



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,  
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ  
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**LİDOKAİNİN SIK GÖRÜLEN KATETER ENFEKSİYON  
ETKENLERİNE ANTİMİKROBİYAL ETKİSİNİN İN VİTRO  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Gökalg Deniz SİNANGİL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2025**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,  
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ  
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**LİDOKAİNİN SIK GÖRÜLEN KATETER ENFEKSİYON  
ETKENLERİNE ANTİMİKROBİYAL ETKİSİNİN İN VİTRO  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Gökalp Deniz SİNANGİL**

**TEZ DANIŞMANI**

**UZM. DR. DİLEK KALAYCI**

**PROF. DR. İPEK MUMCUOĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2025**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. LOKAL ANESTEZİKLER.....	3
2.1.1. Kimyasal Yapı.....	3
2.1.2. pH ve pKa.....	4
2.2. LİDOKAİN.....	7
2.2.1. Farmakoloji.....	8
2.2.2. Endikasyonlar.....	9
2.2.3. Güvenlik.....	9
2.2.3.1. Merkezi sinir sistemi toksisitesi:.....	9
2.2.3.2. Kardiyovasküler sistem toksisitesi:.....	10
2.2.4. Antimikrobiyal Özellikler.....	10
2.3. SANTRAL VENÖZ KATETER.....	16
2.3.1. Santral Venöz Kateter Çeşitleri.....	16
2.3.2. Santral Venöz Kateter Endikasyonları.....	16
2.3.3. Santral Venöz Kateter Komplikasyonları.....	17
2.4. KATETER İLİŞKİLİ KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARI.....	17
2.5. KATETER KİLİT TEDAVİSİ.....	19
2.5.1. Antibiyotik Kateter Kilit Solüsyonları.....	19
2.5.2 Diğer Kateter Kilit Solüsyonları.....	21
2.6. ÇALIŞMADA KULLANILAN MİKROORGANİZMALAR VE YÖNTEMLERLE İLGİLİ BİLGİLER.....	22

2.6.1. Biyofilm.....	22
2.6.2. Gram Pozitif Koklar .....	22
2.6.3. Gram Negatif Basiller.....	23
2.6.4. <i>Candida</i> türleri .....	24
2.6.5. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile Biyofilm Görüntülenmesi .....	24
2.6.6. Sıvı Mikrodilüsyon.....	25
2.6.7. Spektrofotometre ve Optik Dansite .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
3.1. MİNİMUM İNHİBİSYON KONSANTRASYONU (MİK) VE MİNİMUM BAKTERİSİDAL KONSANTRASYON (MBK) DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ .....	28
3.1.1. Standart Suşların Hazırlanması .....	28
3.1.2. Sıvı Mikrodilüsyon Çalışma Yöntemi ve Yorumlanması .....	28
3.2. BİYOFİLM OLUŞUMUNUN BELİRLENMESİ .....	30
3.2.1. Spektrofotometre ile Biyofilm Ölçümü.....	30
3.2.2. Taramalı Elektron Mikroskobunda Görüntülenmek Üzere Örneğin Hazırlanması.....	31
3.3. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. SIVI MİKRODİLÜSYON DUYARLILIK TESTİ SONUÇLARI .....	32
4.2. SPEKTROFOTOMETRE İLE BİYOFİLM ÖLÇÜM SONUÇLARI .....	34
4.3. TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOBU İLE BİYOFİLM GÖRÜNTÜLENME SONUÇLARI.....	36
5. TARTIŞMA .....	42
6. SONUÇLAR.....	51
7. KAYNAKLAR .....	52
8. ÖZGEÇMİŞ .....	60
9. EKLER.....	61
9.1 ETİK KURUL ONAY FORMU .....	61
9.2 TEZ KONUSU ONAY FORMU .....	63

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ilgilerini esirgemeyen tez danışmanlarım Dilek KALAYCI ve İpek MUMCUOĞLU'na; bilgi ve birikimlerini cömertçe paylaşarak eğitimimize katkıda bulunan kıymetli hocalarım Süheyla ÜNVER, Tuba DAL, Menşure KAYA, Ayşe Nihal KADIOĞULLARI, Hamit Erdal ESKİÇIRAK, Fatma Gülçin ŐENEL, Gonca OĞUZ, Güldeniz ARGUN ve Hakan MİNİKSAR'a; eğitim hayatım boyunca gerek mesleki gerekse kişisel gelişimime rehberlik eden Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nin tüm klinik başasistan ve uzmanlarına; asistanlık sürecimde bilgi, deneyim ve güzel anılar paylaştığım değerli asistan hekim arkadaşlarıma;

Bana yalnızca sualtında değil, hayatın her alanında değerli deneyimler kazandıran, dostluklarıyla zenginleştiren ve topluluk ruhunu öğreten ODTÜ Sualtı Topluluğu'na;

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini daima yanımda hissettiren, varlıklarıyla bana güç veren canım aileme, sevgili babam Ahmet Emin SİNANGİL, annem Őükran SİNANGİL ve kardeşim Göksu SİNANGİL'e;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

## KISALTMALAR

<b>KİKDE</b>	:Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonları
<b>MİK</b>	:Minimum İnhibitör Konsantrasyon
<b>MBK</b>	:Minimum Bakterisidal Konsantrasyon
<b>SEM</b>	:Taramalı Elektron Mikroskobu
<b>SVK</b>	:Santral Venöz Kateter
<b>KKT</b>	:Kateter Kilit Tedavisi
<b>LAST</b>	:Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi
<b>MSS</b>	:Merkezi Sinir Sistemi
<b>EPS</b>	:Ekstraselüler Polimerik Madde
<b>CFU</b>	:Colony Forming Unit



## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.** Ester bağlı ve amid bağlı lokal anesteziğin karşılaştırılması

**Tablo 2.** Bazı lokal anesteziğin pKa değerleri, etki başlangıç hızları, etki süreleri

**Tablo 3.** Örnek kateter kilit solüsyonları

**Tablo 4.** Lidokain için tespit edilen MİK ve MBK değerleri

**Tablo 5.** Çalışılan suşların spektrofotometre ile biyofilm ölçüm sonuçları

**Tablo 6.** Spektrofotometre ile ölçüm sonuçlarının değerlendirmesi

**Tablo 7.** Literatürdeki çalışmalarda lidokain için hesaplanan MİK ve MBK değerleri

**Tablo 8.** Çalışmada araştırılan mikroorganizmaların lidokain için hesaplanan MİK değerleri ile literatürdeki bilginin karşılaştırılması

**Tablo 9.** Çalışmada araştırılan mikroorganizmaların lidokain için hesaplanan MBK değerleri ile literatürdeki bilginin karşılaştırılması

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** Optik dansitometre ölçümleri karşılaştırması

**Şekil 2.** *S. epidermidis* SEM görüntüsü

**Şekil 3.** *S. epidermidis* lidokain uygulanan örneğin SEM görüntüsü

**Şekil 4.** *S. aureus* kontrol görüntüsü

**Şekil 5.** *S. aureus* lidokain uygulanan örneğin SEM görüntüsü

**Şekil 6.** *C. parapsilosis* SEM görüntüsü

**Şekil 7.** *C. parapsilosis* lidokain uygulanan örneğin SEM görüntüsü

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızın amacı, lidokainin sık görülen kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (KİKDE) etkenleri üzerindeki etkisini ortaya koymak, lidokainin antimikrobiyal etkinliğini in vitro olarak çalışmak, mikrobiyal örneklerin lidokain duyarlılıklarını sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile araştırmak, biyofilm üzerine olan etkinliğini spektrofotometre ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak göstermek, elde edilen sonuçlarla lidokainin KİKDE önlenmesi ve tedavisindeki yerini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile standart suşlardan; *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC 29212, *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve hastane izolatu; *K. pneumoniae* 1, *K. pneumoniae* 2, *E. coli*, *E. faecium*, *S. epidermidis*, *S. hominis* için lidokain MİK (Minimum inhibitör konsantrasyon) ve MBK (Minimum bakterisidal konsantrasyon) değerleri hesaplandı. Biyofilm üzerine lidokain etkinliği yüksek biyofilm üretme kapasitesine sahip olan *S. epidermidis* ATCC 35984, *S. aureus* ATCC 25923, *C. parapsilosis* ATCC 22019 suşları üzerinde spektrofotometre ve SEM ile gösterildi.

**Bulgular:** Sıvı mikrodilüsyon çalışmasında lidokain için MİK ve MBK sırasıyla; *S. aureus* ATCC 25923 25, 50 mg/ml; *E. coli* ATCC 25922 6,25, 50 mg/ml; *E. faecalis* ATCC 29212 25, 50 mg/ml; *P. aeruginosa* ATCC 27853 25, 50 mg/ml; *K. pneumoniae* 1 6,25, 12,5 mg/ml; *K. pneumoniae* 2 6,25, 12,5 mg/ml; *E. coli* 6,25, 12,5 mg/ml; *E. faecium* 12,5, 50 mg/ml; *S. epidermidis* 25, 50 mg/ml; *S. hominis* 25, 50 mg/ml bulundu. *S. epidermidis* ATCC 35984, *S. aureus* ATCC 25923, *C. parapsilosis* ATCC 22019 suşları için kontrol ve lidokainli örneğin optik dansitometre ölçüm ortalama değerleri arasında anlamlı fark olduğu ( $p<0,05$ ) belirlendi. Hazırlanan örneklerin SEM ile alınan görüntülerinde lidokainin biyofilm sentezleyen bakteriler ve biyofilm sentezi üzerindeki inhibitör etkisi olduğu görüldü.

**Tartışma:** Lidokainin çalışılan mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkisinin olduğu gösterildi. Biyofilm üreten suşlara inhibitör etkisi ise spektrofotometrik olarak ve SEM ile gösterildi. Lidokain KİKDE gibi durumların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir ilaç olarak araştırmaya adaydır. Lidokainin

antimikrobiyal özellikleri bazı klinik uygulamalarda yanlış negatif kültür sonuçlarına neden olabilir. *S. hominis* için lidokainin MİK ve MBK değerleri ilk kez bu çalışmada belirlendi. Lidokainin biyofilm üreten *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *C. parapsilosis* üzerindeki antibiyofilm etkisi spektrofotometre ile ilk kez bu çalışmada ölçüldü. Lidokainin bakteriler ve biyofilm üzerine inhibitör etkisi, SEM ile ilk kez görselleştirildi.

**Sonuç:** Lidokainin antimikrobiyal etkisinin gösterilmesi hem tanısal süreçler hem de klinik kullanım açısından önemlidir. Tanısal açıdan kültür örnekleme işlemi sırasında örneğe karışan lidokainin mikrobiyal üreme üzerinde inhibitör etki göstererek yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği dikkate alınmalıdır. Bu durumun özellikle mikroorganizmaların kültürde yeterince izole edilemediği veya düşük yoğunlukta bulunduğu durumlarda teşhis süreçlerini etkileyebileceği akılda tutulmalıdır. Klinik kullanım açısından ise çalışmamızda lidokainin sık görülen KİKDE etkenleri üzerinde ve biyofilm sentezleyen suşlar üzerinde antimikrobiyal etkinliğinin gösterilmesi lidokainin kateter kilit tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bir ilaç olabileceğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Lidokain, antimikrobiyal, biyofilm, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, taramalı elektron mikroskopu

# IN VITRO EVALUATION OF THE ANTIMICROBIAL EFFECT OF LIDOCAINE ON COMMON CRBSI PATHOGENS

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of our study is to evaluate the effect of lidocaine on common catheter related bloodstream infections (CRBSI) pathogens, investigate its antimicrobial efficacy in vitro, assess the susceptibility of microbial samples to lidocaine using the broth microdilution method, and demonstrate its activity on biofilms using spectrophotometry and scanning electron microscopy (SEM). Based on the results obtained, we aim to evaluate the potential role of lidocaine in the prevention and treatment of CRBSI.

**Materials and Methods:** The MIC (minimum inhibitory concentration) and MBC (minimum bactericidal concentration) values of lidocaine were determined using microdilution method for standard strains; *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC 29212, *P. aeruginosa* ATCC 27853, and hospital isolates; *K. pneumoniae* 1, *K. pneumoniae* 2, *E. coli*, *E. faecium*, *S. epidermidis*, *S. hominis*. The effect of lidocaine on biofilms was demonstrated on strains with high biofilm production capacity, *S. epidermidis* ATCC 35984, *S. aureus* ATCC 25923, *C. parapsilosis* ATCC 22019, using spectrophotometry and scanning electron microscopy (SEM).

**Results:** In microdilution study, MIC and MBC values for lidocaine were determined *S. aureus* ATCC 25923 25, 50 mg/ml; *E. coli* ATCC 25922 6.25, 50 mg/ml; *E. faecalis* ATCC 29212 25, 50 mg/ml; *P. aeruginosa* ATCC 27853 25, 50 mg/ml; *K. pneumoniae* 1 6.25, 12.5 mg/ml; *K. pneumoniae* 2 6.25, 12.5 mg/ml; *E. coli* 6.25, 12.5 mg/ml; *E. faecium* 12.5, 50 mg/ml; *S. epidermidis* 25, 50 mg/ml; *S. hominis* 25, 50 mg/ml respectively. A significant difference ( $p < 0.05$ ) was observed between the mean optical densitometry measurement values of control and lidocaine-treated samples for *S. epidermidis* ATCC 35984, *S. aureus* ATCC 25923, and *C. parapsilosis* ATCC 22019. Samples were visualized using SEM, and suitable images were recorded. The images showed that lidocaine has an inhibitory effect on biofilm-synthesizing bacteria and biofilm production.

**Discussion:** Antimicrobial effects of lidocaine against the studied microorganisms were demonstrated. Its inhibitory effect on biofilm-producing strains was shown spectrophotometrically and via SEM. Lidocaine is a potential candidate for research as a medicine for prophylaxis and treating CRBSI. The antimicrobial properties of lidocaine may cause false-negative culture results. MIC and MBC values for *S. hominis* were determined for the first time in this study. The antibiofilm effect of lidocaine on biofilm-producing *S. aureus*, *S. epidermidis*, and *C. parapsilosis* was measured spectrophotometrically for the first time in this study. The inhibitory effects of lidocaine on bacteria and biofilms were visualized via SEM for the first time.

**Conclusion:** Demonstrating the antimicrobial effect of lidocaine is important both for diagnostic processes and clinical applications. From a diagnostic perspective, it should be considered that lidocaine contaminating a culture sample during sampling procedures might exhibit an inhibitory effect on microbial growth, potentially leading to false-negative results. This issue is particularly significant in cases where microorganisms are not adequately isolated in culture or are present at low concentrations, which could impact diagnostic processes. From a clinical perspective, our study demonstrates the antimicrobial efficacy of lidocaine against common CRBSI pathogens and biofilm producing strains. This suggests that lidocaine could be a potential candidate for use in catheter lock therapy.

**Keywords:** Lidocaine, antimicrobial, biofilm, catheter-related bloodstream infection, scanning electron microscope

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lidokain voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek ağrı iletimini durduran bir lokal anesteziiktir (1). Aynı zamanda birçok farklı amaçla sistemik kullanımını mevcuttur. Lidokainin antimikrobiyal özellikleri de uzun yıllardır bilinmektedir (2). Ancak bu özelliklerine yönelik yapılan çalışmalar sınırlı sayıda ve kullanılan lidokain konsantrasyonları, çalışılan mikroorganizma türleri ve biyofilm üzerindeki etkilerin değerlendirilmesi açısından eksiklikler vardır. Lidokainin antimikrobiyal etkisinin kliniğe yansiyabileceği alanlar literatürde sınırlıdır.

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (KİKDE), santral venöz kateter (SVK) ile venöz erişim sağlanan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 30.000 – 40.000 KİKDE vakası görülmektedir. Bu durum hem hastaların sağlığı üzerine olumsuz etki oluşturmaktadır, hem de sağlık maliyetlerini arttırmaktadır (3). KİKDE geliştiğinde çoğunlukla kateterin çekilmesi gerekmez (4). Kateterin çekilmesi ve yeniden takılması hastalar için zordur ve çalışanlar üzerinde ek iş yükü oluşturmaktadır. Lidokainin antimikrobiyal etkinlikleri ile ilgili sınırlılıklar şöyle özetlenebilir: Mevcut literatürde lidokain ile yapılan çalışmaların çoğunda mikroorganizmaların maruz bırakıldığı ilaç konsantrasyonu azami % 1-2'dir (5–8). Bu sebeple bazı mikroorganizmalar için MİK (Minimum inhibitör konsantrasyon) ve MBK (Minimum bakterisidal konsantrasyon) hesaplanamamıştır. Çalışmalarda dirençli hastane izolatları ve mantarlara yer verilmemiştir. Biyofilm üzerine olan etkileri incelenmemiştir.

Mevcut çalışmalarda lokal anesteziklerin KİKDE etkenleri üzerinde antimikrobiyal etkinliğinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Var olan çalışmalar incelendiğinde lidokainin antimikrobiyal etkinliği çalışılırken yüksek konsantrasyonda kullanılabilecekleri yerler düşünülerek çalışmaların planlandığı anlaşılmaktadır. Örneğin cerrahi kesi alanına sürekli infüzyon (9), göz içi lokal anestezi enjeksiyonu (10), cilt üzerine (11) veya ağız içine (12) haricen lokal

anestezik uygulamaları gibi çalışmalarla lokal anesteziklerin antimikrobiyal etkinliği araştırılmıştır.

Çalışmamızın amacı, lidokainin sık görülen KİKDE etkenleri üzerindeki etkisini ortaya koymak, lidokainin antimikrobiyal etkinliğini in vitro olarak çalışmak, mikrobiyal örneklerin lidokain duyarlılıklarını sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile araştırmak, biyofilm üzerine olan etkinliğini spektrofotometre ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak göstermek, elde edilen sonuçlarla lidokainin KİKDE nlenmesi ve tedavisindeki yerini değerlendirmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

Lokal anestezipler, temelde voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek ağrı iletimini geçici olarak durdurur. Kimyasal yapıları, etkileri ve etki süreleri gibi faktörlerle birbirlerinden ayrılırlar.

Lidokain hızlı etki başlangıç süresine sahip orta etki süreli amid yapılı bir lokal anesteziptir. Son yıllarda lokal anestezipler ve antiaritmik etkilerinin yanı sıra birçok farklı etkisiyle öne çıkmaktadır. Bu etkilerden birisi de antimikrobiyal etkidir.

Santral venöz kateterler, uzun süreli intravenöz tedavi, diyaliz gibi endikasyonlarla hastalarda kullanılırlar. Tromboz ve enfeksiyon en önemli komplikasyonlarından. SVK ilişkili sistemik enfeksiyonlar “kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (KİKDE)” olarak adlandırılmaktadır.

Kateter kilit tedavileri (KKT) KİKDE’yi önlemek veya tedavi etmek adına yüksek konsantrasyonlu antimikrobiyal ilaçların kateter lümenine uygulanmasıdır.

### 2.1. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler, modern tıbbın temel taşlarından biri olarak, cerrahi işlemlerden ağrı yönetimine kadar geniş bir yelpazede kullanılan ilaçlardır. Voltaj bağımlı sodyum iyon kanalı blokajıyla sinir iletimini geçici olarak keserek ağrıyı bloke ederler. İlk keşfinden bu yana, lokal anesteziplerin yapısı, etkileri ve kullanım alanları üzerine çokça çalışma yapılmıştır.

#### 2.1.1. Kimyasal Yapı

Lokal anesteziplerin kimyasal yapısı üç bileşenden oluşur (1,13,14):

Aromatik halka (lipofilik): Lipofilik grup sayesinde ilaç, lipid membranı geçerek etkili olacağı hücre içine girer.

Ara zincir (ester veya amid): Lokal anestezipler bu bağa göre ester ve amid yapıları olmak üzere iki şekilde sınıflanırlar. Ester bağlı lokal anesteziplere prokain ve klorprokain verilebilir. Bu bileşikler plazma esterazlarıyla kolayca hidrolize edilebildiklerinden etkileri çoğunlukla kısa sürer. Para-aminobenzoik asit yan ürünü

nedeniyle daha alerjiktirler. Amid yapılı lokal anesteziyelere ise lidokain ve bupivakain örnek verilebilir. Amid bağları daha stabildir ve karaciğerde yıkılır. Bu sınıf lokal anesteziyelere nispeten daha uzun etkilidirler (Tablo 1.1).

Amino grup (hidrofilik): Ajanın pH bağımlı iyonizasyonunu sağlayan bölümdür. Değişik pH'da lokal anesteziye etkinliğin büyük oranda değişmesinin ana sebebidir.

Tablo 2.1 Lokal anesteziyelere kimyasal yapılarıyla ikiye ayrılır.

PABA: para-aminobenzoik asit

**Tablo 1.** Ester bağı ve amid bağı lokal anesteziyelere karşılaştırılması

	Ester Bağı	Amid Bağı
Metabolizma	Plazma esterazları - Hızlı	Karaciğer - Yavaş
Alerji Riski	Yüksek (PABA)	Düşük
Etki süresi	Kısa	Uzun
Örnekler	Prokain, Klorprokain, Tetrakain	Lidokain, Bupivakain, Mepivakain, Ropivakain, Prilokain, Levobupivakain

### 2.1.2. pH ve pKa

Çözeltinin asiditesi pH ile ifade edilir. Hidrojen iyonlarının molaritesinin negatif logaritması pH değerini verir(15):

$$pH = -\log[H^+]$$

Bu değer, bir çözeltideki hidrojen iyonlarının yoğunluğunu logaritmik bir ölçekte gösterir. pH ölçeği genelde 0'dan 14'e kadar uzanır. 7 pH nötr bir değerdir, bu değer saf suya karşılık gelir. 7'den düşük pH asidik, 7'den yüksek pH ise bazik (alkali)

çözeltiyi ifade eder. Vücut pH'si muhtelif mekanizmalar ile 7,35 ile 7,45 arasında tutulur (15).

Zayıf asitler çözeltilerde kısmen iyonlaşan ve sadece sınırlı miktarda hidrojen iyonu ( $H^+$ ) sağlayan asitlerdir. Örneğin, asetik asit ( $CH_3COOH$ ), çözeltilerde kısmen iyonlaşır ve denge reaksiyonu aşağıdaki gibidir (15):



Zayıf bazlar çözeltilerde kısmen iyonlaşan ve sınırlı miktarda hidroksil iyonu ( $OH^-$ ) sağlayan bazlardır. Örneğin, amonyak ( $NH_3$ ), sudan proton alarak  $NH_4^+$  ve  $OH^-$  oluşturur (15):



Tampon, çözeltildeki pH değişikliklerini minimuma indiren bir sistemdir. Zayıf bir asit ile onun konjugat bazından veya zayıf bir baz ile onun konjugat asidinden oluşur. Vücutta en önemli tampon sistemlerinden biri karbonat-bikarbonat sistemidir (15):



Bir zayıf asidin ( $HA$ ) su içerisinde ne kadar iyonlaştığı  $K_a$  ile ifade edilir,  $K_a$  asit iyonlaşma sabitidir ve şöyle tanımlanır(15):

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

$pK_a$ ,  $K_a$  değerinin negatif logaritmasıdır(15):

$$pK_a = -\log K_a$$

Henderson-Hasselbalch denklemi, pH ile  $pK_a$  arasındaki ilişkiyi açıklar. Zayıf asidin hidrojen kaybetmiş hali konjugat bazdır.  $[A^-]$  konjugat bazın konsantrasyonunu ifade eder. Henderson-Hasselbalch şöyle ifade edilir(15):

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Bu denklem ile tampon sistemlerinde pH değişiminin nasıl olacağı tahmin edilir.  $[A^-]$  ile  $[HA]$  eşit olduğu pH'de  $pH = pK_a$  dır. Bu pH'de tampon sistemi

maksimum kapasitede çalışmaktadır. Aynı zamanda pH'si bilinen bir çözeltideki zayıf asidin  $pK_a$  'sı biliniyor ise denklem kullanılarak çözeltideki zayıf asidin iyonize ve non-iyonize konsantrasyonu hesaplanabilir (15).

Lokal anesteziğin etkinliklerinde iyonizasyon halleri; dolayısıyla  $pK_a$  değerleri ve ortam pH'si çok önemlidir. Lokal anesteziğin çalışma fizyolojisini anlamakta bu iki değer ilişkisini bilmek kritik öneme sahiptir. Lokal anesteziğin etkinliklerini, voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloklayarak gösterir. Bu bloğu kanalın hücre içine bakan tarafından gerçekleştirirler. Lokal anesteziğin hücre membranını non-iyonize formda geçerken; iyon kanalı bloklayan form çoğunlukla iyonize formdur. Bu sebeple lokal anesteziğin etkinliği büyük ölçüde pH bağımlıdır (14).

Lokal anesteziğin zayıf bazik özelliktedir,  $pK_a$  değerleri 8-9 arasındadır. Bu değer 7,4'e (fizyolojik pH) yakın olması ilacın non-iyonize formunun daha yüksek konsantrasyonda bulunacağı anlamına gelmektedir. Böylece hücre içine daha hızlı geçecek ve etkisi daha hızlı başlayacaktır. Lidokain  $pK_a$  değeri yaklaşık 7,9 olarak bilinmektedir. Diğer lokal anesteziğe nazaran daha düşük  $pK_a$ 'ya sahip olması, dokuda daha yüksek miktarda non-iyonize formda lidokain bulunacağı anlamına gelir. Böylece lidokain hücrelere daha hızlı geçer, etkisini daha çabuk gösterir (14).

Lokal anesteziğin non-iyonize formda hücre zarından geçer, daha asidik hücre sitoplazmasında iyonize forma dönerler ve bu şekilde aktivite gösterirler (14).

**Tablo 2.** Bazı lokal anesteziğin pKa değeri, etki başlangıç hızları, etki süreleri (1,13,14).

Lokal Anesteziğin pKa	Başlangıç Hızı	Etki Süresi	
Lidokain	7.9	Hızlı	Orta
Prilokain	7.9	Hızlı	Orta
Mepivakain	7.6	Orta	Orta
Bupivakain	8.1	Yavaş	Uzun
Levobupivakain	8.1	Yavaş	Uzun
Ropivakain	8.1	Orta-Yavaş	Uzun
Prokain	8.9	Yavaş	Kısa
Tetrakain	8.5	Yavaş	Uzun
Klorprokain	9.1	Hızlı	Kısa
Artikaine	7.8	Hızlı	Orta
Benzokain	2.5	Hızlı	Kısa

Tabloda kimi pKa değeri etki başlangıç hızları ile çelişiyor gibi görünse de bu farklılık belirtilen ilaçların piyasada farklı konsantrasyonlarda bulunmasındandır. Örneğin klorprokainin etki başlangıç hızı 9.1 pKa ile yavaş olmalıdır. Ancak klinikte çoğunlukla %3'lük konsantrasyonda kullanıldığından daha düşük konsantrasyonlarda kullanılan ilaçlara göre daha hızlı etki gösterecektir. Bu durum basitçe ilacın ortamda daha fazla miktarda bulunmasından kaynaklanmaktadır (14).

## 2.2. LİDOKAİN

Lidokain, voltaj bağımlı sodyum kanallarına bağlanarak sinir iletimini durduran aminoamid yapıları bir lokal anesteziğdir. Hızlı etkili ve orta sürelidir. pKa

değeri 7,9 olup fizyolojik pH'da yüksek oranda non-iyonize formda bulunduğundan hücre içine hızlı geçiş yapar ve etkisini çabuk gösterir. Klinik uygulamada etkinliği ve güvenliği yüksektir, uygun dozlama ile sistemik toksisite riski düşüktür.

### **2.2.1. Farmakoloji**

Voltaj bağımlı sodyum iyon kanalları 3 pozisyonda bulunabilir: Dinlenme, aktive olmuş, inaktive (16). Dinlenme halinde kanalın hücre içine bakan kısmı iyon geçişine açıkken hücre dışına bakan kısmı iyon geçişine izin vermeyecek şekilde kapalıdır. Hücre zarı depolarizasyonu ile kanal aktive olur, yaklaşık 1-2 milisaniye süre ile sodyum iyonlarının hücre dışından hücre içine geçişine izin verir. Daha sonra kanalın hücre içine bakan kısmının kapanması ile kanal inaktive forma geçmiştir ve tekrar dinlenme haline dönebilmesi için zarın repolarizasyonu gerekir (17). Lokal anestetikler aktive olmuş ve inaktive durumdaki sodyum iyon kanallarına bağlanabilirken, dinlenme durumundaki kanala iyi bağlanamaz. Ayrıca bu bağlanma kanalın aktive-inaktive pozisyonları arasında geçiş frekansına da bağlıdır. Kanala bağlandıktan sonra kanaldan hızlıca ayrılan lokal anestetikler için bu frekansın yüksek olması lokal anestezinin etkinliğini arttıracaktır. Lokal anestetiklerin ağrı uyarısının bulunduğu nöronda iletiyi daha iyi bloklaması, kalpteki antiaritmik etkisi, antiepileptik etkisi bununla ilişkilidir (13).

Lidokain, aminoamid yapılı, hızlı etki başlangıçlı, orta etki süreli bir lokal anestetiktir (13). Lokal anestetik ve antidisritmik (18) kullanımını dışında; antiepileptik (19), akut ağrı azaltıcı (20), ekstübasyon sonrası öksürüğü engelleyici (21), anti-inflamatuar (22), antimikrobiyal (23) özelliklerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Lokal anestetiklerin alışıla gelmiş etkinliklerinin voltaj bağımlı sodyum kanallarına bağlanmaları sonucu gerçekleştirdikleri uzun yıllardır bilinirken; serotonin, kolinerjik,  $\beta$ -2 adrenerjik, histamin, N-metil D-aspartat, tranziyent reseptör potansiyel vanilloid, monosit, T hücreler, doğal öldürücü hücreler gibi birçok farklı reseptör ve biyolojik süreç ile de etkileşime girdiğiyle ilgili son yıllarda çokça yayın literatüre sunulmaktadır (24-36). Bundan hareketle, lokal anestetiklerin gözlenen çokça farklı etkileri ve bunların mekanizmalarının karmaşıklığının, sahip oldukları geniş moleküler etkileşim profilleriyle ilgili olduğunu düşünmek yanlış olmaz.

### 2.2.2. Endikasyonlar

Lidokain, ülkemizde, topikal, subkutan, intramusküler, intravenöz yollarla; lokal anestezi, infiltrasyon anestezi, periferik ve sempatik sinir blokajı, epidural anestezi; ventriküler aritmilerde, kardiyak cerrahilerde miyokard hasarı sonrası oluşan kimi aritmilerde, akut miyokard enfarktüsü sonrası, kardiyak tanısall işlemler sırasında kullanım için tek başına veya başka ajanlarla kombine şekilde kullanılmak üzere ruhsatlanmıştır (37–39).

Lidokainin anestezide perioperatif öksürük ve bronkospazmı engelleyici, opioidsiz anestezi uygulamalarında kullanımının yanında; opioid ihtiyacını azaltıcı, antitrombotik, antimikrobiyal, antitümöral etkileriyle ilgili yayınlar mevcuttur (40).

### 2.2.3. Güvenlik

Lokal anestezi sistemik toksisitesi (LAST), genel olarak lokal anestezi kardiyak ve merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki advers etkilerini tanımlar. Bu etkiler çeşitli aritmiler, kulak çınlaması gibi bulguları tanımlayabileceği gibi geri dönüşü olmayan ve hızla ölüme sonuçlanan durumları da içerir(1).

Lidokainin 1,5-2 mg/kg yükleme sonrası 1-3 mg/kg/saat dozda güvenle kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (41). Bununla birlikte, lidokainin eliminasyonun kişiler arasında farklılık göstermesi, LAST'ın sonuçlarının çok ağır olması sebebiyle bolus dozunun 1,5 mg/kg'ı, infüzyon dozunun ise 1,5 mg/kg/saat'i geçmemesi önerilmektedir (42).

**2.2.3.1. Merkezi sinir sistemi toksisitesi:** Lokal anestezi kardiyak ve merkezi sinir sistemi (MSS) toksisite bulguları başlangıçta sersemlik, baş dönmesi, odaklanmada zorluk, kulak çınlaması (tinnitus) olarak ortaya çıkar. Daha sonra titreme, kas kasılması, tremor gibi artan uyarılmayı işaret edilen bulgular görülür. Bulguların ilerlemesiyle sonuç olarak jeneralize tonik-klonik nöbet ortaya çıkar. Nöbetin kesilmesi ile birlikte respiratuar depresyon ve arrest görülür. Respiratuar depresyon sonucu karbondioksit birikir, nöronlarda hücre içi asidoz görülür. Bu asidoz hücreye alınan lidokainin baz formundan (non-iyonize) katyonik forma (iyonize) forma dönmesine sebep olur, böylece lidokain hücre içinde birikir, toksik etki artar. Bu sebeptendir ki LAST tedavisinde normokapni sağlanması önemlidir. Bu bulguların ortaya çıkmasında inhibitör ve düzenleyici yolların inhibisyonu ile glutamat salınımının aktivasyonu büyük ölçüde etkilidir (1).

MSS toksisitesi ile kullanılan lokal anesteziğin potansi doğrudan ilişkilidir. Lidokainin diğer lokal anesteziğe göre daha güvenli olduğu bilinmektedir (43).

**2.2.3.2. Kardiyovasküler sistem toksisitesi:** Lokal anesteziğin kardiyovasküler toksisitesi temelde voltaj bağımlı sodyum kanallarının inhibisyonuyla ilişkilidir. Sodyum kanal blokajı ile kalpte iletim yavaşlar, aksiyon potansiyeli fizyolojisi bozulur. Bu etkiler sebebiyle negatif inotropi ve bradikardi görülür. İletim blokları ve QRS kompleksinde genişleme görülebilir (1).

Lokal anesteziğin voltaj bağımlı sodyum kanallarına olan etkisinden farklı olarak potasyum, kalsiyum gibi diğer katyon kanallarına olan etkisiyle de miyokard etkilenir. Repolarizasyon bozulur, torsades de pointes gibi ritim bozuklukları ortaya çıkabilir. En nihayetinde tablo asistol ve resusitasyona dirençli kardiyak arreste ilerleyebilir. Hipoksi ve asidoz tabloyu ağırlaştırır, bu sebeple oksijenasyonun düzeltilmesi ve asidozun önlenmesi kritiktir. Tedavisinde IV lipid emülsiyonları kullanılır (1).

Lidokain kardiyovasküler toksisite açısından nispeten güvenli lokal anesteziğendir. Bupivakainin voltaj bağımlı sodyum kanallarından ayrılma hızı çok yavaş olduğundan kardiyak toksisite etkisi çok daha belirgindir (1).

#### **2.2.4. Antimikrobiyal Özellikler**

Lokal anesteziğin ve bu çalışma özelinde lidokainin antimikrobiyal etkileri üzerine yapılan araştırmalar, bu lokal anesteziğin farklı patojenlere karşı potansiyel inhibitör ve bakterisidal özellikler taşıdığını göstermektedir. Lidokainin in vivo ve in vitro koşullardaki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu etkilerin, uygulama yöntemi, konsantrasyon ve kombinasyon ajanlarına bağlı olarak değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir. Aşağıda özellikle lidokainin antimikrobiyal özellikleriyle ilgili yapılan bazı araştırmalara yer verilmiştir:

Adler ve ark.nın yaptığı çalışmada lidokainin atlardan izole edilen patojenlere karşı etkinliği değerlendirilmiştir. Test edilen bakteriler; *Staphylococcus aureus* (metisiline dirençli suşlar dahil), *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus*, *Actinobacillus equuli*, *Corynebacterium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* (genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreten suşlar dahil), *Rhodococcus equi* ve

*Pseudomonas aeruginosa*'dır. %2'lik lidokain çözeltisi kullanılmış, bakteriler en çok %1'lik lidokain çözeltisinde inoküle edilmiştir. Özellikle *S. equi*, *A. equuli* ve *Corynebacterium spp.* gibi türler lidokaine duyarlı bulunmuştur, bazı *S. aureus* suşları daha az duyarlılık göstermiştir (8).

Olsen ve ark.nın yaptığı çalışma lidokainin bronkoalveolar lavaj sıvısındaki antimikrobiyal etkilerini araştırmıştır. Solunum yolundan elde edilen *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* izolatları incelenmiştir. Serum fizyolojik ve farklı lidokain konsantrasyonları içeren bronkoalveolar lavaj sıvısındaki mikrobiyal izolatlar karşılaştırılmıştır. Sonuçlar lidokain ihtiva eden bronkoalveolar lavaj ortamında iki *S. pneumoniae* izolatının çoğalmasını anlamlı derecede azaldığını göstermiştir. Ancak, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans* çoğalmasında belirgin bir etki gözlenmemiştir. *M. catarrhalis* için çoğalma, serum fizyolojikte azalmış ancak lidokain içeren bronkoalveolar lavajda fark görülmemiştir. Bu durum artefakt olarak yorumlanmıştır. Örnekleme yapılırken kullanılan lidokainin, *S. pneumoniae* sayısını potansiyel olarak tanısal eşik değerin altına düşürebileceği belirtilmiştir (23).

Batai ve ark.nın yaptığı çalışma, lidokain ve prilokain içeren EMLA krem ile alkol bazlı bir dezenfektanın insan cildi üzerindeki antibakteriyel etkilerini karşılaştırmıştır. Araştırmada, 20 sağlıklı gönüllünün ellerinden alınan bakteriyel örnekler değerlendirilmiştir. Her iki ürün de ciltteki bakteriyel koloni sayısını başlangıç değerlerinden anlamlı ölçüde azaltmıştır. İlk saatte EMLA ve dezenfektan benzer etkiler göstermiştir. Ancak, EMLA krem 4, 6 ve 12 saat sonra dezenfektandan daha düşük CFU seviyeleri sağlayarak uzun süreli bir bakteriyostatik etki göstermiştir. Araştırmada tespit edilen mikroorganizmalar *Staphylococcus epidermidis*, koagülaz-negatif *Staphylococci*, *Micrococci* ve *Corynebacteria* türleridir (44).

Lu ve ark.nın yaptığı çalışmada, sürekli lidokain infüzyonunun fare modelinde *S. aureus* kaynaklı cerrahi yara enfeksiyonlarındaki antimikrobiyal etkisini incelemiştir. Denede, sırt bölgelerine cerrahi kesiler yapılan 40 erkek fareye *S. aureus* inoküle edilmiş ve fareler iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba kesi bölgesine %0,9 salin, diğer gruba ise %2 lidokain sürekli olarak infüze edilmiştir. Sonuçlar, lidokain grubunda *S. aureus* koloni sayısının kontrol grubuna göre yaklaşık 10 kat azaldığını

göstermiştir. Kontrol grubunda koloni yoğunluğu ortalama  $7,34 \times 10^6$  cfu/g iken, lidokain grubunda  $6,85 \times 10^5$  cfu/g olarak ölçülmüştür (9).

Kesici ve ark. (45), Kesici ve ark.nın (46), yaptığı çalışmalar incelenmiş, metodolojideki hatalar nedeni ile sonuçları dikkate alınmamıştır. Çalışmada lidokainin antibakteriyel özellikleri araştırılmış, MİK değerleri belirtilmiştir. Metodolojide açıklanan yöntemde sıvı mikrodilüsyon testinde ajana eklenen bakteri solüsyonun hacmi belirtilmemiştir. Bu sebeple araştırılan ajanın son konsantrasyonu hesaplanamamaktadır. Her halde, ne kadar bakteri solüsyonu eklenirse eklensin, çalışılan en derişik ajan konsantrasyonunun kullanılan orijinal ajan konsantrasyonundan daha seyreltik olacağı açıktır. Ancak bulgular kısmında verilen MİK değerlerine bakıldığında buna dikkat edilmediği görülmektedir.

Tustin ve ark.nın yaptığı çalışmada, %2 lidokain ve %0,1 metilparaben kombinasyonunun antibakteriyel özellikleri ve intravitreal enjeksiyon sonrası endoftalmi oranları değerlendirilmiştir. *S. epidermidis*, *S. aureus* ve *Streptococcus viridans* üzerinde yapılan in vitro deneylerde, lidokain/metilparaben kombinasyonu 10 dakika içinde bu bakterilerin %90-95 oranında azalmasını sağlamış ve bakterileri 30 dakikada tamamen elimine etmiştir. Retrospektif incelemede, 6.853 vakada bu anestezi kullanıldığında endoftalmi vakası tespit edilmezken, 8.189 vakada diğer anestezi yöntemleriyle 8 endoftalmi vakası olduğu görülmüştür ( $p=0,03$ ). Bu sonuçlarla, lidokain/metilparaben kombinasyonunun antimikrobiyal özelliklerinin intravitreal enjeksiyonlarda enfeksiyon riskini azaltmada etkili olabileceği yorumu yapılmıştır (10).

Morrow ve ark.nın yaptığı çalışmada, %5 lidokain ve %20 benzokain içeren topikal anestetiklerin *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Actinomyces viscosus*, ve *C. albicans* üzerindeki antimikrobiyal etkilerini incelenmiştir. Sonuçlar, lidokainin tüm mikroorganizmalar üzerinde bakterisidal veya fungisidal etkiler gösterdiğini, benzokainin ise daha çok bakteriyostatik etkiler sergilediğini ortaya koymuştur. Lidokainin etkisi, özellikle bir dakikalık kısa süreli maruziyetlerde benzokainden daha güçlü bulunmuştur. Her iki topikal anestezi, mikroorganizma çoğalmasını %73 ila %100 oranında azaltmıştır.

Çalışma kültürden alınan 0,01 ml'lik mikroorganizmaya 1,99 ml lokal anestezi eklenerek yapılmıştır. MİK ve MBK değerleri hesaplanmamıştır (2).

Williams ve ark.nın yaptığı çalışmada; lidokain, bikarbonat ve epinefrinin antibakteriyel ve antifungal etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *C. albicans* ve *Fusarium spp.* incelenmiştir. Lidokainin (%0,1, %0,5 ve %1 konsantrasyonlarında) fungal türler üzerinde doza ve zamana bağlı inhibitör etkileri göstermiştir. Özellikle *Fusarium spp.* ve *A. flavus* lidokaine karşı yüksek duyarlılık göstermiştir. MİK ve MBK değerleri çalışılmamıştır (47).

Göçmen ve ark.nın yaptığı çalışmada topikal olarak kullanılan lidokain ve kombine lidokain prilokain preparatlarının antimikrobiyal etkinliği araştırılmıştır. Preparatlar *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *P. aeruginosa* üzerinde denenmiştir. Etkinlik araştırması için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Preparatların anlamlı antimikrobiyal etkinliği gösterilmiştir (11).

Stratfor ve ark.nın yaptığı çalışmada, lidokain ve lidokain + epinefrin kombinasyonunun cerrahi yara enfeksiyonlarındaki etkisi *S. aureus* üremesini inhibe edici etkileri kobay üzerinde incelemiştir. Kobayların sırt bölgelerine cerrahi insizyonlar oluşturularak enfekte yara modeli hazırlanmıştır. *S. aureus* inokülasyonu  $10^4$  cfu/mL ve  $10^6$  cfu/mL konsantrasyonlarda uygulanmıştır. Cerrahi kesiye %2 lidokain veya %2 lidokain + 1:100,000 epinefrin uygulanmıştır. Sonuçlar, %2 lidokainin kontrol grubuna kıyasla bakteri yükünü %70 oranında azalttığını göstermiştir. Ancak, lidokain + epinefrin kombinasyonu, yara bölgelerinde bakteriyel koloni sayısında yaklaşık 20 kat artışa neden olmuştur (48).

Aydın ve ark.nın yaptığı çalışmada; lidokain, prilokain, bupivakain ve ropivakainin *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans* üzerindeki antimikrobiyal etkinliği araştırılmıştır. Lokal anesteziğe belirli süreler maruz bırakılan etkenlerin CFU sayımı için ekimi yapılmıştır. Ropivakain dışındaki lokal anesteziklerin anlamlı antimikrobiyal etkinlikleri gösterilmiştir. Lidokain %2 ve %5'lik konsantrasyonlarda kullanılmıştır (49).

Srisatjaluk ve ark.nın yaptığı çalışmada, %10 lidokain içeren topikal lokal anestetik spreynin oral flora üzerindeki antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *S. aureus*, *S. salivarius*, *Streptococcus pyogenes* ve *S. sanguinis* üzerinde lidokainin etkisi incelenmiştir. %10 lidokain ile *E. coli*, *S. sanguinis* ve *S. salivarius* üzerinde bakterisidal etkiler gösterilmiştir. Ancak *S. aureus*, *E. faecalis* ve *S. pyogenes* üzerinde anlamlı bir etki gösterilememiştir. Uygulama süresi arttıkça etki daha belirgin hale gelmiştir. 22 gönüllünün yanak mukozasında bulunan biyofilmler üzerinde lidokainin etkisi incelenmiştir. Üç dakikalık uygulamada, lidokain biyofilm yoğunluğunu %60-95 oranında azaltmıştır (12).

Kaya ve ark.nın yaptığı çalışmada, lidokain ve artikainin antibakteriyel etkileri karşılaştırılmıştır. *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, ve *Serratia marcescens* için MİK değerleri sırasıyla lidokain için; yok, yok, %0,5, %1, %1; artikain için ise; %1, %1, %0,5, %1, %1 olarak hesaplanmıştır. MBK hiçbir örnekte gösterilememiştir. Lidokain için çalışılan en düşük konsantrasyon %1 olmuştur (7).

Köse ve ark.nın yaptığı çalışmada, prilokain, bupivakain, artikain ve epinefrin kombinasyonunun *S. aureus* üzerine in vivo antimikrobiyal etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmada sıçan sırtına açılan cerrahi kesiye *S. aureus* inoküle edilmiştir. Lokal anestetikler insüzyon hattına cerrahi işlem öncesi enjekte edilmiştir. Grupların hiçbirinde kontrol grubuyla bakteri sayısı arasında bir farklılık gösterilememiştir (50).

Parr ve ark.nın yaptığı çalışmada lidokainin hastane enfeksiyonu etkenlerinden vankomisin dirençli *Enterococcus* ve metisilin dirençli *S. aureus* suşları üzerindeki antimikrobiyal etkisi çalışılmıştır. Lidokainin değişen konsantrasyonlarda antimikrobiyal etkisi gösterilmiştir. MİK ve MBK sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile hesaplanmıştır. Çalışılan en düşük lidokain konsantrasyonu %16 olmuştur (51).

Nazarchuk ve ark.nın yaptığı çalışmada *Acinetobacter baumannii* etkeni araştırılmıştır. Lokal anestetikler ve antiseptik ajanların *A. baumannii* üzerindeki MİK ve MBK değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada kullanılan lokal anestetikler lidokain, bupivakain ve ropivakain olmuştur. Lidokain için çalışılan en düşük konsantrasyon %1'dir. Biyofilm üzerine etkisi polistiren mikropilak ile araştırılmıştır. Biyofilm oluşumu spektrofotometre ile optik dansite ölçülerek değerlendirilmiştir (6).

Pelz ve ark.nın yaptığı çalışmada diş hekimliğinde kullanılan lokal anesteziğin antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Lidokain, artikain, bupivakain, mepivakain, prilokain, prokain ve butanilokain araştırılmıştır. Temel başlıklarıyla gram pozitif kok, gram pozitif basil, gram negatif kok, gram negatif basil olmak üzere 52 türden toplamda 311 adet suş bakterisi çalışılmıştır. Ayrıca *C. albicans* da çalışılmıştır. MİK ve MBK değerleri Wilkins-Chalgren agar kullanılarak hesaplanmıştır. MBK değerleri yalnızca belirli organizmalar için mevcuttur. Kullanılan en düşük lidokain konsantrasyonu 20 mg/ml olmuştur. 20 mg/ml lidokain çözeltisi kullanılarak araştırılan bakteriler *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Diğer suşlarda kullanılan en düşük lidokain konsantrasyonu 8 mg/ml'dir ve bu suşlar için MBK değerleri çalışılmamıştır (5).

Faustova ve ark.nın yaptığı çalışmada lokal anesteziğin *S. aureus* izolatlarının planktonik formları ve biyofilm oluşturan suşları üzerindeki antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır. Kullanılan lokal anesteziğin lidokain, bupivakain ve ropivakain olmuştur. Planktonik form serbestçe sıvı ortamda büyüyen bakterileri ifade eder. Antimikrobiyallere daha duyarlıdır ve akut enfeksiyonlarla ilişkilidir. Lokal anesteziğin için MİK değerleri hesaplanmıştır. MBK çalışılmamıştır. Biyofilm üzerine etkiler mikrotitre plaka yöntemi ile araştırılmış, spektrofotometre ile optik dansite ölçümü yapılarak kantitatif ölçümü yapılmıştır. Lidokain ve bupivakain biyofilm üzerine etkili bulunmuştur. Kullanılan en düşük lidokain konsantrasyonu %2 olmuştur (52).

Labetoulle ve ark.nın yaptığı çalışmada göz ameliyatlarında kullanılan lokal anesteziğin antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Koruyucusuz %1 lidokain çözeltisi diğer koruyuculu lokal anesteziğle karşılaştırılmış, alınan kültür sonuçlarını etkileyip etkilemeyeceği değerlendirilmiştir. Sonuç olarak koruyucusuz %1 lidokain çözeltisinin antimikrobiyal etkisinin daha az olması dolayısıyla kültür alımı için daha uygun bir lokal anesteziğin olacağı söylenmektedir. MİK ve MBK değerleri için sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Lidokain çalışmasında %1'lik hazır solüsyon ve çalışmacılar tarafından hazırlanan %8'lik solüsyon kullanılmıştır (53).

### **2.3. SANTRAL VENÖZ KATETER**

SVK, kritik hastalarda ve uzun süreli intravenöz tedavi gerektiren durumlarda kullanılırlar. Farklı tipleri, yerleştirme yöntemleri ve kullanım süreleri bulunmaktadır. Özellikle enfeksiyon ve tromboz en önemli komplikasyonlarından (54).

#### **2.3.1. Santral Venöz Kateter Çeşitleri**

Santral venöz ulaşım; santral damarlara (femoral, subklaviyen ve juguler) veya periferik damarlara (peripherally inserted central catheter) yerleştirilen kateterler sayesinde sağlanabilir. Kullanılan kateterler yerleştirilme amaçlarına göre tek lümenli, çift lümenli veya üç lümenli olacak şekilde seçilebilir. Kateterler yerleştirilme biçimlerine göre; tünelsiz, tünelli, cilt altına implante edilmiş port kateter olarak tercih edilebilir (54).

#### **2.3.2. Santral Venöz Kateter Endikasyonları**

SVK farklı endikasyonlarla kullanılabilir. Genel olarak kullanım endikasyonları şöyle özetlenebilir (54):

Periferik venöz erişim yetersizliği: Kimi hastalarda periferik damar yolu açmak mümkün değildir veya açılan damar yolu hasta için yeterli değildir. Böyle hastalarda santral damar yolu uzun süreli ve güvenli intravenöz ulaşımı sağlar.

Uygulama için santral venöz yol gerektiren ilaçlar: Vazopressör ajanlar, hiperozmolar solüsyonlar (örn. total parenteral nutrisyon solüsyonları), kemoterapi ajanları gibi ilaçların svk ile verilmesi daha uygundur.

Hemodinamik izlem: Santral venöz basınç izlemi, çeşitli kardiyak parametrelerin hesaplanması için santral venöz yol kullanılabilir.

Ekstrakorporeal tedaviler: Hemodiyaliz, plazmaferez, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gibi tedaviler için santral venöz yol gereklidir.

Çeşitli girişimler: İnférieur vena kava filtresi yerleştirilmesi, pulmoner arter kateteri yerleştirilmesi, çeşitli intrakardiyak girişimler için kısa süreli de olsa svk kullanılabilir.

### 2.3.3. Santral Venöz Kateter Komplikasyonları

Kateter yerleştirilmesi sırasında arteriyel yaralanmalar, kateter malpozisyonu, pnömotoraks, hematoma görülebilir. Girişimin ultrason eşliğinde yapılması bu komplikasyonların görülme sıklığı azaltır. Svk yerleştirilmesi esnasında ortaya çıkan komplikasyonlar şöyle özetlenebilir (4,54,55):

Hava embolisi: Nadir görülen bir komplikasyondur ancak ölümcül olabilir. Kateterin takılması, kullanılması, çıkarılması sırasında görülebilir. Kalbin içine dolan hava hızla ilerleyen dolaşım kollaps ve arrest ile sonuçlanabilir.

Tromboz: Kateter ile ilişkili tromboz görülebilir. Yanlış kateter seçimi, yerleştirme hataları ve yetersiz bakım tromboz gelişiminde önemli olabilir.

Enfeksiyon: Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları kateter ile ilişkili mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Kateterin yerleşim yeri, kullanım amacı, tipi enfeksiyon gelişmesinde önemli faktör olabilir. Mikrobiyal kolonizasyon intraluminal veya ekstraluminal olarak gerçekleşebilir. Koruma için sterilizasyon ve antisepsi uygulamalarına azami önem gösterilmelidir. Bu konu ileride daha detaylıca tartışılacaktır.

### 2.4. KATETER İLİŞKİLİ KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARI

Svk'nin önemli komplikasyonlarından biri KİKDE'dir. Kateter lümeninde veya dış çeperinde kolonize olmuş mikroorganizmalar devamlı sistemik dolaşıma katılır ve sistemik enfeksiyona neden olur. KİKDE önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Hastane ve yoğun bakımlarda yatış süresinin uzamasına, sağlık maliyetlerinin artmasına sebep olur. ABD'de yılda yaklaşık 30.000 ila 40.000 KİKDE vakası görülür. Bunların her birinin sağlık maliyetlerinde yaklaşık 45.000 Amerikan doları artışa neden olduğu düşünülmektedir (3).

Hastada kateter varlığında sistemik enfeksiyon belirtileri olduğunda KİKDE'den şüphelenilmelidir. Tipik semptomlar; ateş, titreme, hipotansiyon, lökositoz gibi nonspesifik enfeksiyon bulgularıdır. Bu bulguların yanında kateter giriş yerinde hassasiyet, kızarıklık, akıntı görülebilir. Tanıda kan kültürü çok önemlidir ve antibiyotik tedavisi başlanmadan 2 ila 4 set (aerobik ve anaerobik) kan kültürü alınmalıdır. Lümeden ve periferik kandan alınan örneklerde üreme olması kateter

enfeksiyonuna işaret eder. Kateterden alınan örnekte en az 2 saat önce üreme olması KİKDE açısından önemli bir bulgudur (3,56).

KİKDE’de yaygın olarak gösterilen etkenler şunlardır: Koagülaz negatif *Staphylococci*, *S. aureus*, *Enterococci*, gram negatif basiller ve mantarlar (çoğunlukla *Candida* türleri). Kısa süreli kateterlerde etken çoğunlukla cilt florasından kateterin dış çeperine yerleşen mikroorganizmalardır. Uzun süreli kateterlerde ise etken daha çok lümen içerisinde kolonize olmuştur (3,56).

KİKDE vücutta ciddi sistemik enfeksiyonlara yol açabilir. Sepsis, septik şok, tromboflebit, osteomyelit, septik artrit gibi komplikasyonlar görülebilir. Enfektif endokardit özellikle etkenin *S. aureus* olduğu vakalarda görülebilir. KİKDE’nin mortalitesi %10 ila %30 bildirilmiştir (3,56).

KİKDE vakalarında örnek alınması, çoğunlukla kateterin yerinden çıkarılması, ampirik antibiyotik tedavisi başlanması, mikrobiyolojik tanı yapıldıktan sonra ise organizmaya yönelik tedavinin düzenlenmesi gerekir (56):

*S. aureus* enfeksiyonlarında kateterin çıkarılması ve 2-6 hafta süre ile sistemik antibiyotik tedavisi (örn. Vankomisin, daptomisin) verilmelidir.

Koagülaz negatif stafilokoklarda kateter çıkarılmadan tedavi mümkün olabilir. Bunun için en az 10-14 gün süre ile sistemik tedavinin yanına kateter kilit tedavisi (örn. vankomisin, sefazolin) eklenmelidir.

*Enterococci* türleri izole edildiğinde KKT ve sistemik tedavi ile kateter çıkarılmadan tedavi mümkün olabilir. Sistemik tedavi için vankomisin daptomisin dışında vankomisin direnci düşünülüyorsa linezolid verilebilir. KKT için vankomisin tercih edilmelidir.

Gram negatif basillerde en önemli etken *P. aeruginosa*’dır. Gram negatif etken saptandığında hızla geniş spektrumlu ampirik tedavi başlanmalıdır. Daha sonra yapılan duyarlılık testleri uyarınca antibiyotik tedavisi düzenlenmelidir. Kateterin çekilmesi önerilmektedir. Kateterin çekilmesinin mümkün olmağı durumlarda kateter kilit tedavisi (örn. seftazidim, gentamisin) denenebilir. Gram negatif basillerde kullanılan antimikrobiyal ajanlara; dördüncü nesil sefalosporinler, beta laktam ve beta

laktamaz inhibitör kombinasyonları, karbapenemler, aminoglikozidler örnek verilebilir.

*Candida* türlerinde kateter mutlak suretle çıkarılmalı, antifungal tedavi (örn. ekinokandinler, flukanazol) 14 gün uygulanmalıdır.

KİKDE'nin önlenmesinde uygun lokalizasyon, kateter seçimi, doğru endikasyon, azami sterilasyon ve antisepsis, pansuman ve yara bakımı kritik öneme sahiptir (3,56).

## **2.5. KATETER KİLİT TEDAVİSİ**

KKT, kateter kaynaklı dolaşım sistemi enfeksiyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde kateter lümenine yüksek konsantrasyonlu antimikrobiyal ajanların verilmesiyle uygulanır (57).

Kateter değişiminin mümkün olmadığı veya zor olduğu durumlarda hasta hemodinamik olarak stabilse, ek komplikasyonlar bulunmuyorsa (örn. Endokardit), tespit edilen mikroorganizma düşük virulanslı ise (örn. Koagülaz negatif *Staphylococcus*) kateter kilit tedavisi uygulanabilir (57).

Kateter kilit tedavisinin mevcut literatürde tedavi amaçlı sistemik tedaviye ek olarak kullanılması önerilir. Bu şekilde kullanıldığında sistemik tedavinin başarı şansının arttığı görülmüştür. Yüksek risk altındaki hastalar hariç profilaktik kullanımı önerilmemektedir (57).

Kateter kilit tedavisinin standart uygulama rejimi bulunmamaktadır. Kullanılacak ajan, volüm, hazırlama konsantrasyonu, bekletme süreleri ile ilgili öneriler bulunmakla birlikte bu önerilerin karşılaştırıldığı klinik çalışmalar bulunmamaktadır (57,58).

### **2.5.1. Antibiyotik Kateter Kilit Solüsyonları**

Solüsyonların önerildiği çalışmalarda öncelikle kullanılacak mikroorganizmalar için antimikrobiyal solüsyonların MİK ve MBK değerleri hesaplanır. Aynı zamanda poliüretan filmler üzerinde araştırılacak biyofilm üreten suşların antimikrobiyal çözeltilere maruz kalması sağlanır. Daha sonra bu yüzeylerde bakteriyel canlılık değerlendirilir. Bakterilerin biyofilmden bakterilerin ayrıldığı SEM ile doğrulanır (59).

Kullanılabilecek antimikrobiyal kateter kilit solüsyonlarına; gram negatif bakteriler için gentamisin, seftazidim, sefepim, siprofloksasin, seftriakson; gram pozitif bakteriler için, vankomisin, sefazolin, daptomisin, nafsilin, ampisilin örnek verilebilir (57).

Örnek kateter kilit solüsyonları aşağıda verilmiştir (Tablo 5.1). Tablodaki solüsyonlar aktif enfeksiyon halinde tek başına değil, sistemik tedaviye ek olarak kullanılmalıdır. Seçilecek solüsyonda bakterinin duyarlılığı önemlidir. Solüsyon volümleri 2 ml olarak standardize edilmiş olsa da uygulanacak kateterin lümen içi volümü hesaba katılmalıdır. Heparinin kilit solüsyonlarında kullanılmasının daha etkili olduğuyla ilgili bir klinik araştırma bulunmamaktadır. Heparin solüsyonları ideal olarak günde bir kez uygulanmalıdır. Bazı çalışmalar 8-12 saatlik kilit süresini desteklemektedir. Bir süre sonra -maksimum kilit süresi bunu ifade etmektedir.- kateter lümeninin distalindeki antibiyotik konsantrasyonu subterapötik seviyelere düşebilmektedir. Kateter kullanılacak olursa kilit solüsyonları çekilmeli ve atılmalıdır, tekrar kilit tedavisi uygulanacaksa yeni solüsyon hazırlanmalıdır (57).

**Tablo 3.** Örnek kateter kilit solüsyonları

Antibiyotik Ajan	Antibiyotik Konsantrasyon	Heparin Konstantrasyon	Maksimum kilit süresi
Vankomisin	2.5-5 mg/ml	0-2500-5000 Ü/ml	72 saat
Sefazolin	5-10 mg/ml	0-2500-5000 Ü/ml	48-72 saat
Daptomisin	5 mg/ml	0-5000 Ü/ml	72 saat
Nafsilin	100 mg/ml	Yok	12 saat
Ampisilin	10 mg/ml	Yok	8 saat
Gentamisin	1-5 mg/ml	2500-5000 Ü/ml	48-72 saat
Seftazidim	1-10 mg/ml	5000 Ü/ml	48 saat
Sefepim	1-10 mg/ml	Yok	48 saat
Siprofloksasin	1-5 mg/ml	Yok	48 saat

Seftriakson	100 mg/ml	Yok	48 saat
-------------	-----------	-----	---------

### 2.5.2 Diğer Kateter Kilit Solüsyonları

Antibiyotik kateter kilit solüsyonları kullanıldığında lümen içerisinde bulunan solüsyon zamanla sistemik dolaşıma karışır ve vücuttaki mikroorganizmalarda direnç mekanizmalarını tetikleyebilir. Bu durum antibiyotik kateter kilit solüsyonlarının özellikle profilaktik olarak kullanılmalarının önündeki önemli bir engeldir. Bu sebeple antimikrobiyal ajanlar dışında etanol, taurolidin ve n-asetil sistein gibi ajanların kateter kilit solüsyonu olarak araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (57).

Sanders ve ark.nın yaptığı çalışmada etanol kilit solüsyonlarının bağışıklığı baskılanmış hematoloji hastalarında KİKDE profilaksisindeki etkinliği çift kör randomize çalışmayla değerlendirilmiştir. %70 etanol çözeltisi kateter lümenine günlük uygulanmış, kontrol grubuna (heparin ve serum fizyolojik) kıyasla KİKDE oranlarında anlamlı azalma görülmüştür. Çalışmada antibiyotik kilit solüsyonlarının biyofilm içinde planktonik forma dönen mikroorganizmalara etki edemediği, bu sebeple tedavi başarımının sınırlı olduğu vurgulanmıştır (60). Etanol kilit çözeltileri ile ilgili olarak poliüretan malzemeye zarar verme riski, heparin ile geçimsiz olması, etanolün sistemik dolaşıma karışmasıyla sebep olabileceği yan etkiler gibi sebeplerle kilit tedavilerinde kullanımı tartışmalıdır (57).

Handrup ve ark.nın yaptığı çalışmada taurolidinin heparin çözeltisine kıyasla pediatrik kanser hastalarında KİKDE görülme sıklığını azalttığı bildirilmiştir. Taurolidin gram pozitif, gram negatif ve fungal etkenlere karşı etkinlik gösteren, peritonit tedavisinde kullanılan, formaldehit içeren bir bileşiktir. Genellikle iyi tolere edilmekle birlikte tat değişikliği, alerjik reaksiyonlar, trombositopeni gibi advers etkiler görülebilir (61).

Aslam ve ark.nın yaptığı çalışmada tigesiklin, n-asetil sistein ve bu ikisinin kombinasyonunun KİKDE üzerinde etkinliği in vitro çalışılmıştır. Kombinasyonun daha etkili olduğu bulunmuştur. N-asetil sisteinin biyofilm matriksi üzerine etkisiyle tigesiklin penetrasyonunun kolaylaştığı savunulmuştur (62).

## 2.6. ÇALIŞMADA KULLANILAN MİKROORGANİZMALAR VE YÖNTEMLERLE İLGİLİ BİLGİLER

### 2.6.1. Biyofilm

Biyofilm, mikroorganizmaların bir yüzeye tutunarak salgıladıkları ekstraselüler polimerik matriks içinde oluşturdukları bir yaşam biçimidir. Biyofilmler bakterilerin çevresel stres faktörlerine karşı direnç göstermelerini ve hayatta kalmalarını sağlar. Örneğin *S. aureus* biyofilm üretimiyle Toll-like reseptör sinyalizasyonu azaltır ve bağışıklık yanıtını baskılar. Antimikrobiyal maddelerin fiziksel olarak biyofilm içine sirayet edememesinden dolayı bakteriler antimikrobiyal maddelere karşı doğal bir direnç kazanır. Biyofilmler özellikle protez gibi cihazlarda oluşan enfeksiyonlarda ve kronik enfeksiyonlarda önemli rol oynar (63).

Biyofilm sentezinde hücre yoğunluğu algılama mekanizması (quorum sensing) önemli rol oynar. Bu mekanizma ile bakteriler ortamda belirli bir konsantrasyona ulaştıklarında biyofilm üretimini aktive eden sinyal moleküllerini salgırlar (64).

### 2.6.2. Gram Pozitif Koklar

Gram pozitif koklardan *Staphylococcus* türleri insanlar için önemli patojenlerdir. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* gibi türler farklı enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu bakteriler biyofilm oluşturarak savunma mekanizmalarına karşı direnç gösterirler (65).

*S. aureus* en virülen gram pozitif koktur. Koagülaz enzimi, protein A ve toksin içermesi önemli özelliklerindedir. Deri ve mukozalarda kolonize olabilir. MRSA (metisilin dirençli *S. aureus*) hem hastane hem de toplum kaynaklı enfeksiyonlarda önemli rol oynar (65).

*S. epidermidis* koagülaz negatif, avirülen deri florası üyesidir. İmmün suprese bireylerde ve postoperatif enfeksiyona sebep olabilir. Biyofilm oluşturabilmesi nedeniyle kateter, protez ve diğer yabancı cisim enfeksiyonlarına neden olabilir. Subakut endokardit etkenidir (65).

*S. hominis* genellikle apokrin bezlerin yoğun olarak bulunduğu bölgelerde kolonize olur. Virülansı düşük olmakla birlikte fırsatçı enfeksiyonlara sebep olabilir. Kateter, protez enfeksiyonlarında rastlanabilir (65).

*Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* genellikle çiftler veya zincir şeklinde gruplanırlar. Hücre duvarlarında grup D gliserol teikoik asit bulunur. İnsanda gastrointestinal sistemde kolonizedirler. Uzun süre hastane yatışı olan ve özellikle geniş spektrumlu antibiyotik alan hastalar enfeksiyon riski altındadır. Katalaz negatif, PYR pozitif, safra ile optokin direnci gösterirler. Vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) vankomisin direnci geliştirmiş enterokoklardır. Genellikle *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında görülür. VanA ve VanB genotipleri en yaygın vankomisin direnç genleridir. VanA genotipi yüksek düzeyde vankomisin ve teikoplanin direnciyle ilişkilidir. VanB genotipi ise teikoplanine duyarlı olabilir (66).

### 2.6.3. Gram Negatif Basiller

Gram negatif basiller bakteriyel morfolojide önemli bir sınıfı temsil eder. Bu organizmalar hücre duvarında lipopolisakkarit içeren bir dış zar bulundurur. Hücre duvarındaki lipit A kısmı endotoksin özellik taşır (67,68).

*Escherichia coli* gastrointestinal sistem florasında bulunur. Sahip olduğu adezinler bağırsak ve idrar yollarına tutunmayı sağlar. Salgıladığı ekzotoksinler shiga toksini ve enterotoksindir. Beş farklı patotip ile çeşitli ishal formlarına sebep olur. Sepsisli hastalardan en sık izole edilen etkidir. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarının %80'inden sorumludur (68).

*Klebsiella pneumoniae* belirgin bir polisakkarit kapsüle sahiptir. Bu kapsül fagositozdan korunmasını sağlar. Beta laktamaz enzimleri ile antibiyotik direnci gösterir. Toplum kökenli enfeksiyonlar ve hastane kaynaklı dirençli enfeksiyonlarda önemlidir. Özellikle genişlemiş spektrum beta laktamaz ve karbapenemaz üretimi nedeniyle çoklu ilaç dirençli suşları sık görülür (68).

*Pseudomonas aeruginosa* pyocyanin ve pyoverdin gibi pigmentler üretir. Pyocyanin süperoksit ve hidrojen peroksit üretir. Pyoverdin ise demir bağlayıcı siderofor olarak görev yapar. Ekzotoksin A protein sentezini inhibe ederek doku hasarına yol açar. Elastazlar elastin içeren dokuları parçalar. Fosfolipaz C ile doku yıkımı gerçekleşir. Dış membranın düşük geçirgen özelliği ve çoklu antibiyotik pompaları ile birçok antibiyotiğe karşı doğal direnç gösterir. Kistik fibrozis hastalarında kronik kolonizasyon ve yoğun bakımda ventilatör ilişkili pnömoniden sorumludur (67).

#### 2.6.4. *Candida* türleri

Fungal etkenler bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde çeşitli enfeksiyonlara sebep olurlar. Büyük çoğunluğu doğada saprofit olarak bulunur ve yalnızca fırsatçı enfeksiyonlara sebep olur (69).

*Candida* türleri maya, psödohif, ve gerçek hif formları gösterebilir. Sağlıklı insan mikrobiyotasında bulunur ve dimorfizm gösterebilir. Mukozal ve invazif kandidiazise sebep olabilir. İmmün yetmezlik, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastane yatışları invazif kandidiazis için risk faktörüdür. *Candida albicans* en yaygın tür olmakla birlikte *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* ve *Candida parapsilosis* de sıklıkla izole edilir (69,70).

#### 2.6.5. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile Biyofilm Görüntülenmesi

Biyofilm, ekstraselüler polimerik madde içeren, yüzeye yapışık, hücreler arası etkileşimle oluşmuş yapıdır. Hücreler bir substrat üzerinde hidrate ekstraselüler polimerik madde ile kaplıdır. Ekstraselüler polimerik madde yaklaşık %90 oranında su içerir ve yumuşak bir yapıdadır. Bu durum biyofilmin konvansiyonel SEM ile görüntülenmesini zorlaştırır çünkü konvansiyonel SEM ile örnek hazırlamasının bir basamağını kurutma oluşturur ve bu biyofilm yapısının bozulmasına yol açabilir (71–73).

Biyofilm konvansiyonel SEM ile görüntülenebilir. Biyofilm elektron yoğunluğu düşük bir yapıya sahip olduğundan görüntüleme sırasında çözünürlüğün düşmesine sebep olur. Bunun önüne geçmek için görüntüleme öncesi metal boyalar kullanılabilir yahut örnek altın veya paladyum gibi bir metalle kaplanmalıdır (71,73).

Görüntüleme için sırasıyla sabitleme, yıkama, dehidratasyon, kurutma, metal kaplama uygulanmalıdır. Sabitleme için glutaraldehit veya formaldehit solüsyonları kullanılabilir. Yıkama için fosfatlı tampon solüsyonu kullanılır. Dehidratasyon için artan alkol serileri yapılır. Kurutma için kimyasal kurutma veya kritik nokta kurutucu gibi bir yöntem kullanılabilir. Son olarak görüntüleme öncesi metal kaplama yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemine bağlı olarak yıkama işleminden sonra osmiyum veya rutenyum gibi bir metal ile boyama yapılabilir (71–73).

Biyofilm konvansiyonel SEM ile kurutma ve metal kaplanma sonrası yüksek çözünürlükte görüntülenebilir. Çalışmada biyofilmin fiziksel yapısı araştırılıyorsa konvansiyonel SEM ile uygulanan yüksek düzeyde vakum dehidratasyon ve kurutma işlemi gerektirdiğinden biyofilmin yapısı bozulabilir. Değişken basınçlı SEM ve çevresel SEM düşük vakumla çalışabilen SEM modlarıdır. Düşük vakumda çalışabilmeleri sayesinde dehidratasyon, kurutma ve kaplama işlemleri yapılması gerekmez. Bu modlar biyofilmin fiziksel yapısı görüntülenmek isteniyorsa kullanılabilir. Ancak bu yöntemler kullanıldığında görüntünün kalitesi ve çözünürlüğü daha düşük olacaktır (71,73).

#### **2.6.6. Sıvı Mikrodilüsyon**

Sıvı mikrodilüsyon yöntemi bir mikroorganizmanın antimikrobiyal ajana olan duyarlılığını kantitatif olarak ölçmek için kullanılan standart bir yöntemdir. Standartlaştırılmış bakteri süspansiyonu hazırlanır. Süspansiyon 0,5 McFarland standardına eşdeğer bulanıklığa ayarlanır. Bu yaklaşık  $1-2 \times 10^8$  CFU/mL'ye karşılık gelir. Bu süspansiyon 18-24 saat boyunca inkübe edilmiş bakteri kolonilerinden elde edilir. Dilüsyon serisi 96 kuyucuklu mikropakada gerçekleştirilir ve her kuyucukta 100 µL hacim bulunur. Bu hacmin yarısı mikroorganizma süspansiyonu, kalan yarısı da antimikrobiyal ajandan oluşur. Antimikrobiyal ajan her bir kuyucukta bir öncekinin yarısı konsantrasyonda olacak şekilde seyreltilir. Standartlaştırılmış mikroorganizma süspansiyonu, kuyucuklara eklenir. Her kuyucukta mikroorganizma derişimi,  $2-8 \times 10^5$  CFU/mL olacak şekilde ayarlanır. Mikropakaya  $35 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de 16-20 saat inkübe edilir. İnkübasyon sonrasında mikroorganizmaların büyümesi değerlendirilir. Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) gözle görülebilir büyümenin engellendiği en düşük antimikrobiyal konsantrasyon olarak tanımlanır (74).

#### **2.6.7. Spektrofotometre ve Optik Dansite**

Optik spektrofotometre ile ışığın bir örnek içinden geçtikten sonra ölçümü yapılır. Işık geçirgenliği (T) bir malzemedeki geçen ışığın ( $I_s$ ) o malzemeye gönderilen toplam ışığa ( $I_0$ ) oranıdır, şu şekilde ifade edilir (75):

$$T = \frac{I_s}{I_0}$$

Absorbans -optik dansite olarak da ifade edilir.- çözeltilinin belirli bir dalga boyundaki ışığı ne kadar soğurduğunu ettiğini ifade eden bir ölçümdür. Şu şekilde tanımlanır (75):

$$A = -\log T$$

Örneğin ışığı soğurma miktarına göre konsantrasyonu hesaplanabilir. Soğurma ile konsantrasyon arasındaki ilişki Beer-Lambert yasası ile açıklanır (75):

$$A = \varepsilon \cdot b \cdot C$$

Denklemden A (absorbans) ile C (konsantrasyon), b (ışık yolu uzunluğu) ve  $\varepsilon$  (absorpsiyon katsayısı) arasında doğrusal bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu denklemlerle absorbans değeri bilinen aynı çözücü ve çözeltilerden oluşan ancak derişimleri farklı olan çözeltilerin derişimleri doğrudan absorbans değerleri kullanılarak karşılaştırılabilir (75).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Etki Kurulu'na etik uygunluk açısından başvuruldu, 2024-12/186 protokol numarası ile etik kurul onayı alındı.

Çalışmada sıvı mikrodilüsyon, spektrofotometre ve taramalı elektron mikroskobu ile inceleme yapıldı.

Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar:

- Standart suşlar
- Dirençli hastane izolatları
- Lidokain (100mg/ml) (Jetmonal %10, Lidokain Hidroklorür ve enjeksiyonluk su)
- Mueller Hinton II Broth
- U tabanlı mikrodilüsyon mikroplakları
- Sarı pipet uçları
- Mikropipet
- McFarland ölçüm cihazı
- Vorteks cihazı
- Serum Fizyolojik
- Etanol (%99)
- Sodyum Asetat
- Glutaraldehit
- Kritik Nokta Kurutucu
- Kaplama Cihazı (Taramalı elektron mikroskopisi için)
- Taramalı elektron mikroskobu

### **3.1. MİNİMUM İNHİBİSYON KONSANTRASYONU (MİK) VE MİNİMUM BAKTERİSİDAL KONSANTRASYON (MBK) DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ**

Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile lidokainin, minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK), minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) belirlenir.

MİK, bakterilerin, mikrodilüsyon kuyucuklarındaki üremesini tamamen inhibe eden ve çıplak gözle gözlenebilen en düşük antibiyotik konsantrasyonudur. Üremenin görülmediği en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak verilir.

MBK, başlangıçtaki bakteri popülasyonunu %99,99 oranında azaltabilen en düşük antibakteriyel konsantrasyon olarak tanımlanır. Üremenin görülmediği kuyucuklardan 1 mikrolitre ekim yapılarak bakteri sayısını %99,99 azaltmış olan en düşük konsantrasyon MBK değeri olarak not edilir.

#### **3.1.1. Standart Suşların Hazırlanması**

Depolanıp -20 °C'de saklanan stok bakteri kültürlerinin oda sıcaklığında bekletilerek çözünmesi sağlandı ve %5 koyun kanlı agar a öze ile tek koloni düşürme tekniği ile pasajları yapıldı. Besiyerleri 35 °C'lik etüvde 18-24 saat inkübe edildi. Üreme olan plaklardan aynı şekilde tekrar ekim ve inkübasyon yapıldı. İkinci pasajın amacı çok düşük ısılarda saklanılan bakterilerin tüm fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerini tam olarak geri kazanması içindir. Çalışmalar bu ikinci pasajlardan yapıldı.

#### **3.1.2. Sıvı Mikrodilüsyon Çalışma Yöntemi ve Yorumlanması**

1. Standart suşlardan; *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC 29212, *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve hastane izolatları; *K. pneumoniae* 1, *K. pneumoniae* 2, *E. coli*, *E. faecium*, *S. epidermidis*, *S. hominis* çalışıldı. Lidokain 50-1,56 mg/ml doz aralığında çalışıldı. Her bir suş için 3 deneme yapıldı.

2. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi için steril ve her sırasında 8 kuyucuk olan 12 sıradan oluşan, U tabanlı mikropipler kullanıldı. Her bakteri için 8 kuyucuk kullanıldı.

3. Her bir bakteri ve her bir deneme için ayrı ayrı olmak üzere, ilk kuyucuk hariç tüm kuyucuklara 50 µl serum fizyolojik (SF) steril mikropipet ile kondu. Yedinci

sütündeki kuyucuklara lidokain çözeltisi eklenmedi ve testin performansını kontrol etmek üzere üreme kontrol kuyucuğu olarak kullanıldı.

4. Sadece ilk kuyucuğa 100 µl lidokain (100 mg/ml) çözeltisi kondu ve bu kuyucuktan alınan 50 µl lidokain altıncı kuyucuk dahil olmak üzere 50'şer µl dilüe edilerek sırayla dağıtıldı. Altıncı kuyucuktan alınan 50 µl karışım dışarı atıldı. Böylece soldan sağa doğru azalacak şekilde lidokainin 50 mg/ml'den 1,5 mg/ml'ye kadar seri sulandırımı hazırlandı.

5. Bir gün öncesinden kanlı agara pasajlanmış taze kültürden bakteri kolonileri alındı, doğrudan süspansiyon yöntemi ile, SF içerisinde, dansitometre ile okunarak 0,5 McFarland bulanıklığa ayarlandı. Bu bulanıklıktaki süspansiyonun içinde  $1-2 \times 10^8$  CFU/ml (koloni oluşturan birim; /ml) miktarında bakteri bulunur.

6. 0,5 McFarland olan tüpten 50 µl alıp 4950 µL Mueller Hinton II Broth içeren tüpe aktarıldı, böylece son bakteri konsantrasyonu  $1 \times 10^5$  CFU/ml oldu. Tüp vortekslenerek sekizinci kuyucuk hariç tüm kuyucuklara 50'şer µl eklendi. Son kuyucuk testin performansını kontrol etmek için sterilite kontrol kuyucuğu olarak kullanıldı.

7. İnoküle edilmiş mikrodilüsyon plakları 35°C'de  $18 \pm 2$  saat süre ile aerobik koşullarda üstleri buharlaşmaya müsaade etmeyecek şekilde kapalı olarak etüvde inkübe edildi.

8. Süre sonunda plaklar kontrol edildi. Çıplak gözle üreme olmayan en düşük konsantrasyonlu kuyucuk MİK değeri olarak kaydedildi.

9. Üreme olmayan kuyucuklardan Mueller Hinton agara ekim yapıldı. 35°C'de yaklaşık 24 saat süre ile aerobik koşullarda üstleri buharlaşmaya müsaade etmeyecek şekilde kapalı olarak etüvde inkübe edildi.

10. Süre sonunda agar kontrol edildi. Üreme olmayan en düşük konsantrasyon MBK değeri olarak kaydedildi.

## 3.2. BİYOFİLM OLUŞUMUNUN BELİRLENMESİ

Lidokainin biyofilm üretimi üzerine etkisini görmek için *S. epidermidis* ATCC 35984, *S. aureus* ATCC 25923 ve *C. parapsilosis* ATCC 22019 suşu kullanıldı. Oluşan biyofilmin spektrofotometre ile ölçümü yapıldı. Steril kateterden hazırlanan örnekler taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile görüntüledi.

### 3.2.1. Spektrofotometre ile Biyofilm Ölçümü

Biyofilm oluşumu negatif yüklü polistren yüzeylerde 96 kuyucuklu mikro titre plakalarında belirlendi. Her bir suş için, brain-heart infüzyon broth içerisinde hazırlanmış  $10^8$  colony forming unit (CFU)/mL bakteri süspansiyonundan 100 µL 96 kuyucuklu plakanın kuyucuklarına eklendi. Kontrol kuyucuğuna 100 µL SF, lidokain kuyucuğuna 100 µL %10 lidokain çözeltisi eklendi. 37 °C’de 48 saat inkübe edildi. Sonra her kuyucuk iki kere 200 µL fosfat tamponlu salin ile yıkandı. Örnekler 200 µL %99 etanol ile fikse edildi ve %2 kristal viyole ile boyandı. Son olarak 160 µL %99 etanol her kuyucuğa eklendi. Optik dansite (OD) 550nm’de (OD 550) SpectraMax i3x Multi-mode Microplate Reader ile 3 kez ölçüldü (Molecular Devices, USA).

Kontrol ve lidokainli örneğin optik dansitometre değerleri Welch’in t testi ile tek yönlü karşılaştırıldı.

### 3.2.2. Taramalı Elektron Mikroskopunda Görüntülenmek Üzere Örneğin Hazırlanması

1. *S. epidermidis* ATCC 35984, *S.aureus* ATCC 25923 ve *Candida parapsilosis* ATCC 22019 suşları 1 lidokainsiz kontrol ve 1 lidokainli besiyerinde olmak üzere toplamda 6 örnek hazırlandı.

2. Suşlar 0,5 McFarland yoğunluğunda hazırlandı mikropipetle 50 µl çekilerek 4950 µl miktarındaki brain heart besiyerine eklendi. Her suştan iki tüpe ekim yapıldı. Bu tüplerden birine lidokain eklendi birine ise eklenmedi. Tüm tüplere 0,2 mm uzunluğunda steril kateter parçası eklendi ve 37°C’de 24 saat inkübe edildi.

3. İnkübasyon sonunda tüm tüpler içindeki besiyeri pipet ile çıkarıldı ve kateter parçaları 3 kere fosfatlı tampon solüsyonu ile yıkandı, oda sıcaklığında 20 dk kurutuldu.

4. Kuruma sonrası biyofilm yüzeyleri fiksasyon işlemi için %2,5’lik glutaraldehit solüsyonu içinde 24 saat bekletildi.

5. Ertesi gün biyofilm yüzey örnekleri 0,1M sodyum asetat solüsyonu içinde 15 dk bekletildi. İşlem üç kere tekrarlandı.

6. Yüzeyler hazırlanan %25, %33, %50, %75, %90 ve %99 etanol konsantrasyonunda sırasıyla 15 dk bekletildi.

7. Örnekler görüntüleme laboratuvarına götürülmek üzere %99 etanol solüsyonunun içinde hazırlandı.

8. Etanol sonrası örnekler “Kritik Nokta Kurutucu” cihaz ile kurutuldu, kateter yüzeylerine altın kaplanma uygulandı.

9. Her örnekte yaklaşık 30 alan tarandı. Her alandaki bakteri adezyonu, agregasyonu ve biyofilm varlığı değerlendirildi. Uygun yerlerden görüntüler kaydedildi.

### 3.3. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Biyofilm oluşumunun spektrofotometre ile belirlenmesinde kontrol ve lidokainli örneklerin ortalama optik dansitesi “Welch’in t testi” ile tek yönlü karşılaştırıldı. İstatistik için “Microsoft Office 2021 Excel” programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışılan örneklerin MİK ve MBK değerleri belirlendi. Örneklerdeki biyofilm miktarının spektrofotometre ile ölçümleri yapıldı. Lidokaine maruz bırakılan ve bırakılmayan kateter örnekleri SEM ile görüntülendi.

### 4.1. SIVI MİKRODİLÜSYON DUYARLILIK TESTİ SONUÇLARI

Sıvı mikrodilüsyon çalışmasında toplamda 10 suş çalışıldı. MİK ve MBK değerleri standart suşlar için sırasıyla; *S. aureus* ATCC 25923 25, 50 mg/ml; *E. coli* ATCC 25922 6,25, 50 mg/ml; *E. faecalis* ATCC 29212 25, 50 mg/ml; *P. aeruginosa* ATCC 27853 25, 50 mg/ml; ve hastane izolatları için; *K. pneumoniae* 1 6,25, 12,5 mg/ml; *K. pneumoniae* 2 6,25, 12,5 mg/ml; *E. coli* 6,25, 12,5 mg/ml; *E. faecium* 12,5, 50 mg/ml; *S. epidermidis* 25, 50 mg/ml; *S. hominis* 25, 50 mg/ml bulundu (Tablo 4).

**Tablo 4.** Lidokain için tespit edilen MİK ve MBK değerleri (MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon, MBK: Minimum bakterisidal konsantrasyon)

Suş \ Denemeler	MİK (mg/ml)			MBK (mg/ml)		
	1.	2.	3.	1.	2.	3.
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	25	25	25	50	50	50
<i>E. coli</i> ATCC 25922	6,25	6,25	6,25	50	50	50
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	25	25	25	50	50	50
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	25	25	25	50	50	50
<i>K. pneumoniae</i> (Hastane izolatı 1)	6,25	6,25	6,25	12,5	12,5	12,5
<i>K. pneumoniae</i> (Hastane izolatı 2)	6,25	6,25	6,25	12,5	12,5	12,5
<i>E. coli</i> (Hastane izolatı)	6,25	6,25	6,25	12,5	12,5	12,5
<i>E. faecium</i> (Hastane izolatı)	12,5	12,5	12,5	50	50	50
<i>S. epidermidis</i> (Hastane izolatı)	25	25	25	50	50	50
<i>S. hominis</i> (Hastane izolatı)	25	25	25	50	50	50

## 4.2. SPEKTROFOTOMETRE İLE BİYOFİLM ÖLÇÜM SONUÇLARI

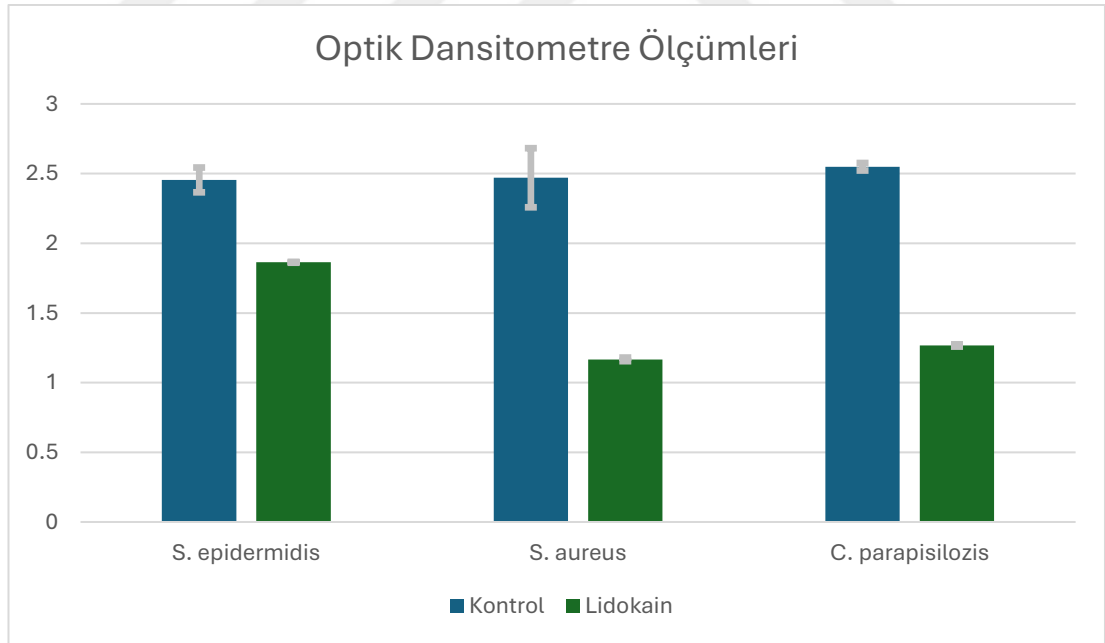
Lidokainin biyofilm üreten suşlar üzerindeki etkisi 3 standart suş üzerinde incelendi. *S. epidermidis* ATCC 35984, *S. aureus* ATCC 25923, *C. parapsilosis* ATCC 22019 suşları için kontrol ve lidokainli örneğin optik dansitometre ölçüm ortalama değerleri sırasıyla; 2,4547, 1,8635 (p=0,036); 2,4702, 1,1669 (p=0,016); 2,5490, 1,3667 (p<0,001) oldu (Tablo 5, Tablo 6 ve Şekil 1).

**Tablo 5.** Çalışılan suşların spektrofotometre ile biyofilm ölçüm sonuçları (OD: Optik dansite, NK: Negatif kontrol)

BİYOFİLM ÜRETİMİ	OD	OD	OD	NK
<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984	2,7987	2,2475	2,3179	0,0505
<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984 + LİDOKAİN	1,9034	1,8891	1,7979	0,0462
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	2,0631	2,3766	2,9709	0,0475
<i>S. aureus</i> ATCC 25923 + LİDOKAİN	1,086	1,1145	1,3001	0,0461
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019	2,4865	2,7384	2,4222	0,0560
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019 + LİDOKAİN	1,330	1,4712	1,2990	0,0511

**Tablo 6.** Spektrofotometre ile ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi (OD<sub>ort</sub>: Optik dansite ortalaması, OD<sub>ss</sub>: Optik dansite standart sapması)

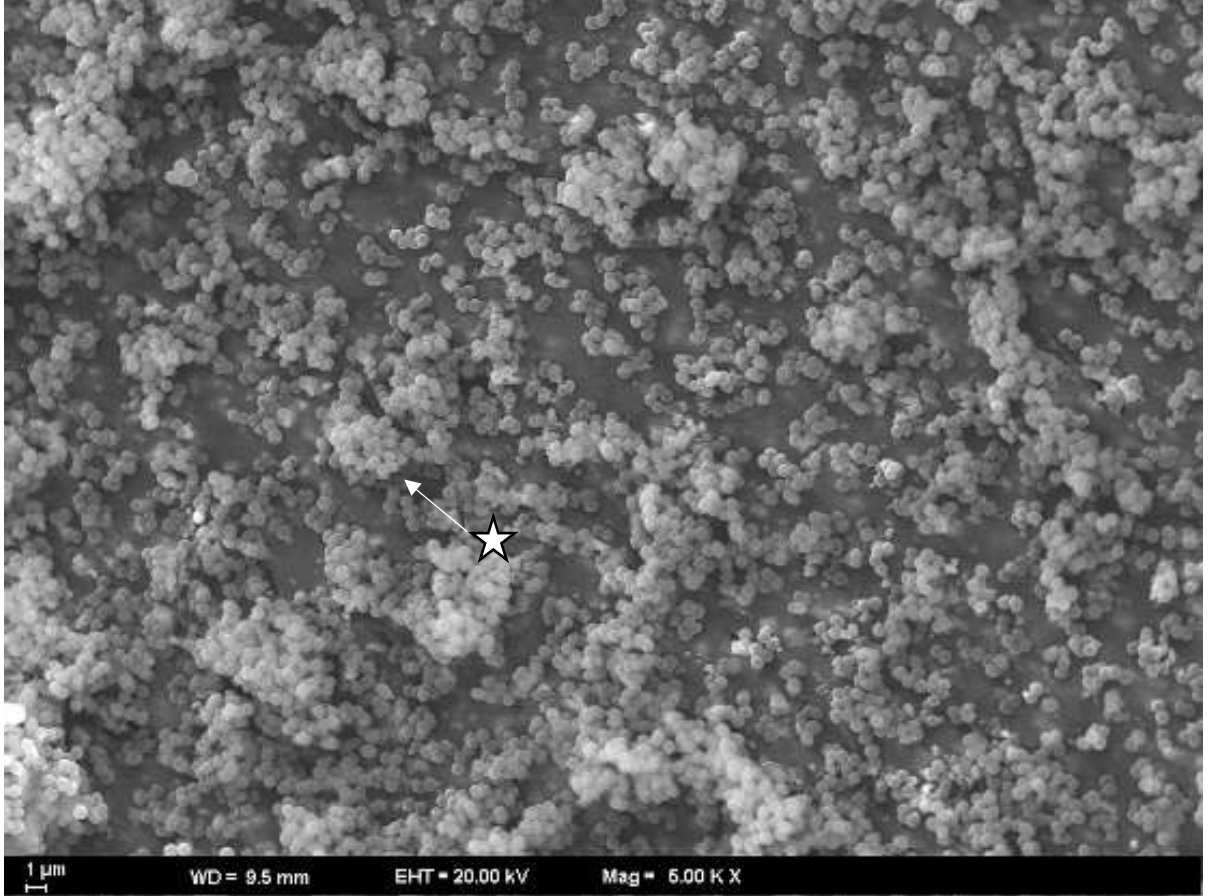
	OD <sub>ort</sub>	OD <sub>ss</sub>	p
<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984	2,4547	0,089991	p=0,036
<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984 + LİDOKAİN	1,8635	0,003275	
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	2,4702	0,212596	p=0,016
<i>S. aureus</i> ATCC 25923 + LİDOKAİN	1,1669	0,013516	
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019	2,5490	0,027928	p<0,001
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019 + LİDOKAİN	1,3667	0,008425	



**Şekil 1.** Optik dansitometre ölçümleri karşılaştırması

### 4.3. TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOBU İLE BİYOFİLM GÖRÜNTÜLENME SONUÇLARI

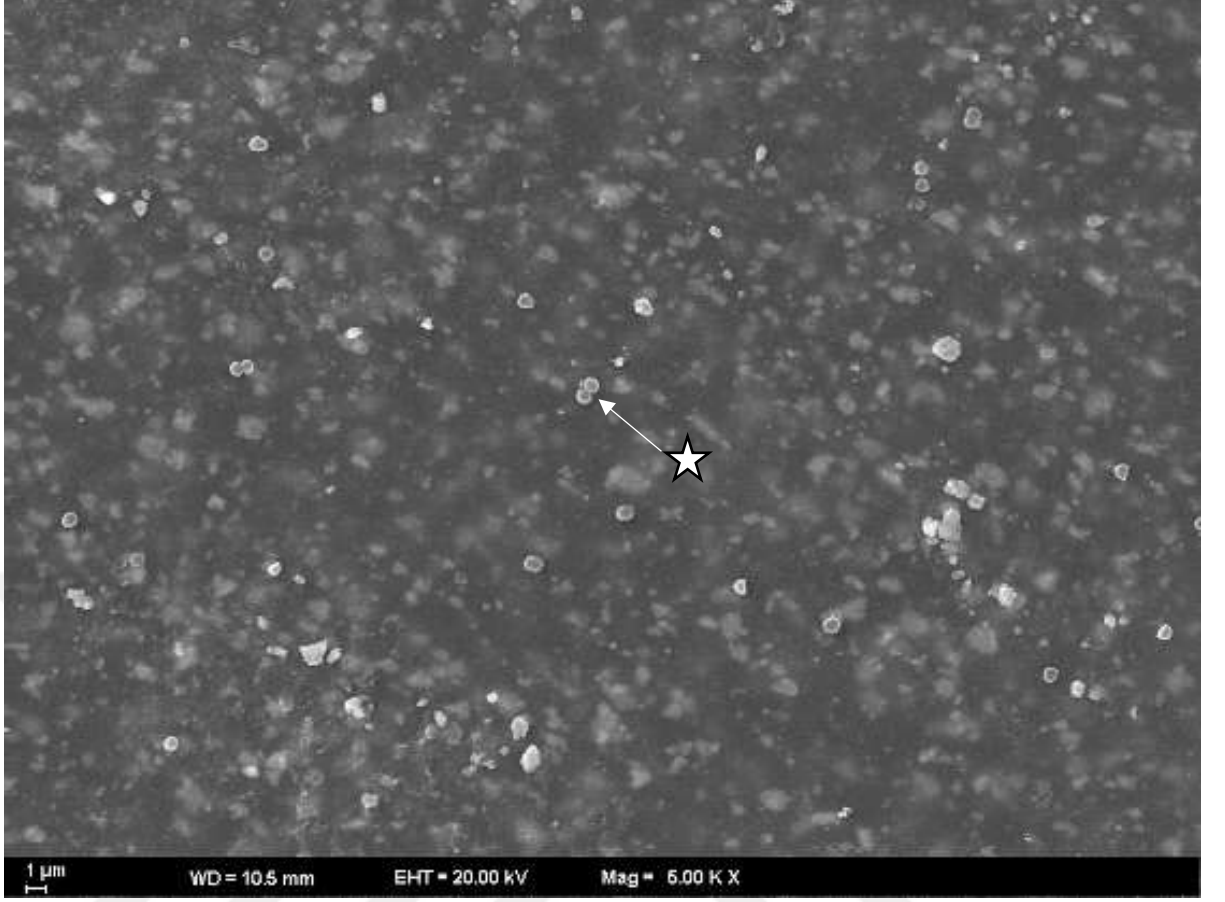
*S. epidermidis*, *S. aureus*, *C. parapsilosis* ile hazırlanan kontrol ve lidokainli örneklerin görüntülenmesi konvansiyonel SEM ile yapıldı, 5000x büyütme ile görüntüler kaydedildi (Şekil 2-7).



Şekil 2. *S. epidermidis* SEM görüntüsü

*S. epidermidis* kontrol için hazırlanan lidokain bulunmayan örnekte yaygın kolonizasyon görüldü.

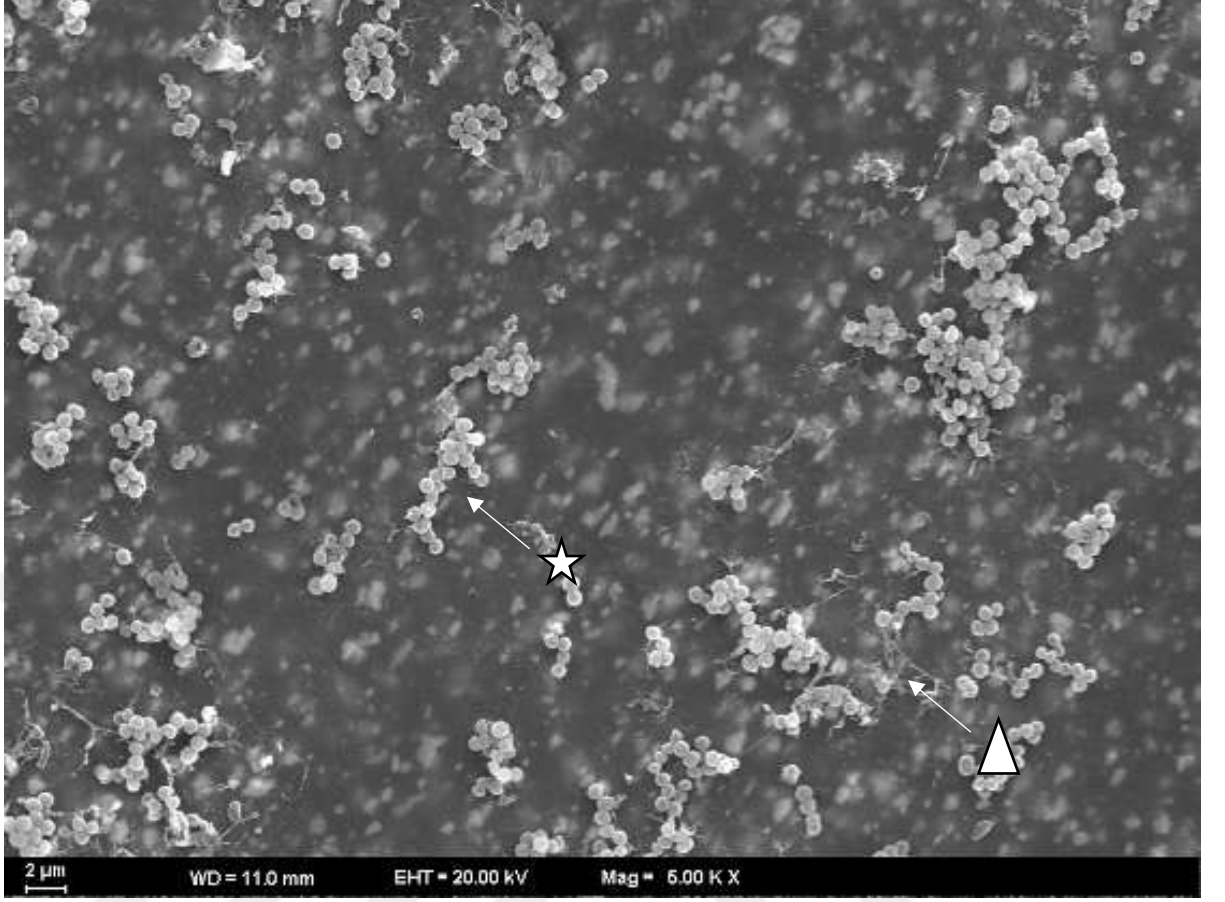
( ☆ : *S. epidermidis*)



**Şekil 3.** *S. epidermidis* lidokain uygulanan örneğin SEM görüntüsü

*S. epidermidis* lidokain eklenerek hazırlanan örnekte biyofilm tabakası görülmedi, örneğin büyük kısmında bakteriye rastlanmadı. Yer yer sınırlı sayıda bakteri görüldü.

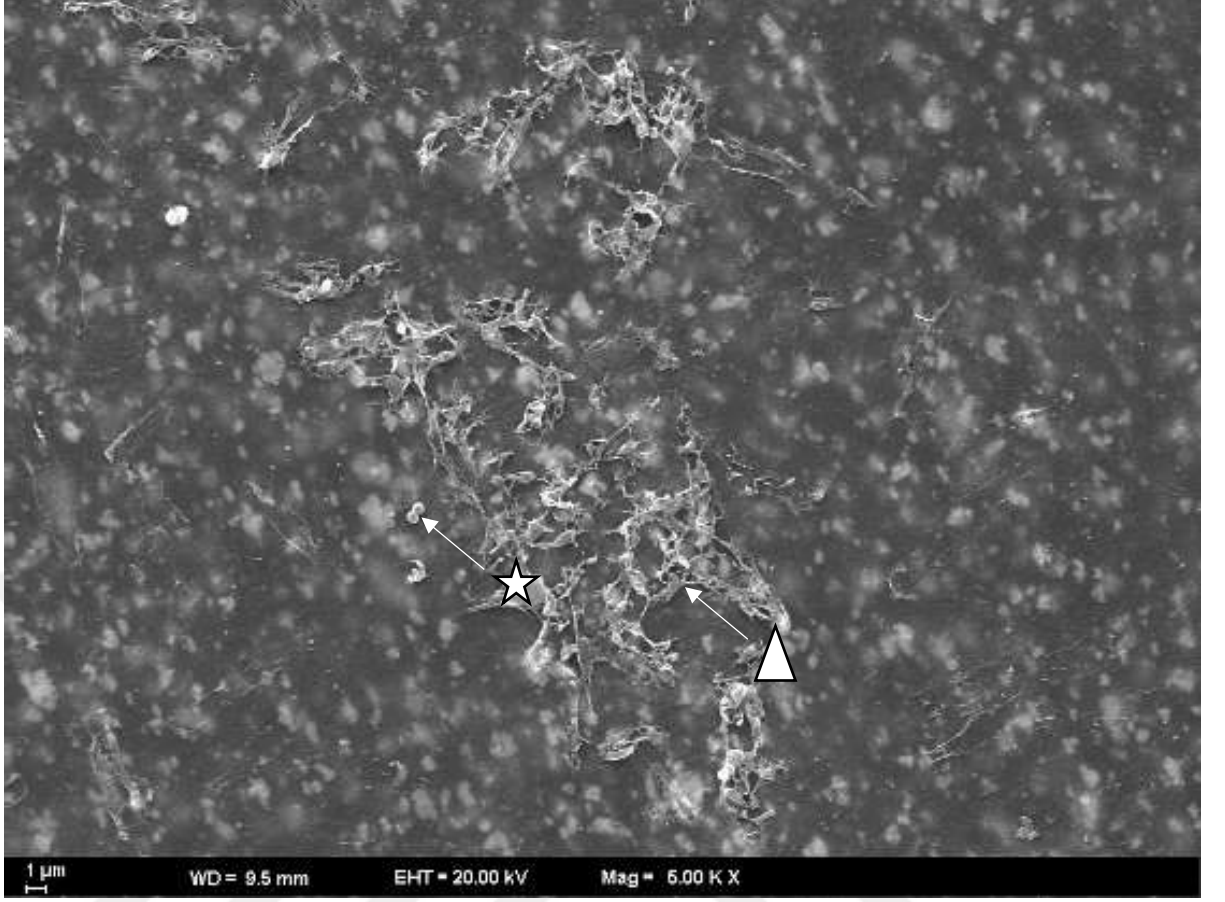
( ☆ : *S. epidermidis*)



**Şekil 4.** *S. aureus* SEM görüntüsü

*S. aureus* kontrol için hazırlanan örnekte bakteri adaları ve bunları bağlayan biyofilm matriks görüldü.

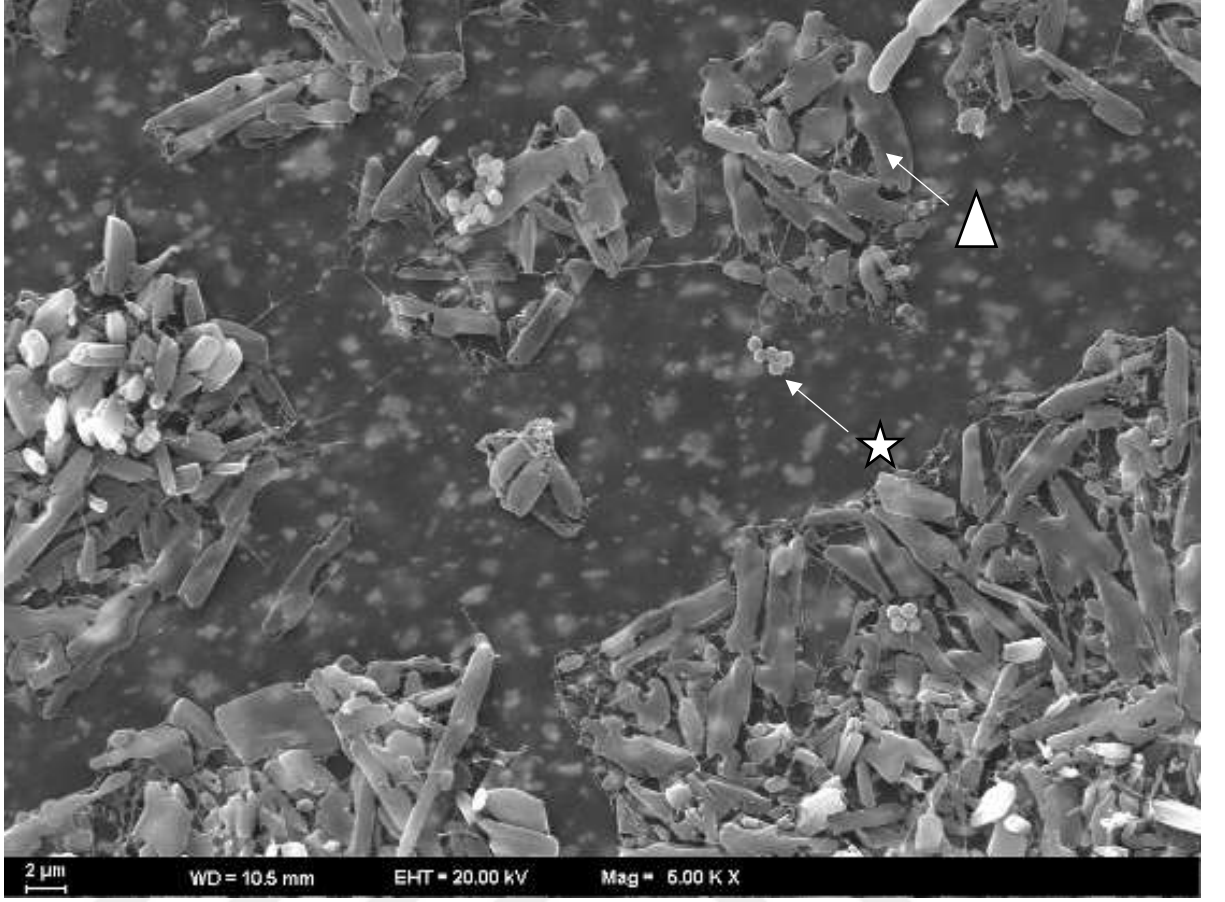
( ☆ : *S. aureus*, △ : Biyofilm)



Şekil 5. *S. aureus* lidokain uygulanan örneğin SEM görüntüsü

*S. aureus* lidokain eklenerek hazırlanan örnekte biyofilm tabakası azalmış olsa da yer yer görüldü, örneğin büyük kısmında bakteriyeye rastlanmadı. Yer yer sınırlı sayıda bakteri görülebilmektedir.

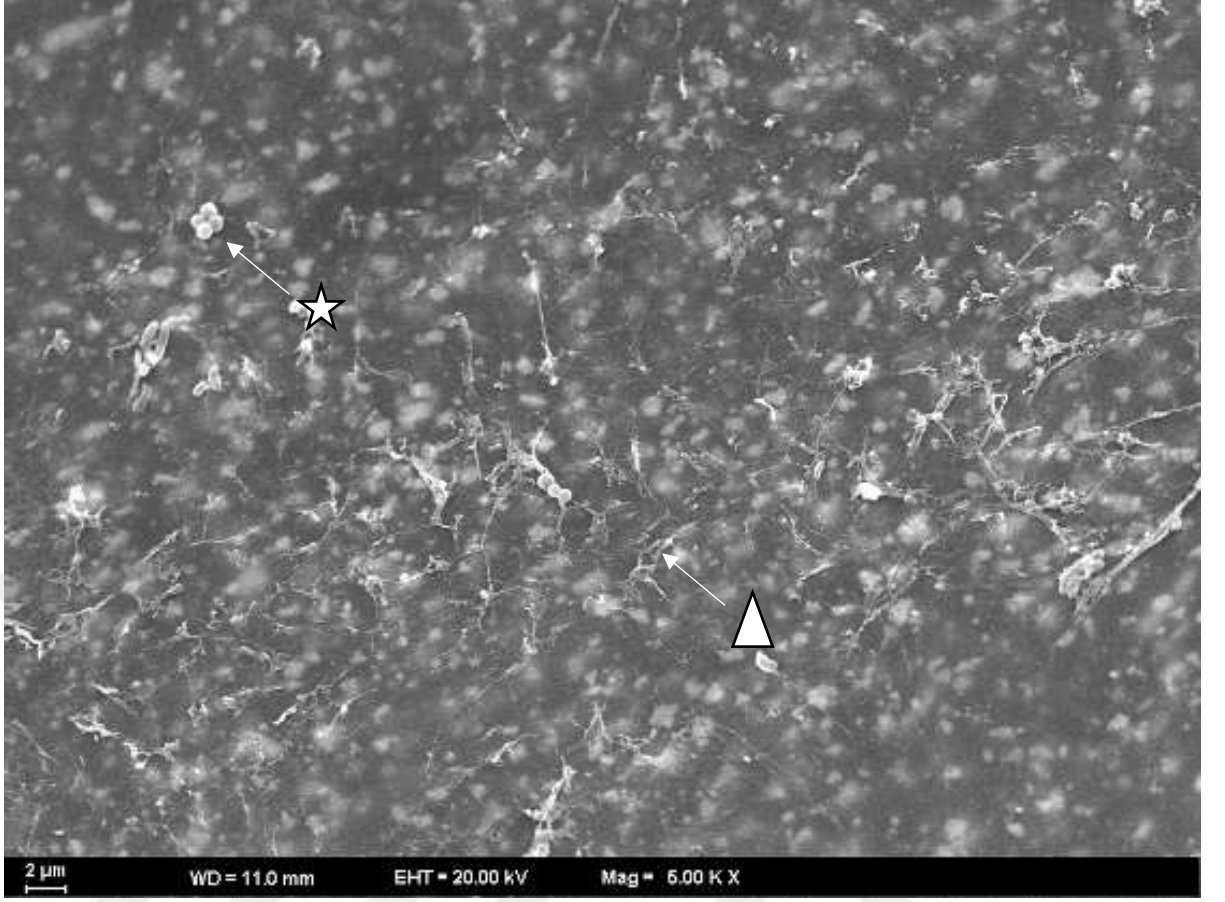
( ☆ : *S. aureus*, △: Biyofilm)



Şekil 6. *C. parapsilosis* SEM görüntüsü

*C. parapsilosis* kontrol için hazırlanan örnekte yoğun mantar ve biyofilm tabakaları görüldü. Bu örnekteki biyofilmin fazlalığı dikkat çekmektedir.

( ☆ : *C. parapsilosis*, △ : Biyofilm)



**Şekil 7.** *C. parapsilosis* lidokain uygulanan örneğin SEM görüntüsü

*C. parapsilosis* lidokain eklenerek hazırlanan örnekte kontrole göre biyofilm tabakasının önemli ölçüde azaldığı görüldü. Yer yer sınırlı sayıda mantar görüldü.  
( ☆ : *C. parapsilosis*, △ : Biyofilm)

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda lidokainin antimikrobiyal etkinliği sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile sık görülen KİKDE etkenleri üzerinde incelendi. Elde edilen MİK ve MBK değerleri suşlar için sırasıyla; *S. aureus* ATCC 25923 25, 50 mg/ml; *E. coli* ATCC 25922 6,25, 50 mg/ml; *E. faecalis* ATCC 29212 25, 50 mg/ml; *P. aeruginosa* ATCC 27853 25, 50 mg/ml; *K. pneumoniae* 1 6,25, 12,5 mg/ml; *K. pneumoniae* 2 6,25, 12,5 mg/ml; *E. coli* 6,25, 12,5 mg/ml; *E. faecium* 12,5, 50 mg/ml; *S. epidermidis* 25, 50 mg/ml; *S. hominis* 25, 50 mg/ml olarak bulduk. Lidokainin biyofilm üzerine etkisini, yüksek biyofilm üretme kapasitesine sahip olan *S. epidermidis* ATCC 35984, *S. aureus* ATCC 25923, *C. parapsilosis* ATCC 22019 suşları üzerinde spektrofotometre ve SEM ile ortaya koyduk. Lidokain eklenen örnekler üzerindeki bakteriyel kolonizasyonun ve biyofilm tabakasının azaldığını gösterdik.

Lidokainin antimikrobiyal özelliğinin varlığı klinikte iki temel sebeple önemlidir. Bunlardan birincisi, kültür alımı gibi mikrobiyal örneklerde örnekleme sırasında kullanılan lidokainin örneğe karışabilme ve yanlış negatif sonuca sebep olabilme ihtimalidir. Olsen ve ark.nın yaptığı çalışmada bronkoalveolar lavaj sırasında lokal anestezi olarak kullanılan lidokainin örneklenen kimi bakterilerin üremelerini inhibe edebileceği, böylelikle yanlış negatif sonuç ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (23). Biz de çalışmamızda lidokainle üremesi inhibe olan suşları gösterdik. Ayrıca lidokainin biyofilm üreten suşlarda da inhibitör etkisi olduğunu belirledik. Bu sonuçlarla klinikte mikrobiyal örnekleme yapılırken kullanılan lidokainin örneğe karışmaması konusunda dikkatli olması gerektiği kanaatine vardık.

İkincisi ise lidokainin doğrudan antimikrobiyal etkinliğidir. Literatürde lidokain kullanımıyla insan ve hayvanlar üzerinde çeşitli enfektif olayların azalabileceği bildirilmiştir (10,48). Çalışmamızda özellikle KİKDE etkenlerine yer verilmiştir. KİKDE hastane mortalitesini ve morbiditesini arttıran, sağlık sistemine ek iş yükü ve maliyet oluşturan ciddi bir durumdur. KİKDE geliştiğinde çoğunlukla kateterin çekilmesi ve ihtiyaç halinde tekrar takılması gerekmektedir. En yaygın KİKDE etkenleri *S. aureus*, koagülaz negatif gram pozitif koklar, *Enterococci*, gram negatif basiller (özellikle *P. aeruginosa*) ve mantarladır (özellikle *Candida* türleri).

Koagülaz negatif gram pozitif koklar ve *Enterococci* için kateter çekilmeden sistemik tedaviye eklenen KKT ile tedavi mümkündür ancak diğer etkenler için kateterin çekilmesi önerilmektedir (56). Çalışmamızda lidokainin KİKDE etkenlerine ve biyofilm tabakaya karşı etkinliğinin gösterilmesi klinikte lidokainin KİKDE'nin önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilir bir ilaç adayı olarak araştırılabileceğini düşündürmektedir.

Mcneill, diyaliz kateteri olmayan intravasküler kateter enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi yazısında antibiyotik solüsyonlarının profilaksi amaçlı kullanımı, sınırlamaları ve alternatif solüsyonlara yer vermiştir. Yazıda direnç gelişimi, potansiyel sistemik toksisite, uzun süreli kullanımlarıyla ilgili kaygılar gibi sebeplerle antibiyotik kilit çözeltilerinin profilaktik olarak yaygın kullanımının önerilmediği belirtilmiştir. Bununla birlikte etanol, taurolidin ve n-asetil sistein gibi alternatif kilit çözeltilerinden bahsedilmiştir. Bu çözeltilerin kullanımıyla ilgili kanıtlar yeterli olmamakla birlikte özellikle mikrobiyal direnç gelişimini tetiklememelerinin önemli bir özellik olduğu söylenmiştir (57). Biz de lidokain için, klasik bir antibiyotik olmaması sayesinde antibiyotik kilit solüsyonlarının yazıda dile getirilen direnç gelişimi kaygısından muaf olmasının, önemli bir avantaj olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde lidokain için MİK ve MBK çalışılan 8 yayın tespit edilmiştir (5–8,45,46,51,53). Bu yayınlar incelendiğinde yayınların ikisinde (45,46) metodolojik hata olduğu düşünülmüştür. Bu sebeple bu çalışmaların sonuçları tablolara eklenmemiş, sonuçları değerlendirilmemiştir. Kalan 6 yayın ve çalışmamızda elde edilen bulgular karşılaştırılmıştır. Değerlendirmeye alınmayan yayınlarla ilgili durum kısaca açıklanmıştır: Kesici ve ark. (45), Kesici ve ark.nın (46) çalışmaları incelendiğinde metodolojide temel bir sorun göze çarpmaktadır. Metodolojide açıklanan yöntemde sıvı mikrodilüsyon testinde ajana eklenen bakteri solüsyonun hacmi belirtilmemiştir. Bu sebeple araştırılan ajanın son konsantrasyonu hesaplanamamaktadır. Her halde, ne kadar bakteri solüsyonu eklenirse eklensin, çalışılan en derişik ajan konsantrasyonunun kullanılan orijinal ajan konsantrasyonundan daha seyreltik olacağı açıktır. Ancak bulgular kısmında verilen MİK değerlerine bakıldığında buna dikkat edilmediği görülmektedir. Bu durum verilen sonuçlarla ilgili şüphe doğurmaktadır. Bu sebeple bu iki çalışmanın içerdiği sonuçlar tarafımızca dikkate alınmamıştır.

Adler ve ark.nın yaptığı çalışmada lidokainin atlardan izole edilen patojenlere karşı etkinliği değerlendirilmiştir. Bakteriler en çok lidokain 10 mg/ml çözeltisinde inoküle edilmiştir. Özellikle *S. equi*, *A. equuli* ve *Corynebacterium spp.* türleri lidokaine duyarlı bulunmuştur, bazı *S. aureus* suşları daha az duyarlılık göstermiştir (8). Kaya ve ark.nın yaptığı çalışmada, lidokain ve artikainin antibakteriyel etkileri karşılaştırılmıştır. *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, ve *Serratia marcescens* için MİK değerleri sırasıyla lidokain için; yok, yok, 5, 10, 10 mg/ml olarak belirlenmiştir. MBK hiçbir örnekte gösterilememiştir. Lidokain için çalışılan en derişik konsantrasyon 10 mg/ml olmuştur (7). Pelz ve ark.nın yaptığı çalışmada diş hekimliğinde kullanılan lokal anesteziğin antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Lidokain, artikain, bupivakain, mepivakain, prilokain, prokain ve butanilokain araştırılmıştır. Temel başlıklarıyla gram pozitif kok, gram pozitif basil, gram negatif kok, gram negatif basil olmak üzere 52 türden toplamda 311 adet suş bakteri çalışılmıştır. Ayrıca *C. albicans* da çalışılmıştır. MİK ve MBK değerleri Wilkins-Chalgren agar kullanılarak hesaplanmıştır. MBK değerleri yalnızca belirli organizmalar için mevcuttur. Kullanılan en derişik lidokain konsantrasyonu 20 mg/ml olmuştur. 20 mg/ml lidokain çözeltisi kullanılarak araştırılan bakteriler *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Diğer suşlarda kullanılan en derişik lidokain konsantrasyonu 8 mg/ml'dir ve bu suşlar için MBK değerleri çalışılmamıştır (5). Nazarchuk ve ark.nın yaptığı çalışmada *Acinetobacter baumannii* etkeni araştırılmıştır. Lokal anesteziğin ve antiseptik ajanların *A. baumannii* üzerindeki MİK ve MBK değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada kullanılan lokal anesteziğin lidokain, bupivakain ve ropivakain olmuştur. Lidokain için çalışılan en derişik konsantrasyon 10 mg/ml'dir. Biyofilm üzerine etkisi polistiren mikropilak ile araştırılmıştır. Biyofilm oluşumu spektrofotometre ile optik dansite ölçülerek değerlendirilmiştir (6). Bu 4 çalışmaya bakıldığında kullanılan lidokain solüsyonunun azami derişiminin 10-20 mg/ml'yi geçmediği görülmüştür. Bu çalışmalarda çalışılan suşların bir kısmında MİK ve MBK değerleri hesaplanamamıştır (5-8) (Tablo 7).

Parr ve ark.nın yaptığı çalışmada lidokainin hastane enfeksiyonu etkenlerinden vankomisin dirençli *Enterococcus* ve metisilin dirençli *S. aureus* suşları üzerindeki antimikrobiyal etkisi çalışılmıştır. Lidokainin değişen konsantrasyonlarda

antimikrobiyal etkisi gösterilmiştir. MİK ve MBK sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile hesaplanmıştır. Çalışılan en derişik lidokain konsantrasyonu 160 mg/ml olmuştur (51). Bizim çalışmamız bu çalışma dışında *E. faecium* için lidokainin MİK ve MBK değerlerinin belirlendiği tek çalışmadır (Tablo 8 ve Tablo 9).

Labetoulle ve ark.nın yaptığı çalışmada göz ameliyatlarında kullanılan lokal anestetiklerin antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Koruyucusuz 10 mg/ml lidokain çözeltisi diğer koruyuculu lokal anestetiklerle karşılaştırılmış, alınan kültür sonuçlarını etkileyip etkilemeyeceği değerlendirilmiştir. Sonuç olarak koruyucusuz 10 mg/ml lidokain çözeltisinin antimikrobiyal etkisinin daha az olması dolayısıyla kültür alımı yapılan işlemlerde daha uygun bir lokal anestezi olacağı söylenmektedir. MİK ve MBK değerleri için sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Lidokain çalışmasında 10 mg/ml hazır solüsyon ve çalışmacılar tarafından hazırlanan 80 mg/ml solüsyon kullanılmıştır (53). Bizim çalışmamız bu çalışma dışında *E. faecalis*, *S. epidermidis* ve *K. pneumonia* suşları için lidokainin MİK değerinin belirlendiği; *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *K. pneumonia*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşları içinse MBK değerlerinin belirlendiği tek çalışmadır (Tablo 8 ve Tablo 9).

Çalışmamız *S. hominis* için lidokainin MİK ve MBK değerlerinin gösterildiği ilk çalışmadır (Tablo 8 ve Tablo 9).

Çalışmamızda lidokainin 50 mg/ml konsantrasyonda kullanılması çalışmamızı literatürdeki çalışmaların çoğundan ayırmıştır. Bu sayede MİK ve MBK belirlenemeyen mikroorganizmalar için bu değerleri belirlemiş olduk.

Literatürde lidokainin biyofilm üzerine etkinliği spektrofotometre ile, Nazarchuk ve ark.nın çalışmasında *A. baumannii* üzerinde çalışılmıştır. 5 ve 10 mg/ml lidokain içeren kuyucuklarda inkübe edilen *A. baumannii* suşlarının kontrole göre biyofilm üretiminin azaldığı gösterilmiştir (6). Çalışmamızda lidokainin biyofilm üreten *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *C. parapsilozis* üzerine etkinliği spektrofotometre ile kantitatif olarak gösterildi. Biyofilm üreten bu türler üzerinde lidokainin antimikrobiyal etkinliği spektrofotometre ile literatürden ulaşabildiğimiz kadarıyla ilk kez gösterildi.

Yine literatürden ulaşabildiğimiz kadarıyla, lidokainin antimikrobiyal etkinliği ile ilgili SEM görüntülemesinin kullanıldığı başka çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda biyofilm üreten *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *C. parapsilosis* suşları üzerinde lidokainin etkinliği SEM ile doğrulandı. Çalışmamız lidokainin biyofilm üzerine etkinliğinin SEM ile gösterildiği ilk çalışma oldu.



**Tablo 7.** Literatürdeki çalışmalarda lidokain için hesaplanan MİK ve MBK değerleri (“>”: inhibisyon yok, azami konsantrasyon: çalışmada kullanılan lidokainin azami konsantrasyonu, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon, MBK: Minimum bakterisidal konsantrasyon, “a” tabloda aynı türe ait farklı suşlar tek satırda özet şeklinde gösterilmiştir, “b” yalnızca 20 mg/ml lidokain çözeltisiyle çalışılan suşlar tabloda gösterilmiştir)

Çalışılan suş	MİK (mg/ml)	MBK (mg/ml)	Azami konsantrasyon (mg/ml)	Kaynak
<i>P. aeruginosa</i>	>10		10	Kaya ve ark. (7)
<i>E. coli</i>	5	>10		
<i>P. mirabilis</i>	10	>10		
<i>S. aureus</i>	>10			
<i>S. marcescens</i>	10	>10		
<i>S. aureus</i>	10->10	10->10	10	Adler ve ark. (8) <sup>a</sup>
<i>S. equi</i>	5-10	5-10		
<i>A. equuli</i>	2,5-10	2,5-10		
<i>Corynebacterium spp.</i>	1,3-5	2,5-10		
<i>R. equi</i>	5	5-10		
<i>P. aeruginosa</i>	5-10	10		
<i>E. aerogenes</i>	5	7,5-10		
<i>E. cloacae</i>	5-10	10		
<i>E. coli</i>	5	5-10		
<i>S. aureus</i> (metisilin dirençli)	20-40	40-80	160	Parr ve ark. (51) <sup>a</sup>
<i>Enterococcus</i> (Vankomisin dirençli)	20-40	80-160		
<i>A. baumannii</i>	5-10	>10	10	Nazarchuk ve ark. (6)

**Tablo 7. devamı**

Çalışılan suş	MİK (%)	MBK (%)	Azami konsantrasyon (%)	Kaynak
<i>F. nucleatum</i>	8	17	20	Pelz ve ark. (5) <sup>a,b</sup>
<i>P. intermedia</i>	15	>20		
<i>P. gingivalis</i>	9,5	12,5		
<i>S. aureus</i>	13	13		
<i>S. intermedius</i>	16,3	>20		
<i>P. aeruginosa</i>	>20	>20		
Grup A Streptokok	10-20	20	80	Labetoulle ve ark. (53) <sup>a</sup>
<i>S. pneumoniae</i>	10	20		
<i>E. fecalis</i>	40	40		
<i>S. aureus</i>	20-40	20-80		
<i>S. epidermidis</i>	10-40	20		
<i>P. mirabialis</i>	10	80		
<i>S. marcescens</i>	10-20	20		
<i>E. cloacae</i>	10	20-80		
<i>C. freundii</i>	10	20		
<i>E. coli</i>	10	20		
<i>K. pneumoniae</i>	10	20		
<i>P. aeruginosa</i>	10-20	40-80		

**Tablo 8.** Çalışmada araştırılan mikroorganizmaların lidokain için hesaplanan MİK değerleri ile literatürdeki bilginin karşılaştırılması (“>” inhibisyon yok, boş hücreler etkenin çalışmadığını ifade etmektedir.)

	Bizim çalışma mız (mg/ml)	Kaya ve ark. (mg/ml) (7)	Adler ve ark. (mg/ml) (8)	Parr ve ark. (mg/ml) (51)	Pelz ve ark. (mg/ml) (5)	Labetoulle ve ark. (mg/ml) (53)
<i>S. aureus</i>	25	>10	10->10	20-40	13	20-40
<i>S. epidermidis</i>	25					10-40
<i>S. hominis</i>	25					
<i>E. faecium</i>	12,5			20-40		
<i>E. faecalis</i>	25					40
<i>K. pneumoniae</i>	6,25					10
<i>E. coli</i>	6,25	5	5			10
<i>P. aeruginosa</i>	25	>10	5-10		>20	10-20

**Tablo 9.** Çalışmada araştırılan mikroorganizmaların lidokain için hesaplanan MBK değerleri ile literatürdeki bilginin karşılaştırılması (“>” inhibisyon yok, boş hücreler etkenin çalışmadığını ifade etmektedir.)

	Bizim çalışma mız (mg/ml)	Kaya ve ark. (mg/ml) (7)	Adler ve ark. (mg/ml) (8)	Parr ve ark. (mg/ml) (51)	Pelz ve ark. (mg/ml) (5)	Labetoulle ve ark. (mg/ml) (53)
<i>S. aureus</i>	50		10->10	40-80	13	20-80
<i>S. epidermidis</i>	50					20
<i>S. hominis</i>	50					
<i>E. faecium</i>	50			80-160		
<i>E. faecalis</i>	50					40
<i>K. pneumoniae</i>	12,5					20
<i>E. coli</i>	12,5-50	>10	>10			20
<i>P. aeruginosa</i>	50		10		>20	40-80

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda lidokainin sık görülen KİKDE etkenleri ve biyofilm sentezleyen suşlar üzerindeki inhibitör etkisi gösterildi. MİK ve MBK değerleri standart suşlar için sırasıyla; *S. aureus* ATCC 25923 25, 50 mg/ml; *E. coli* ATCC 25922 6,25, 50 mg/ml; *E. faecalis* ATCC 29212 25, 50 mg/ml; *P. aeruginosa* ATCC 27853 25, 50 mg/ml; *K. pneumoniae* 1 6,25, 12,5 mg/ml; *K. pneumoniae* 2 6,25, 12,5 mg/ml; *E. coli* 6,25, 12,5 mg/ml; *E. faecium* 12,5, 50 mg/ml; *S. epidermidis* 25, 50 mg/ml; *S. hominis* 25, 50 mg/ml bulundu. Biyofilm üreten *S. epidermidis* ATCC 35984, *S. aureus* ATCC 25923, *C. parapsilosis* ATCC 22019 suşları üzerindeki inhibitör etkisi spektrofotometre ve SEM ile gösterildi.

Lidokainin antimikrobiyal etkisinin gösterilmesi hem tanısal süreçler hem de klinik kullanım açısından önemlidir. Tanısal açıdan kültür örnekleme işlemi sırasında örneğe karışan lidokainin mikrobiyal üreme üzerinde inhibitör etki göstererek yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği dikkate alınmalıdır. Bu durumun özellikle mikroorganizmaların kültürde yeterince izole edilemediği veya düşük yoğunlukta bulunduğu durumlarda teşhis süreçlerini etkileyebileceği akılda tutulmalıdır. Klinik kullanım açısından ise çalışmamızda lidokainin sık görülen KİKDE etkenleri üzerinde ve biyofilm sentezleyen suşlar üzerinde antimikrobiyal etkinliğinin gösterilmesi lidokainin kateter kilit tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bir ilaç olabileceğini ortaya koymaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Lirk P, Berde CB. Local anesthetics. İçinde: Miller's Anesthesia 9th ed Elsevier. 2020. s. 865-90.
2. Morrow ME, Berry CW. Antimicrobial Properties of Topical Anesthetic Liquids Containing Lidocaine or Benzocaine. *Anesth Prog* [Internet]. 1988 [a.yer 22 Aralık 2024];35(1):9. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2190053/>
3. Rupp ME, Karnatak R. Intravascular Catheter-Related Bloodstream Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;4(32):765-87.
4. Young MP, Yuo TH. Central venous catheters: Overview of complications and prevention in adults. *UpToDate* [Internet]. 2023 [a.yer 29 Eylül 2024]; Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/central-venous-catheters-overview-of-complications-and-prevention-in-adults>
5. Pelz K, Wiedmann-Al-Ahmad M, Bogdan C, Otten JE. Analysis of the antimicrobial activity of local anaesthetics used for dental analgesia. *J Med Microbiol* [Internet]. 01 Ocak 2008 [a.yer 29 Aralık 2024];57(1):88-94. Erişim adresi: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.47339-0>
6. Nazarchuk O, Dmyrtriiev D, Babina Y, Faustova M, Burkot V. Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Biomed* [Internet]. 14 Mart 2022 [a.yer 30 Aralık 2024];93(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35315409/>
7. KAYA K, ROTA S, DOĞAN B, KÖKTEN G, GÜNAYDIN B, BOZDAYI G. Comparison of the Antibacterial Effects of Two Local Anesthetics: Lidocaine and Articaine. *Turk J Med Sci* [Internet]. 01 Ocak 2007 [a.yer 23 Aralık 2024];37(1):7-10. Erişim adresi: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol37/iss1/3>
8. Adler DMT, Damborg P, Verwilghen DR. The antimicrobial activity of bupivacaine, lidocaine and mepivacaine against equine pathogens: An investigation of 40 bacterial isolates. *Vet J* [Internet]. 01 Mayıs 2017 [a.yer 29 Aralık 2024];223:27-31. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671067/>

9. Lu CW, Lin TY, Shieh JS, Wang MJ, Chiu KM. Antimicrobial effect of continuous lidocaine infusion in a Staphylococcus aureus-induced wound infection in a mouse model. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2014 [a.yer 22 Aralık 2024];73(5):598-601. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25310128/>
10. Tustin A, Kim SJ, Chomsky A, Hubbard GB, Sheng J. Antibacterial properties of 2% lidocaine and reduced rate of endophthalmitis after intravitreal injection. *Retina* [Internet]. 2014 [a.yer 22 Aralık 2024];34(5):935-42. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24105249/>
11. Sedef Gocmen J, Buyukkocak U, Caglayan O, Aksoy A. In vitro antibacterial effects of topical local anesthetics. *Journal of Dermatological Treatment* [Internet]. 01 Kasım 2008 [a.yer 31 Aralık 2024];19(6):351-3. Erişim adresi: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546630802050498>
12. Srisatjaluk RL, Klongnoi B, Wongsirichat N. Antimicrobial effect of topical local anesthetic spray on oral microflora. *J Dent Anesth Pain Med* [Internet]. 2016 [a.yer 23 Aralık 2024];16(1). Erişim adresi: <http://www.jdapm.org>17
13. Ritter James M., Flower Rod, Henderson Graeme, Loke Yoon Kong. Local anaesthetics and other drugs affecting sodium channels. İçinde: *Rang & Dale's Pharmacology, Tenth Edition*. 2023. s. 595-601.
14. Suzuki S, Gerner P, Lirk P. Local Anesthetics. İçinde: *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. 2. bs 2019. s. 390-411.
15. Litwack G. Introductory Discussion on Water, pH, Buffers, and General Features of Receptors, Channels, and Pumps. İçinde: *Human Biochemistry*. 2022. s. 45-70.
16. Hall John E., Hall Michael E. Membrane Potentials and Action Potentials. İçinde: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Fourteenth Edition*. 2021. s. 63-77.
17. Pollard T. Membrane Channels. İçinde: *Cell Biology*. 4. bs Elsevier, Inc.; 2023. s. 271-94.
18. Ritter James M., Flower Rod, Henderson Graeme, Loke Yoon Kong. The heart. İçinde: *Rang & Dale's Pharmacology, Tenth Edition*. 2. bs 2023. s. 275-93.
19. Zeiler FA, Zeiler KJ, Kazina CJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Lidocaine for status epilepticus in adults. *Seizure* [Internet]. 01 Eylül

- 2015 [a.yer 25 Haziran 2023];31:41-8. Erişim adresi:  
<http://www.seizure-journal.com/article/S1059131115001661/fulltext>
20. Masic D, Liang E, Long C, Sterk EJ, Barbas B, Rech MA. Intravenous Lidocaine for Acute Pain: A Systematic Review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 09 Aralık 2018;38(12):1250-9.
  21. Yang SS, Wang NN, Postonogova T, Yang GJ, McGillion M, Beique F, vd. Intravenous lidocaine to prevent postoperative airway complications in adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* [Internet]. 01 Mart 2020 [a.yer 25 Haziran 2023];124(3):314-23. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32000978/>
  22. Caracas HCPM, Maciel JVB, Martins PMR e. S, de Souza MMG, Maia LC. The use of lidocaine as an anti-inflammatory substance: a systematic review. *J Dent* [Internet]. Şubat 2009 [a.yer 25 Haziran 2023];37(2):93-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19058888/>
  23. Olsen KM, Peddicord TE, Campbell GD, Rupp ME. Antimicrobial effects of lidocaine in bronchoalveolar lavage fluid. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2000 [a.yer 22 Aralık 2024];45(2):217-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10660504/>
  24. Cata JP, Ramirez MF, Velasquez JF, Di A, Popat KU, Gottumukkala V, vd. Lidocaine stimulates the function of natural killer cells in different experimental settings. *Anticancer Res*. 01 Eylül 2017;37(9):4727-32.
  25. Rao BD, Shrivastava S, Chattopadhyay A. Effect of local anesthetics on serotonin1A receptor function. *Chem Phys Lipids*. 01 Aralık 2016;201:41-9.
  26. Rao BD, Sarkar P, Chattopadhyay A. Effect of tertiary amine local anesthetics on G protein-coupled receptor lateral diffusion and actin cytoskeletal reorganization. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 01 Eylül 2021;1863(9).
  27. Zanni MP, Von Greyerz S, Hari Y, Schnyder B, Pichler WJ. Recognition of local anesthetics by  $\alpha\beta^+$  T cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 1999;112(2):197-204.
  28. Ueta K, Suzuki T, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. Local Anesthetics Have Different Mechanisms and Sites of Action at Recombinant 5-HT<sub>3</sub> Receptors. *Reg Anesth Pain Med*. Kasım 2007;32(6):462-70.

29. Arias HR. Role of local anesthetics on both cholinergic and serotonergic ionotropic receptors. *Neurosci Biobehav Rev.* 1999;23(6):817-43.
30. Cao J, Yang L, Wang Y, Liu R, Zhang T, He L. Characterization of interactions between local anesthetics and histamine H1 receptor by cell membrane chromatography model. *J Pharm Biomed Anal.* 20 Mart 2021;196.
31. Butterworth J, James RL, Grimes J. Structure-affinity relationships and stereospecificity of several homologous series of local anesthetics for the  $\beta$  2-adrenergic receptor. *Anesth Analg.* Ağustos 1997;85(2):336-42.
32. Arias H, Blanton M. Molecular and Physicochemical Aspects of Local Anesthetics Acting on Nicotinic Acetylcholine Receptor-containing Membranes. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 25 Mart 2005;2(4):385-410.
33. Gronwald C, Vegh V, Hollmann MW, Hahnenkamp A, Garaj V, Hahnenkamp K. The inhibitory potency of local anesthetics on NMDA receptor signalling depends on their structural features. *Eur J Pharmacol.* 05 Ocak 2011;674(1):13-9.
34. Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS, Hoenemann CW, Struemper D, Hahnenkamp K, vd. Time-dependent Inhibition of G Protein-coupled Receptor Signaling by Local Anesthetics. *Anesthesiology.* Nisan 2004;100(4):852-60.
35. Kawasaki T, Kawasaki C, Ogata M, Shigematsu A. The Effect of Local Anesthetics on Monocyte mCD14 and Human Leukocyte Antigen-DR Expression. *Anesth Analg.* 2004;98(4):1024-9.
36. Horishita R, Ogata Y, Fukui R, Yamazaki R, Moriwaki K, Ueno S, vd. Local Anesthetics Inhibit Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 3 Channel Function in Xenopus Oocytes. *Anesth Analg.* 01 Haziran 2021;1756-67.
37. TİTCK. JETMONAL %10 ENJEKSİYONLUK ÇÖZELTİ KISA ÜRÜN BİLGİSİ [Internet]. [a.yer 22 Eylül 2024]. Erişim adresi: [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/YAYINJETMONALKUB\\_416e8c54-c5b5-4128-9600-f5ed6d53ad74.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/YAYINJETMONALKUB_416e8c54-c5b5-4128-9600-f5ed6d53ad74.pdf)
38. TİTCK. Emla %5 Krem Kısa Ürün Bilgisi [Internet]. [a.yer 27 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2019/kubKtAttachments/yay%C4%>

B1n%20emla%20kub.pdf\_7a254aa8-6308-4bf3-8bc1-8c5ad6e3c09a.pdf

39. TİTCK. Aritmal %2 K1sa Ürün Bilgisi [Internet]. [a.yer 27 Haziran 2023]. Erişim adresi: [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/TTCKARTMAL2DARUYGUNKB\\_015b0022-5d54-48a7-9ffc-d64834de1b99.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/TTCKARTMAL2DARUYGUNKB_015b0022-5d54-48a7-9ffc-d64834de1b99.pdf)
40. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs* 2018 78:12 [Internet]. 16 Ağustos 2018 [a.yer 27 Haziran 2023];78(12):1229-46. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-018-0955-x>
41. Hung KC, Chu CC, Hsing CH, Chang YP, Li YY, Liu WC, vd. Association between perioperative intravenous lidocaine and subjective quality of recovery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* [Internet]. 2021 [a.yer 22 Eylül 2024];75:110521. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2021.110521>
42. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R, vd. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. 2020; Erişim adresi: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anae.15270>
43. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal Luc. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs* [Internet]. 2018;78:1229-46. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0955-x>
44. Batai I, Bogar L, Juhasz V, Batai R, Kerényi M. A comparison of the antimicrobial property of lidocaine/prilocaine cream (EMLA) and an alcohol-based disinfectant on intact human skin flora. *Anesth Analg* [Internet]. 2009 [a.yer 22 Aralık 2024];108(2):666-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19151306/>
45. Kesici U, Demirci M, Kesici S. Antimicrobial effects of local anaesthetics. *Int Wound J* [Internet]. 01 Ağustos 2019 [a.yer 25 Haziran 2023];16(4):1029-33. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31148374/>
46. Kesici S, Demirci M, Kesici U. Antibacterial effects of lidocaine and adrenaline. *Int Wound J* [Internet]. 01 Ekim 2019 [a.yer 09 Ocak 2025];16(5):1190-4. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31407479/>

47. Williams BJ, Hanke CW, Bartlett M. Antimicrobial effects of lidocaine, bicarbonate, and epinephrine. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1997 [a.yer 22 Aralık 2024];37(4):662-4. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9344216/>
48. Stratford AF, Zoutman DE, Davidson JSD. Effect of Lidocaine and Epinephrine on Staphylococcus aureus in a Guinea Pig Model of Surgical Wound Infection. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. Ekim 2002 [a.yer 23 Aralık 2024];110(5):1275-9. Erişim adresi: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2002/10000/effect\\_of\\_lidocaine\\_and\\_epinephrine.10.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2002/10000/effect_of_lidocaine_and_epinephrine.10.aspx)
49. Aydın ON, Eyigor M, Aydın N. Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2001 [a.yer 31 Aralık 2024];18(10):687-94. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11553246/>
50. Kose AA, Karabağlı Y, Kiremitci A, Kocman E, Cetin C. Do local anesthetics have antibacterial effect on staphylococcus aureus under in vivo conditions? An experimental study. *Dermatologic Surgery* [Internet]. Haziran 2010 [a.yer 23 Aralık 2024];36(6):848-52. Erişim adresi: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2010/06000/do\\_1ocal\\_anesthetics\\_have\\_antibacterial\\_effect.3.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2010/06000/do_1ocal_anesthetics_have_antibacterial_effect.3.aspx)
51. Parr AM, Zoutman DE, Davidson JSD. Antimicrobial activity of lidocaine against bacteria associated with nosocomial wound infection. *Ann Plast Surg* [Internet]. 1999 [a.yer 30 Aralık 2024];43(3):239-45. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10490173/>
52. Faustova M, Nazarchuk O, Dmytriiev D, Babina Y, Nazarchuk H, Dudar A. The effect of local anesthetics against planktonic forms and film formation of *S. aureus* strains and its dependence on antiseptics activity. *Front Microbiol*. 29 Ağustos 2023;14.
53. Labetoulle M, Frau E, Offret H, Nordmann P, Naas T. Non-preserved 1% lidocaine solution has less antibacterial properties than currently available anaesthetic eye-drops. *Curr Eye Res* [Internet]. 2002 [a.yer 30 Aralık 2024];25(2):91-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12525962/>
54. Davidson I, Wolfson AB, Cochran A. Central venous access in adults: General principles. *UpToDate* [Internet]. 2023 [a.yer 29 Eylül 2024]; Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/central-venous-access-in-adults-general-principles>

55. Ullman AJ, Chopra V. Routine care and maintenance of intravenous devices. UpToDate [Internet]. 2024 [a.yer 29 Eylül 2024]; Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/routine-care-and-maintenance-of-intravenous-devices>
56. Prabaker K. ClinicalKey. 2023 [a.yer 29 Eylül 2024]. Vascular Catheter–Related Bloodstream Infection [Clinical Overview]. Erişim adresi: [https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical\\_overview/67-s2.0-V2195](https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-V2195)
57. McNeil JC. Lock therapy for treatment and prevention of intravascular non-hemodialysis catheter-related infection. UpToDate [Internet]. 2024 [a.yer 29 Eylül 2024]; Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/lock-therapy-for-treatment-and-prevention-of-intravascular-non-hemodialysis-catheter-related-infection>
58. Allon M, Sexton DJ. Tunneled hemodialysis catheter-related bloodstream infection (CRBSI): Management and prevention. UpToDate. 2024;
59. Lee JY. In vitro evaluation of the antibiotic lock technique (ALT) for the treatment of catheter-related infections caused by staphylococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 04 Nisan 2006;57(6):1110-5.
60. Sanders J, Pithie A, Ganly P, Surgenor L, Wilson R, Merriman E, vd. A prospective double-blind randomized trial comparing intraluminal ethanol with heparinized saline for the prevention of catheter-associated bloodstream infection in immunosuppressed haematology patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 01 Ekim 2008 [a.yer 25 Ocak 2025];62(4):809-15. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn284>
61. Handrup MM, Møller JK, Schrøder H. Central venous catheters and catheter locks in children with cancer: a prospective randomized trial of taurolidine versus heparin. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. Ağustos 2013 [a.yer 25 Ocak 2025];60(8):1292-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23417891/>
62. Aslam S, Trautner BW, Ramanathan V, Darouiche RO. Combination of tigecycline and N-acetylcysteine reduces biofilm-embedded bacteria on vascular catheters. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. Nisan 2007 [a.yer 25 Ocak 2025];51(4):1556-8. Erişim adresi: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.00893-06>
63. Goering R. Parasite survival strategies and persistent infections. İçinde: *Mims' Medical Microbiology and Immunology*. 7. bs 2025. s. 160-75.

64. Goering R. The bacteria. İçinde: Mims' Medical Microbiology and Immunology. 7. bs 2025. s. 6-26.
65. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Staphylococcus and Related Gram-Positive Cocci. İçinde: Medical Microbiology. 9. bs 2021. s. 178-90.
66. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Streptococcus and Enterococcus. İçinde: Medical Microbiology. 9. bs 2021. s. 191-209.
67. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Pseudomonas and Related Bacteria. İçinde: Medical Microbiology. 9. bs 2021. s. 278-85.
68. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Enterobacteriaceae. İçinde: Medical Microbiology. 9. bs 2021. s. 257-70.
69. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Fungal Classification, Structure, and Replication. İçinde: Medical Microbiology. 9. bs 2021. s. 572-7.
70. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Pathogenesis of Fungal Disease. İçinde: Medical Microbiology. 9. bs 2021. s. 578-86.
71. Priester JH, Horst AM, Van De Werfhorst LC, Saleta JL, Mertes LAK, Holden PA. Enhanced visualization of microbial biofilms by staining and environmental scanning electron microscopy. J Microbiol Methods. 01 Mart 2007;68(3):577-87.
72. Gomes LC, Mergulhão FJ. SEM Analysis of Surface Impact on Biofilm Antibiotic Treatment. Scanning [Internet]. 2017 [a.yer 07 Ocak 2025];2017. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29109808/>
73. Weber K, Delben J, Bromage TG, Duarte S. Comparison of SEM and VPSEM imaging techniques with respect to Streptococcus mutans biofilm topography. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/femsle/article/350/2/175/565183>
74. Humphries RM, Abbott AN. Antimicrobial susceptibility testing. İçinde: Tietz Textbook of Laboratory Medicine. 7. bs 2023.
75. Patel K, Park JY. Optical Techniques. İçinde: Tietz Textbook of Laboratory Medicine. 7. bs 2023. s. 200-23.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

**Adı-Soyadı** :Gökalp Deniz SİNANGİL

**Doğum yeri ve tarihi** :

**Uyruğu** :T.C.

**Elektronik posta** :

**Yabancı dili** :İngilizce

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH SUAM Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Tıpta Uzmanlık (2020-Halen devam ediyor)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2013-2019)

Ankara Fen Lisesi (2009-2013)

### III- Mesleki Deneyimi

Asistan Hekim, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH SUAM Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği (2020-Halen devam ediyor)

Pratisyen hekim, Ardahan Posof Devlet Hastanesi (2019-2020)

## 9. EKLER

### 9.1 ETİK KURUL ONAY FORMU

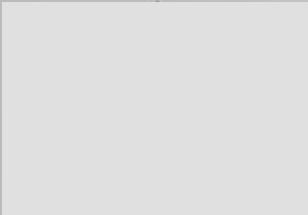
T.C.  
SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu

Sayın Uzm. Dr. Dilek KALAYCI

Araştırmacı grubu Uzm. Dr. Dilek KALAYCI, Dr. Gökalp Deniz SİNANGİL, Prof. Dr. Tuba DAL, Prof. Dr. Ipek MUMCUOĞLU, Prof. Dr. Süheyla ÜNVER 'dan oluşan "Lidokainin Sık Görülen Kateter Enfeksiyon Etkenlerine Antimikrobiyal Etkisinin İn Vitro Değerlendirilmesi" başlıklı araştırma öneriniz kurulumuzun 09.01.2025 tarihli toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanızın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.



Araştırma Kod No: 2024-12/186  
Ek:1 Liste

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Katılım Listesi		
Araştırmanın Adı: Lidokainin Sık Görülen Kateter Enfeksiyon Etkenlerine Antimikrobiyal Etkisinin İn Vitro Değerlendirilmesi		
KABUL <input checked="" type="checkbox"/>	REVİZYON <input type="checkbox"/>	RED <input type="checkbox"/>
TOPLANTI TARİHİ: 09.01.2025	DOSYA NUMARASI: 2024-12/186	

ADI-SOYADI	
Prof. Dr. Göktürk FİNDİK	
Prof. Dr. Burcu SAVRAN	
Doç. Dr. Hayriye Dilek HAMURCU	
Doç. Dr. İsmail Burak ATALAY	
Doç. Dr. Yasemin GÜZLE ADAŞ	
Doç. Dicle İSKENDER	
Doç. Dr. Güldeniz ARGUN	
Av. Mahmut DALOĞLU	
Dr. Sağlık Fizikçisi Ferihan ERTEN	
Doç. Dr. Mustafa BÜYÜKKÖR	
Uzm. Dr. Esmâ Sevil AKKURT	
Doç. Dr. Murat Bülent KÜÇÜKAY	
Uzm. Dr. Can ALTINIŞIK	
Uzm. Dr. Emine İpek CEYLAN	
Doç. Dr. Ahmet KARAYİĞİT	
<b>YEDEK ÜYELER</b>	
Doç. Dr. Emrah ERASLAN	
Doç. Dr. Arzu OR KOCA	
Dr. Fizik Mühendisi Dinçer YEĞEN	
Doç. Dr. Fatih GÖKSEL	

## 9.2 TEZ KONUSU ONAY FORMU

### TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Gökalp Deniz Sinangil
Uzmanlık Dalı:	Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	03.02.2020
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	03.03.2025
1. Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Uzm Dr Dilek Kalaycı (Anesteziyoloji ve Reanimasyon)

2. Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Prof Dr İpek Mumcuoğlu (Tıbbi Mikrobiyoloji)
---	--

1-Tez Başlığı/Konusu: LİDOKAİNİN SIK GÖRÜLEN KATETER ENFEKSİYON ETKENLERİNE ANTİMİKROBİYAL ETKİSİNİN İN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ
2-Araştırma sorusu: Lidokainin antimikrobiyal özellikleri var mıdır? Bu özellikler kateter lümeninde kolonize olan mikroorganizmaların eliminasyonu için kullanılabilir mi?
3-Araştırmanın amacı: Araştırmanın amacı; Lidokainin çeşitli bakteri türleri üzerindeki Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIK) değerini tanımlamak, biyofilm üzerindeki etkisini görüntülemektir.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu: Araştırma in vitro olarak planlanmıştır. İnsan ve hayvan denek kullanılmayacaktır. Laboratuvar ortamında lidokainin çeşitli bakteriler üzerindeki etkisi araştırılacak, bu etki direkt ışık mikroskopisi ve elektron mikroskopisi gibi yöntemlerle incelenecektir.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri: İn vitro çalışma olduğundan dahil etme ve hariç tutma kriterleri bulunmamaktadır.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri: Lidokainin çeşitli bakteri türlerindeki minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) değerinin hesaplanması ve biyofilm üzerine etkinliğidir.
7-Araştırmanın türü ve tasarımı: İn-vitro deneysel çalışmadır.
8- Araştırma hipotezi: $H_0$ : Lidokainin antimikrobiyal özelliği bulunmamaktadır.

<b>H<sub>1</sub>: Lidokainin antimikrobiyal özelliği bulunmaktadır.</b>
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: İn-vitro deneysel çalışma planlanmıştır. Populasyon üzerinde çalışma yapılmayacaktır.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler: Tanımlayıcı istatistik kullanılacaktır.
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması: Lokal anestetiklerin ve lidokainin antimikrobiyal etkileri bilinmekle birlikte minimum inhibitör konsantrasyon ve biyofilm üzerine etkinliğiyle ilgili yeterli çalışma yoktur. Kateter kilit tedavisinde kullanılan ajanlar sınırlıdır; ajanların advers etkilerinden dolayı koruma amaçlı çoğu hastada önerilmemektedir. Lidokain; antimikrobiyal etkinliği, güvenli olması, direnç mekanizmalarını tetiklememesi sebebiyle katete kilit tedavileri için uygun bir ajan olabilir.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular: Çalışmada lidokainin çeşitli bakteri suşları üzerindeki antimikrobiyal etkisi laboratuvar ortamında araştırılacak, MIK değeri broth mikrodilüsyon ile hesaplanacaktır. Daha sonra poliüretan malzeme üzerinde biyofilm üreten suşlar lidokain ile muamele edilecek, lidokainin biyofilm üzerine etkisi elektron mikroskopisi ile görüntülenecektir. Laboratuvarında kullanılacak pipet ve U tabanlı palet ile lidokain solüsyonu araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Elektron mikroskopisi Ankara üniversitesinde yapılacak, ücreti araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

Tez Danışmanı  
Uzm. Dr. Dilek Kalaycı  
Kontrol edilmiştir ve uygundur.  
İmza

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. İpek Mumcuoğlu  
Kontrol edilmiştir ve uygundur.  
İmza

\*Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

\*Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gereksinimleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)

3. maddde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelendirmeleri belirtir.

4. maddde: Araştırma materyalleri ve populasyonun tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. maddde: Sağ kalın, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. maddde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarımı tam olarak yazılmalıdır.

9. maddde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 11.10.2024-405613



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :E-86241737-100-405613  
Konu :GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme  
Akademik Kurulu Kararları

11.10.2024

#### DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 11.10.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.zhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 26 (yirmi altı) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZLER  
Dekan V.

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına  
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve  
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık  
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji  
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Müdürlüğüne  
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Müdürlüğüne  
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu \*BS4L99YKHK\* Pın Kodu :22682

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618  
Etik/Keçiören/ANKARA  
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90  
Web: <http://sbu.edu.tr>  
Kep Adresi: [sbu@sbu61.kep.tr](mailto:sbu@sbu61.kep.tr)

Bilgi için: Levent YILDIRIM  
Unvanı: Uzman



S NO	ADI SOYADI	GÖREV YERİ	TEZ KONUSU	SONUÇ
1	Dr. Hilal Esra YAYGIN	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Acil serviste kalp yetmezliği hastalarında odaklanmış ultrasonografi ile sol ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
2	Dr. Abdullah Emin GÖNÜLAL	Ankara Sağlık SUAM	Acil servise saldırı sebebiyle başvuran hastaların hava durumu ile ilişkisinin incelenmesi	Kabul Edildi.
3	Dr. Davut DÜZBAK	Ankara Sağlık SUAM	Akut pulmoner embolide hastane içi mortaliteyi ön görmede PATHOS,PESİ,Spesi skorlarının karşılaştırılması	Kabul Edildi.
4	Dr. Merve KARAKAYA	Ankara Yıldırım Beyazıt SUAM	B 12 vitamin eksikliği olan hastalarda arka segment bulgularının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
5	Dr. Nagihan KARASU	Ankara Sağlık SUAM	Çocuk kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı ile başvuran 12-18 yaş grubu çocuk hastalarda anksiyete ve somatizasyon skorumasının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
6	Dr. Sevim CENGİZ	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Aile hekimiği polikliniklerinde pnömokok aşısı hakkındaki eğitimin pnömokok aşılama oranına etkisi	Kabul Edildi.
7	Dr. Sümeyye ERDAŞ	Ankara Sağlık SUAM	Travmatik beyin hasarı olan hastalarda klinik kötüleşmenin tahmin edilmesi:Sistemik inflamatuvar biyomarkerların rolü	Kabul Edildi.
8	Dr.Canan TUNA	Ankara Sağlık SUAM	Acil servise başvurup ilk kez hemodiyalize giren hastaların tekrarlayan diyaliz ihtiyaçları ve mortalitelerini öngören faktörlerin incelenmesi	Kabul Edildi.
9	Dr.Çisil KARAARSLAN	Ankara Sağlık SUAM	20-69 yaş arası kadınların meme kanseri önleme davranışlarını etkileyen faktörler	Kabul Edildi.
10	Dr.Gökalep Deniz SINANGİL	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Lidokain:Katater kilit tedavisinde yeni bir ilaç	Kabul Edildi.
11	Dr.Jiyan Deniz İLGÜN	Ankara Sağlık SUAM	Kardiyak kökenli olmayan hipoksi ile prezente olan hastaların EKG'sinde QRS-T Açı değerinin prognoz ve mortalite ile ilişkisi	Kabul Edildi.
12	Dr.Levent GÜLMEZ	Ankara Sağlık SUAM	Kardiyak arrest sonrası hedeflenmiş sıcaklık tedavisi alan hastalarda beyin tomografisinde gri / beyaz cevher oranının mortalite ve nörolojik sağkalım üzerine etkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
13	Dr.Mithat Can ÖZTÜRK	Ankara Sağlık SUAM	İnme merkezi nöbetçiliği uygulamasının inme tanısı ve tedavi sürecine etkisinin incelenmesi	Kabul Edildi.
14	Dr. Dr. Beyza Nur AFŞİN BENER	Ankara Şehir SUAM	Kronik Diz Osteoartriti Olan Hastalarda Ultrasonografi Eşliğinde Uygulanan Geniküler Sinir Bloğunun Diz Eklem Proprioepsiyon Duyusuna Etkisinin Araştırılması	Kabul Edildi.
15	Dr. Ayşegül ÖZDEMİR	Ankara Şehir SUAM	Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastalarda hedeflenmiş antimikrobiyal profilaksinin enfeksiyöz komplikasyonlara etkisi	Kabul Edildi.
16	Dr. Muhammed Oğuzhan KARA	Ankara Şehir SUAM	Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda oral-anti-diyabetiklerin ve insülin kullanımının sarkopeni ile ilişkisi	Kabul Edildi.
17	Dr. Samiye Gülsen KÜPELİKILINÇ	Ankara Şehir SUAM	Sedasyonlu gastrointestinal endoskopi kolonoskopi hastalarında high flow nazal oksijenizasyon (HFNO) ile nazal oksijen tedavisinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
18	Dr. Yasemin ÇÖL	Ankara Şehir SUAM	Metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalarında tiroid stimulan hormonun diümal ritim değişiminin değerlendirilmesi*	Kabul Edildi.

Evrak Tarih ve Sayısı: 22.01.2025-440455



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100--440455  
Konu : Dr.Gökalp Deniz SİNANGİL'in Tez  
Konusu Hk.

22.01.2025

ANKARA DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi : 21.01.2025 tarihli Dr.Gökalp Deniz SİNANGİL'in Tez Konusu Başlığının Değiştirilmesi  
konulu ve 439268 sayılı yazı,

Hastaneniz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü uzmanlık öğrencisi Dr.Gökalp Deniz SİNANGİL'in, "Lidokain: Kateter Kilit Tedavisinde Yeni Bir İlaç" konulu tez çalışmasının konu başlığının "Lidokainin sık görülen Kateter Enfeksiyon Etkenlerine Antimikrobiyal Etkisinin İn Vitro Değerlendirilmesi" şeklinde değiştirilmesi ilgi yazınız ile talep edilmiştir.

Söz konusu talep Dekanlığımızca uygun bulunmuş olup, konunun ilgililere tebliğ edilmesi hususunda;

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK  
Dekan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : \*BSL6ZKS2H7\* Pin Kodu :34562

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ehys>

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Etilik/Keçiören/ANKARA

Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90

Web:<http://sbu.edu.tr>

Keş Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM  
Ünvanı: Uzman

