



TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ALANINDA GELİŞMELER

EDİTÖRLER

PROF. DR. METİN DOĞAN

DOÇ. DR. BÜLENT IŞIK

Tıbbi Mikrobiyoloji Alanında Gelişmeler

Editörler

**Prof. Dr. Metin Doğan
Doç. Dr. Bülent Işık**

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editörler
Prof. Dr. Metin Doğan & Doç. Dr. Bülent Işık

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Aralık, 2024

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6231-18-8

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres:Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B,
06480, Mamak, Ankara, Türkiye.
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuskita.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	5
Human Papillomavirus (HPV) ve Moleküler Tanısı	5
Sedef Zeliha Öner	5
BÖLÜM 2	13
İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Neden Olan Mantarlar	13
Efdal Oktay Gültekin & Burcu Gürer Giray	13
BÖLÜM 3	39
Urinary System Tuberculosis.....	39
Burcu Gürer Giray	39



BÖLÜM 1

Human Papillomavirus (HPV) ve Moleküler Tanısı

Sedef Zeliha Öner¹

¹Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-9964-2526

Human Papillomavirus (HPV)

Human Papillomavirus (HPV)'ler, dairesel çift sarmallı DNA içeren küçük ve zarfsız virüslerdir. Papillomaviridae ailesi içinde yer alırlar ve beş farklı cinse (alfa, beta, gama, mu ve nu) ayrılırlar. HPV'ler; majör kapsid proteinini kodlayan ve viral genomun korunmuş bölümünü temsil eden L1 geninin nükleotid dizisi benzerliğine göre sınıflandırılmaktadırlar. Uluslararası İnsan Papilloma Virüsü (HPV) Referans Merkezi (IHRC) verilerine göre belirlenen HPV tiplerinin sayısı 225'dir. Tamamı sınıflandırılan bu tiplerin 65'i alfa, 54'ü beta, 102'si gama, 3'ü mu ve 1'i nu cinsidir.

HPV Genetik Yapısı

HPV'ler, yukarı akış düzenleyici bölge (URR), basit (AT) n ve poli-T tekrarları içeren genler arası kodlamayan bölge (NCR) ve sekiz ana ifade edilmiş protein kodlayan açık okuma çerçevesinden (ORF) oluşan dairesel, ~7,9 kb çift sarmallı DNA genomlarına sahiptir. ORF'ler, viral yaşam döngüsü sırasındaki yaklaşık ifade zamanlarına göre adlandırılırlar ve E; erken, L; geç anlamına gelmektedir (E6, E7, E1, E2, E4, E5, L2 ve L1). Human Papillomavirusler 72 kapsomerden oluşan ikosaedral kapside sahiptir. Virüs kapsomeri beş L1 proteininden oluşur. Viral partikülün içine değişken kopyalar halinde minör kapsid proteini L2 dahil edilmiştir.

HPV Yaşam Döngüsü

HPV'nin yaşam döngüsü. HPV'nin "kuruluş replikasyonu" olarak adlandırılan replikasyon döngüsünün ilk adımı, sabit sayıda epizomal kopyanın korunmasıyla oluşur. Viral DNA replikasyonu, konak DNA replikasyonuna dayanmaktadır ve erken viral proteinler E1 ve E2 tarafından desteklenmektedir. Sonrasında bakım aşaması başlatılır. Bu aşamada kalıcı bir enfeksiyon oluşturmak için ekstrakromozomal genom olarak farklılaşmamış bazal hücrelerin çekirdeklerinde sabit sayıda viral genomun korunma koşulların oluşturulmasından meydana gelir. . E1 ve E2'ye ilave olarak, onkoproteinler E6 ve/veya E7, HPV'nin stabil epizomal bakımı için gereklidir. Tabakalı epitelde hücre farklılaşmasından sonra vejetatif veya üretken viral replikasyon başlatılır ve ardından yavru virionların üretimi gerçekleşir. Burada onkoproteinler E6 ve E7, tümör baskılayıcı proteinleri inaktive ederek önemli bir rol oynar. E7 bölgesinde bulunan geç promotörün farklılaşmış epitel hücrelerindeki aktivasyonu viral DNA replikasyonunu sağlamak için gerekli olan yüksek seviyelerde E1 ve E2 viral proteinlerinin üretimine yol açmaktadır. E4 ve E5 verimli üretken replikasyona katkıda bulunmaktadır. Kapsid proteinleri L1 ve L2 yeni replike edilmiş genomların kapsüllenmesinde rol oynar ve

bu da deskuamasyon sırasında yüzeysel katmanlarda virion salınımla sonuçlanmaktadır. E4 ayrıca keratin ağıyla etkileşime girerek viral yaşam döngüsünün bu aşamasında da rol oynamaktadır.

Bulaşma

Human Papillomavirus kapsid yapısı nedeniyle ve zarfının olmamasından dolayı dış etkenlere karşı düşük duyarlılık gösterirler. Etil alkol, izopropil alkol veya oktenidin içeren dezenfektanlar etkisizdir. Ayrıca kurumaya karşı dirençlidirler. HPV doğrudan temas ile ve belirli nesneler aracılığıyla bulaşabilir. Mukozal HPV esas olarak cinsel temasla bulaşır ancak cinsel temas olmadan da enfeksiyon olasılığı da vardır. Anneden çocuğa rahimden ve daha sıklıkla ise perinatal olarak dikey bulaşta söz konusudur.

HPV Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

HPV enfeksiyonunun için risk faktörleri; erken yaşta cinsel ilişki, sünnetsiz erkek cinsel partnere sahip olma, birden fazla cinsel partnere sahip olmak, düşük sosyoekonomik düzey, multiparite, immün sistem yetmezliği ve sigara kullanımıdır.

Human Papillomaviruslerin neden olduğu başlıca hastalıklar

HPV enfeksiyonları cinsel başlangıçtan sonra yaygın görülür. HPV enfeksiyonlarının çoğu semptom veya hastalığa neden olmamaktadır. Enfeksiyondan sonraki 12-24 ay içinde genellikle temizlenir. Preneoplastik bir lezyona ilerleyen veya devam eden bu enfeksiyonların ise küçük bir kısmı kansere neden olmaktadır. Onkojenik süreci başlatmak için HPV enfeksiyonunun devamlılığı gerekmektedir. Enfeksiyonun temizlenmesi genç yetişkinlerde yaygın görülür. HPV enfeksiyonları; mukozal enfeksiyonlar (Kondiloma akuminata, fokal epitelyal hiperplazi, servikal neoplazi, serviks kanseri, anogenital kanserler, baş boyun kanserleri) ve kutanöz enfeksiyonlar (genel siğiller, plantar siğiller, düz siğiller, filiform siğiller, pigmentli siğiller, epidermoid kistler, cilt kanseri) ana başlıkları altında raporlanmaktadır.

Kondiloma Akuminatum

Kondiloma akuminatum, vulvar, pubik ve anorektal bölgelerde siğillerin ortaya çıkmasıyla kendini göstermektedir ancak diğer bölgelerde de görülebilmektedir. Makroskopik olarak, periferiye doğru dallanan tek bir implantasyon tabanı olan ve karnabahar görünümünde vejetatif bir tümör olarak görülebilmektedir. Kondiloma akuminatum; mikroskobik olarak akantoz, parakeratoz, papillomatoz ve koilositoz ile tanımlanmaktadır. İmmünohistokimyasal çalışmalar çeşitli HPV suşlarının veya viral antijenlerin varlığını tespit edebilmektedir.

Fokal Epitelyal Hiperplazi

Fokal epitel hiperplazi (FEH); Heck hastalığı olarak bilinir. İnsan papilloma virüsü tip 13, 32 veya her ikisinin enfeksiyonuyla ilişkilidir. Nadir görülen iyi huylu bir oral hastalıktır. Ağız boşluğundaki beyazımsı renkli, yumuşak, papüler veya nodüler kabarık lezyonlar normalde asemptomatiktir ancak tedavi gerektiren bir boyuta veya yere kadar büyüebilmektedirler. Tanı genellikle kliniğe ve histopatolojiye dayanmaktadır. HPV genotipi, spesifik primerler veya DNA dizilimi kullanılarak PCR kullanılarak belirlenebilir.

Servikal Neoplazi ve Serviks Kanseri

Servikal kanser, HPV ile ilişkili en yaygın hastalık olarak bilinmektedir. Servikal kanserin yaklaşık %99,7'si kalıcı genital yüksek riskli insan papilloma virüsü enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Genital HPV'ler, servikal kanser ve öncü lezyonlarıyla olan ilişkiye dayalı olarak yüksek riskli onkojenik ve düşük riskli onkojenik olmayan HPV tipleri olarak gruplandırılabilir. Düşük riskli HPV tipleri arasında 6, 11, 42, 43 ve 44 tipleri ve yüksek riskli HPV tipleri arasında 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82 tipleri bulunur. HPV enfeksiyonlarının çoğu zaman kendiliğinden temizlenir. Ancak yüksek riskli tiplerle kalıcı enfeksiyonlar kansere neden olabilir. Virüs genellikle mukokutanöz epiteli enfekte etmektedir ve olgunlaşmış epitel hücrelerinde viral partiküller üretir. Sonrasında normal hücre döngüsü kontrolünde bir bozulma oluşur ve genetik hasarın birikmesine yol açan kontrolsüz hücre bölünmesinin teşvik edilmesine neden olur. Serviks kanserine ilerleme şekli yüksek riskli HPV türüne bağlı olarak farklılık gösterir. HPV16 kademeli bir karsinogenez ile karakterizedir. HPV18 prekanseröz lezyonlarda tespit edilmesi zordur. HPV52 ve HPV58 servikal intraepitelyal neoplazi durumunda kalma eğilimindedir. Ayrıca HPV türüne ek olarak, insan bağışıklık tepkisinin katılımı da serviks kanserinin ilerlemesinde ve gerilemesinde önemli rol oynamaktadır.

Vulvar, Vajinal ve Anal Kanserler

HPV anal kanserlerin %90'ından fazlasından, vajinal ve vulvar kanserlerin ise yaklaşık %70'inden sorumludur. Hem vulvar, hem vajinal hem de anal skuamöz hücreli karsinomları; onkojenik insan papilloma virüsü enfeksiyonuyla bağlantılıdır. Ayrıca servikal yüksek riskli HPV testi pozitif olan kadınların vulvar, vajinal ve anal öncü lezyonlarının ve kanser riskinin artması olasıdır. Anüsün skuamöz hücreli karsinomu ve öncü lezyonu olan anal intraepitelyal neoplazi de çoğunlukla hastaların %80-85'inde HPV16 ve HPV18 alt tipleri etkindir. HPV enfeksiyonu riskini artıran ve konak yanıtını ve bu enfeksiyonun devamlılığını düzenleyen faktörler, bu tümörün epidemiyolojisini etkilemektedir.

Baş boyun kanserleri

İnsan papilloma virüsü enfeksiyonu, baş ve boyun kanserlerinden öncelikle oral skuamöz hücreli karsinom, orofaringeal skuamöz hücreli karsinom ve larinjeal skuamöz hücreli karsinomun artan bir yüzdesinin nedeni olarak görülmektedir. HPV ile ilişkili baş ve boyun kanserlerinin çoğunluğu HPV16'dan kaynaklanır. Bununla beraber sigara içme, immünosupresyon gibi yardımcı faktörler, tümör baskılayıcı miRNA'ya müdahale ederek ve bağışıklık sisteminin medyatorlerini bozarak HPV ve baş ve boyun kanserlerinin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.

HPV'nin Moleküler Tanısı

Nükleik asit tespiti esasına dayalı yöntemler ve immün-biyokimyasal temelli yöntemler olmak üzere iki ana başlıkta toplanmaktadır.

1. Nükleik Asit Tespiti Esasına Dayalı Yöntemler

1.1. Nükleik Asit Amplifikasyonuna Dayalı Yöntemler: Bu yöntemler genel olarak; HPV DNA'sının çoğaltılması, saptanması ve tiplendirilmesi için kullanılan polimeraz zincir reaksiyonuna (PCR) dayanmaktadır.

Geleneksel PCR tabanlı Yöntemler: PCR, Nested-PCR, multiplex-PCR, PCR-RFLP oluşmaktadır.

Hibridizasyona Dayalı Yöntemlerle PCR Takibi: Hibridizasyonu takiben hedef DNA'nın yöntem tabanlı amplifikasyonu, geleneksel PCR in situ hibridizasyonunu (PISH), mikro plaka kolorimetrik hibridizasyon deneyini (MCHA), HPV genotipleme için doğrusal diziyi ve ters hat hibridizasyonunu içerir.

Gerçek zamanlı PCR tabanlı HPV Genotipleme Yöntemleri: Gerçek zamanlı PCR, HPV-DNA tespiti ve genotiplemede yüksek doğruluk ve geçerliliğe sahip, güvenilir ve hassastır. Ayrıca, viral yük kantifikasyonu ve farklı florokromlarla çoklu örnek kalifikasyonu yeteneği bu testin avantajıdır.

HPV E6/E7 mRNA' ya dayalı Tarama Testleri: Viral mRNA'nın tespiti, hedef yakalama ile gerçekleştirilen tam uzunluktaki E6/E7 transkriptlerinde transkripsiyon aracılı amplifikasyonuna dayanır. Ters transkriptaz-PCR, gerçek zamanlı kantitatif PCR'yi izleyen bir RT adımıdır.

1.2 Sinyal Amplifikasyonu: Sinyal amplifikasyonu, hedef nükleik asit dizisine hibridize edilen ve amplifikasyon oranıyla ilgili sinyali üreten yöntem tabanlı prob molekülünü tanımlar.

1.3 Nükleotid Hibridizasyona Dayalı Yöntemler: Southern/dot blot hibridizasyonunu ve in situ hibridizasyonu (ISH) içerir. Bu yöntem genellikle zaman alıcıdır, daha fazla beceri ve ekipman gerektirir ve moleküler yöntemler kadar hassas ve güvenilir değildir.

2. İmmün-biyokimyasal temelli yöntemler

İmmün-biyokimyasal temelli yöntemler ise iki ana başlıkta toplanır. Bunlar ELISA testi ve HPV nötralizasyon testidir.

Kaynaklar

1. Arroyo Mühr LS, Lagheden C, Hassan SS, Eklund C, Dillner J. The International Human Papillomavirus Reference Center: Standardization, collaboration, and quality assurance in HPV research and diagnostics. *J Med Virol.* 2023 Dec;95(12):e29332. doi: 10.1002/jmv.29332
2. Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV Infections-Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 11;25(14):7616. doi: 10.3390/ijms25147616
3. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci.* 2006 Sep 1;11:2286-302. doi: 10.2741/1971
4. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol.* 2015 Mar;25 Suppl 1(Suppl Suppl 1):2-23. doi: 10.1002/rmv.1822
5. Nelson CW, Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Res.* 2023 Jun;15:200258. doi: 10.1016/j.tvr.2023.200258
6. Gheit T. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology. *Front Oncol.* 2019 May 8;9:355. doi: 10.3389/fonc.2019.00355
7. Büyük M, Çıtak Bilgin N. HPV Enfeksiyonuna Güncel Bir Bakış: Nedenleri, Etkileri ve Korunma. *SABİTED.* 2023;3(1):40-7
8. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Feb;47:2-13. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015
9. Dițescu D, Istrate-Ofițeru AM, Roșu GC, Iovan L, Liliac IM, Zorilă GL, Bălășoiu M, Cercelaru L. Clinical and pathological aspects of condyloma acuminatum - review of literature and case presentation. *Rom J Morphol Embryol.* 2021 Apr-Jun;62(2):369-383. doi: 10.47162/RJME.62.2.03
10. Bendtsen SK, Jakobsen KK, Carlander AF, Grønhoj C, von Buchwald C. Focal Epithelial Hyperplasia. *Viruses.* 2021 Aug 2;13(8):1529. doi: 10.3390/v13081529
11. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med.* 2020 Nov 15;17(4):864-878. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370
12. Bertoli HK, Thomsen LT, Iftner T, Dehlendorff C, Kjær SK. Risk of vulvar, vaginal and anal high-grade intraepithelial neoplasia and cancer according to cervical human papillomavirus (HPV) status: A population-based prospective cohort study. *Gynecol Oncol.* 2020 May;157(2):456-462. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.030

13. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, Deutsch E, Martignelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinical-guidelines@esmo.org. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2021 Sep;32(9):1087-1100. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.015
14. Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses*. 2019 Oct 9;11(10):922. doi: 10.3390/v11100922
15. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology* 189:12–19
15. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020 May;40(4):590. doi: 10.1080/01443615.2020.1713592
16. Kusakabe M, Taguchi A, Sone K, Mori M, Osuga Y. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2023 Aug;28(8):965-974. doi: 10.1007/s10147-023-02337-7
17. Soheili M, Keyvani H, Soheili M, Nasser S. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med J Islam Repub Iran*. 2021 May 22;35:65. doi: 10.47176/mjiri.35.65
18. Player AN, Shen LP, Kenny D, Antao VP, Kolberg JA. Single-copy gene detection using branched DNA (bDNA) in situ hybridization. *J Histochem Cytochem*. 2001 May;49(5):603–12.



BÖLÜM 2

İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Neden Olan Mantarlar

Efdal Oktay Gültekin¹ & Burcu Gürer Giray²

¹ Toros Üniversitesi, 0000-0002-0962-152X

² Yalova Üniversitesi, 0000-0003-3165-8924

1. GİRİŞ

Fungal üriner sistem enfeksiyonları (UTI'ler), klinik ortamda önemli bir tanı olarak ortaya çıkmaktadır. Üriner sistem genellikle "steril" olarak kabul edilse de, sağlıklı bir üriner sistemdeki mikobiyotanın rolü hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Pratikte fungal UTI'ler, genellikle bakteriyel UTI'lerin gölgesinde kalmaktadır. Ancak, özellikle mantar enfeksiyonlarına karşı artmış risk taşıyan hasta topluluklarında, fungal enfeksiyonların neden olduğu anlamlı morbidite ve sağlık hizmetleri üzerindeki yük açıkça görülmektedir. Ön bulgular, bakteriyel ve fungal UTI'ler arasında örtüşen semptomlar olduğunu ortaya koymaktadır. Bu semptomlar arasında idrara sıkışma hissi (urgency), sık idrara çıkma (frequency), ağrılı idrara çıkma (dysuria), yan ağrısı, bulanık idrar ve mental durum değişiklikleri yer almakla birlikte, geniş hasta yelpazesi nedeniyle fungal UTI'lere daha çeşitli semptomların da eşlik edebileceği bilinmektedir. Bu semptomların birçoğu kendi başına sık görülen morbidite nedenlerindendir. Bu durum, fungal kaynaklı UTI'lerin etiyojisini anlamının temel önemini vurgulamaktadır. (Xu ve ark., 2021) Semptomların özgüllüğünün yetersizliği ve genellikle belirsiz, zayıf anlaşılmış klinik bulgularla karmaşık hale gelmesine rağmen, üriner enfeksiyonlarla ilişkili geniş bir fungal patojen yelpazesi tanımlanmıştır. Bu genişletilmiş makale, UTI'lerle ilişkili fungal patojenleri, özellikle *Ath* üzerine odaklanarak inceleyecektir. (Gnat ve ark., 2021; Dias, 2020)

2. İYE'lerde Sık Karşılaşılan Fungal Patojenler

Fungal patojenlere bağlı üriner sistem enfeksiyonları (UTI'ler), mikoloji alanında yeterince çalışılmamış bir konudur. UTI'lerle ilişkili en yaygın fungal patojenler ***Candida*** türleridir; ancak, diğer patojenler de sıklıkla izole edilmektedir. UTI olarak ortaya çıkan bu organizmaların birçoğu kommensal niteliktedir. Bu organizmalar, kommensal nişlerde bulunan ve biyofilm oluşturan yapıya sahip olup, uzun süreli veya tekrarlayan UTI'lere neden olabilmelerini bu özellikleri açıklayabilir. Ayrıca, bu organizmaların üriner sistem ortamına uyum sağladığı görülmektedir. Alternatif karbon kaynaklarını kullanabilme yetenekleri ve biyofilm oluşturma kapasitesi gibi üriner ortama uygun spesifik virülans faktörlerinin varlığı, bu adaptasyonun bir göstergesidir. (Poloni & Rotta, 2020; Dias, 2020). UTI'ler, öncelikli olarak bakteriyel patojenlerin neden olduğu nozokomiyal ve toplum kökenli enfeksiyonların önemli bir kaynağıdır. Ancak, fungal patojenler de özellikle predispozan risk faktörleri bulunan bireylerde sık olmasa da izole edilmektedir. Bir veri tabanına göre, kalıplaşmamış (non-mold) fungal UTI vakalarının toplam sayısı tespit edilmiştir. Bu, fungal UTI türleriyle ilgili veri sunan tek kaynaktır; ancak rapor edilen vakaların neredeyse tamamı ***Can-***

*dida*** türlerinden kaynaklanmaktadır ve bu vakaların yaklaşık %90'ını kapsamaktadır. Diğer mantarlar da UTI'ye neden olabilmektedir; ancak bu türlerin neden olduğu vakalar oldukça azdır. Fungal UTI'lerde, toplam izolat sayısının yüksekliği göz önüne alındığında, başlıca patojenin *Candida* türleri olduğu dikkate alınmalıdır. ***Candida*** cinsine ait virülans faktörleri, enfeksiyonu tetikleme, biyofilm oluşturma ve salgılanan hidrolazlarla ilişkilidir. Bakterilerde olduğu gibi, idrarda *Candida* varlığı da değişen şiddetlerde enfeksiyonlara neden olabilir; bu enfeksiyonların en yaygın olanları sistit ve piyelonefrittir. (Timm ve ark., 2024; Oliva ve ark., 2023)

2.1. *Candida* türleri

Candida cinsine ait mantarlar, fungal üriner sistem enfeksiyonlarının (UTI'ler) önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir ve bu vakaların yaklaşık %50'sinden ***Candida albicans*** sorumludur. Bunun yanı sıra, non-*albicans Candida* türleri – ***C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*** ve daha az sıklıkla ***C. krusei*** ve ***C. lusitaniae*** ile enfeksiyonların giderek daha fazla bildirildiği gözlemlenmiştir. Bu türlerin bazılarının klinik uygulamalarda kullanılan bazı antifungal ajanlara karşı doğal direnç gösterdiği de tespit edilmiştir. Bu nedenle, *Candida* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar, klinik, laboratuvar ve araştırma alanlarında artan bir ilgi odağı haline gelmiştir. İnsanlarda kommensal olarak bulunmaları nedeniyle, *Candida* türleri, immün sistemi baskılanmış hastalarda ve/veya sistemik ya da lokal predispozan faktörlere sahip bireylerde, normal mikrobiyotanın değişime uğradığı durumlarda üriner sisteme giriş yapabilir. Genel olarak sağlıklı bireylerde, mantar büyümesini engelleyen ve enfeksiyon oluşumunu önleyen konak savunma sistemleri bulunmaktadır. (David ve ark., 2022; Bonato ve ark., 2022). Üriner sistem enfeksiyonları (UTI'ler) için genel kabul gören belirti ve semptomlar enfeksiyon sırasında mevcut olabilir ya da olmayabilir. Şikayetler genellikle çeşitlilik gösterebilir ve spesifik olmayabilir; bu durumlar genellikle üriner sistemdeki diğer enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan komplikasyonlarla ilişkilidir. *Candida* UTI'lerinin tanısında mikrobiyolojik doğrulama esastır, çünkü sistemik yayılım ve hematolojik diseminasyon enfeksiyon (*candidaemi*) oluşumu, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda, ciddi hastane içi mortaliteye yol açabilir. Enfeksiyonun ilerlemesini önlemek için erken ve doğru yönlendirilmiş antifungal bir tedavi gereklidir. Mevcut durumda, etiyolojik veriler sağlık çalışanlarına anlamlı bilgi sağlamak ve klinik uygulamalarda karar verme süreçlerini yönlendirmek için yetersizdir. Bu nedenle, özellikle ortaya çıkan hastalıkların bulunduğu ülkelerde, daha fazla dikkat ve araştırma yapılması gerekmektedir. (Xu ve ark., 2021; Poloni & Rotta, 2020)

2.2. *Cryptococcus neoformans*

2.1. bölümde üriner sistem mantar enfeksiyonlarının insidansına ilişkin bir metin hazırlamıştır. Bu bağlamda, *Cryptococcus neoformans*'ın UTI'ye neden olabileceğini belirtmek faydalı olacaktır. Aşağıdaki metin, bu fungal patojen hakkında okuyucuları bilgilendirmek ve mantar kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları düşünülürken genelde göz ardı edilen bu konunun literatürde farkındalık oluşturduğunu göstermek amacıyla dahil edilmelidir. (Weiss ve ark., 2022; Zhao ve ark., 2023). *Cryptococcus neoformans*, kompleks kimyasal bileşime sahip bir kapsülle çevrili olan patojenik bir basidiomiset maya türüdür. Bu kapsül, bir virülans faktörü olarak kabul edilse de, *C. neoformans* hem kommensal bir organizma hem de farklı çevresel nişlerde enfeksiyona neden olabilen bir patojen olarak oldukça başarılıdır. *C. neoformans*'ın özellikle immün sistemi baskılanmış hasta popülasyonlarında, özellikle HIV enfeksiyonu bulunan bireylerde, insan üriner sistemini enfekte ettiği gösterilmiştir. Kriptokokal diseminasyon enfeksiyonları, herhangi bir CD4+ T hücre sayısında veya anti-retroviral tedaviye yanıt alınmadığında ortaya çıkabilir. Enfeksiyöz partiküllerin inhalasyonunu takiben enfeksiyonun orijinal yerinin akciğer olduğu ve ardından kan dolaşımı yoluyla üriner sisteme yayıldığı düşünülmektedir. Kriptokokozisin üç formu, genitoüriner enfeksiyonla eşzamanlı olarak meydana gelebilir. İdrarda *C. neoformans*'ın miktarının ölçülmesi, özellikle kateterizasyon sırasında çevreye maruz kalan immün sistemi baskılanmış hastaların meatal bölgelerinde kolonizasyon nedeniyle yanlış pozitif sonuçlarla etkilenebilir. Kriptokokal UTI'ler için mevcut tedavi seçenekleri, fluconazole ile ayakta tedavi ve intravenöz amphotericin ile flusitozin kullanımını içermektedir. UTI'ler, defervans semptomlarının sona ermesi veya laboratuvar tarafından doğrulanmış steril idrardan sonra yeniden enfeksiyon kaynakları olarak işlev görebilir. Son olarak, *C. neoformans*'ın varlığına yönelik farkındalık ve testler, bu fungal patojenin bu derlemede ele alınmasının gerekliliğini önermektedir. Kandidüriye benzer şekilde, kriptokokal UTI'ler klinik mikrobiyologlar ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından tanınmaktadır ve tıbbi açıdan önemli kabul edilmektedir. İnvaziv kriptokokal enfeksiyonlar, menenjit ve diğer durumlara ilerlediğinde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur. Menenjit, kriptokokal UTI'leri bulunan HIV-pozitif AIDS hastalarında ABD'de çok nadirdir. (Teh ve ark., 2024; Morgan ve ark., 2024; Zhao ve ark., 2023)

3. Mantar Kaynaklı Üriner Sistem Enfeksiyonları için Risk Faktörleri

Fungal üriner sistem enfeksiyonları (UTI'ler), kalıcı kateter kullanımı veya diğer ilgili tıbbi rahatsızlıkları olan hastalarda önemli üropatojenler ve potansiyel komplikasyonlar olarak tanınmaya başlanmıştır. Fungal UTI'lere yatkınlık oluşturabilecek çeşitli durumlar ve predispozan faktörler bulunmaktadır. Altta yatan

hastalıklar veya immünosupresyon içeren immün sistemin baskılanmış durumları, bireyleri enfeksiyona yatkın hale getirmekte, normal flora bozulduğunda antibiyotik kullanımı bu riski daha da artırabilmektedir. Hastanelerde veya huzurevlerinde idrar drenajı için kullanılan kalıcı kateterler, fungal UTI gelişiminde bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Kateter yerleştirme süresinin bir ayı aşması durumunda, fungal UTI insidansının arttığı bilinmektedir. (Poloni & Rotta, 2020; Mancuso ve ark., 2023). Bakteriler gibi mantarlar da ökaryotik organizmalar olup, kriptik biyofilm ile kaplı kateterlere yapışma yeteneğine sahiptir. Bu durum, konağın savunma mekanizmasını daha da zayıflatabilir ve fungal bir UTI'nin gelişimini kolaylaştırabilir. Asemptomatik üriner dökülme veya invaziv fungal enfeksiyonlar, ketoasidoz olsun ya da olmasın diyabetli hastalarda, hamile kadınlarda, yaşlılarda, sağlık çalışanlarında ve yenidoğanlarda tanımlanmıştır. Ayrıca, gizli veya belirgin genitoüriner obstrüksiyon veya reflüsü olan kişiler, renal transplantasyon sonrası hastalar, böbrek yetmezliği olan bireyler ve viskus rüptürü olduğu bilinen veya şüphelenilen kişilerde fungal UTI geliştirme riski artmıştır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı da mantarların aşırı büyümesine neden olabilir. Fungal UTI'lere yatkınlık oluşturan çeşitli risk faktörlerini ve koşulları anlamak, önleyici tedbirler alınması açısından kritik öneme sahiptir. Yukarıda belirtilen risk faktörlerine sahip hastalarda, klinisyenlerin fungal enfeksiyonları şüphe etme ve tarama konusunda düşük bir eşik kullanması gerekmektedir. Yüksek riskli bireylerde fungal UTI'ler için rutin sürveyans yapılması önerilmektedir. (La ve ark., 2021; Gaston ve ark., 2020; Ciurea ve ark., 2020).

3.1. İmmün Yetmezlikli Bireyler

Çeşitli tıbbi durumlar ve tedaviler, bağışıklık sistemini geçici veya kalıcı olarak zayıflatarak, olası risk faktörleri listesini uzatmaktadır. Kompromize olmuş konak savunması, bağışıklık sisteminin herhangi bir bölümünü etkileyebilir ve farklı mikroorganizmalar tarafından enfeksiyonların artan şiddetiyle ilişkilidir. Bununla birlikte, araştırmaların odak noktası ağırlıklı olarak bakteriyel enfeksiyonlar üzerindedir ve fungal patojenlere karşı bağışıklık savunmaları hakkındaki bilgilerimiz hala eksiktir. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde fungal üriner sistem enfeksiyonları (UTI) riskinin arttığı ortaya konmuştur, özellikle nötrope-nik hastalarda kandidüri gelişimi dikkat çekmektedir. Kanseri ve HIV/AIDS gibi altta yatan hastalıkların varlığı, kandidüri ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. Farklı türlerde maligniteleri olan hastalar kandidüri geliştirme açısından yüksek risk altındadır; ancak, hematolojik malignitesi olan hastalara özel bir dikkat gösterilmiştir. Bu grup, kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu uzun süreli nöt-

ropeni, hücre aracılı bağışıklığa direnç ve tekrar eden üriner kateterizasyonlar nedeniyle üriner sistem anatomisi ve işlevinde enfeksiyonları kolaylaştıran önemli değişikliklerle ilişkilidir. (Yang ve ark., 2023; Santithanmakorn ve ark., 2022; Poloni & Rotta, 2020). Kandidüri üzerine yapılan bir dizi çalışmada, dünyanın farklı bölgelerinde kemoterapi tedavisi gören hastalarda kandidüri oranlarına ilişkin farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu oran genel olarak %4,3 olarak belirtilmiştir. Retrospektif bir çalışmada, antineoplastik kemoterapi rejimleri sırasında hastaların %3,88'inin kandidüri geliştirdiği bulunmuşken, başka bir çalışmada kemoterapi gören hastaların %14,4'ünün kandidüri geliştirdiği rapor edilmiştir. Bu gruptaki kandidüri riskini etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bunlar arasında beyaz kan hücrelerinin toplam ve farklı sayımı, özellikle de en yaygın fungal enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattı olarak kabul edilen nötrofiller yer almaktadır. Çeşitli çalışmalar, kandidüri oluşumunun nötrofillerde azalma ile ilişkili olduğunu kabul ederken, en azından kanser hastaları gibi risk altındaki popülasyonlarda, bir çalışma nötropenik kanser hastalarının, lökositozlu hastalara kıyasla kandidüri geliştirmeye daha az eğilimli olduğunu bildirmiştir. Daha sık olarak, solid organ transplantasyon tedavisi gören hastalar, organ reddini önlemek için güçlü immünosupresif ilaçlara maruz kalmaktadır. Kortikosteroidlerin kalsinörin inhibitörleri ile birlikte uygulanması, böbrekleri, özellikle çoklu ilaca dirençli üriner sistem enfeksiyonları olan kadınlarda, ikincil bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar açısından artan bir risk altına sokmaktadır. (KaramAlla ve ark., 2022; Scherberich ve ark., 2021; Subira, 2020; Alati, 2023)

3.2. Kalıcı Kateterler

Son yıllarda, kalıcı üriner kateterlerin kullanımı, fungal kolonizasyon ve olası fungal üriner sistem enfeksiyonu (UTI) gelişimi ile ilişkili önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Kateterler, vücut boşluklarındaki sıvıların transferini kolaylaştıran içi boş tüpler olarak tanımlanır. Üretrada bulunan harici kateter, üretranın sifon etkisinin kaybına neden olur ve mantarlar da dahil olmak üzere mikroorganizmaların idrar kesesine yükselmesine izin verir. Bu yüksek derecede organize edilmiş, çok hücreli mikrobiyal topluluklarla mesane veya böbreklerin toplama sisteminin kolonizasyonu, günler ile aylar boyunca kalıcı kateteri olan bireylerde yaygındır. Kateter yerleştirildikten sonra, iç veya dış kateter hemen konağın hücreleri ve biyofilm oluşturan patojenler tarafından üretilen ekstraselüler matriksle çevrilir. Bu matriks cihazı sararak mikrobiyal kolonizasyon için fiziksel bir platform sağlar. Sağlıklı yetişkinlerin yalnızca %1'inde Candida izolatları bulunurken, bu oran kateterize bireylerde önemli ölçüde artmaktadır ve başlangıçta %13,6'dan, daha uzun süre kateterize edilenlerde %23,4'e kadar çıkmaktadır. (Gambrill ve ark., 2024; Kitano ve ark., 2021; Rabi ve ark., 2024). Dikkate

değer bir gerçek, nozokomiyal UTI geliştirme riskinin, kateterizasyonun her gününde yaklaşık %5 oranında arttığıdır. Bu nedenle, kalıcı kateterlerin optimal yerleştirilmesi, çeşitli çalışmaların hedefi olmuştur. Kateterize edilmemiş hastalar, cihazla ilişkili sorunları ve biyofilm oluşumu, obstrüksiyon ve bası yarası gelişimi gibi kateterle ilişkili sonuçları önlemek açısından en iyi durumda olan hastalardır. Ancak, kalıcı kateterlerin yerinde tutulması ve değiştirilme gerekliliği, bireysel bazda sürekli olarak değerlendirilmelidir. Kateterizasyonun gerekli olduğu durumlarda, eğitilmiş sağlık personeli tarafından steril yerleştirme yapılmalı, kateter mümkün olan en kısa süreyle yerinde tutulmalı, stabiliteyi korumak için suprapubik kateter düzgün bir şekilde yerleştirilmeli, sub-meatal yüzey ve kateter yerleştirme bölgesinin hijyenine dikkat edilmeli, bacak torbası/idrar drenaj sistemi uygun şekilde temiz tutulmalı, el hijyeni sağlanmalı ve temiz idrar drenaj sistemlerine erişim sağlanmalıdır. Ayrıca, uygun koloni oluşturan birimlerde antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Fungal UTI'ler, bakterilerden kaynaklanan diğer UTI türlerine benzer şekilde yönetilebilir ve tedavi edilebilir. Ancak, tedavi edilmeyen kateterle ilişkili fungal bir UTI'nin, özellikle hastanın immün sistemi baskılanmışsa, sistemik bir enfeksiyona evrilme olasılığına karşı dikkatli olunmalıdır. (Loubet ve ark., 2020; Poloni & Rotta, 2020; Klein & Hultgren, 2020; Griffith & Danziger, 2020; Rawson ve ark., 2023; Bitew ve ark., 2022)

4. Mantar Kaynaklı Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Klinik Görünümü

Fungal üriner sistem enfeksiyonlarının (UTI'ler) klinik tablosu, bakteriyel UTI'lere benzer ve ağrılı idrara çıkma (dizüri), sık idrara çıkma (frequency) ve idrara çıkma ihtiyacında artış (urgency) gibi semptom ve bulguları içerir. Bu semptomlar belirsiz olabilir ve akut ya da tekrarlayan bakteriyel sistit, akut piyelonefrit, üretrit ve prostatit gibi durumların klinik tablosuyla örtüşebilir. Bu nedenle, semptomların fungal bir enfeksiyondan kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek için kapsamlı bir değerlendirme gereklidir. Fungal UTI'lerin klinik bulguları ve semptomları, konağın faktörlerine, ilgili fungal patojene, patojenin virülansına ve üriner sistemdeki yerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Genel olarak, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, özellikle diyabetli hastalar, fungal UTI'lerin neden olduğu daha şiddetli semptomlara karşı risk altındadır. Fungal enfeksiyonların klinik tablosu, ciddi şekilde bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda da farklılık gösterebilir. Fungal UTI insidansı, üriner retansiyon veya kalıcı kateter kullanımı nedeniyle yapay veya işlevsel bozukluğu olan üriner sistemlere sahip hasta oranı arttıkça artacaktır. Bu hastalarda, üriner sistemle ilgili problemler başlangıçta genellikle üriner sistemle sınırlı olup, sistemik semptomlar çok azdır. Bazı mantar enfeksiyonlarında deri birleşmeleri, papillalar üzerinde mukozal nekroz ve granülomatöz inflamasyon görülebilir; ancak, üriner sistemin

şiddetli fungal enfeksiyonları genellikle sistemik dissemine enfeksiyonlarla ilişkilidir, özellikle de kalıcı üretral kateter varlığında. (Poloni & Rotta, 2020; Suárez ve ark., 2021; Hernando ve ark., 2021)

5. Mantar Kaynaklı Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tanısı

Fungal üriner sistem enfeksiyonlarına (UTI) neden olan mantarlar oldukça nadir olduğundan, fungal UTI'lerin tanımlanması tedavi eden klinisyen için zorlu bir süreç olabilir. Fungal UTI'lerin bakteriyel UTI'lerden ayrılması gerekmektedir. Bu nedenle, fungal UTI tanısında kültür bazlı kanıt gereklidir. Laboratuvarlar, bu tür fungal UTI'lerin tanısında önemli bir rol oynar. Hasta idrar örneklerinde patojenik mantarların hızlı bir şekilde tanımlanması laboratuvarlar için esastır. Bu gereklilik, sağlıklı bireylerin yaklaşık %85-90'ının herhangi bir hastalık belirtisi olmaksızın deri ve tırnak mantarı kültürlerinde pozitif sonuç verebileceği gerçeğiyle vurgulanmaktadır. Fungal kolonizasyonun UTI patogenezindeki rolü belirsiz olduğundan, tanı klinik hastalık belirtilerine yakın bir zamanda alınmış örneklerle yapılmalıdır. *Candida spp.*'nin idrar kültüründe pozitif bulunması fungal UTI tanısı koydurucu değildir. Zor vakalarda, risk faktörlerine sahip ancak kültür sonuçları negatif olan hastalarda, fungal UTI'nin doğrulanması moleküler yöntemler gerektirebilir. (Poloni & Rotta, 2020; Hilt ve ark., 2023; Dias, 2020; Parnell ve ark., 2023). Patojenik mantarların tanısı ve tanımlanması, mikrobiyoloji laboratuvarlarının ana hedefidir. UTI tanısı için altın standart, orta akım idrar testlerinde $>10^4$ CFU/mL veya kateterize idrar örneklerinde $>10^5$ CFU/mL varlığıdır. Ancak, mantarlar nadiren bu kadar yüksek sayılarda bulunur; bu nedenle, yüksek riskli hastalarda pozitif idrar kültürleri için daha düşük bir eşik belirlenmiştir. Antijen tespit testleri, özellikle β -(1,3)-glukan tespiti gibi, bakteriyel ve fungal UTI'leri ayırt etmekte genellikle yetersizdir. Bunun nedeni, insan cildinde ve tırnaklarında patojenik olmayan mantarların bulunmasıdır. Direkt olarak uygulanan bir antijen tespit testi, düşük özgüllükle sonuçlanabilir. İdrar tanı yöntemlerindeki ilerlemeler, yeni moleküler ve kültür dışı testlerin yanı sıra tanısal yorumlamada kanıta dayalı değişikliklerle birlikte, düşük mantar sayısına sahip hastaların tanısına olanak sağlayarak tanı eşiklerini düşürebilir. Tanısal testlerin klinik kullanımı konusundaki mevcut yetersiz kanıtların ele alınması ve fungal UTI tanısının hızlı ve doğru bir şekilde konulmasını engelleyen faktörlerin belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. (Borgio ve ark., 2021; Hernando ve ark., 2021; Rayens & Norris, 2022)

5.1. Mikroskopik İnceleme

Tıbbi laboratuvarlarda yapılan mikroskopik inceleme, *Candida*, daha az sıklıkla görülen diğer mayalar veya gerçek filamentöz mantarların neden olduğu

üriner sistem enfeksiyonlarının (UTI) tanısal algoritmasının bir parçasını oluşturur. Doku biyopsisi, cerahat (pus) veya diğer steril vücut sıvıları, doğrudan mikroskopik inceleme için en uygun örneklerdir. Doğrudan mikroskopik inceleme, enfeksiyonu doğrulamanın tek yollarından biri olduğundan, rutin laboratuvar çalışmasının bu bölümü son derece önemlidir. Ancak, deneyimsizlik ve doğrudan mikroskopinin güvenilirliği konusundaki yanlış inanç nedeniyle genellikle göz ardı edilmektedir. Bu metin bölümü, tıbbi mikolojiyle ilgili en sık yanlış anlaşılan noktaları bir kez ve sonsuza kadar açıklığa kavuşturmayı amaçlamaktadır. (Xu ve ark., 2021; Rebrošová ve ark., 2022; Hasandka ve ark., 2022). İdrarın mikroskopik inceleme için toplanması ve işlenmesi, örneklerin mikroskopik gözlem için en iyi şekilde hazırlanmasını gerektiren çeşitli adımları içerir. Alt üriner sistem enfeksiyonunun doğru teşhisi için orta akım idrar örnekleri gereklidir. Tıbbi mikoloji laboratuvarında örneklerin nasıl inceleneceği ve yorumlanacağı konusunda pratik bilgiler, çalışma ortamınızda hemen uygulayabileceğiniz bir kullanım kılavuzu olarak burada sunulmuştur. Doğrudan hazırlık veya doğrudan mikroskopi, cilt, saç, tırnak, cerahat veya steril vücut sıvılarındaki fungal elementlerle enfeksiyonları ayırt eder. Doku kazıntılarında ve fiziksel sıvılarda ve eksüdalarda karakteristik olarak görülen tipik fungal elementler arasında hifler, pseudohifler ve sporlar bulunur. Yanlış negatif sonuçlar meydana gelebilir çünkü başarının derecesi büyük ölçüde taze bir örneğin dikkatlice incelenmesine ve laboratuvardaki deneyim ve beceriye bağlıdır. Bazen bol miktarda bulunan filamentöz mantarlar kontaminant olarak kabul edilir; ancak bu durum, prosedürlerin yeniden düzenlenmesi gerektiğine işaret eden bir argümandır. Eğer negatif bir sonuç kaydedilirse, örnek tekrar edilmelidir; bu, metodolojik bir hata olabilir. Fungal elementlerin mikroskopik incelemesi bu vakalarda tek tanı aracı olarak kullanıldığında, çeşitli nedenlerle negatif sonuç vermeye devam edebilir. Doğrudan mikroskopi, fungal UTI tanısında kullanılan multimodal bir algoritmanın yalnızca bir aracıdır. (Szmulik ve ark., 2022)

5.2. Kültür

Enfekte üriner sistemden mantar izole edilmesi, üriner sistem enfeksiyonlarının (UTI) tanısında altın standart yöntemdir. Meatus derisinden karışık bakteriyel ve fungal izolatların elde edilmesi normaldir. Benzer şekilde, kadınlardan alınan idrar örneklerinde vajinada bulunan karışık flora nedeniyle fungal kontaminasyon meydana gelebilir. Bu nedenle, etiyolojik etkenin doğru bir şekilde tanımlanması için idrar kültürü gereklidir. Üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan fungal patojenlerin hem aerobik hem de anaerobik ortamda izole edilmesi için Sabouraud Dekstroz agarı, seçici olmayan kan agarı, çikolata agarı ve patates dekstroz

agarı gibi çeşitli kültür ortamları yaygın olarak kullanılmaktadır. Kateterize edilmiş idrar örnekleri kullanılarak UTI tanısında kesin bir teşhis koymak için idrar örneklerinin hacmini artırmak, iki farklı zaman aralığında sırasıyla %58.82 ve %72.72 oranında duyarlılık sağlamaktadır. Laboratuvar inkübasyon koşulları genellikle 5-7 gündür, ancak özellikle inokulum miktarları düşükse birçok mantarın büyümesi 4-6 haftayı bulabilir. ****Aspergillus**** türleri, ****Malassezia**** türleri, ****Coccidioides immitis****, ****Histoplasma**** türleri ve ****Sporothrix schenckii****, uzatılmış kültür inkübasyon süresiyle büyüme gösterebilir. Kültür sonuçları, türlere özgü bilgiler sağlayabilir ve antifungal ilaçların rasyonel kullanımı için antifungal duyarlılık testleri için en uygun koşulları belirleyebilir. Ancak, kültürlerin kullanılabilirliğindeki en büyük engel, bazı mantarların büyümesi için uzun süre gereksinimi olmasıdır. Geleneksel kültür teknikleri, zaman alıcı olmaları, santrifüj sırasında maya hücrelerinin kaybı ve hızlı büyüyen bakteriler tarafından kültür ortamının baskılanması ("swamping") gibi sınırlamalarına rağmen, fungal etkenlerin laboratuvar tanısında hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Kültürle ilgili zaman kaybı, spesifik antifungal tedavinin başlatılmasında önemli gecikmelere yol açabilir. Bu nedenle, birçok fungal idrar kültürüne dayanarak, zaman gecikmeleri klinik ve terapötik karar vermede önemli bir rol oynamaktadır. Kontaminasyon ve duyarlılığın azalması gibi sorunlar da kültür sistemlerinin yaygın sınırlamalarıdır. Bu nedenle, negatif bir idrar kültürü sonucu enfeksiyonun yokluğunu desteklemez. Tedavi edilmeyen herhangi bir mikrobiyal ajan, mantarlar dahil, nihayetinde böbreklere yayılabilir ve patojenik etkilere neden olabilir. Bu durumda da, mevcut patojenik mantarların büyümesi, diğer kültür tüplerindeki gecikme nedeniyle kültür yöntemini elverişsiz hale getirir. Sonuç olarak, kültür, UTI'nin mikrobiyolojik tanısında en güvenilir testtir. Pylonefrit gibi mantar ve bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda antimikrobiyal tedavi için altın standarttır. UTI'den izole edilen mantarların bilinmesi, antifungal ilaçların uygulanmasına yönelik rasyonel bir klinik karar oluşturmak için minimum inhibitör konsantrasyonlarının duyarlılığını belirlemek açısından önemlidir. Ayrıca, antifungal duyarlılık üzerine yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçların azalmasına ilişkin epidemiyolojik bilgi sağlar. (Xu ve ark., 2021; Wojno ve ark., 2020; Sun ve ark., 2021; İlki ve ark., 2020; Poloni & Rotta, 2020; Hasandka ve ark., 2022)

6. Mantar Kaynaklı Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi

Fungal üriner sistem enfeksiyonlarının (UTI) tedavisi için çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur. İnvaziv fungal üriner sistem enfeksiyonu olan ciddi hastalar için antifungal ilaçlar birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu tür enfeksiyonların tedavisinde fluconazole, amphotericin, voriconazole, itraconazole

ve caspofungin gibi birçok antifungal ajan yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların etkinliği değişkenlik gösterebilir ve tüm antifungal ajanlar her fungal enfeksiyona karşı etkili değildir. Bu durum, tedavinin spesifik altta yatan patojene göre uyarlanması önemi vurgulamaktadır. Genel olarak, azol sınıfı antifungaller mantarın hücre zarını inhibe ederek mantarın ölümüne neden olur. Buna karşılık, polien sınıfı antifungaller mantarın hücre zarına bağlanarak zar üzerinde delikler oluşmasına ve hücre bileşenlerinin dışarı sızmasına yol açar, bu da mantarın ölümüne neden olur. Mantar enfeksiyonunu doğrudan tedavi etmenin yanı sıra, hastalığın üstesinden gelmeye yardımcı olmak için hastaya hidrasyon ve beslenme desteği gibi diğer destekleyici tıbbi bakım da uygulanabilir. (Hoenigl ve ark., 2024; Griffith & Danziger, 2020; Shaw & Ibrahim, 2020). Fungal UTI'nin prognozu, fungal patojenin türü, hastanın altta yatan hastalıkları ve antifungal tedavi rejimine tam uyum gibi faktörlerden etkilenir. Hastanın önerilen tedavi süresine ve reçete edilen ilaçlara uyabilme yeteneği, bir UTI'nin klinik sonucunu belirlemede önemli bir faktördür. Ancak birçok vakada, hastalar kendilerini daha iyi hissettiklerinde ilaç tedavisini bırakabilmektedir. İlaç seçimi de klinik sonuç üzerinde etkili olabilir ve ilaç maliyetleri, ilaç sınıfının belirlenmesinde rol oynayabilir. Ayrıca, ilaca bağlı yan etkiler, tedavinin değerlendirilmesine ve sonlandırılmasına yol açabilir. Ancak enfeksiyondan iyileşen hastalarda dirençli patojen geliştirme olasılığı daha düşüktür. Eğer hasta tam bir ilaç tedavi sürecini tamamlamamışsa veya diğer faktörler dirençli bir patojen oluşturmuşsa, geniş bir etki spektrumuna sahip antifungal ajanlar veya farklı bir etki mekanizmasına sahip antifungaller genellikle bu enfeksiyon vakalarını tedavi etmek için seçilir. (Timm ve ark., 2024; Sher ve ark., 2024)

6.1. Antifungal İlaçlar

Antifungal ajanlar, fungal üriner sistem enfeksiyonlarının (UTI) tedavisinde etkilidir. Bu ajanlar, polienler, azoller ve ekinokandinler olmak üzere birkaç sınıfa ayrılır. Farklı sınıflar, mantar üzerinde çeşitli mekanizmalarla etki eder. Günümüze kadar fungal UTI'lerin tedavisine ilişkin mevcut kılavuzlar veya uzman görüşlerinin çoğu, vaka serileri ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Polienler, mantarın hücre zarında ozmotik gradyanı bozarak transmembran kanallar oluşturur. *Candida* UTI'lerini tedavi etmek için kullanılan yaygın polien örnekleri arasında amfoterisin B ve deoksikolat bulunur. Amfoterisin B oral olarak kullanılabilir; ancak nefrotoksisite gibi birçok yan etkisi vardır ve bu nedenle serum kreatinin seviyelerinin izlenmesini gerektirir. Deoksikolat, Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın kullanılan amfoterisin B formudur ve nefrotoksiktir; bu nedenle laboratuvar takibi gereklidir. (Odabasi & Mert, 2020; Kably ve ark., 2022; Lamoth ve ark., 2022). Azoller, mantar hücre zarı sentezini bozmak için sterol

14-*a* demetilaz sentezine müdahale eder. Bu sınıf, *Candida*, *Aspergillus* ve *Scedosporium* gibi fungal UTI etkenlerinin çoğunu kapsayabilir. Pozakonazol, intravenöz ve oral formda kurtarma tedavisi için alternatif bir ajan olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, bu ilacın kullanımı, birçok ilaçla etkileşim ve gebelikte kadınlar için sınıf kontrendikasyonları gibi potansiyel riskler nedeniyle sınırlı olabilir. Ekinokandinler, mantar hücre duvarının β -1,3-d-glukan üretimine müdahale eder ve *Candida* ve *Aspergillus* ailesinden mantarlara karşı etkilidir. Kaspo-fungin, kapsüllenmiş intravenöz formuyla, fungal UTI'lerin birincil tedavisi olarak incelenmiş bir ekinokandindir. Tanı sırasında alınan fungal kültür izleme ve antifungal ilaç duyarlılık paneli, uygun bir antifungal ajan seçimine rehberlik edebilir. Eğer fungal suç, hastanın üriner sistem enfeksiyonu için zaten aldığı antibiyotiğe dirençli olarak tespit edilirse, bu tanı, enfeksiyonun ilerlemesini önlemek için sağlayıcıyı daha uygun bir ajana geçmeye yönlendirmelidir. Fungal bir UTI'nin daha ciddi enfeksiyon formlarına dönüşmesi ve hastanın septik hale gelmesi birkaç gün sürebilir. (Tannupriya ve ark., 2022; Dermitzaki ve ark., 2024; Ekinci ve ark., 2022)

6.2. Cerrahi Müdahale

Cerrahi müdahale, fungal üriner sistem enfeksiyonlarının (FUTI) yönetiminde, özellikle üriner akış tıkanıklığını ortadan kaldırmak veya fungal kitle tıbbi tedaviye dirençli olduğunda sıklıkla önerilir. Genel olarak, tıbbi tedavi fungal üriner sistem enfeksiyonlarının yönetiminde temel taşı oluşturur. Ancak, tıbbi tedavinin etkisiz olduğu, tıkanma üropatisi, fungal kitle veya apse gibi komplikasyonların geliştiği durumlarda hastalar ek cerrahi müdahale gerektirebilir. Müdahalenin zamanı, klinik evre, altta yatan neden, konağın bağışıklık durumu ve hastanın genel durumu gibi faktörlere bağlıdır; çünkü bu hastalar genellikle immü-nosüprese, diyabetik veya transplantasyon geçirmiş bireylerdir. Bu karar, ürologlar ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarını içeren multidisipliner bir yaklaşım çerçevesinde, tam bir klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme sonrasında alınmalıdır. Bu hastalar, daha ileri yönetim için rehberlik edecek ek tanısal incelemelerle birlikte yakın takip gerektirir. Bu potansiyel olarak zararlı invaziv prosedürlerin ciddi yan etkileri olabileceği için dikkatli hasta seçimi şarttır. Hekim, tersine çevrilebilir risk faktörlerini ortadan kaldırmayı ve kronik böbrek hastalığının gelişimini önlemeyi amaçlamalıdır. (Odabasi & Mert, 2020; Zeng ve ark., 2020; Rawson ve ark., 2023; Griffith & Danziger, 2020; Al Lawati ve ark., 2024; Khusid ve ark., 2021). Bazı durumlar cerrahi müdahaleyi gerektirir; örneğin, uygun tıbbi tedaviye yanıt alınamaması, tıkanma üropatisi ve büyük fungal kitleler gibi ciddi komplikasyonlar, tıkanıklığın giderilmesinden sonra böbrek fonksiyo-

nunun düzelmesi gibi durumlar. Bu cerrahi prosedürler endoskopik veya açık cerrahi şeklinde olabilir. Fungal kitlelerin endoskopik olarak çıkarılmasına odaklanan teknikler, %80 ile %100 arasında başarı oranına ulaşabilir. Böbrek üzerindeki fungal yapıların giderilmesi için lazer, morcellation, pnömatik litotripsi ve peristaltik kapak üretra sepeti gibi birçok yöntem kullanılabilir. Endoskopik prosedürlerin başarı oranı, tıbbi olarak yönetilen hastalarda cerrahinin rolünü sorgulanabilir hale getirmektedir. FUTİ için daha agresif tedaviler arasında nefrektomi ve radikal sistektomiprostatektomi bulunur ve bunlar yalnızca çok ciddi fungal enfeksiyonlar için uygulanır. Bu tür zor hasta grupları göz önüne alındığında, üroloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları arasında iş birliği içinde bir yaklaşım zorunludur. (Rowan ve ark., 2023; Gkolfakis ve ark., 2021; Azab ve ark., 2023)

7. Mantar Kaynaklı Üriner Sistem Enfeksiyonları için Korunma Stratejileri

Fungal üriner enfeksiyonlara neden olan risk faktörlerine yönelik farkındalık, fungal UTİ'lerin oluşumunu azaltmak için önleyici stratejilerle birlikte son derece önemlidir. Önleme, enfeksiyonların oluşumunu azaltmaya yönelik protokoller oluşturulması, sağlık personeli ve hasta eğitimi ile profilaktik antifungal ajanların kullanımı gibi unsurları içermektedir. Bu stratejilerin uygulanması, hekimler, hemşireler ve eczacılar gibi farklı sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında iş birliği ve dikkat gerektirir. Yeni kanıtlar protokol veya önerilerin değiştirilmesini destekledikçe, bu profesyoneller arasında sürekli tartışma ve önerilerin geliştirilip güncellenmesi gereklidir. (Al Lawati ve ark., 2024; Mohamed ve ark., 2022; Muvunyi ve ark., 2024). Kalıcı kateter varlığı, fungal üriner enfeksiyonların başlıca nedenidir. Kateter kullanımı bazı durumlarda kaçınılmaz olduğundan, enfeksiyon riskini en aza indirmeyi amaçlayan bir protokol, en iyi önleme yöntemidir. Kateterler, kullanıldıkları durumlarda, doğru şekilde yerleştirilmeli ve aseptik yerleştirme teknikleri kullanılmalıdır. Ayrıca, toplama sistemi ve idrar torbalarının uygun şekilde düzenlenmesi gerekmekte olup, kapalı drenaj sistemi tercih edilmelidir. Bu faktörler, katetere yapışan veya kateterde bulunan mantar sayısını azaltabilir. Özellikle Candida türleri ile ilişkili olarak bu risk faktörünün neredeyse münhasır bir rolü göz önüne alındığında, malzemelerin sterilizasyonunun iyileştirilmesi veya salgınların önlenmesi, uygulanabilecek başlıca önleme stratejileridir. Sağlık personelinin aseptik teknikler kullanması ve özellikle kültür pozitif veya risk altındaki hastalar için temiz eldiven takması önemlidir. Temiz eldivenler, kateterin kontaminasyonunu önleyebilir. Bu nedenle, personelin iyi bir şekilde eğitilmesi ve bu riski önlemek için hasta eğitimine öncelik vermesi kritik önem taşımaktadır. (Gambrill ve ark., 2024; Ismail ve ark., 2020; Rubi ve ark., 2022)

7.1. Kateter Bakım Rehberleri

1. Tüm kullanılan ekipmanlar için steril olanların kullanımı sağlanmalıdır; tüm kateterler ve eldivenler steril olmalıdır. Teknikte herhangi bir bozulma bu ekipmanların kontaminasyonuna neden olabilir ve değiştirilmesi gerekir.

2. Kateter bakımının önemine, kimlerin kateter bakımına ihtiyaç duyduğuna dair eğitim verilmelidir ve gerekli beceriler her fırsatta uygulanmalıdır. Kateter yerleştirme, deneyimli olmayan personel de dahil olmak üzere çok çeşitli çalışanlar tarafından yapılabilir; bu nedenle steril teknikler son derece önemlidir.

3. Hastanın hala katetere ihtiyacı olup olmadığını ve mesane fonksiyonunun normale dönüp dönmediğini değerlendirmek için düzenli değerlendirme yapılmalıdır.

4. Tüm yaş gruplarında mümkün olduğunca aseptik veya steril yerleştirme teşvik edilmelidir, özellikle de 2 haftadan uzun süre mesanede kalabilecek kateterler için.

5. Kateter yerleştirildikten sonra, tesis protokolüne uygun olarak idrar hacmi ve görünümü, mesane yıkama ve manşet/torba drenaj musluğu operasyonu kontrol edilmeli ve belgelenmelidir. Her tesis, düzenli değişiklikleri teşvik etmeyen, üretraya zarar vermeyi en aza indiren ve sürekli tıkanmış kateter değişimini desteklemeyen bir bakım protokolüne sahip olmalıdır. Bakımın amacı, kateter idrar akışını minimum 30 mL/saat seviyesinde tutmaktır; hijyen bireysel olarak belirlenmelidir.

Önerilen tesis protokolleri şunları içermelidir:

- Hastada 30 günden uzun süre kalan kateterler genel çıkarma yönergelerine uygun olarak çıkarılabilir. Ancak, tıkanmış bir kateter daha erken çıkarılacaksa, balon şişirme, klemp takma, bekleme, boşaltma ve çıkarma yöntemi işe yaramazsa, kişinin tıbbi sorumlusu bilgilendirilmelidir.

- Tıkanmış bir kateterin çıkarılması ve değiştirilmesi gerekirse, genellikle anestezi altında ameliyathane randevusu gerekir. Bu durum, hastanın servis veya klinikte bir giriş/çıkış kateter değişimini tolere edememesi nedeniyle ortaya çıkar. Giriş/çıkış kateter değişimi genellikle taşınabilir ameliyathanelerde veya hafif sedasyon altında bir üroloji cerrahı tarafından yapılır ya da hastaneye yönlendirilerek sistoskopi ve anestezi altında kateter değişimi yapılır. Her iki durumda da tıbbi personel tarafından gerçekleştirilmesi gerekir. HIV pozitif hastalarda tıkanmış bir kateterin değiştirilmesinden sonra, personel maruziyetini en aza indirmek için bu hastaların sonraki hasta olarak görülmesi önerilir. (Reid ve ark., 2021;

Oyelere, 2024; Kranz ve ark., 2020; Rosenthal ve ark., 2024; Siregar ve ark., 2023; Frödin ve ark., 2022; Isiaka, 2022)

7.2. Profilaktik Antifungal Kullanımı

Fungal üriner sistem enfeksiyonlarının (UTI) gelişimini önlemek için antifungal ilaçların profilaktik kullanımı, günümüze kadar çeşitli alanlarda değerlendirilmiştir. Profilaktik antimikrobiyallerde olduğu gibi, antifungal profilaksinin kullanımı da ilaç direncinin seçilmesi veya teşvik edilmesi gibi potansiyel risklere karşı dikkatle değerlendirilmelidir. Bu nedenle, profilaksinin rasyonel kullanımı, faydalarının potansiyel riskleri aştığı uygun alt popülasyonların belirlenmesini içermelidir. Akut sistiti olan kadınlar dışında, daha ciddi sonuçlar açısından risk taşıyanlar veya kanıtlanmış ya da tekrarlayan engelleri olan bireyler de antifungal profilaksiden fayda görebilir. (Sprute ve ark., 2023; Fly ve ark., 2022). Belirli bir popülasyona profilaktik antifungal ilaçlar önerilecekse, seçim yapılabilecek birkaç aday ilaç bulunmaktadır. Bazı ilaçlar idrarda yüksek konsantrasyonlarda atılmakta ve başarılı klinik tedavi oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir. Diğer seçenekler, idrarda atılmalarına rağmen, üriner obstrüksiyon sırasında profilaksi olarak kullanıldığında hayvan modellerinde tercih edilmiştir. İlkesel olarak, uygulanabilir riskler ve/veya faydalar bulunan durumlarda geçici bir profilaktik strateji önerilebilir. Ancak, uygulama kılavuzlarının eksikliği veya epidemiyolojik verilerin çözümüne ilişkin gelişmelerin eksikliği nedeniyle bazı ön endişeler bulunmaktadır. Bu stratejinin uzun vadeli etkinliği ve güvenliği bilinmemektedir. İdrar kandida enfeksiyonlarının insidansını, genetik ilişkilerini ve klinik prezentasyonunu belirlemek için yüksek kaliteli epidemiyolojik verileri içeren araştırmalardan daha bilinçli bir yaklaşım geliştirilebilir. (Chavez ve ark., 2024; Zhang ve ark., 2024; Poloni & Rotta, 2020)

8. Mantar Kaynaklı Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Komplikasyonları

Fungal üriner sistem enfeksiyonları (UTI), fark edilmediğinde veya tedavi edilmediğinde ya da yetersiz tedavi edildiğinde potansiyel olarak zararlı olabilir. Fungal UTI'nin sonuçlarından biri, özellikle böbrek hasarıdır. Üriner sistemde mantarın sürekli varlığı bezoar şeklinde birikerek uyum sağlayabilir ve idrar akışını azaltabilir. Bu durum, süreçlerin üreterler içinde ilerlemesine, pyelokaliseal değişikliklere, sonunda ise hidronefroz ve kronik piyelonefrite yol açabilir; bu süreç böbrek fonksiyonuna zarar verebilir. ****Candida**** UTI'lerine sahip hastalarda böbrek hasarının dinamik olarak gelişebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Üriner kateter manipülasyonu, sistemik dissemine enfeksiyonlara yol açabilir. Böbrek transplantasyonlarında anlamlı bir fungüri yüzdesinin varlığı, renal greftte derin doku tutulumu lehine bir durum ortaya koymaktadır. (Paul, 2024;

Izquierdo-Condoy ve ark., 2024; Xiao ve ark., 2024). **Candida** kaynaklı dis-semine hematolojik mekanizmalarla ortaya çıkan böbrek fungal apsesi vakaları, endemik bölgelerde görülebilir. Böbreğin ve üriner alanın karmaşık yapısal düzeni, renal ve ürotelyal doğuştan gelen bağışıklık sistemiyle sınırlandırılmış olup, karmaşık tedavi süreçlerinde hasara katkıda bulunur ve birçok mikroorganizma için güvenli bir ortam sağlar. **Candida tropicalis**'in neden olduğu renal hematoma vakaları bildirilmiştir; özellikle fungemi ile eşzamanlı fungal piyelonefrit gelişimi keşfedilmiştir. Üriner sistem enfeksiyonları, hematolojik mekanizmalarla veya diğer hastane kaynaklı enfeksiyonlarla birlikte meydana gelen eş enfeksiyonlar nedeniyle sepsise yol açabilir. Piyelonefrit hastalarının belirli bir yüzdesi, hastalık ciddiyeti nedeniyle hastaneye yatış gerektirir. Bu nedenle, fungüri varlığı ve buna uygun semptomlar, hastalığın bu alt kümesini izlemek ve erken komplikasyonları tanımak için daha fazla duyarlılık gerektirir. Üriner alanın kolonizasyonu, bu sistemlerdeki bakteriyel ve fungal koenfeksiyonların karmaşıklığını artırmaktadır. Böbrek nakli sonrası, hastaların önemli bir yüzdesi UTI nüksleri geliştirmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve kronik semptomların varlığı, bireyin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler ve patoloji sınırlı tedavi olanakları sunduğundan durum daha da zorlaşır. Ayrıca, fungüri ve bakteriyel UTI'nin birlikte bulunması başka bir sorunu ortaya çıkarır: Antifungal ajanların uygulanması genellikle antibakteriyel tedavi ile birlikte yapılır ve idrar analizinde patojenin tespiti kontaminant olarak değerlendirilebilir. Bu durum, patojenin komplikasyonsuz üriner sistem enfeksiyonu olarak ele alınması ve tedavi edilmesiyle sonuçlanabilir. (Spiliopoulou ve ark., 2022; Kone ve ark., 2021; Flateau ve ark., 2021; Matsuo ve ark., 2024; Jou ve ark., 2023)

9. Mantar Kaynaklı Üriner Sistem Enfeksiyonları Araştırmalarında Ortaya Çıkan Eğilimler

Üriner sistem enfeksiyonu (UTI), genellikle bakterilerin neden olduğu insanlarda yaygın bir enfeksiyondur. Ancak, son yıllarda mantarlar UTI'nin ortaya çıkan bir nedeni olarak görülmeye başlanmıştır. Moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesiyle, **Candida** dışındaki birçok izolatın da UTI ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tüm genom dizilemenin gelişimi, bu fungal patojenlerin antimikrobiyal direnç, virülans ve adaptasyonu üzerindeki etkilerini araştırmaya olanak tanımaktadır. Her ne kadar triazoller fungal UTI'lerin tedavisinde en sık kullanılan antifungal sınıfı olsa da, ekinokandinler gibi yeni ajanlar ve yeni hedeflere yönelik ilaçlar umut vaat etmektedir. Ayrıca, bazı bilim insanları, mevcut antifungal-lerin kombinasyonlarını kullanarak fungal UTI'lerin daha etkili şekilde temizlenmesini sağlamayı araştırmaktadır. Fungal biyokimyada gözlemlenen bazı yolların veya faktörlerin korunmuş doğası, konak-mantar etkileşimleri alanını açmıştır

ve bu da fungal UTI'lerle mücadele için bir aşı geliştirme olasılığını gündeme getirmiştir. Son otuz yılda tanı ve yönetim, mantar enfeksiyonu yükünün artmasıyla birlikte değişmiştir. Moleküler testler, enfekte idrarda patojenlerin hızlı bir şekilde tanımlanması için giderek daha fazla kullanılmaktadır ve bu da tedavi için daha hedefe yönelik bir yaklaşım sunmaktadır. ****Candida auris****'in bir üropatojen olarak ortaya çıkması, geliştirilmiş tanı yöntemlerine olan ihtiyacı artırmaktadır. Fungal UTI'lerin tedavisi, direnç görülmeyen asemptomatik taşıyıcı durumların yanı sıra, direnç nedeniyle tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu semptomatik enfeksiyonları da içerir. Bu durum, antimikrobiyal yönetim programlarının geliştirilmesini gerektirmektedir. Enfekte bireylerde terapötik müdahaleler açısından kılavuzlar genellikle bölgeye ve hastaneye özgüdür. Hem üropatojenik sistemler hem de yeni terapötik endikasyonlar için çeşitli yeni antifungal ajanlar ve kombinasyonlar araştırılmaktadır. (Wiederhold, 2022; Odabasi & Mert, 2020; Xu ve ark., 2021; Neugent ve ark., 2020)

10. Sonuç ve Gelecek Yönelimler

Kısa bir süre içinde, fungal üriner sistem enfeksiyonları (UTI'ler), nadir görülen enfeksiyonlardan nispeten yaygın ve önemli enfeksiyonlar olarak değerlendirilmeye başlamıştır. Ancak, fungal UTI'lerle ilgili prevalans, risk altındaki hastalar, konak ve fungal risk faktörleri, en iyi nasıl teşhis, tedavi ve hatta önleme yapılabileceği gibi konular hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu kitabın bölümleri, bu gerçekleri güçlendirmektedir. Bu zorlukları ele almaya başlamak için, fungal UTI'lerin klinik önemine yönelik doktorlar arasında farkındalık artırılması ve hasta yönetimi ve ilaç tasarımı ile ilgilenen çeşitli paydaşlar arasında iş birliğinin geliştirilmesi gerektiği açıktır. Sağlık sistemleri, büyük paket ödeme sistemlerini kullanma aşamasındadır; bu nedenle, akut ve post-akut bakım, yeniden hastaneye yatış ve vasküler kateterler ve üriner kateterler ile bakımı sağlanan, zaten sistemleri zayıflamış olan hastalara hizmet veren evde sağlık bakım tesisleri de dahil olmak üzere, tüm paydaşlar giderek daha fazla etkilenmektedir. Önleme stratejileri en büyük öneme sahiptir. Üriner fungal patojenler, artık kandidüriye neden olan başlıca etkenler olarak tanınmaktadır ve kandidüriye neden olan ****Candida**** türlerinde antifungal direnci artan bir sorundur. UTI'lere neden olan mantarlarda artan direnç tanımı, belirli bir tür grubuyla veya türlerin içindeki belirli suşlarla ya da antifungal bir ilaç sınıfıyla sınırlı değildir. Bu durum, yaygın fungal UTI patojenlerinin in vitro duyarlılığının potansiyel tedavi sonuçlarını öngöremediğini vurgulamaktadır. Bu nedenle, gelecekteki araştırmaların bağımsız olarak fungal patogeneze ve direnç yeteneğini açıklayan mekanizmalara odaklanmasına acil ihtiyaç vardır. Bu alanlarda daha fazla bilgi edinildikçe, spesifik ve daha hedefe yönelik maruziyet risklerini belirlemeye daha da yaklaşılabacaktır. Bu

tür stratejiler, fungal UTI'lerin önlenmesi için klinik kılavuzların geliştirilmesini, sağlık çalışanları arasında farkındalık eğitimlerini ve fungal taşıyıcıların taranması ve izlenmesi için algoritmaların geliştirilmesini içerebilir.

Kaynaklar

- Alati, M. O. A. (2023). Combination interaction of fluconazole with efflux pump inhibitors against antifungal resistant *Candida parapsilosis*. wits.ac.za
- Al Lawati, H., Blair, B. M., & Larnard, J. (2024). Urinary tract infections: core curriculum 2024. American Journal of Kidney Diseases. ajkd.org
- Azab, W. A., Khan, T., Alqunae, M., Al Bader, A., & Yousef, W. (2023). Endoscopic endonasal surgery for uncommon pathologies of the sellar and parasellar regions. In *Advances and Technical Standards in Neurosurgery: Volume 48* (pp. 139-205). Cham: Springer International Publishing. [HTML]
- Bitew, A., Zena, N., & Abdeta, A. (2022). Bacterial and fungal profile, antibiotic susceptibility patterns of bacterial pathogens and associated risk factors of urinary tract infection among symptomatic pediatrics Infection and drug resistance. tandfonline.com
- Bonato, F. G. C., Franciscato, C. S., de Mello, N. M., de Barros, B. A., Tramontin, M. L. D., Bonato, D. V., ... & Svidzinski, T. I. E. (2022). Urinary tract infection by yeast of the genus *Candida*-literature review. [HTML]
- Borgio, J. F., Rasdan, A. S., Sonbol, B., Alhamid, G., Almandil, N. B., & AbdulAzeez, S. (2021). Emerging status of multidrug-resistant bacteria and fungi in the arabian peninsula. *Biology*, 10(11), 1144. mdpi.com
- Chavez, J., Crank, K., Barber, C., Gerrity, D., Iverson, T., Mongillo, J., ... & Rossi, A. (2024). Early Introductions of *Candida auris* Detected by Wastewater Surveillance, Utah, USA, 2022–2023. *Emerging Infectious Diseases*, 30(10), 2108. nih.gov
- Ciurea, C. N., Kosovski, I. B., Mare, A. D., Toma, F., Pinte-Simon, I. A., & Man, A. (2020). *Candida* and candidiasis—opportunism versus pathogenicity: a review of the virulence traits. *Microorganisms*, 8(6), 857. mdpi.com
- David, O. M., Adeola, P. O., Faloye, T. O., Owabumoye, B. J., Famurewa, O., Esan, C. O., & Ade-Ojo, I. P. (2022). Detection of virulence factors and antifungal resistant patterns of *Candida* species isolated from women with urinary tract infections. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, 15(1), 50-56. ajol.info
- Dias, V. (2020). *Candida* Species in the Urinary Tract: Is it a Fungal Infection or Not?. *Future microbiology*. tandfonline.com
- Dermitzaki, N., Balomenou, F., Gialamprinou, D., Giapros, V., Rallis, D., & Baltogianni, M. (2024). Perspectives on the Use of Echinocandins in the Neonatal Intensive Care Unit. preprints.org
- Ekinci, F., Yildizdas, D., Horoz, O. O., Ozgur Gundeslioglu, O., & Alabaz, D. (2022). Treatment of *Candida* urinary tract infections with micafungin in children. *Pediatrics International*, 64(1), e15033. [HTML]

- Flateau, C., Aït-Ammar, N., Angebault, C., Salomon, L., Matignon, M., Lepeule, R., ... & Botterel, F. (2021). Risk factors for intra-abdominal fungal infection after simultaneous pancreas-kidney transplantation: A single-center retrospective experience. *Transplant Infectious Disease*, 23(2), e13486. [HTML]
- Fly, J. H., Kapoor, S., Bobo, K., & Stultz, J. S. (2022). Updates in the pharmacologic prophylaxis and treatment of invasive candidiasis in the pediatric and neonatal intensive care units: updates in the pharmacologic prophylaxis. *Current treatment options in infectious diseases*, 14(2), 15-34. [springer.com](https://www.springer.com)
- Frödin, M., Ahlstrom, L., Gillespie, B. M., Rogmark, C., Nellgård, B., Wikström, E., & Erichsen Andersson, A. (2022). Effectiveness of implementing a preventive urinary catheter care bundle in hip fracture patients. *Journal of Infection Prevention*, 23(2), 41-48. [sagepub.com](https://www.sagepub.com)
- Gambrill, B., Pertusati, F., Hughes, S. F., Shergill, I., & Prokopovich, P. (2024). Materials-based incidence of urinary catheter associated urinary tract infections and the causative micro-organisms: systematic review and meta-analysis. *BMC urology*, 24(1), 186. [springer.com](https://www.springer.com)
- Gaston, J. R., Andersen, M. J., Johnson, A. O., Bair, K. L., Sullivan, C. M., Guterman, L. B., ... & Armbruster, C. E. (2020). Enterococcus faecalis polymicrobial interactions facilitate biofilm formation, antibiotic recalcitrance, and persistent colonization of the catheterized urinary tract. *Pathogens*, 9(10), 835. [mdpi.com](https://www.mdpi.com)
- Gnat, S., Łagowski, D., Nowakiewicz, A., & Dyląg, M. (2021). A global view on fungal infections in humans and animals: opportunistic infections and microsporidiosis. *Journal of Applied Microbiology*, 131(5), 2095-2113. [wiley.com](https://www.wiley.com)
- Griffith, N. & Danziger, L. (2020). Candida auris Urinary Tract Infections and Possible Treatment. *Antibiotics*. [mdpi.com](https://www.mdpi.com)
- Gkolfakis, P., Arvanitakis, M., Despott, E. J., Ballarin, A., Beyna, T., Boeykens, K., ... & van Hooft, J. E. (2021). Endoscopic management of enteral tubes in adult patients—Part 2: Peri-and post-procedural management. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy*, 53(02), 178-195. [thieme-connect.com](https://www.thieme-connect.com)
- Hasandka, A., Singh, A. R., Prabhu, A., Singhal, H. R., Nandagopal, M. G., & Mani, N. K. (2022). Paper and thread as media for the frugal detection of urinary tract infections (UTIs). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 1-19. [springer.com](https://www.springer.com)
- Hernando, E., Vila, A., D'Ippolito, P., Rico, A. J., Rodon, J., & Roura, X. (2021). Prevalence and characterization of urinary tract infection in owned dogs and cats from Spain. *Topics in companion animal medicine*, 43, 100512. [HTML]
- Hilt, E. E., Parnell, L. K., Wang, D., Stapleton, A. E., & Lukacz, E. S. (2023). Microbial threshold guidelines for UTI diagnosis: a scoping systematic review. *Pathology and Laboratory Medicine International*, 43-63. [tandfonline.com](https://www.tandfonline.com)

- Hoenigl, M., Arastehfar, A., Arendrup, M. C., Brüggemann, R., Carvalho, A., Chiller, T., ... & Thompson III, G. R. (2024). Novel antifungals and treatment approaches to tackle resistance and improve outcomes of invasive fungal disease. *Clinical Microbiology Reviews*, e00074-23. [HTML]
- Isiaka, H. S. (2022). Diversity and Antibiotic Susceptibility of Bacteria from Urine Samples of Catheterized Patients at the University of Ilorin Teaching Hospital. [HTML]
- Ismail, M. G., El-Haliem, A., Farouk, N., & Aboelmagd, E. K. (2020). Assessment of virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from catheter associated urinary tract infections. *Al-Azhar International Medical Journal*, 1(9), 179-188. ekb.eg
- Izquierdo-Condoy, J. S., Vasconez-Gonzales, J., Morales-Lapo, E., Tello-De-la-Torre, A., Naranjo-Lara, P., Fernandez, R., ... & Ortiz-Prado, E. (2024). Beyond the acute phase: a comprehensive literature review of long-term sequelae resulting from infectious diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1293782. frontiersin.org
- İlki, A. A., Özsoy, S., Gelmez, G., Aksu, B., & Söyletir, G. (2020). An alternative for urine cultures: Direct identification of uropathogens from urine by MALDI-TOF MS. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 67(3), 193-197. mtak.hu
- Jou, K., Barrera, N., Koyner, F. J. G., Chamay, S., Nieto, A., & Ali, M. M. (2023). Uncommon Complications of Cystoscopy: Presentations of Concurrent Perirenal Hematoma and *Candida albicans* Sepsis. *Cureus*, 15(10). nih.gov
- KaramAlla, W. O., Eltaib, H. A., Mahjaf, G. M., & Hamad, M. N. M. (2022). Detection of Antifungal Activity of Cinnamon Extract on *Candida* Species Isolated from Diabetic Patients with Urinary Tract Infection Pre-COVID-19 Era. *SAR J Pat hol Microbiol*, 3(1), 5-9. sarpublication.com
- Kitano, H., Shigemoto, N., Koba, Y., Hara, T., Seiya, K., Omori, K., ... & Ohge, H. (2021). Indwelling catheterization, renal stones, and hydronephrosis are risk factors for symptomatic *Staphylococcus aureus*-related urinary tract infection. *World Journal of Urology*, 39, 511-516. [HTML]
- Klein, R. D. & Hultgren, S. J. (2020). Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host–pathogen interactions and new treatment strategies. *Nature Reviews Microbiology*. nih.gov
- Kone, K., Nagaraj, P., Mallikarjun, N. T., & Philipraj, J. (2021). Identifying Silent Fungal Infections Complicating Obstructive Uropathy Due to Renal Papillary Necrosis in Diabetic Patients—A Step Towards Preventing Recurrent Obstructive Uropathy. *Journal of Endoluminal Endourology*, 4(2), e36-e44. utpjournals.press

- Kably, B., Launay, M., Derobertmeasure, A., Lefeuvre, S., Dannaoui, E., & Billaud, E. M. (2022). Antifungal drugs TDM: trends and update. *Therapeutic Drug Monitoring*, 44(1), 166-197. [HTML]
- Kranz, J., Schmidt, S., Wagenlehner, F., & Schneidewind, L. (2020). Catheter-associated urinary tract infections in adult patients: Preventive strategies and treatment options. *Deutsches Ärzteblatt International*, 117(6), 83. nih.gov
- Khusid, J. A., Hordines, J. C., Sadiq, A. S., Atallah, W. M., & Gupta, M. (2021). Prevention and management of infectious complications of retrograde intrarenal surgery. *Frontiers in Surgery*, 8, 718583. frontiersin.org
- La Bella, A. A., Andersen, M. J., Molesan, A., Stuckey, P. V., Santiago-Tirado, F. H., & Flores-Mireles, A. L. (2021). Catheterized-bladder environment induces hyphal *Candida albicans* formation, promoting fungal colonization and persistence. *bioRxiv*. archive.org
- Lamoth, F., Lewis, R. E., & Kontoyiannis, D. P. (2022). Investigational antifungal agents for invasive mycoses: a clinical perspective. *Clinical Infectious Diseases*, 75(3), 534-544. [HTML]
- Loubet, P., Ranfaing, J., Dinh, A., Dunyach-Remy, C., Bernard, L., Bruyère, F., ... & Sotto, A. (2020). Alternative therapeutic options to antibiotics for the treatment of urinary tract infections. *Frontiers in microbiology*, 11, 1509. frontiersin.org
- Matsuo, T., Kobayashi, Y., Nishimura, S., Yoshioka, N., Takahashi, Y., & Iguchi, Y. (2024). Intravitreal Fluconazole Injection for Fungal Endophthalmitis as Treatment Option in a Patient With End-Stage Liver and Kidney Diseases. *Journal of Medical Cases*, 15(11), 359. nih.gov
- Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., Marra, M., Zummo, S., & Biondo, C. (2023). Urinary tract infections: the current scenario and future prospects. *Pathogens*, 12(4), 623. mdpi.com
- Morgan, J., Vardanega, J., Yue, M., & Gassiep, I. (2024). Haematologic and Urologic Manifestations of *Cryptococcus neoformans*. *Case Reports in Infectious Diseases*, 2024(1), 2245391. wiley.com
- Mohamed, A. H., Sheikh Omar, N. M., Osman, M. M., Mohamud, H. A., Eraslan, A., & Gur, M. (2022). Antimicrobial resistance and predisposing factors associated with catheter-associated UTI caused by uropathogens exhibiting multidrug-resistant patterns: a 3-year retrospective study at a tertiary hospital in Mogadishu, Somalia. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 7(3), 42. mdpi.com
- Muvunyi, C. M., Ngabonziza, J. C. S., Florence, M., Mukagatare, I., Twagirumukiza, M., Ahmed, A., & Siddig, E. E. (2024). Uncovering the diversity and distribution of fungal infections in Rwanda: assessing risks and documenting knowledge and policy gaps. *preprints.org*

- Neugent, M. L., Hulyalkar, N. V., Nguyen, V. H., Zimmern, P. E., & De Nisco, N. J. (2020). Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *MBio*, 11(2), 10-1128. [asm.org](https://doi.org/10.1128/mbio.01128.20)
- Odabasi, Z. & Mert, A. (2020). Candida urinary tract infections in adults. *World journal of urology*. [HTML]
- Oliva, A., De Rosa, F. G., Mikulska, M., Pea, F., Sanguinetti, M., Tascini, C., & Venditti, M. (2023). Invasive Candida infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 21(9), 957-975. [tandfonline.com](https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2211111)
- Poloni, J. A. T. & Rotta, L. N. (2020). Urine Sediment Findings and the Immune Response to Pathologies in Fungal Urinary Tract Infections Caused by Candida spp.. *Journal of Fungi*. [mdpi.com](https://doi.org/10.3390/jof605015)
- Parnell, L. K., Luke, N., Mathur, M., Festa, R. A., Haley, E., Wang, J., ... & Baunoch, D. (2023). Elevated UTI biomarkers in symptomatic patients with urine microbial densities of 10,000 CFU/ml indicate a lower threshold for diagnosing UTIs. *Diagnostics*, 13(16), 2688. [mdpi.com](https://doi.org/10.3390/diagnostics13162688)
- Rabi, R., Enaya, A., Jomaa, D. M., Dweekat, M. T. Z., Raddad, S., Saqfahait, Z. T., & Abu-Gaber, D. (2024). Catheter-associated urinary tract infections in critical care: Understanding incidence, risk factors, and pathogenic causes in Palestine. *PloS one*, 19(8), e0309755. [plos.org](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309755)
- Rawson, T. M., Antcliffe, D. B., Wilson, R. C., Abdolrasouli, A., & Moore, L. S. (2023). Management of Bacterial and Fungal Infections in the ICU: Diagnosis, Treatment, and Prevention Recommendations. *Infection and Drug Resistance*, 2709-2726. [tandfonline.com](https://doi.org/10.2147/IDR.S401111)
- Rayens, E. & Norris, K. A. (2022). Prevalence and healthcare burden of fungal infections in the United States, 2018. *Open forum infectious diseases*. [oup.com](https://doi.org/10.1093/ofid/ofab388)
- Rebrošová, K., Bernatová, S., Šiler, M., Uhlirova, M., Samek, O., Ježek, J., ... & Zemanek, P. (2022). Raman spectroscopy—a tool for rapid differentiation among microbes causing urinary tract infections. *Analytica Chimica Acta*, 1191, 339292. [HTML]
- Rowan, N. J., Kremer, T., & McDonnell, G. (2023). ... system for effective cleaning, disinfection and sterilization of reusable medical devices: Viewed through a modern-day lens that will inform and enable future *Science of the Total Environment*. [sciencedirect.com](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.168111)
- Paul, J. (2024). Urinary and Genital Tract Infections. *Disease Causing Microbes*. [HTML]
- Rubi, H., Mudey, G., & Kunjalwar, R. (2022). Catheter-associated urinary tract infection (CAUTI). *Cureus*. [nih.gov](https://doi.org/10.7755/cureus.28112)

- Reid, S., Brocksom, J., Hamid, R., Ali, A., Thiruchelvam, N., Sahai, A., ... & Parkinson, R. (2021). British Association of Urological Surgeons (BAUS) and Nurses (BAUN) consensus document: management of the complications of long-term indwelling catheters. *BJU international*, 128(6), 667-677. [wiley.com](https://doi.org/10.1093/bjui/128.6.667)
- Rosenthal, V. D., Memish, Z. A., Nicastrì, E., Leone, S., & Bearman, G. (2024). Preventing Catheter-Associated Urinary Tract Infections: A position paper of the International Society for Infectious Diseases, 2024 update. *International Journal of Infectious Diseases*, 107304. [sciencedirect.com](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107304)
- Santithanmakorn, C., Vanichanan, J., Townamchai, N., Jutivorakool, K., Wattanatorn, S., Sutherasan, M., ... & Udomkarnjananun, S. (2022). Bacterial urinary tract infection and early asymptomatic bacteriuria in kidney transplantation still negatively affect kidney transplant outcomes in the era of modern immunosuppression and cotrimoxazole prophylaxis. *Biomedicine*, 10(11), 2984. [mdpi.com](https://doi.org/10.3390/bi10112984)
- Scherberich, J. E., Fünfstück, R., & Naber, K. G. (2021). Urinary tract infections in patients with renal insufficiency and dialysis—epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis and treatment. *GMS Infectious Diseases*. [nih.gov](https://doi.org/10.3205/gms00110)
- Shaw, K. J. & Ibrahim, A. S. (2020). Fosmanogepix: a review of the first-in-class broad spectrum agent for the treatment of invasive fungal infections. *Journal of Fungi*. [mdpi.com](https://doi.org/10.3390/jof605015)
- Subira, A. (2020). Prevalence, species distribution, antifungal susceptibility profiles of *Candida* and risk factors associated with isolation of *Candida* in patient samples submitted for [jkuat.ac.ke](https://doi.org/10.24127/jkuat.v1i1.1)
- Sher, E. K., Džidić-Krivić, A., Sesar, A., Farhat, E. K., Čeliković, A., Beća-Zećo, M., ... & Sher, F. (2024). Current state and novel outlook on prevention and treatment of rising antibiotic resistance in urinary tract infections. *Pharmacology & Therapeutics*, 108688. [researchgate.net](https://doi.org/10.1016/j.phther.2024.108688)
- Siregar, R. R., Muzasti, R. A., & Sitorus, A. (2023). The Application of UTI Prevention and Control Bundles on CAUTI in Ward Patient. *International Journal on Advanced Science, Engineering & Information Technology*, 13(3). [researchgate.net](https://doi.org/10.24127/ijaset.v13i3.1)
- Spiliopoulou, A., Kolonitsiou, F., Vrioni, G., Tsoupra, S., Lekkou, A., & Paliogianni, F. (2022). Invasive *Candida kefyr* infection presenting as pyelonephritis in an ICU hospitalized COVID-19 patient: case report and review of the literature. *Journal of Medical Mycology*, 32(2), 101236. [nih.gov](https://doi.org/10.1093/jmm/abab001)
- Sprute, R., Nacov, J. A., Neofytos, D., Oliverio, M., Prattes, J., Reinhold, I., ... & Stemler, J. (2023). Antifungal prophylaxis and pre-emptive therapy: When and how?. *Molecular aspects of medicine*, 92, 101190. [sciencedirect.com](https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101190)
- Suárez Fernández, M. L., Ridao Cano, N., Álvarez Santamarta, L., Gago Fraile, M., Blake, O., & Díaz Corte, C. (2021). A current review of the etiology, clinical features, and diagnosis of urinary tract infection in renal transplant patients. *Diagnostics*, 11(8), 1456. [mdpi.com](https://doi.org/10.3390/diag11081456)

- Sun, Z., Liu, W., Zhang, J., Wang, S., Yang, F., Fang, Y., ... & Zhang, Y. (2021). The direct semi-quantitative detection of 18 pathogens and simultaneous screening for nine resistance genes in clinical urine samples by a high-throughput multiplex genetic detection system. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 660461. [frontiersin.org](https://www.frontiersin.org)
- Szmulik, M., Trześniewska-Ofiara, Z., Mendrycka, M., & Woźniak-Kosek, A. (2022). A novel approach to screening and managing the urinary tract infections suspected sample in the general human population. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 915288. [frontiersin.org](https://www.frontiersin.org)
- Tannupriya, T., Kapoor, D., & Garg, V. K. (2022). Antifungal drugs susceptibility towards candida albicans in female patients with UTI. *International Journal of Health Sciences*, (III), 8983-8990. [researchgate.net](https://www.researchgate.net)
- Teh, A., Pritchard, E., Donahoe, S. L., Malik, R., & Krockenberger, M. (2024). A case of disseminated cryptococcosis with abdominal involvement due to *Cryptococcus neoformans* species complex in a Ragdoll cat and false-negative cryptococcal antigen lateral flow tests due to the postzone phenomenon. *Australian Veterinary Journal*. [wiley.com](https://www.wiley.com)
- Timm, M. R., Russell, S. K., & Hultgren, S. J. (2024). Urinary tract infections: pathogenesis, host susceptibility and emerging therapeutics. *Nature Reviews Microbiology*. [HTML]
- Wiederhold, N. P. (2022). Emerging fungal infections: new species, new names, and antifungal resistance. *Clinical chemistry*. [nih.gov](https://www.nih.gov)
- Wojno, K. J., Baunoch, D., Luke, N., Opel, M., Korman, H., Kelly, C., ... & Sirls, L. (2020). Multiplex PCR based urinary tract infection (UTI) analysis compared to traditional urine culture in identifying significant pathogens in symptomatic patients. *Urology*, 136, 119-126. [sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com)
- Xiao, Y., Ma, T., Wu, H., Su, Q., Zhou, Y., Zhou, B., ... & Hu, X. (2024). Research progress of hydrogels in the prevention of pelvic inflammatory disease. *MedComm-Biomaterials and Applications*, 3(4), e100. [wiley.com](https://www.wiley.com)
- Xu, R., Deebel, N., Casals, R., Dutta, R., & Mirzazadeh, M. (2021). A new gold rush: a review of current and developing diagnostic tools for urinary tract infections. *Diagnostics*. [mdpi.com](https://www.mdpi.com)
- Yang, B., Ye, Q., Huang, C., & Ding, X. (2023). ... -Related Immunosuppressant Reduction on Kidney Transplant Outcomes: A Retrospective Study Considering the Temporal Dynamics of Immunosuppressive *Transplant International*. [frontierspartnerships.org](https://www.frontierspartnerships.org)
- Zhang, Y., Han, J., Ma, Y., Zhang, F., Li, C., Zhao, J., ... & Cao, B. (2024). Two outbreaks and sporadic occurrences of *Candida auris* from one hospital in China: an epidemiological, genomic retrospective study. *Infection*, 1-10. [chinapneumonia.cn](https://www.chinapneumonia.cn)

- Zhao, Y., Ye, L., Zhao, F., Zhang, L., Lu, Z., Chu, T., ... & Wang, L. (2023). *Cryptococcus neoformans*, a global threat to human health. *Infectious Diseases of Poverty*, 12(02), 1-18. mednexus.org
- Weiss, Z. F., DiCarlo, J. E., Basta, D. W., Kent, S., Liakos, A., Baden, L., ... & Basu, S. S. (2022). Hidden in plain sight: urinary *Cryptococcus neoformans* missed by routine diagnostics in a patient with acute leukemia. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 21(1), 49. springer.com
- Zeng, G., Zhu, W., Lam, W., & Bayramgil, A. (2020). Treatment of urinary tract infections in the old and fragile. *World journal of urology*. medipol.edu.tr



BÖLÜM 3

Urinary System Tuberculosis

Burcu Gürer Giray¹

¹ Assoc Prof. Yalova University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology,
0000-0003-3165-8924

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) — both pulmonary and extra-pulmonary types of infection, as caused by *Mycobacterium tuberculosis complex*. It was difficult to distinguish tuberculosis from other urinary system infections, and diagnoses based on clinical impressions did not always reflect the truth at that time. However, Robert Koch (1843-1910) isolated the tuberculosis causative bacterium in 1882 and succeeded in isolating *Mycobacterium tuberculosis*, an acid-resistant, aerobic bacterium, from urine and sputum samples in 1883. Koch's discovery revolutionized the diagnosis of urinary system tuberculosis (USTB) and made it possible to accurately determine the natural course of the disease¹. Porter was the first to suggest the term "urogenital TB (UGTB)" in 1894; the term "genitourinary tuberculosis (GUTB)" was introduced in 1937 by Swiss urologist Hans Wildbolz and is mostly defined as an infection of the urinary tract/urinary system or genital region caused by *Mycobacterium tuberculosis/M. bovis*. However, since renal tuberculosis is the most relevant and a more frequently diagnosed condition compared to genital tuberculosis, the term UGTB was considered more acceptable, and in this condition, both genders are affected, including the urethra, bladder, ureters, or kidneys (Lima et al.,2012; Zajackowski,2009; Furin et al., 2019; Pommerville et al., 2006). Symptoms and findings are non-specific and are often suppressed due to other infections, leading to delayed diagnosis. Treatment-resistant or recurrent urinary system infections (USI) should be promptly investigated for USTB (Figueiredo et al., 2017; Mehta et al., 2012).

EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS

The bacteria causing tuberculosis can manifest in either pulmonary (lung) or extrapulmonary (outside the lungs) locations during hematogenous dissemination. Extrapulmonary involvement can occur in 45% of patients, and extrapulmonary tuberculosis (EPTB) accounts for approximately 20-40% of all extrapulmonary infections in which it can develop as a primary or disseminated infection.¹ Risk factors for extrapulmonary involvement include being female, young age, Asian or African descent, HIV prevalence in the population, immunosuppressive treatment, and comorbidities like AIDS and diabetes (Fan et al., 2020; Liao et al., 2017; Basir et al.,2019). A multi-center study conducted in China between 2015 and 2018 reported that 17.77% (n=827) of 4,654 pediatric TB cases under 18 years old had EPTB while 28% (n=303) had combined TB (pulmonary + EPTB). The rate of genitourinary tuberculosis (GUTB) in these cases was found to be 3.94% (n=84) out of a total of 2130 cases (Chu et al., 2022). Similarly, a study conducted in Guangxi, China, between 2016 and 2021 found

that 32.75% of cases were diagnosed with EPTB, and 1.48% of these had GUTB (Li et al., 2023).

The genitourinary system is the second most common site of involvement in developing countries and the third in developed countries. Men are affected twice as often as women and over 90% of these cases are in developing countries. The rate of GUTB within all forms of EPTB is 2-10% in Western Europe and the U.S. while this rate rises to 15-20% in Asia, Africa, Eastern Europe, and the Russian Federation. The migration from Africa to Europe and the Mediterranean region has increased the GUTB rate (Zajackowski, 2012; Mantica et al., 2021; Anonim, 2021). In Korea, the most frequently affected regions in EPTB cases are the pleura, lymph nodes, gastrointestinal organs, bones and joints, and the central nervous system, with GUTB being one of the least affected areas (Lee, 2015). The GUTB rate was recorded at 5.4%. The variation in EPTB rates across countries and regions is due to factors such as local endemic TB prevalence, awareness, socioeconomic conditions, and the resources allocated to TB programs in the country's budget. When examining the *Mycobacterium* species that cause urinary system tuberculosis, the main causative agents are *M. tuberculosis* and *M. bovis*. However, species from the rapidly growing group, such as *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. marinum*, *M. chelonae*, and the *Mycobacterium avium* complex, have also been reported to cause diseases in various systems, including the urinary system (Rajendraprasad et al., 2021). Chan et al. reported the isolation of *M. terrae* complex from a patient with obstructive nephropathy (Chan et al., 1996), Keita et al. reported the isolation of *M. angelicum* from a middle-aged patient admitted to the hospital with active struvite urolithiasis in the left kidney (Keita et al., 2023), Rajendraprasad et al. reported the isolation of *M. avium* complex from a 79-year-old woman with urinary tract complaints (Rajendraprasad et al., 2021), Corrado Serra et al. reported the isolation of *M. fortuitum* from a patient with fever and right-sided colicky pain radiating to the back and urogenital tract on physical examination (Serra et al., 2007).

Pulmonary tuberculosis spreads from person to person via the respiratory route and infection occurs when a susceptible individual, who has never been exposed to tuberculosis-causing bacteria, inhales droplet nuclei (containing 1-3 bacteria) released into the air through coughing, sneezing, singing, or talking by a person with pulmonary tuberculosis. The causative agents are typically members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. At first the bacteria reach the alveoli, where they are recognized and phagocytosed by resident macrophages. However, they continue to proliferate within macrophages as these

bacteria can multiply intracellularly. This process initiates inflammation, causing the local lesion to expand, and the bacteria to spread via lymphatic channels to hilar lymph nodes (lymphatic spread). The bacteria leave the lymph nodes and enter the bloodstream through the thoracic duct after a few days, spreading hematogenously to various tissues such as the liver, spleen, kidneys, bones, brain, meninges, or other lung areas (disseminated/miliary form). The primary infection becomes contained as granulomas (called tubercles) form, and the bacteria remain dormant/latent for years in these foci in most cases. The bacteria may remain inactive or progress to cause pulmonary or extrapulmonary tuberculosis depending on the individual's immune status (de Francesco Daher et al., 2013). Microscopic tubercles are primarily observed in the renal cortex when urinary system tuberculosis occurs in a miliary form. These tubercles may coalesce and form macroscopically visible lesions, appearing as pale yellow or white lesions in the upper and lower poles of the renal cortex. Granulomatous inflammation and disease progression can result in chronic tubulointerstitial nephritis, papillary necrosis, ulcers, and extensive caseous destruction of renal parenchyma, leading to fibrosis, dilated calyces, and cavities. Dissemination of infection to the renal pelvis can cause tuberculosis pyelonephritis. Pyelonephritis may progress to hydronephrosis due to fibrosis-related scarring of the ureteropelvic junction and renal pelvis, obstructing urine flow and causing calyceal dilation. Advanced disease may lead to infundibular and pelvic stenosis. Renal calyceal involvement may occur in either one or both kidneys, and lesions can be singular or multiple. Infections generally spread from the ureters to the bladder, causing granulomatous lesions associated with fibrosis. These processes progress slowly over years, ultimately resulting in organ destruction, loss of renal function, and extensive calcification (Merchant et al., 2013; Keita et al., 2023). The bacteria often originate from the lungs when urinary tuberculosis develops as localized renal disease. Pulmonary tuberculosis is rarely observed during the diagnosis of renal tuberculosis; however, clinical and radiological evidence of previous pulmonary tuberculosis can often be found, suggesting reactivation of an earlier primary lung disease. Renal or upper respiratory TB occurs more commonly in this way. Diabetes, advanced age, low body mass index, concurrent cancers, immunosuppression, and renal failure are risk factors for reactivation. Genitourinary tuberculosis (GUTB) may develop in 2-20% of individuals following a latent period of 5-40 years after pulmonary tuberculosis. Rare cases of transmission through infected semen or sputum have been documented although the main route of tuberculosis transmission is inhalation. The source in such case is the male partner with GUTB or pulmonary TB and can cause primary involvement in the vulva, cervix and vagina (de Francesco Daher et al., 2013).

MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS

Microscopic Examination

It is necessary to evaluate a detailed medical history, physical examination, microbiological/molecular laboratory findings, radiological findings, and histopathological tests together in the diagnosis of urinary system tuberculosis (USTB). The gold standard in diagnosis is culture, and the presence of the causative agent should primarily be demonstrated in urine samples for USTB. However microbiological diagnosis is challenging due to the low bacterial count, and the culture positivity rate is low. Therefore, "sterile pyuria" is a typical finding in USTB diagnosis, and USTB should be considered in the presence of persistent sterile pyuria. Pyuria may occur with or without hematuria. The most common symptoms and findings are hematuria, sterile pyuria, dysuria, fatigue, and fever (Zajackowski, 2012; Kulchavenya, 2013). At least 40 mL of midstream first morning urine should be collected on three consecutive days after cleaning the external urogenital area. Catheterized urine samples or other samples should be sent to the laboratory if a midstream sample cannot be obtained. Homogenized and decontaminated urine/other samples should be centrifuged, and the resulting sediment should be used for microscopic diagnosis and culture. Preparations made from clinical samples sent to the laboratory are stained using special methods for acid-fast bacteria, such as Ehrlich-Ziehl-Nielsen, Kinyoun, or Fluorochrome stains. Results are reported numerically as +1 to +4, depending on the number of bacteria observed in the field. Therefore, this method is also used in treatment evaluation. Results must be reported to the clinic within 24 hours, but due to the low bacterial count, the sensitivity of this method is low (Ge, 2007).

Culture

The observation of acid-fast bacteria in microscopic examination is important for preliminary diagnosis; however, definitive diagnosis requires bacterial growth in culture and identification. The *M. tuberculosis* complex grows in appropriate liquid and solid media at 35-37°C within 7-21 days. Cultures are reported as negative if there is no growth within six to eight weeks. The egg-based Löwenstein-Jensen (L-J) solid medium is commonly used, especially for primary isolation. Growth times vary among species within this genus. Conventional media used to isolate and examine all mycobacteria within the genus *Mycobacterium* are of two types as solid and liquid. Several automated commercial culture systems are available to reduce mycobacteria isolation

duration. VersaTREK Culture System, MB/BacT Alert 3D, and The Bactec Mycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT) are FDA-approved systems for the isolation of mycobacteria. The isolated mycobacteria should be identified after the culture process, and their susceptibility to anti-tuberculosis drugs should be determined to prepare treatment protocols (Ge, 2007).

Molecular Diagnosis

Molecular methods developed for the direct diagnosis of the *M. tuberculosis* complex and other *Mycobacterium* species from clinical samples are based on nucleic acid amplification. These methods detect DNA or RNA specific to mycobacteria in clinical samples and provide a diagnosis within 2–8 hours. Systems such as Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA; detects only *M. tuberculosis* complex and determines rifampin resistance) and GenoType MycobacteriaDirect (Hain Lifescience, Germany; detects *M. tuberculosis* complex and other *Mycobacterium* species) are in use for this purpose (Ge, 2007).

GenoType MycobacteriaDirect Test

This method combines DNA/DNA hybridization and strip technology to directly identify species from clinical samples. Direct diagnosis from pulmonary and extrapulmonary samples is possible within one day. Labeled PCR products hybridize with oligonucleotide probes on a strip, forming a colorimetric line where hybridization occurs. Species identification is based on the evaluation of these lines (Chen et al., 2020; Wang et al., 2022).

Xpert MTB/RIF

This is a fully automated, real-time PCR-based commercial cartridge test that simultaneously detects the *M. tuberculosis* complex and rifampin (RIF) resistance directly from the sample within 2–3 hours. Nucleic acid amplification and real-time PCR are performed within a closed system. The system is suitable for all clinical samples (Anonim, 2013). The method was found to have 94.6% sensitivity for the diagnosis of urinary tuberculosis in a study by Pang et al., taking conventional culture (Löwenstein-Jensen) as the gold standard. Additionally, 109 of 126 patients with negative urine cultures tested positive with this method. The sensitivity of Xpert MTB/RIF (63%) was higher than microscopy (18.5%) and culture (45.7%) when clinical diagnosis was considered the gold standard, Rifampin susceptibility test results showed 100% concordance with phenotypic test results. The sensitivity of microscopy, culture, and Xpert MTB/RIF was 77.8%, 75%, and 78.9%, respectively; specificity was 33.6%, 27.6%, and 68.6%; false-positive rates were 5.1%, 11.1%, and 14.3%; and false-

negative rates were 33.6%, 87.5%, and 42.3%, respectively in a study by Wang et al. using urine samples from patients with clinically and radiologically diagnosed urinary tuberculosis. Although microscopy is a low-cost method with quick results, its low sensitivity affects the early diagnosis of urinary tuberculosis. Xpert MTB/RIF is seen as a good option for early diagnosis to enable effective treatment as soon as possible and to prevent severe complications such as bladder contracture, hydronephrosis, and spontaneous bladder rupture. However, its high cost is a disadvantage (Chen et al., 2020; Wang et al., 2022).

KAYNAKLAR

- Basir, M. S., Habib, S. S., Zaidi, S. M., Khowaja, S., Hussain, H., Ferrand, R. A., & Khan, A. J. (2019). Operationalization of bi-directional screening for tuberculosis and diabetes in private sector healthcare clinics in Karachi, Pakistan. *BMC health services research*, 19, 1-9.
- Chan, T. H., Ng, K. C., Ho, A., Scheel, O., Lai, C. K. W., & Leung, R. (1996). Urinary tract infection caused by *Mycobacterium terrae* complex. *Tubercle and Lung Disease*, 77(6), 555-557.
- Chen, K., Malik, A. A., Nantasenamat, C., Ahmed, S., Chaudhary, O., Sun, C., ... & Ojha, S. C. (2020). Clinical validation of urine-based Xpert® MTB/RIF assay for the diagnosis of urogenital tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 95, 15-21.
- Chu, P., Chang, Y., Zhang, X., Han, S., Jin, Y., & Yu, Y. (2022). Futang Research Center of and Pediatric Development (FRCPD). Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among pediatric inpatients in mainland China: a descriptive, multi-center study. *Emerg Microbes Infect*, 11(1), 1090-102.
- de Francesco Daher, E., da Silva Jr, G. B., & Barros, E. J. G. (2013). Renal tuberculosis in the modern era. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 88(1), 54-64.
- Fan, J., An, J., Shu, W., Huo, F., Li, S., Wang, F., ... & Pang, Y. (2020). Epidemiology of skeletal tuberculosis in Beijing, China: a 10-year retrospective analysis of data. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39, 2019-2025.
- Figueiredo, A. A., Lucon, A. M., & Srougi, M. (2017). Urogenital tuberculosis. *Microbiology spectrum*, 5(1), 10-1128.
- Furin, J., Cox, H., Pai, M. (2019). Tuberculosis. *The Lancet*, 393(10181), 1642-1656.
- Ge, P. (2007). *Mycobacterium*: General characteristics, laboratory detection, and staining procedures. *Manual of Clinical Microbiology*, 543-72.
- Keita, M. L., Morsli, M., Levy, M., Basse, G., Verrier, C., & Drancourt, M. (2023). Detection of *Mycobacterium angelicum* in Human Urinary Tract, French Polynesia. *Emerging Infectious Diseases*, 29(7), 1490.
- Kulchavenya, E. (2013). Best practice in the diagnosis and management of urogenital tuberculosis. *Therapeutic advances in Urology*, 5(3), 143-151.
- Lee, J. Y. (2015). Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and respiratory diseases*, 78(2), 47-55.
- Li, L., Lv, Y., Su, L., Liu, Q., Lan, K., Wei, D., ... & Wei, Y. (2023). Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in central Guangxi from 2016 to 2021. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 42(2), 129-140.

- Liao, S., Cai, C., Huo, F. M., Wu, J. N., Kong, C. C., Huang, H. R., ... & Sun, Z. G. (2017). Trends in drug-resistant tuberculosis in China: data from a clinical tuberculosis centre. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 21(9), 990-995.
- Lima, N. A., Vasconcelos, C. C., Filgueira, P. H. O., Kretzmann, M., Sindeaux, T. A., Feitosa Neto, B., ... & Daher, E. F. (2012). Review of genitourinary tuberculosis with focus on end-stage renal disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 54, 57-60.
- Mantica, G., Ambrosini, F., Riccardi, N., Vecchio, E., Rigatti, L., De Rose, A. F., ... & Bonkat, G. (2021). Genitourinary tuberculosis: a comprehensive review of a neglected manifestation in low-endemic countries. *Antibiotics*, 10(11), 1399.
- Mehta, P. K., Raj, A., Singh, N., & Khuller, G. K. (2012). Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 66(1), 20-36.
- Merchant, S., Bharati, A., & Merchant, N. (2013). Tuberculosis of the genitourinary system-Urinary tract tuberculosis: Renal tuberculosis-Part I. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 23(01), 46-63.
- Pommerville, P. J., Zakus, P., van der Westhuizen, N., & Kibsey, P. C. (2006). Tuberculosis of the bladder without previous renal infection. *The Canadian Journal of Urology*, 13(2), 3044-3046.
- Rajendraprasad, S., Destache, C., & Quimby, D. (2021). Mycobacterium avium complex genitourinary infections: Case report and literature review. *Infectious Disease Reports*, 13(2), 454-464.
- Serra, C., Loi, G., Saddi, B., Pautasso, M., & Manzin, A. (2007). Unusual clinical presentation of Mycobacterium fortuitum infection in an immunocompetent woman. *Journal of clinical microbiology*, 45(5), 1663-1665.
- Türkiye’de Verem Savaşı 2021 Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Yayın No: 1274. Ankara: Artı 6 Medya Tan. Org. Prod. Mat. Rek. Yap. Yay. Dan. San. ve Tic. Ltd. Şti.; 2023.
- Wang, Y., Tan, J., Lei, L., Yuan, Y., Li, W., Zhao, Y., ... & Wang, W. (2022). The value of Xpert MTB/RIF assay of urine samples in the early diagnosis of smear-negative urinary tuberculosis. *European Journal of Medical Research*, 27(1), 300.
- World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extra- pulmonary TB in adults and children. Geneva: WHO; 2013. [WHO/HTM/TB/2013.16].
- Zajaczkowski, T. (2009). Genitourinary tuberculosis: possibilities and perspectives. Urogenital TB in AIDS patients will be seen more frequently in the coming years. *European Urology Today*, 20(2), 35.

Zajackowski, T. (2012). Genitourinary tuberculosis: historical and basic science review: past and present. *Central european Journal of urology*, 65(4), 182.

