi bakterilerin üropatojenlerin üremesini de engellediği ve cerrahi sonrası İYE gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. (46,76,78)

Çalışmamızda Hilt ve arkadaşlarının geliştirmiş oldukları EQUC yönteminin modifiye edilmiş halini kullandık ve anaerop kan kültür şişesine de ekim yaptık. Toplamda alınan 40 idrar örneğinin 4'ünde (%10) sadece anaerop kan kültür şişesine yapılan ekimlerde üreme saptanmıştır. Geliştirilmiş bu yöntem anaerop kan kültür şişesinin de dahil edilmesinin mikrobiyotadaki bakterilerin saptanmasını arttıracaklarını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda bakterilerin tanımlanması için hem konvansiyonel metod olan BD Phoenix otomatize sistemi hem de MALDI-TOF MS kullanılmıştır. BD Phoenix ve MALDI-TOF MS ile 57 izolat çalışılmıştır. Her iki sistemde de cins düzeyinde aynı tanımlanan 42 (%73.6) bakteri, tür düzeyinde aynı tanımlanan 34(%59.6) bakteri vardır. BD Phoenix tarafından *K.pneuminoae* ve *C.turbata* olarak tanımlanan iki bakteri (%3.5) MALDI-TOF MS tarafından tanımlanamamıştır. İki sistem tarafından 13 bakteri tamamen farklı bakteriler olarak tanımlanmıştır. MALDI-TOF MS sisteminde farklı tanımlanan bakterilerin 9'u BD Phoenix otomatize sisteminin popülasyon veri tabanında bulunmamaktadır. *Lactobacillus* cinsi olan bu bakteriler BD Phoenix otomatize sistem tarafından 4'ü *S. mutans*, 1'i *L. pseudomesenteroides*, 2'si *P. pentosaceus* olarak tanımlanmıştır. MALDI-TOF MS tarafında *A. neu* ve *F. hominis* olarak tanımlanan bakteriler ise sırasıyla BD Phoenix otomatize sistemde *G. sanguinis* ve *S. epidermidis* olarak tanımlanmıştır. Farklı tanımlanan diğer 4 izolat ise MALDI-TOF MS tarafından

Corynebacterium amycolatum, *E. faecalis*, *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus* olarak tanımlanırken BD Phoenix otomatize sistem tarafından sırası ile *Micrococcus luteus*, *Rothia dentocariosa*, *Enterococcus raffinosus* ve *Bacillus circulans* olarak tanımlanmıştır.

Kılıç ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada *Staphylococcus* türlerinin tanımlanmasında BD Phoenix otomatize sistem ile MALDI-TOF MS sisteminin kan kültür şişesinden doğrudan yapılan tanımlaması karşılaştırılmıştır. Üreyen koloniler Taqman PCR ile tanımlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 96 kan kültür şişesinde Gr(+) koklar görülmüştür. Bunların 90'ı *Staphylococcus* türlerinden 4'ü *E. faecium*, 2'si *S. agalactiae* olarak tanımlanmıştır. *E. faecium* ve *S. agalactiae* olarak tanımlanan bakterileri her iki sistem de doğru tanımlamıştır. Doksan *Staphylococcus spp.* izolatının 15'i *S. aerues*, 33'ü *S. epidermidis*, 29'u *S. hominis*, 10'u *S. haemolyticus* olarak tanımlanmıştır. Kalan 3 izolat ise PCR'da *Staphylococcus spp* olarak tanımlanıp, tür düzeyinde tanımlama yapılamamıştır. Cins düzeyinde tanımlamada hem BD Phoenix otomatize sistemi hem de MALDI-TOF MS sistemi tüm bakterileri doğru tanımlamıştır. Tür düzeyinde tanımlamada MALDI-TOF MS sistemi %96.6 (n=87) doğru tanımlama yaparken, BD Phoenix otomatize sistemi %87.7 (n=79) doğru tanımlama yapmıştır. (84) Çalışmamızda elde ettiğimiz uyumluluk oranı bu çalışmadan daha düşüktür. Bu durum BD Phoenix otomatize sistemin popülasyon veri tabanında olmayan *Lactobacillus* gibi bakterilerin de işleme alınmasından kaynaklanmaktadır.

Marucco ve arkadaşlarının 2019 yılında 192 *Candida* izolatını kullanarak yaptıkları çalışmada MALDI-TOF MS ve BD Phoenix otomatize sistem karşılaştırılmıştır. *Candida* izolatlarının %5'ini (n=10) BD Phoenix otomatize sistemi farklı tanımlamıştır. İki sistemin arasındaki uyum %95 bulunmuştur. (85) Bizim çalışmamızda ise iki sistem arasındaki uyum daha düşük olup %74 olarak bulunmuştur. MALDI-TOF MS tarafından *C. glabrata* olarak tanımlanan 2 izolattan biri BD Phoenix tarafından *C. firmetaria*, diğeri *Candida spp.* olarak tanımlanmıştır. *C. albicans* izolatı ise iki sistem tarafından aynı tanımlanmıştır.

Savaş ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada 61 *E. faecium* izolatı BD Phoenix otomatize sistem, VITEK MS ve MALDI-TOF MS tarafından tanımlanmıştır. Cins düzeyinde üç sistem de tüm bakterileri doğru tanımlamıştır. Tür düzeyinde ise BD Phoenix %21.3 (n=13), VITEK MS %96.7 (n=59) ve MALDI-TOF MS %100 (n=61) oranında doğru tanımlama yapmıştır. (86) Bizim çalışmamızda ise

MALDI-TOF MS tarafından *E. faecalis* olarak tanımlanan 7 izolatın 6'sı BD Phoenix tarafından aynı tanımlanırken 1'i *Rothia dentocariosa* olarak tanımlanmıştır. Her iki sistem tarafından bir izolat *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. MALDI-TOF MS tarafından *S. epidermidis* olarak tanımlanan bir bakteri BD Phoenix tarafından *E. raffinosus* olarak tanımlanmıştır.

Dos Santos Saalfeld ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları çalışmada 21 *Burkholderia cepaciae* kompleks izolatı kullanarak BD Phoenix otomatize sistemi ile MALDI-TOF MS sistemini karşılaştırmışlardır. Her iki sistemle de 21 izolat *B.cepaciae* olarak tanımlanmış olup aralarındaki uyum %100 olarak saptanmıştır. Bu oran çalışmamızdaki orandan oldukça yüksektir. Çalışılan bakteri sayısının ve çeşitliliğinin farklı olması bu durumun nedeni olabilir. (87)

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak yapılan tüm çalışmalarla beraber idrarın steril olduğu bilgisi artık geçerli değildir. Mesanenin de kendine ait bir mikrobiyotası vardır. Gastarointestinal sistem mikrobiyotasına göre daha az sayıda bakteri ve daha az çeşitlilik göstermektedir. Mesane mikrobiyotasının araştırılmasında örnek toplarken tercih edilecek en uygun yöntemin transüretal kateter olduğu gösterilmiştir. Üriner mikrobiyomun araştırılmasında 16S rRNA dizi analizinin çok büyük faydasının olmasının yanı sıra yaşayan canlı mikroorganizmaları göstermekte yetersiz olmasından dolayı EQUIC yöntemi geliştirilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi başka çalışmaların yapılmasıyla da bu yöntem geliştirilerek mikrobiyatanın incelenmesi için optimal bir yöntemin ortaya koyulabileceği gösterilmiştir. Mikrobiyatada var olan bakteri çeşitliliğinin yaş, cinsiyet, etnik köken, vücut kitle indeksi, hastalık durumu ve kullanılan ilaçlarla değişebileceği gösterilmiştir. Aynı zaman da var olan mikrobiyotanın üriner sistem hastalığının ortaya çıkmasını, hastalığın derecesini ve alınan tedaviye verilen yanıtı etkileyeceği gösterilmiştir. Farklı şartlar altındaki mikrobiyatanın tanımlanması, çekirdek bir mikrobiyotanın net bir şekilde ortaya koyulabilmesi için çok sayıda katılımcının dahil edileceği çok merkezli-uluslu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Üriner mikrobiyatanın net bir şekilde ortaya koyulması ile üriner sistem hastalıklarında yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkacağı ve birçok hastanın daha konforlu bir hayat süreceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Q.Alfano, M., Canducci, F., Nebuloni, M. et al. The interplay of extracellular matrix and microbiome in urothelial bladder cancer. *Nat Rev Urol* 13, 77–90 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.292>
2. R. Thomas-White, K., Brady, M., Wolfe, A.J. et al. The Bladder Is Not Sterile: History and Current Discoveries on the Urinary Microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 11, 18–24 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11884-016-0345-8>
3. X. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, Rong R, Kenton K, Fitzgerald M, Mueller ER, Schreckenberger P, Dong Q, Nelson DE, Brubaker L. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2012 Apr;50(4):1376-83. doi: 10.1128/JCM.05852-11. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22278835; PMCID: PMC3318548.
4. Y. Siddiqui, H., Nederbragt, A.J., Lagesen, K. et al. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol* 11, 244 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-244>
5. Z.Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ, Schreckenberger PC. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2014 Mar;52(3):871-6. doi: 10.1128/JCM.02876-13. Epub 2013 Dec 26. PMID: 24371246; PMCID: PMC3957746
6. 1.Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU international.* 2001;87(9):760-6. PubMed PMID: 11412210.
7. 12.Nieminen K, Hiltunen KM, Laitinen J, et al. Transanal or vaginal approach to rectocele repair: a prospective, randomized pilot study. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1636–42.
8. 13.de Groat WC, Booth AM, Yoshimura N. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In: Maggi CA, editor. *Nervous control of the urogenital system*, vol. 3. London: Harwood Academic; 1993. p. 227–90

9. Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N, et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. *Eur Assoc Urol*. 2018
10. Pearce M, Zilliox M, Rosenfeld A, et al. The female urinary microbiome in urgency urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2015;347:1–11
11. A. Turnbaugh, P., Ley, R., Hamady, M. et al. The Human Microbiome Project. *Nature* 449, 804–810 (2007). <https://doi.org/10.1038/nature06244>
12. B. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS, Gómez-Millán J, Yucel G, Lara MF. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):128-138. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001. Epub 2016 Nov 14. PMID: 28753805.
13. C. Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics—a genealogical treasury of words. *Scientist*. 2001;15:8.
14. D.Qin, J., Li, R., Raes, J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464, 59–65 (2010). <https://doi.org/10.1038/nature08821>
15. E. Antunes-Lopes T, Vale L, Coelho AM, Silva C, Rieken M, Geavlete B, Rashid T, Rahnema'i SM, Cornu JN, Marcelissen T; EAU Young Academic Urologists (YAU) Functional Urology Working Group. The Role of Urinary Microbiota in Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2020 Mar 15;6(2):361-369. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.011. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30270128.
16. F. Sekirov I, Russell SL, Caetano M Antunes L, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904.)F
17. G. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7(7):688-693. doi:10.1038/sj.embor.7400731.
18. H. Cho I, Blaser M. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature* 2012;13:260–70.
19. Í. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444:1027–31.
20. J. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract--a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 2015 Feb;12(2):81-90. doi: 10.1038/nrurol.2014.361. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25600098

21. K. In a map for human life, count the microbes, too. Davies J Science. 2001 Mar 23; 291(5512):2316.
22. L. The meaning and impact of the human genome sequence for microbiology. Relman DA, Falkow S Trends Microbiol. 2001 May; 9(5):206-8.
23. M. New technologies, human-microbe interactions, and the search for previously unrecognized pathogens. Relman DA J Infect Dis. 2002 Dec 1; 186 Suppl 2():S254-8
24. N. Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend of foe? World J Gastroenterol. 2011;17(5):557-566
25. O. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol. 2015;21(29):8836-8847.)
26. P. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, et al. The NIH Human Microbiome Project. Genome Res. 2009;19(12):2317-2323. doi:10.1101/gr.096651.109
27. S. K. Aagaard, J. Ma, K.M. Antony, R. Ganu, J. Petrosino, J. Versalovic The placenta harbors a unique microbiome Sci Transl Med, 6 (2014) 237ra65
28. T. W.G. Branton, K.K. Ellestad, F. Maingat, et al. Brain microbial populations in HIV/AIDS: alpha-proteobacteria predominate independent of host immune status PLoS One, 8 (2013), p. e54673
29. U. Kalip K, Atak N. Bağırsak mikrobiyotası ve sağlık Intestinal microbiota and health. 2018;16(1).
30. V.Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. 2017;0:1823-1836.
31. W. Li Z, Quan G, Jiang X, Yang Y, Ding X, Zhang D. Effects of Metabolites Derived From Gut Microbiota and Hosts on Pathogens. 2018;8(September).
32. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract Virginia Perez-Carrasco^{1,2}, Ana Soriano-Lerma^{1,3}, Miguel Soriano^{1,4*}, Jose' Gutierrez-Fernandez² and Jose A. Garcia-Salcedo^{1,2*}
33. Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Int Urogynecol J. 2010;21(5):5–26.

34. Cardona-Grau D, Spettel S. History of the Term “Overactive Bladder.” *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2014;9(1):48–51.
35. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37–49.
36. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*. 2003;20(6):327–36
37. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306–15.
38. Zmrutbas AE, Bozkurt AI, Tas E, Acar CI, Alkis O, Coban K, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms, overactive bladder and urinary incontinence in western Turkey: results of a population-based survey. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2014;21(10):1027-33.
39. Wang Y, Xu K, Hu H, Zhang X, Wang X, Na Y, Kang X. Prevalence, risk factors, and impact on health related quality of life of overactive bladder in China. *Neurourol Urodyn*. 2011 Nov;30(8):1448-55. doi: 10.1002/nau.21072. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21826714.
40. Zhu J, Hu X, Dong X, Li L. Associations Between Risk Factors and Overactive Bladder: A Meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019;25(3):238-246. doi:10.1097/SPV.0000000000000531
41. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society
42. Zderic SA, Disanto ME, Wein AJ. Voiding function:relevant anatomy, physiology, pharmacology, and molecular aspects. Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds): *Adult and Pediatric Urology*. Fourth edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2002; 2: 1061-1113.)
43. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters C a. *Campbell-Walsh Urology 10th Edition*. Campbell-Walsh Urology. 2012.

44. Palmer CJ, Choi JM. Pathophysiology of Overactive Bladder: Current Understanding. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2017;12(1):74–9.
45. Klingler CH. Glycosaminoglycans: how much do we know about their role in the bladder? *Urologia*. 2016;83(1):11–4.
46. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Thomas-White K, Fok C, Kliethermes S, Schreckenberger PC, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio*. 2014 Jul 8;5(4):e01283-14. doi: 10.1128/mBio.01283-14. PMID: 25006228; PMCID: PMC4161260.
47. Brubaker L, Nager CW, Richter HE, Visco A, Nygaard I, Barber MD, Schaffer J, Meikle S, Wallace D, Shibata N, Wolfe AJ. Urinary bacteria in adult women with urgency urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2014 Sep;25(9):1179-84. doi: 10.1007/s00192-013-2325-2. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24515544; PMCID: PMC4128900.
48. The Current Evidence on the Association Between the Urinary Microbiome and Urinary Incontinence in Women. Yashini Govender¹, Iwona Gabriel², Vatche Minassian² and Raina Fichorova^{1*} *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 01 May 2019 | <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00133>
49. Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2002;11(6):563-74. PubMed PMID: 12206577.
50. Tarcan T, Mangir N, Ozgur MO AC. OAB-V8 Aşırı aktif mesane sorgulama formu validasyon çalışması. *Üroloji Bülteni*. 2012;21:113–6.)
51. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, 63 Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol* [Internet]. 2015;67(6):1099–109. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.038>
52. Malone-Lee J, Henshaw DJ, Cummings K. Urodynamic verification of an overactive bladder is not a prerequisite for antimuscarinic treatment response. *BJU international*. 2003;92(4):415-7. PubMed PMID: 12930431

53. Vodusek DB, Light JK, Libby JM; Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. *Neurourol Urodyn*. 1986; 5:381–9.
54. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacologic management of lower urinary tract storage and emptying failure. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (ed): *Campbell-Walsh Urology*, 10th Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, sf. 1967-2002.
55. Tyagi P, Tyagi V. Mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist for the potential treatment of urinary frequency, urinary incontinence or urgency associated with overactive bladder. *IDrugs*. 2010;13(10):713–22.
56. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: Systematic review. *Br Med J*. 2003;326:841–4.
57. Hegde SS, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci*. 1999;64:419–28.
58. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol*. 2004;3(1):46–53.
59. Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273; 959-66.
60. Cipullo L, Zullo F, Cosimato C, et al. Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2014; 20: 185-202.
61. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol*. 2008;54(3):543–62.
62. Leron E, Weintraub AY, Mastrolia SA, Schwarzman P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol*. 2018;11(3):117–25.
63. Wein AJ, Rackley RR: Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 2006, 175:5-10.
64. Leong RK, De Wachter SGG, Van Kerrebroeck PEV. Current information on sacral neuromodulation and botulinum toxin treatment for refractory idiopathic overactive bladder syndrome: A review. *Urol Int*. 2010;84(3):245–53.
65. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected Botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2006;49(4):644–50.

66. Biers SM, Venn SN, Greenwell TJ. The past, present and future of augmentation cystoplasty. *BJU Int.* 2012;109(9):1280–93.
67. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: A new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000;164:692– 7.
68. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol.* 2005;174(3):984–9.
69. Malde S, Fry C, Schurch B, Marcelissen T, Averbek M, Digesu A, et al. What is the exact working mechanism of botulinum toxin A and sacral nerve stimulation in the treatment of overactive bladder/detrusor overactivity? *ICI-RS 2017. Neurourol Urodyn.* 2018;37(S4):108–16.
70. Khoury JM, Webster GD. Augmentation cystoplasty. *World J Urol.* 1990;8:203– 7.
71. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schrenberger PC, Woods GL, Koneman Renkli Atlas ve Tanısal Mikrobiyoloji Kitabı (Çev: Başustaoğlu A, Us D), s.1011, Hipokrat Kitabevi, Ankara, 2017
72. Schneeweiss J, Koch M, Umek W. The human urinary microbiome and how it relates to urogynecology. *Int Urogynecol J.* 2016 Sep;27(9):1307-12. doi: 10.1007/s00192-016-2944-5. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26811114.
73. Wolfe, A. J., & Brubaker, L. (2015). "Sterile Urine" and the Presence of Bacteria. *European urology*, 68(2), 173–174. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.02.041>
74. Brubaker L, Wolfe A. The urinary microbiota: a paradigm shift for bladder disorders? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016 Oct;28(5):407-12. doi: 10.1097/GCO.0000000000000298. PMID: 27379439; PMCID: PMC5378062.
75. Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. Female urinary microbiota. *Curr Opin Urol.* 2017;27(3):282-286. doi:10.1097/MOU.0000000000000396
76. Thomas-White KJ, Hilt EE, Fok C, Pearce MM, Mueller ER, Kliethermes S, Jacobs K, Zilliox MJ, Brincat C, Price TK, Kuffel G, Schreckenberger P, Gai X, Brubaker L, Wolfe AJ. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J.* 2016 May;27(5):723-33. doi: 10.1007/s00192-015-2847-x. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26423260; PMCID: PMC5119460.

77. Karstens L, Asquith M, Davin S, Stauffer P, Fair D, Gregory WT, Rosenbaum JT, McWeeney SK, Nardos R. Does the Urinary Microbiome Play a Role in Urgency Urinary Incontinence and Its Severity? *Front Cell Infect Microbiol*. 2016 Jul 27;6:78. doi: 10.3389/fcimb.2016.00078. PMID: 27512653; PMCID: PMC4961701.
78. Wu, P., Chen, Y., Zhao, J., Zhang, G., Chen, J., Wang, J., & Zhang, H. (2017). Urinary Microbiome and Psychological Factors in Women with Overactive Bladder. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 488. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00488>
79. Price TK, Hilt EE, Thomas-White K, Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. The urobiome of continent adult women: a cross-sectional study. *BJOG*. 2020 Jan;127(2):193-201. doi: 10.1111/1471-0528.15920. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31469215; PMCID: PMC7197444.
80. Komesu, Y. M., Dinwiddie, D. L., Richter, H. E., Lukacz, E. S., Sung, V. W., Siddiqui, N. Y., Zyczynski, H. M., Ridgeway, B., Rogers, R. G., Arya, L. A., Mazloomdoost, D., Levy, J., Carper, B., Gantz, M. G., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pelvic Floor Disorders Network (2020). Defining the relationship between vaginal and urinary microbiomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 222(2), 154.e1–154.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.011>
81. Nardos, R., Leung, E. T., Dahl, E. M., Davin, S., Asquith, M., Gregory, W. T., & Karstens, L. (2022). Network-Based Differences in the Vaginal and Bladder Microbial Communities Between Women With and Without Urgency Urinary Incontinence. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 759156. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.759156>
82. Prideaux L, Kang S, Wagner J, Buckley M, Mahar JE, De Cruz P, Wen Z, Chen L, Xia B, van Langenberg DR, Lockett T, Ng SC, Sung JJ, Desmond P, McSweeney C, Morrison M, Kirkwood CD, Kamm MA. Impact of ethnicity, geography, and disease on the microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Dec;19(13):2906-18. doi: 10.1097/01.MIB.0000435759.05577.12. PMID: 24240708.
83. Abbasian B, Shair A, O'Gorman DB, Pena-Diaz AM, Brennan L, Engelbrecht K, Koenig DW, Reid G, Burton JP. Potential Role of Extracellular ATP Released by Bacteria in Bladder Infection and Contractility. *mSphere*. 2019 Sep

- 4;4(5):e00439-19. doi: 10.1128/mSphere.00439-19. PMID: 31484739; PMCID: PMC6731529.
84. Kılıç A, Baysallar M (2014) Stafilocokların pozitif kan kùltür şişelerinden MALDI-TOF MS sistemi ile direkt olarak tanımlanması. Mikrobiyoloji Bùlteni 48(3), 377-384.
85. Marucco AP, Minervini P, Snitman GV, Sorge A, Guelfand LI, Moral LL; Integrantes de la Red de Micología CABA. Comparison of the identification results of *Candida* species obtained by BD Phoenix™ and Maldi-TOF (Bruker Microflex LT Biotyper 3.1). Rev Argent Microbiol. 2018 Oct-Dec;50(4):337-340. doi: 10.1016/j.ram.2017.10.003. PMID: 29422351.
86. Savas S, Hazirolan G, Karagoz A, Parlak M. From days to hours: Can MALDI-TOF MS system replace both conventional and molecular typing methods with new cut off level for Vancomycin Resistant *Enterococcus faecium*. J Microbiol Methods. 2019 Jul;162:62-68. doi: 10.1016/j.mimet.2018.12.015. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30605699.
87. Dos Santos Saalfeld SM, Shinohara DR, Dos Anjos Szczerepa MM, Martinez HV, Vieira de Campos E, Mitsugui CS, Oliveira AR, Granzotto DCT, Nishiyama SAB, Tognim MCB. Consecutive outbreaks of *Burkholderia cepacia* complex caused by intrinsically contaminated chlorhexidine mouthwashes. Am J Infect Control. 2020 Nov;48(11):1348-1353. doi: 10.1016/j.ajic.2020.04.025. Epub 2020 May 8. PMID: 32389626.

8. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. AAM tanısında ayırıcı tanı (51).....	11
Tablo 2. AAM tedavi seçenekleri (9).....	12
Tablo 3. Üriner inkonitinansı olan hastanın değerlendirilmesi (EAU 2018 inkontinans kılavuzuna göre) (9).....	15
Tablo 4. Üriner inkontinansı olan hastanın değerlendirilmesi (devamı) (EAU 2018 inkontinans kılavuzuna göre) (9).....	16
Tablo 5. Kontrol ve hasta gruplarının yaş ve semptom skorlarının ortanca değerleri ...	24
Tablo 6. Farklı ekim yöntemlerinde üreyen bakterilerin sayısal dağılımı ve yüzdesi ...	25
Tablo 7. Kontrol ve hasta grubundaki bakteri cinslerinin dağılımı	26
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda tanımlanan bakterilerin türlere göre dağılımı.....	27
Tablo 9: Hasta grubunda tanımlanan bakterilerin hastalara göre dağılımı	28
Tablo 10. Kontrol grubunda tanımlanan bakterilerin dağılımı	29
Tablo 11. BD Phoenix / MALDI-TOF MS karşılaştırılması	30
Tablo 12. BD Phoenix otomatize sistem ve MALDI-TOF MS sistemlerine göre tanımlanan bakteri türlerinin dağılımı	31
Tablo 13. BD BBL Kristal panel / MALDI-TOF MS karşılaştırılması	32
Tablo 14. BD BBL Kristal panel ve MALDI-TOF MS sistemlerine göre tanımlanan bakteri türlerinin dağılımı	33

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnsan mikrobiyom projesinde vücut bölgelerine göre bakteri dağılımı (26).....	5
Şekil 2. İdrar örneği toplama yöntemleri (32)	7
Şekil 3. OAB-V8 formun Türkçe validasyonu yapılmış hali. (50)	11
Şekil 4. BD Phoenix otomatize sistem	20
Şekil 5. A. BD BBL™ Crystal ANR Inoculum sıvısı ve paneli B. BD BBL™ Crystal Panel Viewer C. BD BBL™ Crystal Anaerobe Identification Color Chart D. BD BBL™ Crystal Panelin BD BBL™ Crystal Panel Viewer'daki görüntüsü	21
Şekil 6. MALDI-TOF MS plakası	22
Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunda tanımlanan bakterilerin cinslere göre dağılımı	26
Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunda tanımlanan bakteri miktarlarının bakteri türlerine göre dağılımı gösterilmiştir.	30

10. EKLER DİZİNİ

EK-1.Etik Kurulu Karar Formu	58
Ek-2. İntihal Raporu.....	59

