Cilt / *Volume* 48
Sayı / *Number* 2
Haziran / *June* 2018

ISSN 0258-2171
e-ISSN 2458-7516

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi

Journal of Turkish Society of Microbiology

- ✔ Yeni Antibakteriyeller
- ✔ Petrol ve Petrol Türevlerinin Gideriminde Marmara Denizi ve Karadeniz'den İzole Edilen Bakterilerin Biyolojik İyileştirme Potansiyelinin Değerlendirilmesi
- ✔ Yaşlı Hastalardaki Enfeksiyonların Geriye Dönük Değerlendirilmesi
- ✔ Akciğer Tüberkülozu Olan 232 Yeni Olgunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
- ✔ Seyrek İzole Edilen Bir Bakteriyemi Etkeni: *Comamonas testosteroni*

ISSN 0258-2171
e-ISSN 2458-7516

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / *Volume* 48

Sayı / *Number* 2

Haziran / *June* 2018

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / *Volume* 48 Sayı / *Number* 2 Haziran / *June* 2018

Editör / *Editor in Chief*

Çağrı Ergin
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

Bölüm Editörleri / *Section Editors*

Sebahat Aksaray; Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Nilay Çöplü; Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Ayşe Esra Karakoç; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Ebru Evren; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Bedia Dinç; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Ramazan Gümral; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Funda Doğruman-Al; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Danışmanlar Kurulu / *Advisory Board*

Sebahat Aksaray, İstanbul
Gülçin Bayramoğlu, Trabzon
Nural Cevahir, Ankara
Pınar Çıralıgil, Adana
Yavuz Dodurga, Denizli
Fahriye Ekşi, Gaziantep
M.Bülent Ertuğrul, Aydın
Gülşen Hasçelik, Ankara
Tamer Cevat İnal, Adana
İlknur Kaleli, Denizli
D.Bahar Akgün Karapınar, İstanbul
Onur Kaya, Isparta
İftihar Köksal, Trabzon
Tuncer Özekinci, Diyarbakır
Nuri Özkütük, Manisa
Banu Sancak, Ankara
Fatih Şahiner, Ankara
Güner Söyletir, İstanbul
Ebru Us, Ankara
Serap Süzük Yıldız, Ankara
Erkan Yurtcu, Ankara

Yayımlanan sayıya ait değerlendirme sürecini kapsamaktadır.

"TÜBİTAK ULAKBİM Tıp Veri Tabanı" ve "Türkiye Atıf Dizini" tarafından indekslenmektedir.

Sahibi / *Owner*

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Adına
On Behalf of The Turkish Society of Microbiology

Prof. Dr. Zeynep Çiğdem Kayacan

Yazışma Adresi / *Correspondence Adres*

Prof. Dr. Çağrı Ergin
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Morfoloji Binası
Kınıklı / Denizli
Tel: 0258 296 24 91
e-posta: tmcdeditor@gmail.com
www.tmc-online.org

Mart, Haziran, Eylül, Aralık olmak üzere yılda 4 kez yayınlanır.

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Her Hakkı Mahfuzdur.
Turkish Society of Microbiology, All Rights Reserved

Copyright © 1993 **Yayın Türü:** Yerel Süreli

Basım Yeri / *Printed by*

Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.
Yıldız Posta Cad. Sinan Ap. No. 36 K.12 D.66-67
34349 Gayrettepe-İstanbul
Tel: 0212 288 50 22 - 288 05 41 **Faks:** 0212 211 61 85
e-posta: logos@logos.com.tr
www.logosyayincilik.com

Bu dergi **Acid Free (Alkali)** kağıda basılmaktadır. / *This journal is printed on* ***Acid-Free paper***

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / *Volume* 48 Sayı / *Number* 2 Haziran / *June* 2018

İÇİNDEKİLER / *CONTENTS*

DERLEME / *REVIEW*

- **Yeni Antibakteriyeller**

  New Antibacterials

  Ahmet Uğur AKBAL, Ahmet Yılmaz ÇOBAN, Belma DURUPINAR **87-99**

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR / *CLINICAL INVESTIGATIONS*

- **Petrol ve Petrol Türevlerinin Gideriminde Marmara Denizi ve Karadeniz'den İzole Edilen Bakterilerin Biyolojik İyileştirme Potansiyelinin Değerlendirilmesi**

  The Evaluation of Biological Remediation Potential of Bacteria Isolated from Marmara and Black Sea for Degradation of Crude Oil and Oil Derivatives

  Yosun MATER, Selçuk TAŞDAN **100-111**

- **Yaşlı Hastalardaki Enfeksiyonların Geriye Dönük Değerlendirilmesi**

  Retrospective Evaluation of Infections in Geriatric Patients

  Türkan TÜZÜN, Murat KUTLU, Selda SAYIN KUTLU, Mehmet UÇAR, Kevser ÖZDEMİR, Hüseyin TURGUT **112-116**

- **Akciğer Tüberkülozu Olan 232 Yeni Olgunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**

  A Retrospective Analysis of 232 Newly Diagnosed Cases with Pulmonary Tuberculosis

  Pınar ETİZ, Ali Tanju ALTINSU **117-124**

- **Kadın Doğum Polikliniklerine Başvuran Kadınlarda *Toxoplasma gondii* Seroprevalansının Değerlendirilmesi**

  Evaluation of Seroprevalence of Toxoplasma gondii in Women Who Were Referred to Obstetric Outpatient Clinics

  Özlem AYDEMİR, Engin KARAKEÇE, Mehmet KÖROĞLU, Mustafa ALTINDİŞ **125-129**

- **İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Nazal Sürüntü Örneklerinde Metisilin Duyarlı ve Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* Değerlendirilmesi**
  Evaluation of Methicillin Sensitive and Methicillin Resistant Staphylococcus aureus in Nasal Swah Specimens in İzmir Tepecik Training and Research Hospital
  Pınar ŞAMLIOĞLU, Arzu BAYRAM, Sevgi YILMAZ HANCI, Yeşer KARACA DERİCİ, Mümtaz Cem ŞİRİN, Güliz DOĞAN, Nisel YILMAZ **130-133**

- **Dikkat! Klinik Örneklerden İzole Edilen *Stenotrophomanas maltophilia* Suşlarının Trimetoprim-Sülfametoksazol ve Levofloksasin Direncinde Belirgin Artış Var (2008-2016)**
  Attention! There is a Significant Increase in Trimetoprim-sulfamethoxazole and Levofloxacin Resistance in Stenotrophomonas maltophilia Strains Isolated from Clinical Samples (2008-2016)
  Gülşen HAZIROLAN, Halime ARAZ, Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ, Neriman AKSU **134-140**

- **Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Preanalitik Hataların Sigmametrik Değerlendirilmesi**
  Sigmametric Evaluation of Preanalytical Errors in a Medical Microbiology Laboratory
  Nihan ÇEKEN, Esin AVCI, Hülya DURAN **141-146**

OLGU SUNUMU / *CASE REPORT*

- **Seyrek İzole Edilen Bir Bakteriyemi Etkeni: *Comamonas testosteroni***
  An Uncommon Cause of Bacteremia: Comamonas testosteroni
  Gülseren SAMANCI AKTAR, Zeynep AYAYDIN, Arzu RAHMANALI ONUR, Demet GÜR VURAL, Hakan TEMİZ **147-151**

- DÜZELTİLMİŞ YAZI **152**

- YAZARLARA BİLGİ ..... **V-VI**

Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018;48(2):87-99
doi:10.5222/TMCD.2018.087

Derleme

Yeni Antibakteriyeller

Ahmet Uğur AKBAL*, Ahmet Yılmaz ÇOBAN, Belma DURUPINAR***
**Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun*
***Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Bilimleri Fakültesi, Antalya*

ÖZ

Antibiyotik direncinin artması ve yaygınlaşması bireyleri ve toplumu tehdit eden enfeksiyonların riskini daha da artırmaktadır. Enfeksiyonlara ve dirençli patojenlere karşı yeni antibiyotiklere gereksinim duyulmaktadır. Son yıllarda antibakteriyellerin geliştirilmesinde yeni ve başarılı çalışmalar dikkati çekmektedir. Glikopeptid ve lipopeptit (oritavancin, telavancin, dalbavancin ve surotomisin), oksazolidinon (tedizolid, radezolid, kadazolid ve MRX-I), makrolid/ketolid (modithromisin ve solitromisin), aminoglikozit (plazomisin), kinolon (nemonoksasin, delafloksasin ve avarofloksasin) ve tetrasiklin (omadasiklin ve eravasiklin) gruplarında yoğun çalışmaların yapıldığı görülmektedir. Bu derleme makalede, antibakteriyellerdeki son yıllardaki gelişmeler gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Antibakteriyel, antibiyotik, yeni antibakteriyeller*

ABSTRACT

New Antibacterials

The increase and spread of antibiotic resistance further increase the risk of infections threatening the individual and the society. New antibiotics active against infections and resistant pathogens are needed. In recent years, new and successful studies in development of new antibacterials have been attracting attention. It has been observed that intensive studies have been carried out in glycopeptides and lipopeptides (oritavancin, telavancin, dalbavancin and surotomycin), oxazolidinones (tedizolid, radezolide, cadazolide and MRX-I), macrolides/ketolides (modithromycin and solitromycin), aminoglycosides (plasomycin), quinolones (nemonoxacin, delafloxacin and avarofloxacin), tetracyclines (omadacycline and eravacycline). In this review, the developments in antibacterials in recent years have been reviewed.

Keywords: *Antibacterial, antibiotic, new antibacterials*

GİRİŞ

Antibiyotiklere karşı direncin artması ve yayılması hem bireyleri hem de toplumu tehdit eden enfeksiyonların riskini daha da artırmaktadır. Patojenler, mevcut direnç mekanizmalarına ek olarak, yeni direnç mekanizmaları da geliştirmektedirler[1]. Bunun yanı sıra dirençli bakteriler için yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesi konusunda bilgilerimizin yetersiz kalması, çok ilaca dirençli organizmaların (*Enterococcus, Staphylococcus aureus, Klebsiella* türleri, *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* türleri) yayılımının artması ve *Acinetobacter baumannii* gibi, mevcut antibiyotiklere dirençli izolatların ortaya çıkması sonucunu doğurmaktadır[2,3].

Enfeksiyonların ortadan kaldırılmasını sağlayacak antibiyotiklerin yanı sıra, dirençli patojenlere karşı da yeni antibiyotiklere gereksinim duyulmaktadır[4]. Hâlen kullanılmakta olan antibiyotiklerin çoğu hızla çoğalan bakterilere karşı geliştirilmiş olup, statik organizmalara karşı çoğunun hiçbir etkinliğe bulunmamaktadır[5].

Antibakteriyellerin geliştirilmesinde, son yıllarda başarılı çalışmaların artmakta olduğu ve bu çalışmaların genellikle bilinen antibakteriyel grupları kapsadığı dikkat çekmektedir. Örneğin, yeni ilaçlar arasında yer alan metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'a etkili sefalosporinler (seftarolin ve seftobiprol) β-laktamaz grubundandır. β-laktam- β-laktamaz inhibitörlerinin yeni kombinasyonları (seftolozan/tazobaktam, seftazidim/

Alındığı tarih: 11.09.2017
Kabul tarihi: 16.12.2017
Yazışma adresi: Ahmet Uğur Akbal, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun
e-posta: auakbal@gmail.com

avibaktam, imipenem/relebaktam ve meropenem/RPX7009); glikopeptidler ve lipopeptitler (oritavansin, telavansin, dalbavansin ve surotomisin); oksazolidinonlar (tedizolid, radezolid, kadazolid ve MRX-I); makrolidler/ketolidler (moditromisin ve solitromisin); aminoglikozitler (plazomisin); kinolonlar (nemonoksasin, delafloksasin ve avarofloksasin) ve tetrasiklinler (omadasiklin ve eravasiklin) ile ilgili yeni gelişmeler bulunmaktadır[6].

Yeni ajanlardan FabI inhibitörleri, endolizinler, peptidomimetikler, lipid A inhibitörleri, metiyonil-tRNA sentetaz inhibitörleri ve teiksobaktin ile ilgili çalışmalar da farklı fazlarda devam etmektedir[6].

Antibakteriyellerle ilgili bu derleme makalede, ilaç araştırma fazları hakkında bilgi verilmesini takiben antibakteriyellerdeki son gelişmeler ele alınacaktır.

I. İlaç Araştırma Fazları

İlaç araştırmalarının klinik çalışmaları 5 aşamada gerçekleşmektedir[7].

Faz 0 Preklinik Çalışmalar: Geliştirilen ilacın deney hayvanlarında veya insanlarda çok düşük dozlarda uygulanması ile elde edilen etkilerin araştırıldığı çalışmaları kapsar.

Faz I Çalışmalar: İlacın farmakokinetik özelliklerinin, toksisitesinin, biyoyararlanımının ve farmakolojik etkilerinin az sayıda sağlıklı gönüllülerde araştırıldığı fazdır. On-yirmi kadar sağlıklı gönüllüye tek doz veya kısa süreli tedavi (örneğin 2 hafta) verilmesiyle gerçekleştirilir. Bu fazdaki calışmaların amacı, yeni ilacın istenilen ve fizyolojik olarak tolere edilebilecek klinik etkisinin olduğunun gösterilmesidir.

Faz II Çalışmalar: İlacın etkili doz sınırlarının, klinik etkinliğinin, biyolojik aktivitesinin, yarar ve güvenilirliğinin az sayıdaki hastada araştırıldığı fazdır. Bu fazın ana amacı ilacın etkinlik ve güvenilirliğinin belirlenmesidir. Bu aşamada optimum doz ve doz aralıkları hesaplanır. Yüz civarında hasta kullanılır. Eğer bu fazdaki çalışmalar, Faz III çalışmalarının fizibilitesini ortaya koymak amacıyla kontrollü, randomize veya çift-kör çalışmaya dönüşürse Faz IIb (geç Faz II) olarak adlandırılır.

Faz III Çalışmalar: Birinci ve ikinci aşamayı geçen ilaçların daha geniş bir popülasyonda denenerek plasebo kontrollü çalışmalarla güvenilirliğinin, karşılaştırmalı çalışmalarla etkinliğinin araştırıldığı fazdır. Fazın ana amacı etkinliğin kanıtlanması ve yan etkilerin izlenmesidir. Ilacın etkili ve güvenli olup olmadığına dair karar bu noktada verilir ve ilacın klinik çalışmalar dışında piyasaya sürülebilmesi için düzenleme yapan otoritelere (FDA ve EMA gibi) başvurusu yapılır.

Faz IV Çalışmalar: İlk 3 aşamayı geçen ilaçlar ruhsat alır ve pazara verilir. İlaç pazara verildikten sonra yapılan her türlü çalışma bu faza aittir.

II. Hücre Duvarı İnhibitörleri

II.a. Glikopeptidler

Telavansin: 2009 yılında onaylanan vankomisin türevi bir ilaçtır. Glikopeptidlerin, hücre duvarı sentezini, D-alanil-D-alanine bağlanarak bozmasının yanı sıra hücre zarının potansiyelini kesintiye uğratarak da etki eder. Konsantrasyona bağlı bakterisidal etkisi vardır ve vankomisinden daha etkilidir[8]. Deri enfeksiyonlarının yanı sıra MRSA ve VRSA (Vankomisine dirençli *S. aureus*)'nın neden olduğu hastane kökenli ve ventilatörle ilişkili pnömoniler için endikedir[9,10].

Oritavansin: Yarılanma süresi uzun olup, 393

saattir[11]. Etki mekanizması telavansin gibidir ve hem hücre duvarı sentezini bozar hem de hücre zarının potansiyelini kesintiye uğratır. MRSA ve VRSA gibi gram pozitif bakterilerin yanı sıra *Bacillus anthracis* ve *Clostridium difficile*'ye de etkilidir[12,13]. Vankomisinin yarı sentetik bir türevi olduğu için benzer şekilde nefrotoksiktir[9]. 2014 yılında ilaca onay verilmiştir[14,15].

Dalbavansin: Teikoplaninin bir türevi olup, bakterilerin zar potansiyelini kesmek gibi ek bir etki mekanizması da vardır. Proteinlere yüksek seviyede bağlanabilir. Bu sayede haftada bir kez verilebilir[11]. MRSA, anaerobik streptokoklar, klostridium ve korinebakterilere vankomisin, daptomisin veya linezolidden 4-32 kat fazla etkilidir[16]. Faz III denemeleri biten ilaç 2014 yılında onaylanmıştır[9,17].

II.b. Karbapenemler

Doripenem: Dirençli *Pseudomonas*'a karşı etkili bir karbapenemdir[18]. Japonya'da geliştirilmiş ve 2007'de FDA tarafından onaylanmıştır. Doripenem'in epileptik hastalarda valproik asit düzeylerini düşürdüğü ve bu nedenle nöbetlere yatkınlık yarattığı gözlenmiştir[9,19].

Faropenem,panipenem,biapenem: Japonya'da geliştirilen ve on yıldan daha uzun süredir kullanılan karbapenemlerdir. Faropenem oral olarak kullanılabilmektedir. Klinik çalışmalarda akne, sinüzit ve pnömoni açısından test edilmiştir. Biapenem ise penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*, *A. baumannii,* Genişlemiş Spektrumlu β-Laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae, Serratia* ve *Citrobacter*'e karşı etkilidir[9,20].

II.c. Sefalosporinler

Seftarolin fosamil: IV. nesil sefalosporin olan sefozopranın yapısının modifiye edilmesi ile geliştirilmiştir[21]. Seftobiprol ile birlikte V. kuşak olarak değerlendirilmektedir. Her ikisi de i.v. olarak uygulanır. Seftarolin, MRSA'da bulunan mutasyona uğramış PBP'e (penisilin bağlayan proteinler) ve *Enterococcus faecium*'un düşük afiniteli PBP5'ine bağlanma yeteneğine sahiptir[22,23]. Etki spektrumları geniş olup, MRSA, enterokoklar, pnömokoklar, anaeroblar, VRSA ve linezolid dirençli bakterileri içerir. Ancak GSBL üreten organizmalara ve pseudomonaslara karşı etkili değillerdir[22]. Seftarolin ve avibaktamın kombinasyonu etki spektrumunu dirençli *Enterobacteriaceae*'ya kadar genişletir[24]. Sık görülen yan etkisi *C. difficile* ile ilişkili ishaldir. Hematolojik toksisite ve kızarıklıklar çok sayıda hastada görülmüştür[25]. Son dönemde yapılan bir çalışmada, seftobiprol'ün toplum kökenli pnömoni tedavisinde seftriakson ve linezolid kadar etkili olduğu gösterilmiştir[26].

Seftozolan: Tazobaktamla olan kombinasyonu (Zerbaxa®), anti-psödomonal aktivitenin yanı sıra, bazı GSBL ve AmpC üreten bakterilere karşı da etkilidir. Kimyasal yapısı seftazidime benzemektedir. Ancak, farklı olarak antipseudomonal etkisinden sorumlu olan sefem nükleusunun 3 pozisyonunda bir yan zinciri bulunmaktadır. *P. aeruginosa*'nın sahip olduğu penisilin bağlayıcı protein mutasyonları ve efluks pompaları gibi direnç mekanizmalarından kaçma özelliği nedeniyle, çok ilaca dirençli (MDR) izolatlara karşı da etkilidir[27-29].

II.d. *Pseudomonas* Dış Zar Proteinini Hedefleyen Peptidomimetikler

Dış membran proteini (Lpt D), *Pseudomonas*'ın yanısıra bir çok diğer gram negatif bakterinin lipopolisakkaritini (LPS) nakletme işlevine sahiptir. LPS'nin taşınmasının önlenmesi, hücrenin geçirgenlik bariyerini bozar. Lpt D'ye bağlanan doğal bir peptid olan protegrin-I, LPS naklini inhibe eder. Yalnızca *Pseudomonas*'a etkilidir. Üzerinde çalışılan diğer bir bileşik olan POL 7080'in 2011'de sonuçlanan faz I çalışma-

larından iyi sonuçlar alınmıştır[30-32].

II.e. Glikosiltransferazları Hedef Alanlar

Glikoziltransferazlar, hücre duvarının sentezi için yaşamsal öneme sahip enzimlerdir. Bu nedenle antibakteriyeller için cazip hedeflerdir. Bakterilerdeki bu mekanizmanın iyi bilinmesi sayesinde inhibitörlerin geliştirilmesi olası olmuştur. Glikosiltransferazların inhibisyonu penisilinlerin antibakteriyel etkinliğinin tetiklenmesine neden olur. Glikoziltransferaz inhibitörlerinin ökaryot hücrelere karşı herhangi bir etkinliği bulunmamaktadır[33].

Moenomisin A: *Streptomyces ghanaensis*'den elde edilen ve glikosiltransferazları inhibe ederek Gram pozitif organizmalara karşı etkili olan bir ilaçtır. Hayvancılıkta büyümeyi hızlandırmak amaçlı olarak yemlerde yaygın olarak kullanılmasına *E. faecium*'un doğal dirençli olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen, hayvan ve insan çalışmalarında diğer bakterilere karşı ciddi bir direnç gözlemlenme-miştir[34]. Uzun lipid kuyruğu moenomisinin pek çok yan etkisinden sorumludur ve bu durum insanlarda kullanımını engellemektedir[35]. Bu potansiyel hedefin kullanılabilmesi için lipid II gibi yeni moleküller üzerinde çalışılmaktadır[36].

III. Kinolonlar

Delafloksasin: Gram pozitif organizmalara karşı etkilidir. Anyonik yapısı nedeniyle hücre içinde birikir ve asidik pH'da daha etkilidir[37]. *S. aureus*'a karşı potansiyel etkili bir ilaçtır[38]. Dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* izolatlarına karşıda etkilidir[39-41]. Hem i.v. yoldan hem de oral olarak kullanılabilir[27]. Faz II denemelerinden umut verici sonuçlar alınmıştır[42].

Nemonoksasin: Florokinolon değildir. Levofloksasin ile karşılaştırıldığında, MRSA ve vankomisine dirençli *Enterococcus* (VRE) gibi Gram pozitif koklara karşı daha etkili olduğu görülmüştür[43].

GSK'944: Geniş spektrumlu aktivite sergileyen bir bakteri topoizomeraz IIA inhibitörüdür. Diğer fluorokinolonlarla karşılaştırıldığında, topoizomeraz ve DNA kompleksine farklı bir bağlanma yeri vardır. Üç farklı faz I çalışması devam etmektedir. Biyolojik terörle mücadele etmek amacıyla şarbon, veba ve tularemiye karşı geliştirilmektedir[44].

Finafloksasin: Levofloksasin ve siprofloksasine kıyasla *E. coli, K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'ya karşı daha etkilidir. Asidik pH da daha düşük MIC değerlerine sahiptir. Bu özelliği sayesinde üriner sistem, mide mukozası ve pH'nın düşük olduğu cilt enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılabilir[45]. *A. baumannii*'nin siprofloksasine dirençli suşlarına karşı da etkilidir[46]. Faz II seviyesindeki çalışmaları devam etmektedir[47,48].

IV. RNA Sentez İnhibitörleri

Fidaksomisin: 2011 yılında onaylanmış olup, *C. difficile* gibi Gram pozitif bakterilerin RNA polimerazını inhibe eder. Dar bir etki spektrumuna sahiptir ve oral yoldan absorbe edilemez. Psödomembranöz koliti tedavi etmek için kullanılır[49].

V. Protein Sentez İnhibitörleri

V.a. Ketolidler

Peptit zincirinin uzamasını, peptidiltransferaz kısmında 50S ribozomal RNA'ya bağlanarak engellerler. Makrolidlere dirençli izolatlara karşı etkilidirler[50].

Solitromisin: Hem oral hem de i.v. yoldan kullanılabilen yeni bir fluoroketoliddir. Pnömokok,

Legionella, Moraxella ve *Haemophilus influenzae* gibi solunum yolları patojenlerine karşı etkili olmasının yanı sıra anti-inflamatuar etkisinin de olduğu kanıtlanmıştır[51-53]. Hamile koyunlar üzerine yapılan bir çalışmada, iyi intrauterin konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir. Bu nedenle fetal/amniotik enfeksiyonların tedavisinde değerli olabileceği düşünülmektedir. Faz III çalışmaları devam etmektedir[54].

V.b. Tetrasiklinler

30S altbirimine bağlanırlar ve tRNA'nın alıcı bölgeye bağlanmasını önlerler. Direnç genellikle efluks pompaları nedeniyle gelişir. Bunun yanısıra 30S alt birimine tetrasiklin bağlanmasının, yer değiştiren bir proteinin üretilmesi ile engellemesinden de direnç gelişebilmektedir.

Tigesiklin: Efluks pompaları için substrat olmaması nedeniyle tetrasikline dirençli bakterilere karşı etkilidir. Farklı yapısından dolayı tetrasiklinlere karşı gelişen diğer direnç mekanizması da tigesiklin karşı etkisizdir. Gram pozitiflerin yanı sıra MRSA, VRSA, *Enterobacteriacea*, *Acinetobacter, Rickettsiae, Chlamydia, Legionella* ve hızla çoğalan mikobakteriler gibi gram negatif bakterileri içeren geniş bir spektruma sahiptir. Ancak *P. aeruginosa*'ya etkisi yoktur[55-57].

Omadasiklin: Semisentetik bir aminometilsiklindir. Tigesiklin benzer bir etki spektrumuna sahiptir. MSSA, MRSA, VRE, *S. pneumoniae, K. pneumoniae, Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii* ve *Bacteroides fragilis*'e karşı aktivite gösterir. Genel olarak Gram pozitiflere daha etkilidir[58,59]. Hem efluks pompalarının substratı olmadığı hem de ribozomal koruma proteini tarafından inhibe edilmediği için tetrasiklinlere dirençli bakterilere karşı etkilidir. Hâlen faz III çalışmaları devam etmektedir[60].

Eravasiklin: Efluks pompaları ve ribozomal koruma proteinleri gibi mekanizmalar tarafından engellenmeyen yeni bir florosiklindir. Faz II çalışmalarda *Enterobacteriaceae*'lar dâhil dirençli Gram negatif organizmaların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir[61,62]. Eravasiklin hem i.v. yoldan hem de oral uygulanabilir. Toplum kökenli pnömoni tedavisinde umut vericidir. Ayrıca peritonit ve abdominal abselere sıklıkla neden olan patojenlere karşı kusursuz etkinlik gösterir[62].

V.c. Aminoglikozitler

Aminoglikozitler, protein sentezinin inhibisyonu yoluyla etki eden bakterisidal antibiyotiklerdir. Aminoglikozidlere karşı direnç, onları etkisiz hâle getiren enzimler veya bağladıkları 30S ribozomunun değişimi (metil transferaz enzimindeki değişiklik) ile gelişir[63].

Plazomisin (ACHN-490): Deaktivasyon enzimleri üreten bakterilere karşı etkili olan sisomisinin sentetik bir türevidir. İn vitro denemelerde, diğer aminoglikozitlere dirençli *Enterobacteriaceae* ve MRSA gibi Gram pozitif organizmalara karşı etkinliği gösterilmiştir[64,65]. Diğer aminoglikozidlerle karşılaştırıldığında, böbrek fonksiyonunu ve odyometri testlerini etkilemediği gözlenmiştir[66]. 2014'te faz III denemelere başlanmıştır.

V.d. Oksazolidinonlar

Linezolid: 1980'li yıllarda geliştirilmiştir. 50S ribozomun 23S altbirimine bağlanarak etki eder ve bu yolla tRNA ve mRNA oluşmasını engeller. MRSA'nın da dâhil olduğu birçok Gram pozitif organizmaya karşı etkilidir. Direnç genellikle gram negatiflerde görülür ve efluks pompaları vasıtasıyla gelişir[9].

Tedizolid: i.v. veya oral olarak kullanılabilen ve faz III çalışmaları tamamlanmış bir ilaçtır[67].

Radezolid: Daha iyi doku penetrasyonu sağlayan kimyasal yapısı sayesinde hücre içi patojenlere etkinliği iyidir[68]. Radezolid ve tedizolid linezolide dirençli bakterilere karşı etkindirler. 23S ribozomal alt birimi üzerinde ek bir bağlanma yeri bulunduğundan daha güçlüdürler[69]. Linezolid'den farklı olarak miyelosüpresyona neden olmazlar[9].

V.e. Lipopeptitler

Daptomisin: Yirmi beş yıldan daha uzun süre önce keşfedilen lipopeptitler sınıfına ait bir ilaçtır. Uzun lipit kuyruğu ile bakteri hücre zarına tutunur. Bu sayede hücre duvarının sentezinde yer alan proteinlerin yerini değiştirerek gözenek oluşumuna neden olur. Böylece potasyum kaybı ve sonuçta depolarizasyon ile hücrenin parçalanması gerçekleşir[70,71]. Daptomisin akciğerlerde bulunan sürfaktanlar nedeniyle *S. pneumoniae*'ye etkisi yetersizdir[72]. Ancak yapılan çalışmalarda *S. pneumoniae* kaynaklı septik ölümün önlenmesinde son derece etkili olduğu gösterilmiştir[73].

Surotomisin: Hâlen *C. difficile*'ye karşı faz III denemeleri devam eden yeni bir lipopeptitdir. Oral yoldan alınır ve minimal emilim gösterir[74].

VI. Antibakteriyellerin Etkinliğinde Bazı Yeni Hedefler

VI.a. tRNA Sentezi

Aminoaçil tRNA sentetaz, ATP varlığında, spesifik bir aminoasit ile tRNA'yı yükleyen enzimdir. Aminoasit tRNA'nın 3 ´ ucuna bağlanır. Daha sonra bu yüklü aminoaçil tRNA, protein sentezi için ribozoma bağlanır[9].

GSK-052: Yapısındaki bor atomu vasıtasıyla tRNA'nın 3 ´ ucuna yapışarak protein sentezini inhibe eder. Erken yapılan çalışmalarda, Gram pozitif bakterilere karşı etkinliği görülmesine ve faz II denemelerine girilmesine rağmen daha fazla ilerleme olmamıştır[75,76].

VI.b. Peptidil Deformilaz İnhibitörleri

Protein sentezinde yer alan ilk aminoasit, ökaryotlarda metiyonin ve prokaryotlarda ise formilmetiyonindir. Peptidil deformilaz, prokaryotlarda peptidin uzaması sırasında formil grubunu metiyoninden çıkaran bir enzimdir[9].

GSK-322: Peptidil deformilaz enzimini inhibe eden, faz I ve faz II denemeleri tamamlanmış yeni bir peptid ajandır. *S. pneumoniae, H. influenzae, S. pyogenes* ve *S. aureus* gibi solunum yolu patojenlerine karşı etkilidir[77,78].

Aktinonin: *Streptomyces* türlerinden elde edilen ve analogları üzerinde çalışılan bir etken maddedir[79].

VI.c. Yağ Asidi Sentezi İnhibitörleri

Yağ asidi sentetaz (FAS), substratları asetil-koA ve NADPH olan bir enzim kompleksidir. Bu kompleks hem ökaryotlarda (FAS I) hem de prokaryotlarda (FAS II) yer alan yedi enzim içerir. Ancak bakteriyel FAS II, insan hücresindeki FAS I'den farklıdır. Bu enzimlerden birisi de enoyl-reductase'dır (FabI)[9].

AFN-1252: Deneysel bir ilaç olup, stafilokoklarda enoil-redüktazı, dolayısıyla yağ asidi sentezini inhibe eder. Oral preparatlarının faz I ve faz II çalışmaları tamamlanmıştır. i.v. preparatların ise faz I çalışmalarının başlaması beklenmektedir[80]. Ayrıca MRSA ile meydana gelen akut bakteriyel deri enfeksiyonlarının (ABSSSI) tedavisinde etkili olduğunu ve iyi tolere edilebildiğini gösteren çalışmalar vardır[81].

İzoniazid: Mikobakterilerin yanı sıra *S. aureus*,

H. influenzae, Moraxella catarrhalis ve *Escherichia coli*'nin yağ asidi sentez basamağını katalize etmek için kullanılan tek enzim Fab I'dir. İzoniazid'de Fab I'yi inhibe etmektedir[82].

VII. β-laktamaz İnhibitörleri

Avibaktam (NXL104): Güçlü bir β-laktamaz inhibitörüdür. Tüm A ve C sınıfı β-laktamazlara karşı daha geniş bir etkiye sahiptir. GSBL ve KPC'ye de etkilidir. İmipenem, sefepim, seftazidim ve seftarolin ile kombinasyonları üzerinde çalışılmaktadır[83,84].

Relebaktam (MK-7655): İmipenem/cilastatin ile kombinasyonları araştırılan yeni bir β-laktamaz inhibitörüdür. Amp C, GSBL ve KPC'ye karşı etkinliği gösterilmiştir[85]. Faz II denemeleri devam etmektedir[86,87].

RPX7009 (RPX): Meropenem ile birlikte kombinasyonu test edilen bir serin β-laktamaz inhibitörüdür. Karbapenem-dirençli *Enterobacteriaceae*'nın neden olduğu ciddi infeksiyonlarda denenmiştir[88]. İki farklı faz III çalışma devam etmektedir[89,90].

VIII. Gram Negatiflere Karşı Etkili Sideroforlar

Bakteriler demir iyonlarına gereksinim duyarlar ve gereksinim duydukları demiri, siderofor olarak bilinen, demirle kompleks oluşturabilen proteinler salgılayarak alabilirler. Oluşan demir-siderofor kompleksi, özel bakteriyel alım sistemleri tarafından tanınarak, bakterinin dış memranındaki reseptörlere bağlanır. Daha sonra bu kompleks hücre içine girerek periplazmik aralığa ve sitoplazmaya ulaşır. Bakteri hücresine erişmek için, "Truva Atı" yaklaşımı kullanılarak, bakterilerin demir iyonlarına olan gereksinimlerinden yararlanılır. Bu sayede sideroforların β-laktamlarla oluşturdukları kompleksler hücrenin içine nüfuz etmesi sağlanmış olur. B-laktam antibiyotikleri, siderofor konjugatları için olası taşıyıcılar olarak en çok çalışılan sınıftır. Ancak bu yerleşim, porinler ve efluks mekanizmaları nedeniyle bakteri içine girişleri azalan ya da tamamen durdurulan fluorokinolonlar ve diğer antibiyotik sınıflarına da uygulanabilir[91].

MC1: Sideroforla konjuge edilen yeni bir monokarbam antibiyotiktir. MDR *P. aeruginosa*'ya ve *Enterobacteriaceae*'nin ESBL üreten üyelerine karşı etkilidir[92].

BAL30072: Demir şelatlayıcı dihidroksipiridin ile konjuge edilmiş bir monosülfaktamdır. MDR *P. aeruginosa, Acinetobacter* spp. ve birçok karbapeneme dirençli suşlara etkilidir[93,94].

S-649266 (Cefiderocol): Yeni bir siderofor sefalosporin antibiyotiğidir. *E. coli, K. pneumoniae, Serratia marcescens, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes*'e karşı etkili olabileceği düşünülmektedir[95,96].

IX. Doğal Antibiyotikler

Teiksobaktin: Antibiyotik üreten toprak mikroorganizmalarından (*Eleftheria terrae*) elde edilen ve *S. aureus* (MRSA türleri dahil), *S. pneumoniae, C. difficile, B. anthracis, Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkili doğal bir antibiyotiktir. *S. aureus*'taki peptidoglikan biyosentezini, lipit II (peptidoglikanın öncüsü)'ye ve lipid III (teikoik asitin bir öncüsü)'e bağlanarak inhibe eder. Direnç gelişimi olasılığının düşük olduğu belirtilmektedir. Ancak *E. coli* ve *Klebsiella* gibi Gram negatiflere etkisizdir[97,98].

X. Antimikobakteriyeller

Bedaquiline (TMC207): Çok ilaca dirençli tüberküloz (TB) tedavisi için 2012 yılında onaylanmıştır. Mikobakteriyel ATP sentetazı inhibe

eder. Hem aktif hem de uyku hâlindeki bakterilere etkilidir. Hücre içi bakterilere etkisi, hücre dışı olanlardan daha fazladır[99,100].

Nitroimidazoller (delemanid, pretomanid): TB tedavisinde gelecek vaat eden iki antimikobakteriyel olan delemanid ve pretomanidin, fare deneylerinde rifampisin ve pirazinamid ile kombinasyonlarının, tedaviyi en az 2 ay kısalttığı gösterilmiştir[101,102]. Delamanid (OPC-67683): Mikolik asit sentezini engeller[103]. Avrupa'da 2014 yılında onaylanmıştır ve yakında klinik kullanıma girmesi beklenmektedir. Antiretroviral tedavi uygulanan denekler de dâhil olmak üzere, çoklu ilaç direncine sahip TB'li yetişkinlerde, delamanidle ilgili geniş kapsamlı bir faz III çalışması devam etmektedir[104].

Oksazolidinonlar (Linezolid, sutezolid, AZD5847): Protein sentez inhibitörleridir[105]. Nöropati ve miyelosupresyon gibi toksisiteleri Linezolidin uzun süreli kullanılması ile ilişkilidir. Çok ilaca dirençli ve yaygın ilaç dirençli TB'lu hastalarda linezolidle ilgili yeni klinik çalışmalar planlanmaktadır[106,107].

Sutezolid: Preklinik modellerde ve faz I bakterisidal etkinlik çalışmalarında daha üstün olduğu gösterilmiştir[108]. Linezolid'den farklı olarak, başarılı TB tedavisinde önemli bir faktör olan sterilize edici aktiviteye sahip görünmektedir[109].

KAYNAKLAR

1. Lewis K. New approaches to antimicrobial discovery. Biochemi Pharmacol. 2017;134:87-98. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.11.002
2. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(1):1-12. https://doi.org/10.1086/595011
3. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 2010;65(2): 233-8. https://doi.org/10.1093/jac/dkp428
4. Bush K, Courvalin P, Dantas G, et al. Tackling antibiotic resistance. Nat Rev Microbiol. 2011;9(12): 894-6. https://doi.org/10.1038/nrmicro2693
5. Lewis K. Persister cells. Annu Rev Microbiol. 2010;64:357-72. https://doi.org/10.1146/annurev.micro.112408.134306
6. Kern WV. New antibacterial agents on the market and in the pipeline. Internist (Berl). 2015;56(11):1255-63. https://doi.org/10.1007/s00108-015-3705-0
7. Üresin Y, Terlemez B. Faz 0, I, II, III, IV İlaç Araştırmaları ve Biyobelirteçler, 2014. http://istanbultip.istanbul.edu.tr/wp-content/uploads/2015/02/2.Faz0IIIIII-ilac%CC%A7-aras%CC%A7t%C4 %B1rmalar%C4%B1-ve-biyobelirtec%CC%A7ler.pdf (Erişim tarihi:10.Eylül.2016)
8. Higgins DL, Chang R, Debabov DV, et al. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(3):1127-34. https://doi.org/10.1128/AAC.49.3.1127-1134.2005
9. Shah NJ. Reversing resistance: The next generation antibacterials. Indian J Pharmacol. 2015;47(3):248-55. https://doi.org/10.4103/0253-7613.157109
10. Nannini EC, Corey GR, Stryjewski ME. Telavancin for the treatment of hospital-acquired pneumonia: Findings from the ATTAIN studies. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(8):847-54. https://doi.org/10.1586/eri.12.81
11. Zhanel GG, Calic D, Schweizer F, et al. New lipoglycopeptides: A comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. Drugs. 2010;70(7):859-86. https://doi.org/10.2165/11534440-000000000-00000
12. Heine HS, Bassett J, Miller L, et al. Efficacy of oritavancin in a murine model of *Bacillus anthracis* spore inhalation anthrax. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(9):3350-7. https://doi.org/10.1128/AAC.00360-08
13. Chilton CH, Freeman J, Crowther GS, Todhunter SL, Wilcox MH. Effectiveness of a short (4 day) course of oritavancin in the treatment of simulated *Clostridium difficile* infection using a human gut model. J Antimicrob Chemother. 2012;67(10):2434-7. https://doi.org/10.1093/jac/dks243
14. FDA Issues Complete Response Letter for Oritavancin. Fierce Biotech. http://www.fiercebiotech.com/press-releases/fda-issues-complete-response-letter-oritavancin. (Erişim tarihi: 21.Ekim.2013).
15. The Medicines Company: FDA Accepts Filing of The Medicines Company's New Drug Application for Intravenous Antibiotic Oritavancin with Priority Review. http://www.ir.themedicinescompany.com/phoenix.zhtml?c=122204 and p=irol newsArticle and ID=1901078 and highlight. (Erişim tarihi: 12.

Mayıs.2014)
16. Jones RN, Sader HS, Flamm RK. Update of dalbavancin spectrum and potency in the USA: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75(3):304-7. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.024
17. Durata Therapeutics Announces FDA's Acceptance for Priority Review of NDA for Dalvance (dalbavancin hydrochloride) http://www.newdrugapprovals.wordpress.com/2013/11/27/duratatherapeuticsannounces-fdas-acceptance-for-priority-review-of-nda-for-dalvance-dalbavancinhydrochloride. (Erişim tarihi: 08.Aralık.2013).
18. William A, Petri J. Penicillins, cephalosporins, and other β-lactam antibiotics. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011:1477-503.
19. Drug Approval Package: Doribax (Doripenem) NDA #022106. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022106s000_LBL.pdf. (Erişim tarihi:13.Ocak.2014)
20. Hayashi N, Kawashima M. Multicenter randomized controlled trial on combination therapy with 0.1% adapalene gel and oral antibiotics for acne vulgaris: Comparison of the efficacy of adapalene gel alone and in combination with oral faropenem. J Dermatol. 2012;39(6):511-5. https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01450.x
21. Ishikawa T, Matsunaga N, Tawada H, et al. TAK-599, a novel N-phosphono type prodrug of anti-MRSA cephalosporin T-91825: Synthesis, physicochemical and pharmacological properties. Bioorg Med Chem. 2003;11(11):2427-37. https://doi.org/10.1016/S0968-0896(03)00126-3
22. Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F, et al. Ceftaroline: A novel broad-spectrum cephalosporin with activity against meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Drugs. 2009;69(7):809-31. https://doi.org/10.2165/00003495-200969070-00003
23. Henry X, Verlaine O, Amoroso A, Coyette J, Frère JM, Joris B. Activity of ceftaroline against *Enterococcus faecium* PBP5. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(12):6358-60. https://doi.org/10.1128/AAC.00923-13
24. Karlowsky JA, Adam HJ, Baxter MR, et al. In vitro activity of ceftaroline-avibactam against gram negative and gram positive pathogens isolated from patients in Canadian hospitals from 2010 to 2012: Results from the CANWARD surveillance study. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(11):5600-11. https://doi.org/10.1128/AAC.01485-13
25. Jain R, Chan JD, Rogers L, Dellit TH, Lynch JB, Pottinger PS. High incidence of discontinuations due to adverse events in patients treated with ceftaroline. Pharmacotherapy. 2014;34(7):758-63. https://doi.org/10.1002/phar.1435
26. Nicholson SC, Welte T, File TM Jr, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. Int J Antimicrob Agents. 2012;39(3):240-6. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.11.005
27. Bassetti M, Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram negative bacterial infections. Curr Opin Crit Care. 2015;21(5):402-11. https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000235
28. Moyá B, Zamorano L, Juan C, et al. Affinity of the new cephalosporin CXA-101 to penicillin-binding proteins of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(9):3933-7. https://doi.org/10.1128/AAC.00296-10
29. Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa,* and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(5):2390-94. https://doi.org/10.1128/AAC.01737-1
30. Scorciapino MA, Rinaldi AC. Antimicrobial peptidomimetics: Reinterpreting nature to deliver innovative therapeutics. Front Immunol. 2012;3:171. https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00171
31. Srinivas N, Jetter P, Ueberbacher BJ, et al. Peptidomimetic antibiotics target outer-membrane biogenesis in *Pseudomonas aeruginosa*. Science. 2010;327(5968):1010-3. https://doi.org/10.1126/science.1182749
32. Polyphor-Antibiotic POL7080 http://www.polyphor.com/products/pol7080. (Erişim tarihi: 10. Aralık.2013)
33. Derouaux A, Sauvage E, Terrak M. Peptidoglycan glycosyltransferase substrate mimics as templates for the design of new antibacterial drugs. Front Immunol. 2013;4:78. https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00078
34. Ostasha B, Walkera S. Moenomycin family antibiotics: chemical synthesis, biosynthesis, biological activity. Nat Prod Rep. 2010;27(11):1594-617. https://doi.org/10.1039/c001461n
35. von Wasielewski E, Muschaweck R, Schütze E. Meonomycin, a new antibiotic 3. Biological properties. Antimicrob Agents Chemother (Bethesda). 1965;5:743-8.
36. Welzel P. Syntheses around the transglycosylation step in peptidoglycan biosynthesis. Chem Rev. 2005;105(12):4610-60. https://doi.org/10.1021/cr040634e
37. Lemaire S, Tulkens PM, van Bambeke F. Contrasting effects of acidic pH on the extracellular and intracellular activities of the anti-gram positive fluoroquinolones moxifloxacin and delafloxacin against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents

Chemother. 2011;55(2):649-58.
https://doi.org/10.1128/AAC.01201-10
38. Anstead GM, Cadena J, Javeri H. Treatment of infections due to resistant *Staphylococcus aureus*. Methods Mol Biol. 2014;1085:259-309.
https://doi.org/10.1007/978-1-62703-664-1_16
39. Remy JM, Tow-Keogh CA, McConnell TS, Dalton JM, Devito JA. Activity of delafloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resistance selection and characterization. J Antimicrob Ther. 2012;67(12):2814-20.
https://doi.org/10.1093/jac/dks307
40. Nilius AM, Shen LL, Hensey-Rudloff D, et al. In vitro antibacterial potency and spectrum of ABT-492, a new fluoroquinolone. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(10):3260-9.
https://doi.org/10.1128/AAC.47.10.3260-3269.2003
41. Almer LS, Hoffrage JB, Keller EL, Flamm RK, Shortridge VD. In vitro and bactericidal activities of ABT-492, a novel fluoroquinolone, against gram positive and gram negative organisms. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(7):2771-7.
https://doi.org/10.1128/AAC.48.7.2771-2777.2004
42. A Study to Assess Objective Endpoint Measurements of Response in Bacterial Skin Infections-Study Results-Clinical Trials.gov. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01283581?term=delafloxacin and rank=3 and sect=X6015#outcome1. (Erişim tarihi: 12.Aralık.2013).
43. Li CR, Li Y, Li GQ, et al. In vivo antibacterial activity of nemonoxacin, a novel non-fluorinated quinolone. J Antimicrob Chemother. 2010;65(11):2411-5.
https://doi.org/10.1093/jac/dkq341
44. HHS (U.S. Department of Health and Human Services) Forms Strategic Alliance to Develop New Antibiotics. http://www.phe.gov/Preparedness/news/Pages/strategic-alliance-130522.aspx. (Erişim tarihi: 12.Aralık.2013).
45. Stubbings W, Leow P, Yong GC, et al. In vitro spectrum of activity of finafloxacin, a novel, pH-activated fluoroquinolone, under standard and acidic conditions. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(9): 4394-7.
https://doi.org/10.1128/AAC.00833-10
46. Higgins PG, Stubbings W, Wisplinghoff H, Seifert H. Activity of the investigational fluoroquinolone finafloxacin against ciprofloxacin-sensitive and -resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(4):1613-5.
https://doi.org/10.1128/AAC.01637-09
47. ClinicalTrials.gov. Finafloxacin 300 mg twice a day (b.i.d.) versus ciprofloxacin 250 mg twice a day (b.i.d) in patients with lower uncomplicated UTI (uUTI) (FLUT). Identifier NCT00722735.
48. ClinicalTrials.gov. A multi-dose, double-blind, double-dummy, active-control, randomized clinical (phase II) study of two dosing regimens of finafloxacin for the treatment of cUTI and/or acute pyelonephritis requiring hospitalisation. Identifier NCT01928433.
49. Cruz MP. Fidaxomicin (Dificid), a novel oral macrocyclic antibacterial agent for the treatment of *Clostridium* difficile-Associated diarrhea in adults. P T. 2012;37(5):278-81.
50. McDougall C, Chambers HF. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011:1521-48.
51. Farrell DJ, Sader HS, Castanheira M, Biedenbach DJ, Rhomberg PR, Jones RN. Antimicrobial characterisation of CEM-101 activity against respiratory tract pathogens, including multidrug-resistant pneumococcal serogroup 19A isolates. Int J Antimicrob Agents. 2010;35(6):537-43.
https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.01.026
52. Oldach D, Clark K, Schranz J, et al. Randomized, double-blind, multicenter phase 2 study comparing the efficacy and safety of oral solithromycin (CEM-101) to those of oral levofloxacin in the treatment of patients with community-acquired bacterial pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(6):2526-34.
https://doi.org/10.1128/AAC.00197-13
53. Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, et al. A novel macrolide solithromycin exerts superior anti-inflammatory effect via NF-kB inhibition. J Pharmacol Exp Ther. 2013;345(1):76-84.
https://doi.org/10.1124/jpet.112.200733
54. Keelan JA, Kemp MW, Payne MS, et al. Maternal administration of solithromycin, a new, potent, broad-spectrum fluoroketolide antibiotic, achieves fetal and intra-amniotic antimicrobial protection in a pregnant sheep model. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(1):447-54.
https://doi.org/10.1128/AAC.01743-13
55. Rose W, Rybak M. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. Pharmacotherapy. 2006;26(8): 1099-110.
https://doi.org/10.1592/phco.26.8.1099
56. Nguyen, F. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. Biol Chem. 2014;395(5):559-75.
https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0292
57. Scheinfeld N. Tigecycline: a review of a new glycylcycline antibiotic. J Dermatolog Treat. 2005; 16(4):207-12.
https://doi.org/10.1080/09546630510011810
58. Macone AB, Caruso BK, Leahy RG, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(2):1127-35.
https://doi.org/10.1128/AAC.01242-13
59. Robert D, Arbeit DR, Roberts JA, et al. Safety and efficacy of PTK 0796: results of the phase 2 study in complicated skin and skin structure infections following IV and oral step down therapy. Presented at:

48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, USA, 2014.
60. Draper MP, Weir S, Macone A, et al. Mechanism of action of the novel aminomethylcycline antibiotic omadacycline. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(3):1279-83. https://doi.org/10.1128/AAC.01066-13
61. Clark RB, Hunt DK, He M, et al. Fluorocyclines. 2. Optimization of the C-9 side-chain for antibacterial activity and oral efficacy. J Med Chem. 2012;55(2):606-22. https://doi.org/10.1021/jm201467r
62. Solomkin JS, Ramesh MK, Cesnauskas G, et al. Phase 2, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of two dose regimens of eravacycline versus ertapenem for adult community-acquired complicated intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(4):1847-54. https://doi.org/10.1128/AAC.01614-13
63. Zarubica T, Baker MR, Wright HT, Rife JP. The aminoglycoside resistance methyltransferases from the ArmA/Rmt family operate late in the 30S ribosomal biogenesis pathway. RNA. 2011;17(2):346-55. https://doi.org/10.1261/rna.2314311
64. Galani I, Souli M, Daikos GL, et al. Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of Klebsiella pneumoniae, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* spp. from Athens, Greece. J Chemother. 2012;24(4):191-4. https://doi.org/10.1179/1973947812Y.0000000015
65. Walkty A, Adam H, Baxter M, et al. In vitro activity of plazomicin against 5,015 gram negative and gram positive clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(5):2554-63. https://doi.org/10.1128/AAC.02744-13
66. Cass RT, Brooks CD, Havrilla NA, et al. Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of ACHN-490 injection administered intravenously in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(12):5874-80. https://doi.org/10.1128/AAC.00624-11
67. Cubist Announces Submission of New Drug Application for Investigational Antibiotic Tedizolid for Treatment of Serious Skin Infections. http://www.cubist.com/news/111cubist_announces_submission_of_new_drug_application_for_investigational_antibiotic_tedizolid_for_treatment_of_serious_skin_infectios.(Erişim tarihi: 14.Aralık.2013).
68. Lemaire S, Tulkens PM, van Bambeke F. Cellular pharmacokinetics of the novel biaryloxazolidinone radezolid in phagocytic cells: Studies with macrophages and polymorphonuclear neutrophils. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(6):2540-8. https://doi.org/10.1128/AAC.01723-09
69. Shaw KJ, Poppe S, Schaadt R, et al. In vitro activity of TR-700, the antibacterial moiety of the prodrug TR-701, against linezolid-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(12):4442-7. https://doi.org/10.1128/AAC.00859-08
70. Pogliano J, Pogliano N, Silverman JA. Daptomycin-mediated reorganization of membrane architecture causes mislocalization of essential cell division proteins. J Bacteriol. 2012;194(17):4494-504. https://doi.org/10.1128/JB.00011-12
71. Mascio CT, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(12):4255-60. https://doi.org/10.1128/AAC.00824-07
72. Baltz RH. Daptomycin: mechanisms of action and resistance, and biosynthetic engineering. Curr Opin Chem Biol. 2009;13(2):144-15. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.02.031
73. Henken S, Bohling J, Martens-Lobenhoffer J, et al. Efficacy profiles of daptomycin for treatment of invasive and noninvasive pulmonary infections with *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(2):707-717. https://doi.org/10.1128/AAC.00943-09
74. Lee CH, Patino H, Stevens C, et al. Surotomycin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: Phase 2, randomized, controlled, double-blind, non-inferiority, multicentre trial. J Antimicrob Chemother. 2016;71(10):2964-71. https://doi.org/10.1093/jac/dkw246
75. Rock FL, Mao W, Yaremchuk A, et al. An antifungal agent inhibits an aminoacyl-tRNA synthetase by trapping tRNA in the editing site. Science. 2007;316(5832):1759-61. https://doi.org/10.1126/science.1142189
76. GSK Exercises Option on Anacor's Novel Antibiotic for the Treatment of Gram Negative Infections. http://www.us.gsk.com/html/medianews/pressreleases/2010/2010_pressrelease_10081.htm. (Erişim tarihi:28. Aralık.2013).
77. ClinicalTrials.gov. A Study to Investigate the Recovery, Excretion, and Pharmacokinetics of 14C-GSK1322322 After an Intravenous and an Oral Dose. Identifier NCT01663389
78. O'Dwyer K, Hackel M, Hightower S, et al. Comparative analysis of the antibacterial activity of a novel peptide deformylase inhibitor, GSK1322322. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(5):2333-42. https://doi.org/10.1128/AAC.02566-12
79. Chen DZ, Patel DV, Hackbarth CJ, et al. Actinonin, a naturally occurring antibacterial agent, is a potent deformylase inhibitor. Biochemistry 2000;39(6):1256-62. https://doi.org/10.1021/bi992245y
80. Karlowsky JA, Laing NM, Baudry T, et al. In vitro activity of API-1252, a novel FabI inhibitor, against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(4):1580-1.

https://doi.org/10.1128/AAC.01254-06
81. Hafkin B, Kaplan N, Murphy B. Efficacy and safety of AFN-1252, the first *Staphylococcus*-specific antibacterial agent, in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections, including those in patients with significant comorbidities. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(3):1695-01. https://doi.org/10.1128/AAC.01741-15
82. Rafi S, Novichenok P, Kolappan S, et al. Structure of acyl carrier protein bound to FabI, the FASII enoyl reductase from *Escherichia coli*. J Biol Chem. 2006;281(51):39285-93. https://doi.org/10.1074/jbc.M608758200
83. Aktas Z, Kayacan C, Oncul O. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with ß-lactams against gram negative bacteria, including OXA-48 β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Int J Antimicrob Agents. 2012;39(1):86-9. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.012
84. Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, et al. Avibactam is a covalent, reversible, non-β-lactam β-lactamase inhibitor. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(29): 11663-8. https://doi.org/10.1073/pnas.1205073109
85. Hirsch EB, Ledesma KR, Chang KT, et al. In vitro activity of MK-7655, a novel β-lactamase inhibitor, in combination with imipenem against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(7):3753-7. https://doi.org/10.1128/AAC.05927-11
86. ClinicalTrials.gov. Study of the safety, tolerability, and efficacy of MK-7655 imipenem/cilastatin versus imipenem/cilastatin alone for the treatment of complicated urinary tract infection (cUTI) (MK-7655-003). Identifier NCT01275170.
87. ClinicalTrials.gov. Study of the safety, tolerability, and efficacy of MK-7655 imipenem/cilastatin versus imipenem/cilastatin alone to treat complicated intra-abdominal infection [cIAI] (MK-7655-004). Identifier NCT01506271.
88. Castanheira M, Becker HK, Rhomberg PR, Jones RN. Effect of the β-Lactamase inhibitor RPX7009 combined with meropenem tested against a large collection of KPC-producing *Enterobacteriaceae*. Presented at: 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 5–9 September 2014, Washington, United States, 2014.
89. ClinicalTrials.gov. A phase 3, multi-center, randomized, open-label study of carbavance (Meropenem/RPX7009) versus best available therapy in subjects with selected serious infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Identifier NCT02168946.
90. ClinicaTrials.gov. A phase 3, multi-center, randomized, open-label study of carbavance (Meropenem/RPX7009) versus best available therapy in subjects with selected serious infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. Identifier NCT02168946.
91. Tillotson GS. Trojan horse antibiotics-A novel way to circumvent Gram-negative bacterial resistance? Infect Dis (Auckl). 2016;9:45-52. https://doi.org/10.4137/IDRT.S31567
92. McPherson CJ, Aschenbrenner LM, Lacey BM, et al. Clinically relevant gram negative resistance mechanisms have no effect on the efficacy of MC-1, a novel siderophore-conjugated monocarbam. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(12):6334-42. https://doi.org/10.1128/AAC.01345-12
93. Page MG, Dantier C, Desarbre E. In vitro properties of BAL30072, a novel siderophore sulfactam with activity against multiresistant gram negative bacilli. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(6):2291-302. https://doi.org/10.1128/AAC.01525-09
94. Russo TA, Page MG, Beanan JM, et al. In vivo and in vitro activity of the siderophore monosulfactam BAL30072 against *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 2011;66(4):867-73. https://doi.org/10.1093/jac/dkr013
95. Kohira N, West J, Ito A, et al. In vitro antimicrobial activity of a siderophore cephalosporin, S-649266, against *Enterobacteriaceae* clinical isolates, including carbapenem-resistant strains. J Antimicrob Chemother. 2015;60(2):729-34. https://doi.org/10.1128/AAC.01695-15
96. Ito A, Kohira N, Bouchillon SK, et al. In vitro antimicrobial activity of S-649266, a catechol-substituted siderophore cephalosporin, when tested against non-fermenting Gram negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2016;71(3):670-77. https://doi.org/10.1093/jac/dkv402
97. Piddock LJ. Teixobactin, the first of a new class of antibiotics discovered by iChip technology. J Antimicrob Chemother. 2015;70(10):2679-80. https://doi.org/10.1093/jac/dkv175
98. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. Nature. 2015;517(7535):455-9. https://doi.org/10.1038/nature14098
99. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. Science. 2005;307(5707):223-7. https://doi.org/10.1126/science.1106753
100. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. N Engl J Med. 2014; 371(8):723-32. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865
101. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. PLoS Med. 2006;3(11):e466. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030466
102. Tasneen R, Tyagi S, Williams K, Grosset J,

Nuermberger E. Enhanced bactericidal activity of rifampin and/or pyrazinamide when combined with PA-824 in a murine model of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3664-8. https://doi.org/10.1128/AAC.00686-08
103. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2012;366(23):2151-60. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112433
104. Podany AT, Swindells S. Current strategies to treat tuberculosis. F1000Res. 2016;5:Rev-2579. https://doi.org/10.12688/f1000research.7403.1
105. Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(5):1189-91.
106. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2009;34(2):387-93. https://doi.org/10.1183/09031936.00009509
107. Schecter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 2010;50(1):49-55. https://doi.org/10.1086/648675
108. Williams KN, Stover CK, Zhu T, et al. Promising antituberculosis activity of the oxazolidinone PNU-100480 relative to that of linezolid in a murine model. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(4):1314-9. https://doi.org/10.1128/AAC.01182-08
109. Williams KN, Brickner SJ, Stover CK, et al. Addition of PNU-100480 to first-line drugs shortens the time needed to cure murine tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(4):371-6. https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0611OC

Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018;48(2):100-111
doi:10.5222/TMCD.2018.100

Araştırma

Petrol ve Petrol Türevlerinin Gideriminde Marmara Denizi ve Karadeniz'den İzole Edilen Bakterilerin Biyolojik İyileştirme Potansiyelinin Değerlendirilmesi

Yosun MATER, Selçuk TAŞDAN
Gebze Teknik Üniversitesi, Temel Bilimler Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Gebze, Kocaeli

ÖZ

Amaç: *Kirletici özelliklerinden dolayı canlılığı önemli ölçüde etkileyen, ham petrol ve türevlerinin doğal kaynaklardan uzaklaştırılması çok önemlidir. Bakteriler vasıtasıyla kirleticilerin ortamlardan uzaklaştırılması ve/veya daha az toksik/toksik olmayan formlara dönüştürülmesi yani "biyoremediasyon" çalışmaları önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada, Marmara denizi ve Karadeniz'den izole edilmiş 698 deniz bakterisi izolatının petrol ve petrol türevlerini parçalama yeteneklerinin taranması ve bu yeteneğe sahip bakterilerin belirlenmesi amaçlanmıştır.*

Gereç ve Yöntem: *Bu bağlamda ilk olarak, petrol parçaladığı belirlenen ve seçilen 7 izolat, daha büyük ölçeklerde ve farklı konsantrasyonlarda ham petrolle 30 gün boyunca inkübe edilmiş, petrol tabakası kalınlığı milimetrik olarak her gün ölçülmüş ve görülen fiziksel, morfolojik değişiklikler not edilmiştir. Deneme sonuçlarına göre en yüksek petrol konsantrasyonlarında bile parçalanmanın ve biyolojik canlılığın olduğu tespit edilmiştir. Deneme sıvıları gaz kromotografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) analizine alınmıştır. Çalışmanın son aşamasında 7 izolat ön tanımlanma için VITEK 2 Kompakt Otomatik Tanımlama Sistemi'yle test edilmiştir*

Bulgular: *Deney sonuçları, tüm türlerin en yüksek petrol konsantrasyonlarında bile yaşayabildiğini ve petrolü parçaladığını göstermiştir. Petrol tabakası kalınlığındaki en fazla incelme sırasıyla 333 A87 ve 331 izolatları ile gerçekleşmiştir. Çalışılan deneme ortamlarının tamamında, parçalanma ürünlerinden Kuinolin (C9H7N) varlığı belirlenmiştir. VITEK sistemi ile 5 izolatın Serratia plymuthica, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae, Staphylococcus lentus, Staphylococcus sciuri olarak ön tanımlaması yapılmıştır. Böylece denizlerimizde oluşabilecek petrol kirliliğinin biyoremediasyonunda kullanılabilecek aday bakteriler belirlenmiştir.*

Sonuç: *Bu çalışma Marmara ve Karadeniz'de mevcut bakterilerin biyoiyileştirmede kullanabilirliğini göstermesi açısından özgün ve öncü çalışmalardan birini oluşturmaktadır.*

Anahtar kelimeler: *Biyoremediasyon, deniz mikrobiyolojisi, ham petrol, petrol kirliliği*

ABSTRACT

The Evaluation of Biological Remediation Potential of Bacteria Isolated from Marmara and Black Sea for Degradation of Crude Oil and Oil Derivatives

Objective: *Decontamination of petroleum and its derivatives from natural sources is a very critical task due to highly polluting properties of the petroleum. Removal or conversion to different less toxic or non-toxic forms of oil hydrocarbons via bacteria, known as "bioremediation" has become an important research area. In this study, the aim was to determine the bacteria which have the abilty of degradation of oil and oil derivatives by scanning strains of 698 marine bacteria isolated from Marmara and Black Sea.*

Material and Method: *Within this context, firstly, 7 selected isolates known to degrade oil were incubated for 30 days at different concentrations and larger scale in crude oil and thickness of the oil layer in millimetres and morphological changes observed were recorded on a daily basis. After 30 days of experimental period, samples were prepared for gas chromatography-mass spectrometry analysis. In the last phase of the study, seven bacterial isolates were tested by the VITEK 2 Compact Automatic Identification System for pre-identification.*

Results: *Based on experimental results, bacteria were able to survive and degrade the crude oil even at the highest petroleum concentrations. The highest reduction in the petroleum layer thickness was observed for 333, A87 and 331 isolates. Quinoline (C9H7N) was detected as the degradation product of petroleum, in all isolates. VITEK system predefined 5 isolates including Serratia plymuthica, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae, Staphylococcus lentus, and Staphylococcus sciuri. As a result the candidate bacteria that may be used for biological remediation of pollution of our sea arising from oil have been determined.*

Conclusion: *The study is one of the original and pioneering works in terms of showing that existing bacteria in Marmara and Black Sea can be used for bioremediation purposes.*

Keywords: *Bioremediation, marine microbiology, crude oil, oil contamination*

Alındığı tarih: 09.08.2017
Kabul tarihi: 06.02.2018
Yazışma adresi: Yosun Mater, Gebze Teknik Üniversitesi, Temel Bilimler Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Çayırova Yerleşkesi 41400, Gebze / Kocaeli
e-posta: ymater@gtu.edu.tr

GİRİŞ

Türkiye, coğrafi konumu nedeniyle deniz kökenli kaynakları ve deniz yollarını tarih boyunca kullanmıştır ve kullanmaktadır. Bu nedenle, Marmara denizi ve Karadeniz gemi taşımacılığı kaynaklı pek çok kirletici etkene ve İstanbul-Kocaeli gibi büyük şehirlerin evsel ve endüstriyel atıklarına maruz kalmaktadır. Deniz trafiği nedeniyle petrol tankerlerinin olası kazalarına da şahit ve açık olan bu denizler, deniz kirliliği açısından risk altında olan bölgelerdir[1]. Petrole bağlı çevre kirlenmesinde, petrole bulanmış bölgenin geri kazanılması uzun zaman alan yorucu ve maliyetli bir süreçtir[1-3]. Son yıllarda gündeme gelen ve kullanılmaya başlayan, biyolojik iyileştirme (biyoremediasyon), bu süreci kısaltan ve daha ucuz bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada Marmara denizi ve Karadeniz'den izole edilmiş deniz bakterisi izolatlarının petrol ve petrol türevlerini parçalama yeteneklerinin taranması ve bu yeteneğe sahip bakterilerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Petrole bağlı çevre kirlenmesi, ham petrol ve ham petrolden elde edilen benzin, gazyağı, mazot gibi maddelerin oluşturduğu kirliliktir. Ham petrolün bileşimini; büyük oranda karbon ve hidrojenden meydana gelen hidrokarbonlar ile değişen ama düşük miktarlarda bulunan, yüzlerce farklı madde (kükürt, azot, oksijen, metaller) oluşturur[1]. Biyolojik iyileştirme çalışmalarının dikkat çekici ilk örneği Alaska'da, 1989 yılında meydana gelen Exon Valdez kazasıdır. Kaza sonrası Prince William Sound adaları ve Alaska körfezi kıyılarının %15'inin petrolle kaplanması sonucu ortamdaki petrolün uzaklaştırılması için aynı ortamdan izole edilen bakteriler *Pseudomonas* spp., *Vibrio* spp., *Alcaligenes* sp. ve bunların karışık kültürleri kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır[2,3]. Bu başarı, biyolojik iyileştirme alanında çalışmalara ayrı bir önem kazandırmıştır.

Doğada kompleks moleküllerin parçalanması, biyolojik parçalanma (biyodegradasyon) olarak kendiliğinden devam ederken, insan eliyle yapılan değişiklikler de ortam şartlarında bu olguyu hızlandırılabilmekte ve biyolojik iyileştirme çalışmaları olarak karşımıza çıkmaktadır[4]. Biyolojik iyileştirme, kontamine olmuş toprak, sediment, su ve benzeri ortamların iyileştirilmesi veya temizlenmesi amacıyla canlı organizmaların veya enzimlerinin, söz konusu ortama aktarılması ya da çevresel koşulların ayarlanmasıyla endojen faunanın yıkım oranının arttırılması gibi işlemleri kapsayan bir yöntemdir[1-7].

Petrol ve petrol türevlerinin biyolojik olarak parçalanması doğada kendiliğinden 5-10 yılda olurken, ortama nutrient ve/veya bakteri ilavesi ile müdahale edilerek yapılan biyolojik iyileştirme çalışmaları ile 2-5 yıl gibi daha kısa sürelerde gerçekleşebilmektedir[8]. Petrol kirliliğini önlemede fiziksel ve kimyasal yöntemler olmakla beraber, bu yöntemler hem yeterli giderim gerçekleştirememekte hem de çok zahmetli ve pahalı olmaktadır. Bu yöntemlerin aksine doğal bir yöntem olan biyolojik iyileştirme maliyeti az, daha pratik ve hızlı uygulanabilecek bir yöntemdir[3,9,10].

Biyolojik iyileştirme; mikroorganizmaların kirleticileri bulundukları çevreden almaları ve bu kirletici maddeleri, büyüme ve metabolik faaliyetleri için kullanmaları esasına dayanır. Bu amaçla mikrobiyal büyüme ve metabolik aktivite için en uygun şartların sağlanması gereklidir[10]. Mikroorganizmaların metabolik aktivitelerini ve büyümelerini optimize etmek için ilk aşamada; nem, oksijen ve sıcaklık gibi çevresel faktörler, karbon, azot ve fosfor gibi besin istekleri, oksidasyon için uygun elektron alıcısının varlığına bağlı olan koşulların düzenlenmesi gereklidir. Buna ek olarak, biyolojik iyileştirme faaliyetlerinin devam ettiği çevresel ortamdaki toksik-kirleticilerin mikta-

rı, rekabetçi mikroorganizmaların olmaması, ortamdaki bakterilerin metabolik dekompozisyon farklılıklarının bilinmesi de çok önemlidir[10,11]. Ayrıca, hidrokarbonların parçalanmasında görev alan bakterilerin tanımlanması ve bu bakterilerin özellikle "olası kirlilik uzaklaştırma çalışmalarında kullanılacak sahanın doğal izolatları" olması, iyileştirme hızı üzerinde çok önemli etkisi olan kriterlerdir[4]. Yapılan literatür tarama çalışmalarında *Achromobacter, Acinetobacter, Alcaligenes, Arthrobacter, Bacillus, Flavobacterium, Burkholderia, Enterobacter, Nocardia* ve *Pseudomonas* spp. gibi su[4,7,9] ve toprakta[1,4,6,7,9] yaşayan bakteri türlerinin petrol hidrokarbonlarını karbon ve enerji kaynağı olarak kullanıp biyolojik parçalanmaya uğrattığı bildirilmiştir [1,4,6,7,9,12-18].

Türkiye'de sınırlı sayıdaki deniz bakterilerine yönelik çalışmalarda bakterilerin polisiklik aromatik hidrokarbonların (PAH) parçalanmasına etkisini irdeleyen[17], sintine suları ile Marmara denizine gelen ve giren bakterileri inceleyen[19] ve PAH'ların Marmara denizi bakterileri üzerindeki Minimum İnhibisyon Konsantrasyonlarının (MIK) belirlenmesi[4] çalışmaları bulunmaktadır. Ayrıca Marmara denizindeki PAH ve PCB kirliliği hakkındaki[13,20] ve özellikle Volgoneft 248[21] gemisi kazasının Marmara denizine ve kıyılarına etkilerine dair yapılan çevre çalışmaları mevcuttur. Ancak kendi denizlerimizdeki temiz ortamda bulunan deniz bakterilerinin, olası bir kazada ortama yayılması olası ham petrolü ve petrol türevlerini parçalama yetenekleri hakkında bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, Marmara denizi ve Karadeniz'den izole edilen bakteri türleri, petrol ve petrol türevlerini parçalama yeteneklerinin olup olmadığının belirlenmesi amacı ile incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kullanılacak izolatların seçilmesi

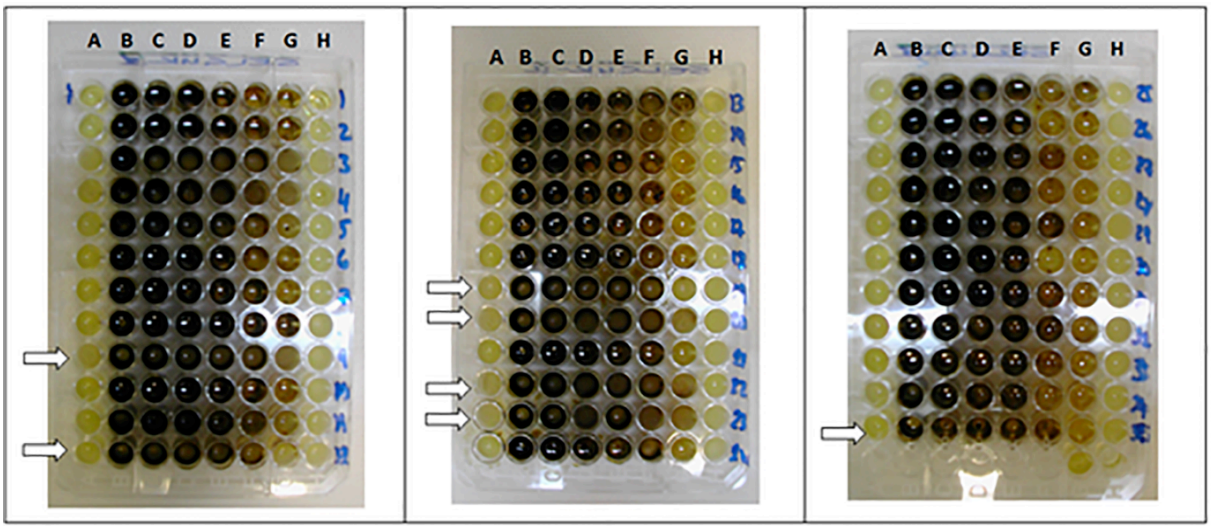
Bu çalışmada kullanılan izolatlar Gül-Şeker[22] doktora tezi için İstanbul Üniversitesi Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü'ne ait R/V Arar Gemisi personeli ve Gebze Teknik Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü'nün yürüttüğü proje kapsamında Marmara denizi ve Karadeniz'den, 10-100 m arasındaki değişen derinliklerde, şehir deşarjı ve kimyasal kirlilik almadığı belirlenmiş istasyonlardan alınan deniz suyu örneklerinden izole edilmiş 698 deniz bakterisinden seçilmiştir. Bu izolatlara MacNaughton ve ark.[23], Peressutti ve ark.[24], Mashreghi ve Marialigeti'nin[25] çalışmalarında rapor edilen petrol ve türevlerini parçalayabilen bakterilerin genellikle Gram negatif, oksidaz negatif ve katalaz pozitif özelliklerde oldukları bilgisine dayanarak adı geçen özellikler açısından tarama yapılmış ve söz konusu özellikleri taşıyan 31 bakteri ön çalışma için seçilmiştir.

Seçilen izolatların ham petrole toleransının saptanmasında literatürle uyumlu olarak, Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIK) testi kullanılmıştır[4,17]. Buna göre, her bir plakta 12 farklı izolat, toplamda 31 izolat, her bir izolat için ham petrolün 6 farklı dilüsyonu (%0.5, %1, %5, %10, %25 ve %50 ham petrol) test edilmiştir. Her bir izolat için bakteri olan, petrol olmayan (negatif) ve petrol olan ama bakteri olmayan (pozitif) kontroller oluşturulmuştur (Şekil 1).

Farklı petrol konsantrasyonlarını içeren kuyucuklarda en fazla renk açılması gösteren izolatlar çalışmanın örnekleri olarak seçilmiştir. Seçilen 7 örnek, 81, 114, 140, 331, 333, A23 ve A87 kodları ile tanımlanan izolatlardır.

Seçilen izolatların büyük ölçekli petrol parçalama testi

Mikroplaklarda (V Taban, Greiner Bio-One,



Şekil 1. Marmara denizi ve Karadeniz izolatlarından seçilen 31 izolatın, ham petrolü parçalama kabiliyetlerinin; %0.5, %1, %5, %10, %25 ve 50 oranlarında ham petrol içeren besiyeri içerisinde, pozitif ve negatif kontroller ile mikroplakalarda irdelendiği ön deneme sonuçları, renk açılmasının en fazla olduğu İzolatlardan 7'si (→) büyük ölçekli deneme için seçilmiştir.

Avusturya) %0.5, %1, %5, %10, %25 ve %50 ham petrol konsantrasyonlarında seçilen 7 izolat, büyük ölçekli çalışmada kullanmak üzere 2 ml Triptik Soy Broth (TSB, Merck #1.04459) içinde ön kültüre ve daha sonra 10 ml TSB içinde deneme kültürüne alınarak, uygun inkübasyon sıcaklığı 30°C çoğaltılmıştır. Hazırlanan örnekler yine 30°C sıcak odada çalkalayıcı (INFORS HT Labotron, İsviçre) üzerinde 200 rpm'de çalkalanarak 24 saat büyümeye bırakılmıştır.

Büyük ölçekli çalışmada bütün örneklerin aynı yoğunlukta bakteri içermesi ve bakterilerin petrol parçalamaya aynı şartlarda başlaması için optik yoğunluk (OD600) (Bio-Rad SmartSpec 3000, ABD) eşitlenerek her biri 250 ml erlenmayerlere (ISOLAB, Almanya) içinde son hacmi 100 ml ortam ve 1'e 1.5 havalandırma oranı olacak şekilde, ham petrol ve TSB içeren ortama ekilmiştir. Büyük ölçekli denemede, seçilen her bir izolat için ön denemeden farklı ham petrol konsantrasyonları içeren (%5, %25, %50 ve %75 ham petrol içeren) deney düzenekleri kurulmuştur. Her bir dilüsyon için birer tane bakteri olan, petrol olmayan (negatif) ve petrol olan ama bakteri olmayan (pozitif) kontrol erlenmayer ortamları hazırlanmıştır (Şekil 2).

Ham petrolün %5, %25, %50 ve %75 konsantrasyonları içeren erlenmayerlerde, 30 gün boyunca, 22-25˚C oda sıcaklığında kalan izolatlardan, günlük petrol katmanı kalınlığı ölçümleri yapılmıştır. Büyük ölçekli ham petrol biyolojik iyileştirme denemesinin tamamlanmasını takiben, önce deneme ortamlarında kalan ham petrol steril kabin (Nüve MN 090, Türkiye) içinde, vakum filtre sistemi (ISOLAB, Almanya) ve steril kaba filtre kağıtları yardımı ile ayrılmıştır. Sonra bakteriler deneme ortamlarından 0.45 μm por çaplı selüloz nitrat filtreler (Sartorius AG, Almanya) yardımıyla ile, steril kabin (Nüve MN 090, Türkiye) içinde, vakum filtre sistemi (ISOLAB, Almanya) ile ayrıldı. İzolatların toplandığı 0.45 μm por çaplı selüloz nitrat filtrelerden (Sartorius AG, Almanya) steril kabinde, ateş yanında ve steril öze ile alınan örnekler, Triptik Soy Agar (TSA, Merck #1.05458) içeren petri plakalarına (ISOLAB, Almanya), kesişen çizgi yöntemiyle ekilmiştir. Uygun sıcaklık şartlarında ve süresinde inkübasyonu (Binder, ABD) takiben, izolatların durumu irdelenmiştir.

Deneme erlenmayerleri içerisinde kalan sıvı, ham petrol bileşenlerinin irdelenmesi amacıyla, Gaz Kromotografisi-Kütle Spektrometresi

(GC-MS) için süzme işlemi basamaklarına alınmıştır.

Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) analizleri

Örneklerin ham petrolü parçalayıp parçalamadığının kimyasal olarak belirlenmesi için deneme sonrasında elde edilen, bakteriden ve ham petrolden arındırılmış süzüntüler, Toplam Petrol Hidrokarbon (TPH) analizi için (-) kontrol olan besiyeri ve (+) kontrol olan ham petrol ile birlikte GC-MS analizlerine alınmıştır. Buzdolabında (+4°C) korunan örnekler soğuk zincir ile kromatografik analizler için Gebze Teknik Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü'de Gaz Kromatografisi (Agilent 6890N, ABD) Kütle Spektrometresi (Agilent 5975C, EI Kütle Seçici Dedektör (MSD), ABD) cihazı kullanılarak analiz edilmişlerdir.

Örneklerin GC/MS analizi kapiler kolon (HP-5ms, 15 m, 0.25 mm, 0.25 μm) kullanılarak yapılmıştır. Fırın 40°C'de iken analize başlanmış olup 20°C/dakika ile 180°C'ye çıkarılıp 2 dakika bekletildikten sonra 10°C/dakika ile 310°C'ye çıkarıldı ve o sıcaklıkta 4 dakika bekletilerek analiz sonlandırılmıştır.

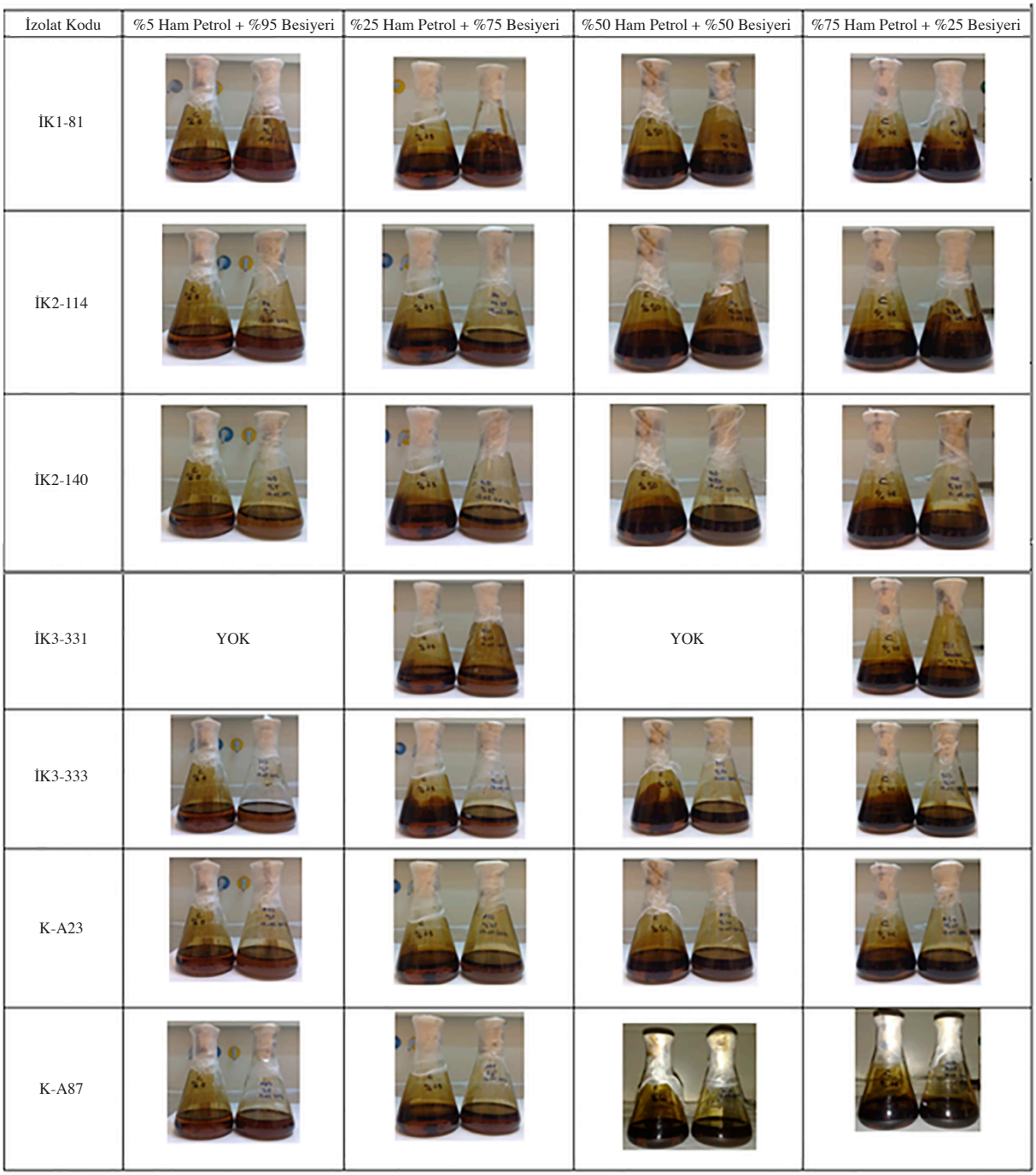
İzolatların VITEK ile ön tanımlanması

Çalışmada kullanılan ve Gram boyaması yapılan 7 örnek, Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü'nde bulunan VITEK 2® (VITEK 2 Compact 30, BioMérieux, Fransa) otomatik tanımlama sistemi ile türleri hakkında genel bilgi edinilmesi amacıyla test edilmiştir. VITEK 2 otomatik tanımlama sistemi bakterilerin Gram boyama özelliklerine bağlı olarak Gram negatif fermentasyon yapan ve yapmayan basil türlerini (Gram-negative fermenting and non-fermenting bacilli, GN), tanımlamak için 47 adet biyokimyasal tabanlı test uygulayan, Gram pozitif kok ve spor oluşturmayan basilleri belirlemek için (Gram positive cocci and non-spore-forming bacilli, GP) 43 adet biyokimyasal tabanlı test uygulayan ve son olarak Gram pozitif spor oluşturan basil formunda bakterileri belirlemek için 46 adet biyokimyasal tabanlı test uygulayan kartlara sahip bir otomatik bakteri tanımlama sistemidir. Tanımlama sonuçları, her bir teste ait (+) ve (-) sonuçların değerlendirilmesi ile yapılır. Değerlendirme sonuçlarını olası (%96-99 olasılıkla), çok iyi (%93-95), iyi (%89-92), kabul edilebilir (%85-88), zayıf ayırım ve tanımlanamadı (%0-84) olarak verir. Son yıllarda bakteri tanımlama kütüphanesi geliştirilerek hayvan ve bitki patojen bakterilerine ek olarak su, hava ve toprak bakterilerinin tür düzeyinde tanımlanmasında, diğer bir deyişle çevre mikrobiyolojisi çalışmalarında da kullanılmaya başlanan, hızlı bir mikroorganizma türleri tanımlama yöntemidir[26]. Elde edilen sonuçların doğruluğu ve kontrolü açısından moleküler yöntemlerle desteklenmesi önerilir[4,22,26].

BULGULAR

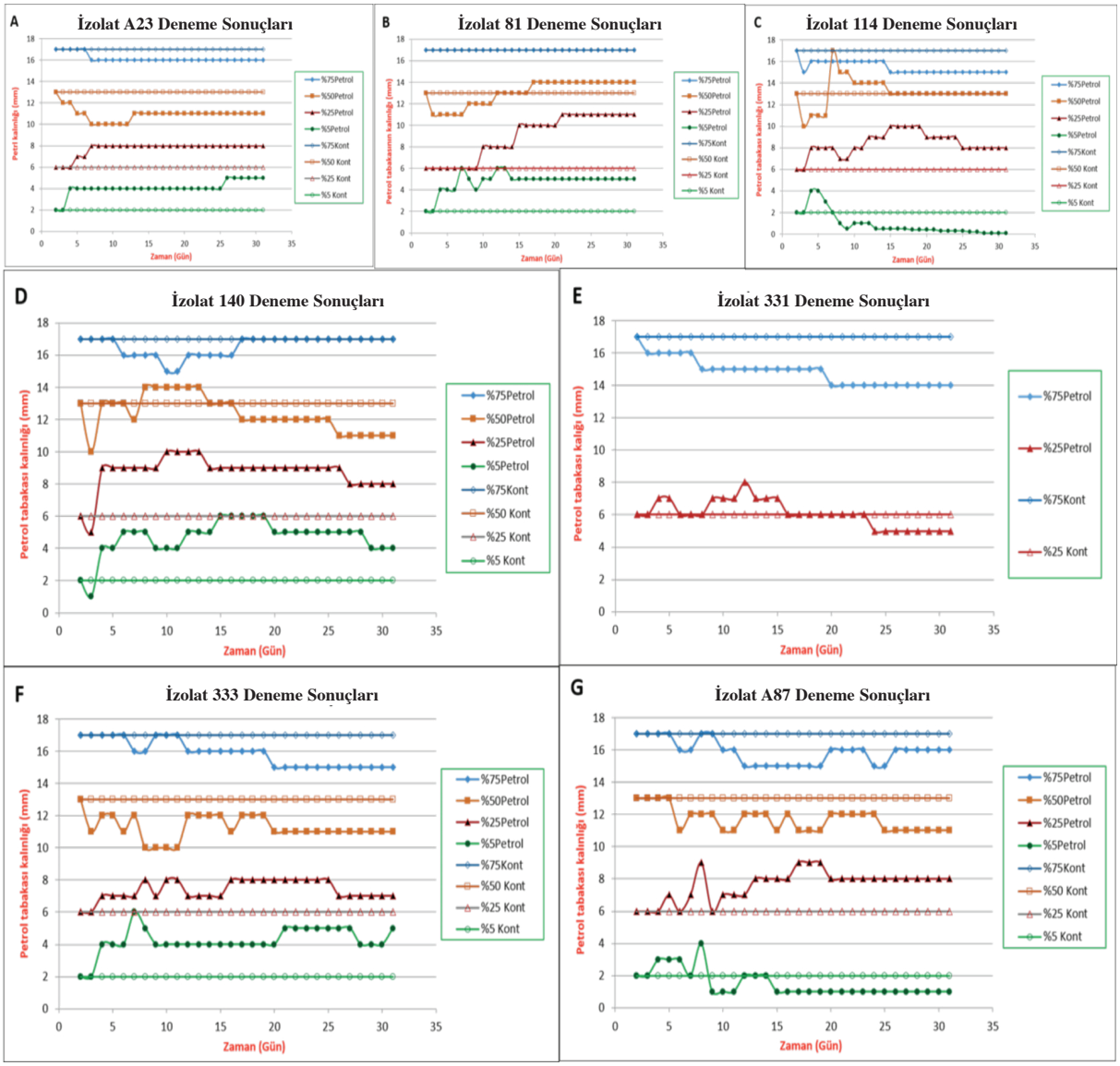
Mikroplakalarda yapılan ön denemede, inokülasyon adımını takiben %50 ham petrol %50 besiyeri içeren kuyucuklardan itibaren en fazla renk açılması görülen 7 bakteri izolatı, büyük ölçekli deneme için seçildi. Bu örnekler; 81, 114, 140, 331, 333, A23 ve A87 olarak belirlendi (Şekil 1).

Seçilen izolatlar sonra %5, %25, %50 ve %75 petrol oranı içeren büyük ölçekli deney düzeneği içerisinde 30 gün büyütülmüş ve bu süre zarfında petrol tabakası kalınlıkları günlük ve milimetrik olarak ölçülmüştür. Besiyeriler de kontrolden farklı olarak görülen bulanıklık (Şekil 2) ve milimetrik değişen, artan ve/veya azalan petrol katmanı kalınlıkları değerlendirilmiş, elde edilen veriler Excel (Microsoft, 2010) bilgisayar programına aktarılarak incelenmiştir (Grafik 1A-G).



Şekil 2. Mikroplakalarda seçilen 7 izolatın, ham petrolü parçalama kabiliyetlerinin; %5, %25, %50 ve %75 oranlarında ham petrol içeren besiyeri içerisinde, negatif kontrol erlenleri ile 30 gün ölçüldüğü deneme sonuçları, negatif kontrol erlenmayerleri sadece ham petrol ve besiyeri içermektedir, bakteri içermemektedir.

Buna göre, izolat A23 %75 ham petrol konsantrasyonları içeren erlenmayerlerde 17 mm'lik petrol tabakası kalınlığını 16 mm'ye indirmiş 30 gün sonunda ham petrol tabakasının kalınlığını 1mm ve %50 ham petrol konsantrasyonu içeren erlenmayerlerinde 13 mm'lik petrol tabakası kalınlığını 11 mm'ye indirmiş 30 gün sonunda ham petrol tabakasının kalınlığını 2 mm azaltmıştır. Buna karşın %25 petrol konsantrasyonun da ham petrol tabakası kalınlığı deneme sonunda



Grafik 1. Ham petrolü parçalama kabiliyetine sahip 7 izolatın (A-G) farklı petrol konsantrasyonları içeren erlenmayerlerde yapılan 30 günlük deneme süresinde milimetre (mm) olarak ölçülen ham petrol tabakası kalınlıkları.

6 mm'den 8 mm'ye, %5 ham petrol konsantrasyonunda petrol tabakası kalınlığı 2 mm'den 5 mm'ye artış göstermiştir (Grafik 1A). İzolat 81 ise %75 petrol konsantrasyonun da, ham petrol tabakası kalınlığı deneme boyunca aynı kalmıştır. Bu izolatın diğer konsantrasyonlarından %50 ham petrol konsantrasyonunda petrol tabakası kalınlığında 13 mm'den 14 mm'ye, %25 petrol konsantrasyonda 6 mm'den 11 mm'ye, %5 ham petrol konsantrasyonunda 2 mm'den 7 mm'ye artış ölçülmüştür (Grafik 1B). İzolat 114; %75 ham petrol konsantrasyonları içeren erlenmayerlerde 17 mm'lik petrol tabakası kalınlığını 15 mm'ye indirmiş, 30 gün sonunda ham petrol tabakasının kalınlığını 2 mm azaltmıştır. Aynı izolatın %5 ham petrol konsantrasyonu içeren erlenmayerinde ise 2 mm'lik petrol tabakası kalınlığını 30 gün sonunda neredeyse 0 mm'ye inmiş yani tamamen parçalanmıştır. Bununla beraber, %50 ham petrol konsantrasyonunda petrol tabakası kalınlığı önce 13 mm'den 17 mm'ye çıkmış sonra denemenin 10. günü 14 mm, 14. günü de 13 mm'ye düşmüştür. Benzer olarak aynı izolatın %25 ham petrol konsantras-

yonun da petrol tabakası kalınlığı önce 5. gün 6 mm'den 8 mm'ye, 12. gün 9 mm'ye, 15. gün 10 mm çıktığı gözlenmiş, sonra 20. gün 9 mm'ye, 25. günde 8 mm düştüğü belirlenmiştir (Grafik 1C). İzolat 140 yalnızca %50 ham petrol konsantrasyonu içeren erlenmayerdeki petrol tabakası kalınlığını 13 mm'den 11 mm'ye düşürmüş ve 30 gün sonunda 2 mm azalma göstermiştir. Buna karşın, %5 ve %25 ham petrol konsantrasyonlarında, petrol tabakası kalınlıklarında artışlar göstermiştir (Grafik 1D). İzolat 331 ham petrol miktarı yetmediği için yalnızca %75 ve %25 ham petrol konsantrasyonlarında çalışılabilmiştir. Buna göre, %75 ham petrol konsantrasyonunda, petrol tabakası kalınlığını 17 mm'den 14 mm'ye indirmiş ve 30 gün sonunda 3 mm azalma ile en fazla incelmeyi göstermiştir. %25 ham petrol konsantrasyonu içeren erlenmayerinde ise petrol tabakası kalınlığı 6 mm'den 5 mm'ye yalnızca 1 mm incelme göstermiştir (Grafik 1E). İzolat 333 %75 ve %50 ham petrol konsantrasyonlarındaki petrol tabakası kalınlığını deneme sonunda 1'er mm azaltmış %5 ve %25 ham petrol konsantrasyonlarındaki petrol tabakası kalınlıklarında ise artış gözlenmiştir (Grafik 1F). İzolat A87 ise %75 ham petrol konsantrasyonundaki petrol tabakası kalınlığında 1 mm, %50 ham petrol konsantrasyonunda 2 mm ve %5 ham petrol konsantrasyonunda 1 mm azalma sergilemiştir. %25 ham petrol konsantrasyonundaki erlenmayerde ise petrol tabakası kalınlığı 6 mm'den 8 mm'ye artış göstermiştir (Grafik 1G). Farklı ham petrol konsantrasyonlarında görülen bu ham petrol tabakası kalınlık artışları, bakteri izolatlarının oluşturduğu son derece yoğun, kıvamlı mukus yapısı ile ilişkilendirilmiştir.

Seçilen 7 bakterinin, %5, %25, %50 ve %75 ham petrol konsantrasyonları içeren ortamlarda, 30 gün dışarıdan herhangi bir besiyeri ve/veya katkı maddesi eklenmeden, bulanıklık artışı ile yaşamlarına devam edebildikleri görülmüştür. Deneme sonlandırıldıktan sonra, ortamdan yöntem bölümünde belirtildiği şekilde ayrılan, TSA (Merck #1.05458) ekilen ve uygun sıcaklık ve inkübasyonu (Binder, ABD) büyütülen izolatların tamamının yeniden koloni oluşturduğu, mikroskobik ve görsel olarak Gram boyama, oksidaz testi, katalaz testi, hücre şekli ve koloni şekli ile (gösterilmemiş veri) belirlenmiştir. Bu sonuç, ham petrol gibi bir toksik ve kirletici[4,10,11] maddeye rağmen, türlerin ham petrolde yaşadıklarını ve hâlâ canlı olduklarını doğrulamıştır. Bu durum seçilen bakterilerin, ham petrolü metabolize edebildiğinin bir diğer göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Ham petrolün biyolojik iyileştirilmesine yönelik olarak çalışılan tüm izolatlara ait süzülmüş örneklerde ve bu örneklerin her konsantrasyonunda, ham petrolün alkan birimlerinin, Kuinolin [Quinoline, (C_9H_7N)] adı verilen heterosiklik, aromatik, organik azotlu birime kadar parçalandığı görülmüştür. Kuinolin aynı işlemden geçen kontrol ham petrol erlenmayerlerinde görülmemiştir. Bu sonuç, kuinolinin ham petrolün içinde bulunan bir birim değil, ancak ham petrolün bir aşamaya kadar parçalanması ile ortaya çıkan, ham petrol alkanlarından daha küçük bir parçalanma ürünü olduğunu göstermektedir. Bu, bakterilerin 30 günlük deneme süresi boyunca, bir aşamaya kadar ham petrolü parçaladığının kimyasal bir doğrulması olarak kabul edilmiştir. Tüm izolatlar içinde ham petrolü kuinoline kadar en fazla parçalayan 114 kodu ile tanımlanan bakteri örneği olmuştur.

Son olarak VITEK 2 Kompakt Mikrobiyal Tanımlama Sistemi her bir teste ait (+) ve (-) sonuçların değerlendirilmesini yapmış, izolat 140 için *Serratia plymuthica* (%86, kabul edilebilir oranda), izolat 331 için *Enterococcus faecalis* (%94, çok iyi oranda), izolat 333 için *Klebsiella pneumoniae* subsp. ozaenae (%92, iyi oranda), izolat A23 için *Staphylococcus lentus* (%97, kusursuz oranda), izolat A87 için *Staphylococcus sciuri* (%89, iyi oranda) türleri

olarak sonuçları vermiştir. Geriye kalan iki izolat, 81 ve 114 otomatik tanımlama sistemi tarafından tanımlanamamıştır.

TARTIŞMA

Petrol kirliliğini önlemede biyolojik iyileştirme öncelikli doğal bir yöntemdir. Bu nedenle hidrokarbonların parçalanmasında görev alan bakterilerin tanımlanması ve bu bakterilerin özellikle "olası kirlilik uzaklaştırma çalışmalarında kullanılacak sahanın doğal izolatları" olması, iyileştirme hızı üzerinde çok önemli etkisi olan önceliklerden biridir[4,6,7]. Bu çalışmada amacımız, Marmara denizi ve Karadeniz gibi farklı tuz oranı, mineral yapısı, derinlik ve sıcaklığa sahip olan denizlerimizden izole edilen deniz bakterilerinin petrol kirliliğinin biyolojik iyileştirmesinde kullanılabilirliğinin belirlenmesi olmuştur.

Marmara denizinde, deniz bakterilerine yönelik literatür bilgisinde genellikle karşımıza çıkan bakterilerin biyolojik parçalanmada yani biyodegradasyonda veya fekal koliform varlığı ile kirlilik belirteci (indikatör) olarak kullanılmaları olmuştur. Uluslararası literatürde karşımıza çıkan ise genellikle karasal petrol alanlarında[2,6,8,11,23-25,27-29], bölgede bulan topraklardan izole edilen bakteriler yardımıyla ve deniz [3,8,9,11,12,14,15,25] petrol platformları veya tanker kazaları ile karşımıza çıkan biyolojik iyileştirme çalışmalarıdır.

Çalışmamız ise adı geçen literatürlerden farklı olarak deniz bakterileri, petrol alanı olmayan, şehir deşarjı ve kimyasal kirlilik almadığı belirlenmiş, derinliği 10-100 m arasındaki istasyonlardan alınan deniz suyu örneklerinden izole edilmiştir. Çalışma için bakteriler MacNaughton ve ark.[23], Peressutti ve ark.[24], Mashreghi ve Marialigeti'nin[25] çalışmalarında bildirilmiş olan petrol ve türevlerini parçalayabilen bakterilerin genellikle Gram negatif, oksidaz negatif ve katalaz pozitif özelliklerde oldukları bilgisi dikkate alınarak taranmış ve 31 bakterinin bu özelliklerde olduğu belirlenmiştir. Bu özelliklere göre seçilen 31 izolat MIK testi[4] ile %0.5, %1, %5, %10, %25 ve %50 ham petrol içeren ön deneme ile 7 izolata indirilmiştir (Şekil 1). Seçilen izolatlar 81 (44 m), 114 (44 m), 140 (44 m), 331 (35 m), 333 (44 m), A23 (30 m) ve A87 (40 m) 5'i Marmara denizinden, 2 tanesi Karadeniz'den olmak üzere, farklı derinliklerde 4 farklı istasyondan toplanmış örneklerdir. Seçilen bu 7 izolat %5, %25, %50 ve %75 ham petrol oranı içeren daha büyük ölçekli deney düzeneği içerisinde 30 gün büyütülmüştür. Deneme boyunca petrol tabakası kalınlıkları günlük ve milimetrik olarak ölçülmüş, sonuçlar excel programı ile grafik hâline getirilmiştir. Besiyerinde de görülen bulanıklık ve milimetrik değişen petrol katmanı kalınlığı verileri izolatların hampetrol gibi bir toksik ve kirletici[4,6,10,11] içeren bir ortamda yaşayabildiklerini yani metabolik çalışmalarını sürdürebildiklerini göstermiştir. Bu sonuç, maddenin izolatlar üzerine etkisi ise mikroskobik olarak Gram boyama, hücre şekli ve görsel olarak oksidaz testi, katalaz testi ve koloni şekli verileri ile kontrol edilmiş ve doğrulanmıştır.

Çalışmamızda, en yoğun petrol konsantrasyonu olan %75'lik ham petrol konsantrasyonu içeren erlenmayerlerde, petrol tabakası kalınlığının en fazla incelmenin (3 mm) ölçüldüğü 333 no'lu izolat başta olmak üzere, 2 mm azalma ölçülen 331 ve A87 izolatları etkili görülmektedir. Yüzde 50 konsantrasyonda ham petrol içeren erlenmayerler için izolatlar A23, 333 ve A87 petrol tabakası kalınlığının 2 mm inceldiği örneklerdir. %25 ham petrol konsantrasyonu içeren erlenmayerler için izolat 140 petrol tabakası kalınlığının 2 mm, izolat 331 ise 1 mm inceltmiştir. Son olarak, %5 ham petrol konsantrasyonu içeren erlenmayerlerde petrol tabakası kalınlığını izolat A87 yalnızca 1 mm inceltebilmiş, izolat 114 ise 2 mm kalınlığındaki tabakayı 30 günlük deneme sonunda tamamen eritmiştir. Bu veriler bize 7 izolatın hepsinin petrol biyolojik iyileştirme

yeteneklerinin farklı olduğunu göstermektedir. Bu duruma ek olarak İzolat 81'de diğer tüm izolatlardan farklı olarak %75 ham petrol konsatrasyonunda petrol tabakası kalınlığının aynı kalması dışında %50 konsantrasyonlarında ham petrol tabakası kalınlığı 1 mm arttırırken %25 ve %5 konsantrasyonlarında ham petrol tabakasını 5 mm kalınlaştırmış ve petrolü adeta eritip plastik gibi yoğunlaştırıp kalınlaştırmıştır. Bu durum, deneme sonunda, deneme ortamından ham petrolün ayrılmasında büyük kolaylık sağlamış, besiyeri ve petrol kolaylıkla ayrılmıştır. İzolatın deneme ortamından ayrılarak canlılığının, şeklinin kontrolünde de bakterinin ilk hâlindeki gibi anı mukus yapısını gösterdiği belirlenmiştir. Gözlemlerden çıkarılan sonuç, bu mukus tabakasının ham petrol ile birleştiğinde onun sıvı halini değiştirip daha kıvamlı koyu ve yoğun bir hâle getirdiği şeklinde olmuştur. Bu gözlem bakterinin kendi yapısında oluşturduğu mukus kıvamını denemeye girmiş ve girmemiş bakteri kolonilerinde karşılaştırarak göreceli olarak fark görülmemiş olmasına dayanmaktadır. Literatürlerde benzer bir duruma rastlanmamıştır. Dolayısıyla bu izolat ayrıca ve detaylı çalışma gerektirmektedir.

Çalışmamızın sonraki aşaması petrol ve bakteriden ari deneme ortamlarının ve negatif kontrol kabul edilen bakteri içermeyen petrol ve besiyeri içeren erlenmayerler içerikleri, kimyasal olarak irdelenmesi olmuştur. Bu aşamada GC-MS cihazı kullanılarak yapılan analizlerde tüm izolatlara ait süzülmüş örneklerin, her konsantrasyonunda, ham petrolün alkan birimlerinin, kuinolin (C_9H_7N) adı verilen heterosiklik, aromatik, organik bir azotlu birime kadar parçalandığı belirlenmiştir. Bu birim aynı işlemden geçen kontrol ham petrol erlenmeyenlerinde görülmemiştir. Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi ile alınan ve kimyasal olarak ham petrol alkanlarından daha küçük olan heterosiklik aromatik organik bir azotlu birime kadar kimyasal olarak parçaladığı gösteren veriler, kullanılan tüm izolatların kısmen ham petrolü parçaladığının doğrulamıştır.

Mikroorganizmaların biyolojik iyileştirme yeteneklerinde gözlenen farklılıklar nedeniyle bakterilerin olası uygulama alanlarında saf ve tek kültür olarak kullanılmaları yerine ikili, üçlü ve çoklu karışımlarının kullanılması ham petrol kirliliğinin daha hızlı biyolojik iyileştirmesine neden olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla yapılan çalışmalar arasında, Chianelli ve ark.[2], Kasai ve ark.[3] ve Rahman ve ark.[27-29] çalışmalarında birden fazla bakteri türü bir arada kullanılarak oluşturulan bakteri karışımları biyolojik iyileştirme model çalışmalarında başarılı sonuçlar vermiştir.

Çalışmada kullanılan izolatlarla böyle bir uygulama yapmak ham petrolü parçalama hızlarını ve miktarlarını etkileyebilir. İzolatların arışık kültür hâlinde ham petrolü parçalama yetenekleri ayrıca çalışılması gereken bir konudur. Son olarak, VITEK 2 Kompakt otomatik mikrobiyal tanımlama sistemi yardımıyla izolatların ön tanımlanması gerçekleştirilmiştir. Buna göre izolatlardan 5'i; *Serratia plymuthica, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae* subsp. ozaena, *Staphylococcus lentus* ve *Staphylococcus sciuri* olarak tanımlanmıştır. Geriye kalan 2 izolat 81 ve 114 ise tanımlanamamıştır. En ilginç verileri veren ancak ön tanımlamada tanımlanamayan bu iki izolatın ve diğer bakterilerin de tür düzeyinde kesin tanımlanması için moleküler tanımlamaya alınması planlanmaktadır.

Marmara ve Karadeniz iki önemli, farklı karakterde denizdir. Bu denizlerden elde edilen tüm canlı kaynaklar gibi izole edilen bakteriler de değerlendirilmesi gereken canlı kaynak potansiyelleridir. Bu elde edilen mikroorganizmalar gerek belirteç, gerek besin kaynağı ve kirlilik belirlenmesinde büyük önem gösterir. Aynı şekilde bu kaynaklar doğal ve insan eli ile karşılaşılabilecek toksik ve kirleticileri uzaklaştırma-

da, parçalamada ve yok etmede hayati önem taşımaktadır. Biyolojik iyileştirme bu anlamda denizlerle çevrili ülkemiz için hayati öneme sahiptir. Deniz trafiğinin çok yoğun olduğu deniz yollarımız daima kazalar ve buna bağlı toksik kirleticiler ile yüzleşme riski taşımaktadır. Olası toksik atıkların kendi denizlerimizden izole edilmiş bakteriler ile temizlenmesi hem bu kaynakların temiz kalması hem de maddi açıdan daha ucuza mal olacağı için büyük öneme sahiptir. Çalışma bu anlamda gelecekte denizlerimizdeki olası ham petrol kirliliğinin biyolojik yollarla gideriminde bir kaynak oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Leahy JG, Colwell RR. Microbial degradation of hydrocarbons in the environment. Microbial Rev. 1990;53(3):305-15.
2. Chianelli RR, Aczel T, Bare RE, et al. Bioremediation technology development and application to the Alaskan Spill. International Oil Spill Conference Proceedings 1991;1991(1):549-58. https://doi.org/10.7901/2169-3358-1991-1-549
3. Kasai Y, Kishira Y, Harayama S. Bacteria belonging to the genus Cycloclasticus play a primary role in the degradation of aromatic hydrocarbons released in a marine environment. Appl Environ Microbiol. 2002;68(11):5625-33. https://doi.org/10.1128/AEM.68.11.5625-5633.200
4. Altuğ G, Çardak M, Çiftçi PS, Gürün S. Petrol hidrokarbonlarının Ölüdeniz Lagünü ve Marmara Denizi'nden izole edilen bazı bakteriler üzerinde minimum inhibisyon konsantrasyonları (MIC). Ulusal Su Günleri Kitabı; 16-18 Mayıs 2007, Antalya, Türkiye; 2007:761-6.
5. Savaş Ü. Çok kopyalı polifosfatkinaz ve ekzopolifosfataz genlerinin potansiyel ekspresyonunun *Streptomyces coelicolor*'ın ağır metal toleransına ve fosfat depolamasına etkisi. [Yüksek Lisans], Kocaeli: Gebze Teknik Üniversitesi, 2010.
6. Sarkar P, Roy A, Pal S, Mohapatra B, Kazy SK, Maiti MK, Sar P. Enrichment and characterization of hydrocarbon-degrading bacteria from petroleum refinery waste as potent bioaugmentation agent for in situ bioremediation. Bioresour Technol. 2017;242:15-27. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.05.010
7. Varjani SJ. Microbial degradation of petroleum hydrocarbons. Bioresour Technol. 2017;223:277-86. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.10.037
8. Korda A, Santas P, Tenente A, Santas R. Petroleum hydrocarbon bioremedion: Sampling and analytical techniques, in situ treatments and commercial microorganisms currently used. Appl Microbiol Biotechnol. 1997;48(6):677-86. https://doi.org/10.1007/s002530051115
9. US. Congress, Office of Technology Assesment, Bioremediation for Marine Oil Spills-Backround Paper. US. Government Printing Office OTA-BP-O-70. Washington DC 1991.
10. Kavamura VN, Esposito E. Biotechnological strategies applied to the decontamination of soils polluted with heavy metals. Biotechnol Adv. 2010;28(1):61-9. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2009.09.002
11. Atlas RM. Microbial degradation of petroleum hydrocarbons: an environmental perspective. Microbiol Rev. 1981;45(1):180-209.
12. Floodgate, GD, Atlas, RM. (Ed.) The fate of petroleum in marine environment. In: Petroleum Microbiology. New York: MacMillan Publishing Co. 1984:355-97.
13. Demir İ, Demirbağ Z. Polisiklik aromatik hidrokarbonların biyolojik olarak parçalanması. Turk J Biol. 1999;23:293-302.
14. Kasai Y, Kishira H, Sasaki T, Syutsubo K, Watanabe K, Harayama S. Predominant growth of *Alcanivorax* strains in oil-contaminated and nutrient-supplemented seawater. Environ Microbiol. 2002;4(3):141-7. https://doi.org/10.1046/j.1462-2920.2002.00275.x
15. Hara A, Syutsubo K, Harayama S. *Alcanivorax* which prevails in oil-contaminated seawater exhibits broad substrate specificity for alkane degradation. Environ Microbiol. 2003;5(9):746-53. https://doi.org/10.1046/j.1468-2920.2003.00468.x
16. Kahraman H, Geckil H. Benzoik asidin *Vitreoscilla* hemoglobin geni aktarılmış *Pseudomonas aeruginosa* tarafından yıkımı. Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi. 2005;17(2):342-348.
17. Çiftçi PS. Marmara Denizi'nden izole edilen bakterilerin polisiklik aromatik hidrokarbonları (PAH) parçalama yeteneklerinin araştırılması [Yüksek Lisans]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2008.
18. Martins dos Santos V, Sabirova J, Timmis KN. (Ed), Yakimov MM, Golyshin PN. *Alcanivorax borkumensis* in Handbook of Hydrocarbon and Lipid Microbiology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2010:1265-88. https://doi.org/10.1007/978-3-540-77587-4_89
19. Altug G, Gurun S, Cardak M, Ciftci PS, Kalkan S. The occurrence of pathogenic bacteria in some ships' ballast water incoming from various marine regions to the Sea of Marmara, Turkey. Mar Environ Res. 2012;81:35-42. https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2012.08.005
20. Telli-Karakoc F Toluna L, Henkelmannb B, Klimmb C, Okaya O, Schrammb KW. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) distributions in the Bay of Marmara Sea: Izmit Bay. Environ Pollut. 2002;119(3):383-97. https://doi.org/10.1016/S0269-7491(01)00341-4
21. Alpar B, Unlu S. Petroleum residue following Volgoneft-248 oil spill at the Coasts of the Suburb of Florya, Marmara Sea (Turkey): A critique. J Coast Res. 2007;23(2):515-20. https://doi.org/10.2112/04-0313.1
22. Gül-Şeker M. Marmara Denizi ve Karadeniz'den izole edilen bakterilerin saflaştırılması ve tanımlanması [Doktora], Kocaeli: Gebze Teknik Üniversitesi, 2009.
23. MacNaughton SJ, Stephen JR, Venosa AD, Davis GA, Chang YJ, White DC. Microbial population changes during bioremediation of an experimental oil spill. Appl Environ Microbiol. 1999;65(8):3566-74.
24. Peressutti SR, Alvarez HM, Pucci OH. Dynamics of

hydrocarbon-degrading bacteriocenosis of an experimental oil pollution in Patagonian soil. Int Biodeterior Biodegradation. 2003;52(1):21-30. https://doi.org/10.1016/S0964-8305(02)00102-6
25. Mashreghi M, Marialigeti K. Characterization of bacteria degrading petroleum derivatives isolated from contaminated soil and water. J Sci I R Iran. 2005;16(4):317-20.
26. Balkıs N. Seasonal variations in the phytoplankton and nutrient dynamics in the neritic water of Büyükçekmece Bay, Sea of Marmara. J Plankton Res. 2003;25(7):703-17. https://doi.org/10.1093/plankt/25.7.703
27. Rahman KSM, Thahira-Rahman J, Kourkoutas Y, Petsas I, Marchant R, Banat IM. Enhanced bioremediation of n-alkane in petroleum sludge using bacterial consortium amended with rhamnolipid and micronutrients. Bioresour Technol. 2003;90(2):159-68. https://doi.org/10.1016/S0960-8524(03)00114-7
28. Rahman KSM, Thahira-Rahman J, Lakshmanaperumalsamy P, Banat IM. Towards efficient crude oil degradation by a mixed bacterial consortium. Bioresour Technol. 2002;85(3):257-61. https://doi.org/10.1016/S0960-8524(02)00119-0
29. Rahman KSM, Banat IM, Thahira J, Thayumanavan T, Lakshmanaperumalsamy P. Bioremediation of gasoline contaminated soil by a bacterial consortium amended with poultry litter, coir pith and rhamnolipid biosurfactant. Bioresour Technol. 2002;81(1):25-32. https://doi.org/10.1016/S0960-8524(01)00105-5

Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018;48(2):112-116
doi:10.5222/TMCD.2018.116

Araştırma

Yaşlı Hastalardaki Enfeksiyonların Geriye Dönük Değerlendirilmesi§

Türkan TÜZÜN*, Murat KUTLU, Selda SAYIN KUTLU**, Mehmet UÇAR***, Kevser ÖZDEMİR**, Hüseyin TURGUT****

**Özel Denizli Cerrahi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Denizli*

***Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli*

****Medikal Park Uşak Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Uşak*

ÖZ

Amaç: *Enfeksiyon hastalıkları yaşlılarda, genç erişkinlere göre farklı bulgular ile seyredebilmekte ve tanı-tedavide gecikme yaşanabilmektedir. Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen yaşlı hastalardaki enfeksiyon hastalıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.*

Gereç ve Yöntem: *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yatan 65 yaş ve üstü hastaların verileri geriye-dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, yatış süreleri, laboratuvar bulguları, kültür sonuçları ve tanıları kaydedildi.*

Bulgular: *Altmış beş yaş ve üzeri 96 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması ise 76.5±7 (aralık: 65-98) idi. Altta yatan hastalıklardan hipertansiyon (%23.5), diabetes mellitus (%21), kronik böbrek yetmezliği (%11), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%10) ve kanserler (%9.2) ilk sıralardaydı. Hastaneye yatışına neden en sık enfeksiyon üriner sistem enfeksiyonu (%53.5) iken, bunu yumuşak doku enfeksiyonu (%18.8), pnömoni (%8) ve akut gastroenterit (%5) izlemekteydi. Yatış süreleri ortancası 8.5 (%25-75 aralık: 6-12.8) gün idi. Hastaların %73'ünde yüksek ateş belirlendi. Ortalama sedimantasyon hızı 62±33.3 mm/saat, kan lökosit sayısı ortanca değeri 10.725/mm^3 (%25-75 aralık: 6.413-14.663) ve C-reaktif protein (CRP: <0.5 mg/dL) düzeyleri ortancası 7.5 mg/dl (%25-75 aralık: 2.23-14,28) bulundu. Hastaların %93.7'sinde C reaktif protein (CRP) ≥0.5 mg/dL idi. Ateşi olan hastalarda ateş ile lökositoz ve CRP yüksekliği arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Ayrıca üriner sistem enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni, akut gastroenterit ve diğer enfeksiyonlar arasında ateş, lökositoz ve CRP yüksekliği için anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Hastalardan üreyen 38 kültür örneğinin 31'i (%8.6) idrar örneğiydi. İdrar örneklerindeki üremelerin ise 26'sı (%92.8) Escherichia coli'ydi.*

Sonuç: *Sonuç olarak, yaşlı nüfus artışı ve yaşla birlikte altta yatan hastalıklarda artış olmasının enfeksiyon hastalıkları açısından sorunlara neden olacaktır. Bu yaş grubunda enfeksiyonların klasik belirti ve bulgularının görülmeyeceği akılda tutulmalıdır.*

Anahtar kelimeler: *Yaşlı, ateş, enfeksiyon, C-reaktif protein, lökosit*

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Infections in Geriatric Patients

Objective: *Infectious diseases may course with different symptoms in geriatric patients compared with younger adults and delays in the diagnosis and treatment may be experienced. In this study, it was aimed to evaluate the infectious diseases in elderly patients who were followed up in our clinic.*

Material and Methods: *The data of patients aged ≥ 65 years who were hospitalized in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic were evaluated retrospectively. Demographic characteristics, underlying diseases, length of their hospital stay, laboratory findings, culture results and diagnoses were recorded.*

Results: *Ninety-six patients aged ≥ 65 years were included in the study. Mean age of the patients was 76.5±7 (range 65-98) years. The underlying diseases were hypertension (23.5%), diabetes mellitus (21%), chronic renal failure (11%), chronic obstructive respiratory disease (10%) and malignancy (9.2%). The most frequent cause of hospital admission was urinary tract infection (53.5%), followed by soft tissue infection (18.8%), pneumonia (8%) and acute gastroenteritis (5%). The median length of hospital stay was 8.5 (interquartile ranges [IQR]: 6-12.8) days. Febrile episodes were detected in 73% of the patients. Mean sedimentation rate was 62±33.3 mm/h. Median leukocyte count and C-reactive protein (CRP: <0.5 mg/dL) levels were 10.725/mm^3 (IQR: 6.413-14.663), and 7.5 mg/dL (IQR: 2.23-14.28), respectively. There was no significant difference between fever, leukocytosis and CRP elevation in febrile patients (p>0.05). There was no significant difference between urinary system, soft tissue infections, pneumonia, acute gastroenteritis, and other infections as for fever, leukocytosis and CRP elevation (p>0.05). Thirty-one of the 38 (81.6%) culture samples obtained from the patients were urine specimens. The most commonly isolated bacteria were Escherichia coli (92.8%) in the urine specimens.*

Conclusion: *In conclusion, the increase in the elderly population and the underlying diseases with age will cause problems in terms of infectious diseases. It should be kept in mind that the classical signs and symptoms of infections will not be seen in this age group.*

Keywords: *Elderly, fever, infection, C-reactive protein, leukocyte*

Alındığı tarih: 19.12.2017
Kabul tarihi: 12.02.2018
Yazışma adresi: Türkan Tüzün, Özel Denizli Cerrahi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Acıpayam Bulvarı, Denizli
e-posta: turkank12@hotmail.com
§ Bu çalışma BUHASDER 5. Tepecik Enfeksiyon Günleri: Yaşlılık ve Enfeksiyonlar Sempozyumu'nda (25-29 Ekim 2013, Özdere, İzmir) poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Dünya genelinde ortalama yaşam süresi giderek artmaktadır. Yaşlı olarak tanımlanan 65 yaş ve üzeri nüfus oranı dünyada 1900'lü yıllarda %1 iken, 2050'de %20 olacağı tahmin edilmektedir[1]. Türkiye'de ise bu oran 1990 yılında %4.3 iken 2000 yılında %5.7 ve 2014 yılında %8 olarak belirlenmiştir[2].

Enfeksiyon hastalıkları yaşlılarda hastaneye yatma ve ölümlerin en sık nedenleri arasında olup, yaşlı ölümlerinin 1/3'inin nedenidir[3,4]. Yaşlılık temel olarak biyolojik kapasitenin azalmasına neden olur ve yaşla ilişkili pek çok değişiklik enfeksiyonlara eğilimi artırmaktadır[1]. Bağışık yanıtta yetersizlik, cildin incelmesi, prostat hipertrofisi, azalmış öksürük refleksi ve pek çok anatomik ve fizyolojik değişiklikler yaşlıları enfeksiyonlara karşı savunmasız hâle getirir. Bu yaş grubunda, kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve yetersiz beslenme gibi bazı sorunlar da enfeksiyonlara eşlik etmektedir ve kanser, ateroskleroz, diabetes mellitus, demans gibi altta yatan hastalıklarda enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. Ayrıca enfeksiyon hastalıkları yaşlılarda daha gençlere göre farklı klinik ve laboratuvar bulguları ile seyredebilmekte ve bu nedenle tanı ve tedavide gecikme olabilmektedir[1]. Tüm bu nedenlerle enfeksiyon hastalıkları yaşlılarda daha kötü klinik seyre neden olmakta, hastanede kalış süresini uzatmakta, ölüm oranı ve tedavi maliyeti artmaktadır. Diğer yandan enfeksiyonlar, altta yatan hastalıkların alevlenmesine de neden olabilmektedir[5]. Ortalama yaşam süresinin uzaması, yaşlı nüfusun artışı ile yaşlılarda enfeksiyon hastalıklarına eğilimin artması ve daha kötü klinik sonuçlar nedeniyle yaşlılarda enfeksiyon hastalıkları dikkatle izlenmesi gereken bir konu hâline gelmiştir. Bu konuya yönelik verilerin, paylaşılması-tartışılmasının giderek büyüyecek bu sorunun belirlenmesi ve yönetimi açısından yararlı olacağı düşünülerek, bu çalışmada, yatırılarak izlenen yaşlı bireylerdeki enfeksiyon hastalıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir üniversite hastanesinde yürütülmüştür. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 01.01.2012-31.08.2013 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 65 yaş ve üstü hastaların tamamının verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Yaş dışında dışlama kriteri kullanılmadı. Hasta verileri, hazırlanan forma, hastane bilgi sistemi ve klasik hasta dosyalarından yararlanılarak kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri, hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), kronik böbrek yetmezliği (KBY), serebrovasküler hastalık (SVH), kanser, benign prostat hipertrofisi (BPH) gibi altta yatan hastalıkları, laboratuvar bulguları, kültür sonuçları ve enfeksiyon tanıları kaydedildi. Hastaların tanı aldıklarındaki lökosit sayıları, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, sedimentasyon hızları ve Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda standart yöntemler kullanılarak yapılan mikroorganizmaların izolasyon ve tanımlanmaları kaydedildi. Çalışmada elde edilen veriler SPSS 17 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Şikago, IL, ABD) analiz programıyla değerlendirildi.

BULGULAR

Bu dönemde kliniğimizde takip edilen 65 yaş ve üstü toplam 96 hasta saptandı. Hastaların 46'sı (%48) kadın, 50'si (%52) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları ise 76.5±7 (65-98) idi. Hastaların 39'u 65-74 (%40.6), 45'i 75-84 (%47) ve 12'si 85 ve üzeri (%12.5) yaş aralığındaydı. Altta yatan hastalıkları değerlendirildiğinde HT (%23.5), DM (%21), KBY (%11), KOAH (%10) ve kanser (%9.2) ilk sıralarda yer alıyordu.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve altta yatan hastalıklar.

Hasta sayısı, n (%)	96 (100)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	46 (48)
Erkek	50 (52)
Yaş, ortalama ±SS (min-max)	76.5 ±7.1 (65-98)
Hastanede kalış süresi (gün), ortanca (%25-75 aralık)	8.5 (6-12.75)
Altta yatan hastalıklar (n, %)	
Hipertansiyon	28 (23.5)
Diabetes mellitus	25 (21)
Kronik böbrek yetmezliği	13 (11)
Kronik obstriktif akciğer hastalığı	12 (10)
Kanser	11 (9.2)
Alzheimer hastalığı	9 (7.6)
Koroner arter hastalığı	6 (5)
Bening prostat hipertrofisi	4 (3.4)
Ülseratif kolit	2 (1.7)
Parkinson hastalığı	1 (0.8)
Karaciğer sirozu	1 (0.8)
Altta yatan hastalığı olmayan	7 (6)
Toplam*	119 (100)

**On altı hasta birden fazla altta yatan hastalığa sahip.*

Tablo 2. Hastaneye yatırılarak izlenen yaşlı hastaların tanı ve yatış süreleri.

Tanı	n (%)	Yatış süresi (gün)*
Üriner sistem enfeksiyonu	54 (53.5)	9 (6-13.25)
Deri yumuşak doku enfeksiyonu	19 (18.8)	8 (7-11)
Pnömoni	8 (8)	10.5
Akut gastroenterit	5 (5)	6.8
Bruselloz	3 (3)	5.3
Artrit	3 (3)	9
Nedeni bilinmeyen ateş	2 (2)	6.5
Osteomiyelit	2 (2)	23
Kan dolaşımı–kateter enfeksiyonu	2 (2)	16
Mukormikoz	1 (1)	22
Protez enfeksiyonu	1 (1)	9
İntraabdominal enfeksiyon	1 (1)	26
Toplam**	101 (100)	8.5 (6-12.75)

**n ≥ 10 olan tanı başlıkları için ortanca (%25-75 aralık) ve n <9 olan tanı başlıkları için ortalama değerler verilmiştir.*
***Beş hasta birden fazla tanı almış olup, 96 hastanın yatış süresi ortancası verilmiştir.*

Hastaların %92.7'sinin bir ve üzerinde altta yatan hastalığı vardı (Tablo 1).

Hastaların hastaneye yatışına neden en sık enfeksiyon tanıları üriner sistem enfeksiyonu (%53.5) iken, bunu yumuşak doku enfeksiyonu (%18.8), pnömoni (%8) ve akut gastroenterit (%5) izlemekteydi (Tablo 2). Cinsiyet ile enfeksiyon tanıları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05). Hastanede kalış süreleri ortancası 8.5 (%25-75 aralık: 6-12.8) gün idi (Tablo 1). Enfeksiyon tanısına göre hastanede kalış süreleri Tablo 2'de yer almaktadır.

Hastaların 70'inde (%73) yüksek ateş belirlendi. Ortalama sedimantasyon hızı 62±33.3 mm/saat, kan lökosit sayısı ortanca değeri 10.725/mm^3, (%25-75 aralık: 6.413-14.663) ve C-reaktif protein (CRP: <0.5 mg/dL) düzeyleri ortancası 7.5 mg/dl (%25-75 aralık: 2.23-14.28) olarak bulundu. Hastaların %93.7'sinde CRP≥0.5 mg/dL idi. Ayrıca hastaların %43.8'inde kan lökositleri normal sınırlardayken, %2.1'inde <4000, %54.2'sinde ise >10.000 idi. Ateşi olan hastalarda ateş ile lökositoz ve CRP yüksekliği arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Ayrıca üriner sistem enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksi-

Tablo 3. Hastaneye yatırılarak izlenen yaşlı hastalarda izole edilen etkenler ve izole edildikleri örnekler.

	İzolasyon bölgesi (n)						
Etkenler	**Kan**	**İdrar**	**Balgam**	**Yara**	**Mayi**	**Dışkı**	**Total n (%)**
E. coli	0	26	0	1	1	0	28 (73.7)
MMM*	0	2	0	0	0	0	2 (5.3)
Pseudomonas spp.	1	2	0	0	0	0	3 (7.9)
Klebsiella spp.	0	1	0	0	0	0	1 (2.6)
Acinetobacter baumannii	0	0	1	0	0	0	1 (2.6)
Brucella spp	1	0	0	0	0	0	1 (2.6)
Serratia spp.	1	0	0	0	0	0	1 (2.6)
*Clostridium difficile***	0	0	0	0	0	1	1 (2.6)
Toplam, n (%)	3 (8)	31 (81.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	38 (100)

**MMM: Maya Morfolojisinde Mantar, ** Dışkıda toksin tayini*

yonu, pnömoni, akut gastroenterit ve diğer enfeksiyonlar arasında ateş, lökositoz ve CRP yüksekliği olmasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Anlamlı üreme olan 38 kültür örneğinin 31'i (%81.6) idrar örneği idi. Etken izole edilen idrar kültürlerinin 26'sında (%92.8) ise *Escherichia coli* izole edildi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu tanımlayıcı çalışmada, yaşlılarda hastaneye yatışa neden olan başlıca enfeksiyonların üriner sistem ve solunum sistemi hastalıkları olduğu ve enfeksiyon hastalığı nedeniyle hastaneye yatan yaşlıların neredeyse tamamının bir veya daha fazla altta yatan hastalığı olduğu saptanmıştır. Yaşlılarda enfeksiyonların hastaneye yatış nedenleri arasında ilk sıralarda yer aldığı bilinmektedir[3]. Yaşlılarda hem enfeksiyon eğiliminin artması hem de altta yatan hastalığın araya giren enfeksiyon nedeniyle kötüleşmesi gibi çeşitli faktörler yatış nedenleri arasında enfeksiyonların ilk sıralarda yer almasını açıklamaktadır.

Bu çalışmada, enfeksiyon hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılan yaşlılarda, yaşlı nüfusta en sık saptanan kronik hastalıklar olan, hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve kronik akciğer hastalığı en sık altta yatan hastalıklar olarak belirlenmiştir[6]. Yalnızca 7 (%6) olguda yatışı öncesi ve yatışı sırasında tanımlanmış altta yatan hastalık olmadığı görülmüştür.

Diğer bazı çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışma sonuçları da üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni ve deri-yumuşak doku enfeksiyonlarının yaşlılarda hastane yatışına neden olan başlıca enfeksiyonlar olduğunu göstermiştir[7,8]. Üriner sistem enfeksiyonları 65 yaş ve üzeri grupta en yaygın enfeksiyon hastalıklarıdır[1,5,9]. Yaşlılarda, çok sayıda faktör üriner sistem enfeksiyonu gelişimini kolaylaştırmakta ve ileri yaşlarda bakteriüri görülme oranı kadınlarda %20, erkeklerde ise %10'lere ulaşmaktadır[1,5,9,10]. Üriner sistem enfeksiyonu olan yaşlılar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadınlarda daha yüksek oranda iken, bu çalışmada erkeklerde daha yüksek oranda (29/25) bulunmuştur[11]. Bu çalışmanın yaşlılardaki tüm üriner sistem enfeksiyonlarını değil, yalnızca yatırılan hastaları kapsamasının bu farklılığı açıklayabileceği düşünülmüştür.

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında olası etken genellikle *E. coli* olup, bu çalışmada da üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle yatırılan yaşlılarda başlıca etkenin *E. coli* (%92.8) olduğu saptanmıştır. Daha önce Türkiye'de yaşlılarda yapılmış diğer bazı çalışmalarda ise *E. coli* oranı %64.5 ve %73 olarak raporlanmıştır[12,13]. Bu çalışmada, etkenlerin antibiyotik duyarlılığı bildirilmemiş olmakla birlikte, daha önce sunulan bir çalışmamızda, üriner sistem enfeksiyonu etkeni *E. coli* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliğinin ileri yaş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[14].

Enfeksiyon için önemli göstergeler olarak değerlendirilen ateş ve lökositoz, yaşlılarda genç yaştakilere göre daha az sıklıkta saptanmaktadır[1,15]. Bu çalışmada, hastaların %27'sinde ateş yüksekliği, %46'sında ise lökositoz saptanmamıştır. Bunlara karşın CRP, hastaların %93.7'sinde normal üst sınır değerinden yüksek bulunmuştur. Türkiye'den verilere bakıldığında, yaşlılarda, ateş ve lökositozun olguların yaklaşık 1/3'i ile yarısında saptanmadığı görülmektedir[7,12,13]. Çalışma verilerimiz ve diğer çalışma sonuçları yaşlı hastalarda ateş ve lökositoz olmamasının enfeksiyon tanısını dışlamak için yetersiz olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, ateş ile lökositoz ve CRP yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki belirlenmedi (p>0.05). Yine enfeksiyon tanısına göre değerlendirme yapıldığında da ateş, lökositoz ve CRP yüksekliğinde anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Bununla birlikte, pnömoni tanılı hastaların ise tamamında ateş ve

CRP yüksekliği, %40'ında ise lökositoz saptandı. Ancak bu veri değerlendirilirken pnömoni tanılı yaşlı hasta sayısının düşük olduğu dikkate alınmalıdır.

Bu çalışmada, hastanede ortalama yatış süresi 10.56±6.2 olarak saptandı. Daha önce yapılan bir çalışmada da ortalama yatış süresi, benzer şekilde, 9.7±8.2 gün olarak raporlanmıştı[7]. Geriye dönük yürütülmüş olması ve bir kontrol grubu olmaması bu çalışmanın başlıca kısıtlayıcı özellikleridir.

Sonuç olarak, yaşlı nüfus artışının, enfeksiyon hastalıkları açısından da bazı yeni sorunlara neden olacağı ve mevcut sorunlarda artışa neden olacağı açıktır. Bu makalede olduğu gibi, enfeksiyon tanısı, altta yatan hastalıklar ve etkenlerin dağılımının tanımlanmasının; konuya dikkat çekmek ve ileriye yönelik planlara veri sunmak açısından yararı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Crossley KB, Peterson PK. Infections in the elderly. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010:3857-64. https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06839-3.00314-3
2. "TUİK, Yıllara, Yaş Grubu ve Cinsiyete Göre Nüfus, Genel Nüfus Sayımları-2014, Türkiye". Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi. http://www.tuik.gov.tr/Start.do (Erişim tarihi: 09.02.2014).
3. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. Lancet Infect Dis. 2002;2(11):659-66. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00437-1
4. Mouton CP, Bazaldua OV, Pierce B, Espino DV. Common infections in older adults. Am Fam Physician. 2001;63(2):257-68.
5. Kevin H. Evaluation of infection in the older adult. Waltham, USA: UpToDate. Available: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-infection-in-the-older-adult (Erişim tarihi: Şubat 2015).
6. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012; 380(9836):37-43. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2
7. Avkan-Oguz V, Yapar N, Erdenizmenli M, et al. Effects of community-acquired infections on fever, leukocyte count and the length of stay in elderly. A cross-sectional study of 240 cases. Saudi Med J. 2006;27(3):368-72.
8. Temel NE, Akçam FZ. Geriatrik hastalarda infeksiyonların değerlendirilmesi. SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2012;3(3):126-32.
9. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. Infect Dis Clin North Am. 2003;17(2):227-41. https://doi.org/10.1016/S0891-5520(03)00005-9
10. Ginde AA, Rhee SH, Katz ED. Predictors of outcome in geriatric patients with urinary tract infections. J Emerg Med. 2004;27(2):101-8. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2004.02.015
11. Ülger Z, Arıoğul S. Yaşlılarda üriner sistem infeksiyonları. İç Hastalıkları Dergisi. 2008;15(2): 81-7.
12. Kucukardali Y, Oncul O, Kunter E, et al. Community acquired infections in elderly population. Cent Eur J Med. 2009;4(2):171-8. https://doi.org/10.2478/s11536-008-0072-4
13. Uluğ M, Çelen MK, Geyik MF, Hoşoğlu S, Ayaz C. Geriatrik infeksiyonların değerlendirilmesi: Dicle deneyimi. Nobel Med. 2010;6(3):28-33.
14. Tuzun T, Kutlu SS, Kutlu M, Kaleli İ. Prevalence and risk factors for community-onset urinary tract infections caused by extended-spectrum β-lactamase –producing *Escherichia coli*: A prospective cohort study. 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 25-28 Nisan 2015, Kopenhag, Danimarka; Poster No: 802.
15. Norman DC, Yoshikawa TT. Fever in the elderly. Infect Dis Clin North Am. 1996;10(1):93-9. https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70288-9

Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018;48(2):117-124
doi:10.5222/TMCD.2018.117

Araştırma

Akciğer Tüberkülozu Olan 232 Yeni Olgunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Pınar ETİZ*, Ali Tanju ALTINSU**

**Çukurova Üniversitesi, Abdi Sütcü Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Adana*

***Adana Valiliği Halk Sağlığı Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalık Kontrol Programları Şube Müdürlüğü, Adana*

ÖZ

Amaç: *Tüberküloz, dünya genelinde ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur ve kontrol çalışmaları devam etmektedir. Verem savaş dispanserlerine ait kayıtlar, ülkemizdeki tüberküloz oranlarını göstermede önemli yer tutmaktadır. Bu amaçla çalışmamızda Adana İli Verem Savaşı dispanserlerine kayıtlı akciğer tüberküloz tanısı ile takip tedavisi yapılan yeni olguların özellikleri incelenmiştir.*

Gereç ve Yöntem: *Çalışmamızda 2013 yılında Adana İli Verem Savaşı dispanserlerine kayıtlı akciğer tüberküloz tanısı alan yeni olgu hastaların dosyaları demografik özellikler, tanı, tanı yöntemi ve tedavi sonuçları yönünden retrospektif olarak değerlendirilmiştir.*

Bulgular: *Kayıtlar incelendiğinde, 2013 yılında 232 yeni tüberküloz olgusu belirlenmiştir. Akciğer tüberküloz tanılı olguların 18'inde (%7.7) akciğer tüberkülozuna ilave olarak akciğer dışı tüberküloz birlikteliği de gözlenmiştir. Olguların %63.7'si yaymada aside dirençli basil (ARB) pozitif, %24.5'i ise ARB negatif olup, %11.6 olguda yayma yapılmamıştır. Tedavi sonuçlarına göre 148 ARB pozitif olgunun 95'inde kür sağlanmıştır. Olguların 123'ünde (%67.5) kültürde Mycobacterium tuberculosis kompleksi üremesi pozitif olarak belirlenmiştir. Üreme belirlenen olguların yalnızca 111'inde izoniazid, rifampisin, streptomisin ve ethambutol direnci araştırılmış ve sırasıyla bu ilaçlara %13.5, %1.8, %8.1 ve %2.7 oranlarında direnç belirlenmiştir. Çok ilaca dirençli tüberküloz oranı %1.8 bulunmuştur.*

Sonuç: *Kurumlar arası iş birliğinin arttırılması ve hastaların ilgili verem savaş dispanserine bildirilmesine özen gösterilmesi gerekmektedir. Doğru tedavi için, direnç paternlerinin izlenmesi, uygulanacak tedavi protokollerinin belirlenmesinde ve uzun vadede direnç gelişiminin önlenmesinde yararlı olacaktır. Çalışmamızın sonuçlarının bölgenin direnç durumunu yansıtması, tedavi sonuçlarını ortaya koyması ve daha kapsamlı incelemeler için yol gösterici olması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.*

Anahtar kelimeler: *Akciğer tüberkülozu, ilaç direnci, tedavi sonuçları, yeni olgu*

ABSTRACT

A Retrospective Analysis of 232 Newly Diagnosed Cases with Pulmonary Tuberculosis

Objective: *Tuberculosis is an important healthcare problem worldwide as well as in Turkey and the control programmes are still in progress. Tuberculosis dispensary records are important to show the incidence of tuberculosis in our country. With this perspective, we aimed to evaluate the characteristics of newly diagnosed patients with tuberculosis admitted to Adana Tuberculosis Control Dispensaries.*

Material and Methods: *Medical files of the newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis who were registered in Adana Tuberculosis Control Dispensary were retrospectively evaluated as for demographic profiles, diagnoses made, diagnostic methods, adn treatment outcomes.*

Results: *A total of 232 new tuberculosis cases were detected in 2013 after investigation of medical files. Eighteen (7.7%) pulmonary tuberculosis cases had concurrent extrapulmonary tuberculosis. Of all the cases, 63.7% had ARB positive, 24.5% had ARB negative results and, blood smear was not performed in 11.6% of the cases. Among smear - positive 148 cases, 95 of them were cured. In 123 (67.5%) of all the cases Mycobacterium tuberculosis complex was isolated in culture. Drug susceptibility tests for isoniazid, rifampicin, streptomycin and ethambutol were performed in only 111 culture - positive cases and the resistance rates were 13.5%, 1.8%, 8.1% and 2.7%; respectively. Multidrug resistant tuberculosis, was isolated as 1.8% of the cases.*

Conclusion: *Increasing interinstitutional cooperation, and notification of the patients to tuberculosis control dispensaries should be performed with due care. For accurate treatment, monitoring resistance patterns will be useful in determining the treatment protocols to be applied and in preventing resistance development in the long term. We think that the results of our study are important in terms of reflecting the resistance status of the region, showing the results of the treatment outcomes, and guiding for more comprehensive studies.*

Keywords: *Drug resistance, new cases, pulmonary tuberculosis, treatment outcome*

Alındığı tarih: 5.12.2017
Kabul tarihi: 27.02.2018
Yazışma adresi: Pınar Etiz, Çukurova Üniversitesi, Abdi Sütcü Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, 01330 Adana
e-posta: pinaretiz@yahoo.com

GİRİŞ

Tüberküloz, uzun yıllardan beri süregelen, tarihsel açıdan önemli, geçmişte epidemilere neden olmuş ve hâlen toplum sağlığını tehdit eden en önemli enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Hastalığın kontrol altına alınmasında epidemiyolojik çalışmalar, Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı'nın etkinliğini ortaya koymaya yönelik olarak önemli veriler sağlamaktadır[1,2].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Küresel Tüberküloz 2014 Raporu'na göre dünya genelinde görülme ve ölüm hızları düşmesine rağmen küresel tüberküloz yükü hâlen çok yüksektir[3]. Dünyada 2013 yılında 9 milyon yeni olgu (%13'ü HIV ile ko-enfekte) ve 1.5 milyon tüberkülozdan ölüm olduğu tahmin edilmiştir. Ülkemizin 2013 yılı tüberküloz insidans hızı 20/100.000 ve mortalite hızı yüz binde 0.42 olarak belirlenmiştir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun Türkiye'de Verem Savaşı 2015 Raporu'na göre ülkemizde 2013 yılında, 7.881'i (%58.8) erkek ve 5.528'i (%41.2) kadın olmak üzere toplamda 13.409 tüberküloz olgusu kayıtlara girmiştir[4]. Verem Savaş dispanserleri kayıtlarına göre, 12.352'si (%92) yeni, 1.057 (%8) önceden tedavi görmüş olmak üzere toplam 13.409 tüberküloz olgusunun 8.042'si (%60) akciğer, 4.754'ü (%35.5) akciğer dışı ve 613'ü (%4.6) akciğer ile birlikte akciğer dışı tutulum olarak bildirilmiştir[4]. Akciğer tutulumuna ek olarak akciğer dışı organ tutulumu varlığı Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre akciğer tüberkülozu olarak adlandırılmaktadır[5]. Akciğer tüberkülozlu olguların hızlı tanınması ve etkin tedavisi ile bulaş zincirinin kırılması hastalığın kontrolünde hem birey hem de toplum sağlığı açısından son derece önemlidir.

Ülkemizde son yıllarda il, bölge ve Türkiye temelinde, üniversiteler ve Verem Savaş dispanserleri iş birliği ile tüberküloz olgu verileri yayınlanmaktadır[6]. Bu sayede ülkemizdeki tüberküloz sorununun boyutları ve tedavi sonuçlarının etkinliği daha iyi anlaşılmaya başlamıştır.

Bu nedenle çalışmamızda, Adana İli Verem Savaş dispanserlerine kayıtlı, akciğer tüberkülozu tanısıyla takip ve tedavisi yapılan hastaların özelliklerinin incelenmesi, izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi suşlarının anti-tüberküloz ilaç direnç paternlerinin belirlenmesi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 01.01.2013-31.12.2013 tarihleri arasında Adana ili Verem Savaş dispanserlerine kayıtlı, akciğer tüberkülozu tanısı ile takip ve tedavisi yapılan toplam 232 yeni olgu retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya tanıları klinik, radyolojik, bakteriyolojik ve/veya histopatolojik uygunluk ile konulmuş olan hastalar dâhil edilmiştir. Değerlendirmede olguların demografik özellikleri, tanı, tedavi ve tedavi sonuçları, fiziki muayene ile Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısı skar varlığı/sayısı incelenmiştir. Tüberküloz tanısında kullanılan mikrobiyolojik tetkiklerin (balgam yaymasında aside dirençli basil (ARB) bakılması ve tüberküloz kültürü) yapılma ve pozitif bulunma oranları değerlendirilmiştir. Örnekler BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) sistemine ve Löwenstein-Jensen besiyerine ekilmiştir. Kültürden izole edilen *M. tuberculosis* kompleks suşlarının primer antitüberküloz ilaçlara (izoniyazid (INH), rifampisin (RİF), ethambutol (EMB), streptomisin (SM)) karşı direnç paternleri yine aynı sistemle incelenmiştir.

Tüberkülozun tanı ve tedavisi ülkemizin tüm sağlık birimlerinde olduğu gibi Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre yapılmaktadır.

Hastaların tedavi sonuçlarının sınıflandırılması Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi dikkate alınarak, kür, tedavi tamamlama, tedavi başarısı ve tedavi başarısızlığı şeklinde yapılmıştır. Bu kaynaklara dayanarak çalışmada değerlendirme için kullanılan terimler aşağıda açıklanmıştır[5].

Akciğer tüberkülozu: Akciğer parankimini tutan tüberküloz.

Akciğer dışı tüberküloz: Akciğer parankimi dışındaki (plevra dâhil) organlardan alınan örneklerde ARB gösterilebilen ya da tüberkülozla uyumlu histolojik ve klinik bulgusu olan hastalar.

Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz: Her iki tutulumun da olduğu belirtilerek akciğer tüberkülozu bölümünde sayılırlar.

Yayma pozitif akciğer tüberkülozu: En az iki balgam (veya açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj) örneğinde yayma ile ARB gösterilen hastalar ya da balgam yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve radyolojik bulguları akciğer tüberkülozu ile uyumlu olan ve bir hekim tarafından, tüberküloz tedavisi kararı verilen hastalar ya da balgam yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve kültüründe de *M. tuberculosis* kompleksi üreyen hastalar[6].

Yayma negatif akciğer tüberkülozu: Balgam yaymaları ARB negatif olan fakat kültürde M. tuberculosis kompleksi üremesi olan hastalar, ya da iki hafta ara ile balgam örnekleri alınan ve her seferinde yaymada ARB negatif olan, fakat radyolojik olarak tüberküloz ile uyumlu lezyonları olan ve en az bir hafta geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına rağmen, klinik yanıt alınamayan ve ayırıcı tanı olanakları olan bir hastanede tüberküloz tedavisine karar verilen hastalar[6].

Yeni olgu: Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha az süre tedavi almış olgular.

Nakil giden: Hastanın başka bir dispanser gitmesi nedeniyle tedavi sonuçlarının bilinmemesi durumudur.

Kür: Başlangıçta balgam yayması pozitif hastada, klinik ve radyolojik iyileşmeyle birlikte birisi tedavinin idame döneminde diğeri tedavinin tamamlandığı sırada olmak üzere en az iki kez balgam yayması negatifliğinin gösterilmesidir[7].

Tedavi tamamlama: Öngörülen tedaviyi süresi içinde tamamlayan olguda tedavinin idame dönemi ya da sonunda balgam incelemesi yapılamadığı durumlarda, klinik ve radyolojik bulguları ile başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılmasıdır.

Tedavi başarısı: Kür ve tedavi tamamlamanın toplamı.

Tedavi başarısızlığı: Tedavinin beşinci ayı ve sonrasında hastanın balgam yayma pozitifliğinin saptanmasıdır.

Ölüm: Tedavi sırasında hastanın herhangi bir nedenle ölmesi.

BULGULAR

Çalışmada saptanan 232 akciğer tüberkülozlu yeni olgunun 158'i (%68.1) erkek, 74'ü (%31.9) kadındır. Olguların yaş ortalaması 42.72±18.32 yıl olarak belirlenmiştir. Hastaların 228'inin (%98.3) TC vatandaşı, 4'ünün (%1.7) yabancı uyruklu olduğu belirlenmiştir (biri Azerbaycan, üçü Suriye uyruklu).

BCG skar varlığına göre hastalar değerlendirildiğinde, toplam 232 tüberküloz olgusunun

52'sinde (%22.4) skar gözlenmezken, 135'inde (%58.2) tek BCG skarı, 45'inde (%19.4) ise birden fazla BCG skarı varlığı belirlenmiştir.

Akciğer tüberkülozu tanısı konan olguların 18'inde (%7.7) akciğer tüberkülozuna akciğer dışı tüberkülozun da eşlik ettiği gözlenmiştir. Akciğer tüberkülozu ile birlikte beş olguda lenf bezi tüberkülozu, dört olguda plevra tüberkülozu ve dokuz olguda miliyer tüberküloz olduğu belirlenmiştir. Ekstrapulmoner tüberküloz tanısı tutulan organdan alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi, klinik ve radyolojik bulgularla konmuştur.

Çalışmadaki 232 olgunun tümüne yaymada ARB pozitifliği, kültürde *M. tuberculosis* kompleksi üremesi, radyolojik incelemede tipik görünüm ve patolojik incelemede ARB pozitifliğini gösteren yöntemlerden en az biri ile tanı konulmuştur. Olgularımızın 148'inde (%63.8) yaymada ARB pozitif, 57'sinde (%24.6) negatif olup, 27 (%11.6) olguda yayma yapılmamıştır. Yaymada ARB negatif olan olguların 25'inde kültür pozitifliği saptanmıştır. Yaymada ARB pozitif olan ve ARB negatif olup, kültürde üreme gözlenen hasta sayısı toplandığında, 173 (%74.5) akciğer tüberkülozlu olguya bakteriyolojik tanı konulduğu belirlenmiştir. Bakteriyolojik tanı konulamayan %25.5 olguya da klinik-radyolojik ve klinik-radyolojik-histopatolojik olarak tanı konulmuştur. Toplamda 182 olguya kültür yapılmıştır. Bu olguların 123'ünde (%67.5) kültür pozitifliği saptanmış ve üreyen bakterilerin tümü *M. tuberculosis* kompleksi olarak tanımlanmıştır. Kültür negatif yayma pozitif olgu sayısı 34, hem yayma hem de kültür pozitif olgu sayısının 97 olduğu görülmüştür. Yayma bakılmayan 27 olgunun 26'sına kültürde yapılmamış, bir olgu kültür pozitif olarak bulunmuştur.

Anti-tüberküloz ilaç duyarlılık testi, kültür pozitif 123 örneğin 111'inde (%90.2) çalışılmıştır. İzolatların 88'i (%79.2) tüm ilaçlara duyarlı bulunmuştur. İlaç direnç oranları Tablo 1'de gösterilmektedir.

On iki ay boyunca takip edilen hastalarda tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Buna göre 148 yayma pozitif olgunun 95'inde (%64.1) kür sağlanırken, tüm olgulardaki tedavi başarısı %89.2, tedavi terk oranı %0.4, başka merkeze nakil oranı %6 ve ölümün %4.3 olduğu belirlenmiş, bu olgularında dördünün dispansere gelmeden hastanede eksitus olduğu kaydedilmiştir. Olgularda tedavi başarısızlığı saptanmamıştır. Tedavi sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 1. İlaç duyarlılık testi çalışılan olgularda tekli ve çoklu ilaç direnç dağılımları.

Direnç durumu (N=111)	Sayı (n)	%
Toplam Duyarlı	88	79.2
Toplam Dirençli	39	35.1
H Dirençli	15	13.5
R Dirençli	2	1.8
S Dirençli	9	8.1
E Dirençli	3	2.7
Toplam tek ilaç	29	26.1
HR Dirençli	2	1.8
HS Dirençli	4	3.6
HE Dirençli	2	1.8
RS Dirençli	0	0
RE Dirençli	0	0
ES Dirençli	1	0.9
Toplam iki ilaç	9	8.1
HRS Dirençli	0	0
HRE Dirençli	0	0
HSE Dirençli	1	0.9
RSE Dirençli	0	0
Toplam üç ilaç	1	0.9
HRSE Dirençli	0	0

n: Duyarlılık testi yapılan hasta sayısı
Toplam Duyarlı: Tüm ilaçlara duyarlı hastala

Tablo 2. Akciğer tüberkülozu saptanan yeni olgularda tedavi sonuçları.

	n	%
Tedavi başarısı*	207	89.2
Tedavi terk	1	0.4
Tedavi başarısızlığı	0	0.0
Ölüm	10	4.3
Nakil	14	6.0
Toplam	232	100.0

** Tedavi Başarısı: Kür ve tedavi tamamlama*

Tablo 3. Türkiye'de çeşitli araştırmalarda belirlenen primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranları (%).

Araştırmacı	Yıl	İDT yapılan olgu sayısı	INH	RIF	ETM	SM	ÇİD-TB
Aydın ve ark.[26]	2005-10	212	6.1	0.5	2.4	5.2	4.7
Alışkan ve ark.[1]	2005-10	373	2.9	0.5	3.2	2.1	2.1
Uysal ve ark. [27]	2010	78	2.6	0.0	1.3	3.8	11.6
Sezer ve ark.[28]	2006-10	257	15.2	5.8	6.6	2.7	4.7
Bozdağ ve ark.[29]	2009-13	77	5.2	10.4	9.1	2.6	14.3
Taş ve ark.[2]	2009	104	12.5	7.7	5.8	0.9	5.8
Bozkurt ve ark.[30]	2008	4221	11.3	3.9	3.4	6.5	3.0
Dündar ve ark.[25]	2007-8	157	13.0	-	3.0	4.0	3.0
Çalışmamız	2013	111	13.5	1.8	2.7	8.1	1.8

İDT: İlaç direnç testi
INH: İzoniyazid
RIF: Rifampisin
ETM: Ethambutol
SM: Streptomisin
ÇİD-TB: Çok ilaca dirençli tüberküloz

TARTIŞMA

Günümüzde tüberküloz tedavi edilebilir, korunabilir bir hastalık olmasına rağmen, dünya genelinde yeniden önemli bir toplum sağlığı sorunu hâline gelmiştir[9]. Tüberküloz, erken saptanıp tedavi edilmediği takdirde mortalitesi yüksek, küresel epidemik bir hastalıktır. Sağlıklı bireylerin korunması, hasta bireylerin ise saptanması, uygun tanı, tedavi ve takiplerinin yapılması amacıyla DSÖ öncülüğünde uluslararası ve buna paralel olarak ulusal bazda tüberküloz kontrol stratejileri (Stop TB, tüberkülozu durdurma stratejisi) geliştirilmiştir[10]. DSÖ, uluslararası toplumların ortak çabaları ile tüberkülozu 2050 yılında eradike etmeyi hedeflemektedir[11].

Yapılan araştırmalarda, tüberküloza yakalanma açısından kadın ve erkek olgular arasında farkların olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın verileri incelediğinde, akciğer tüberkülozlu olgularda erkek cinsiyetin üstünlüğü görülmektedir. Arınç ve ark.[12] akciğer tüberkülozlu yaşlı ve genç olguların değerlendirilmesi üzerine yaptıkları çalışmalarında, erkek hastaları %73, kadın hastaları %27 oranında bulmuşlardır. Tüberküloz olgularında erkek ve kadın hasta oranını sırası ile Kolsuz ve ark.[13] %81.7 ve %18.3 olarak, Hacıevliyagil ve ark.[14] ise %65.3 ve %34.7 olarak belirlemiştir. Kadın ve erkek olgularda hastalık sıklığında görülen bu farklılığın erkeklerin çalışma ve sosyal aktivitelerinin kadınlardan daha fazla olmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür[12].

Verilerimiz Tablo 4'te ülkemizde yayınlanan diğer serilerle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Diğer serilerde %3.6-17.8 arasında eski olgu oranları belirtilirken, çalışmamıza eski olgular dâhil edilmemiştir. Bunun nedeni ise ilimizdeki yeni olgu oranlarının belirlenip, tanı ve tedavi sonuçlarının ortaya konulmak istenmesidir.

Tüberküloz hastalarının yaş ortalamasının yükselmesi o bölgede tüberkülozun kontrolünün arttığını dolaylı olarak göstermektedir[15]. Çalışmamızda, yaş ortalaması 42.72±18.32 yıl olarak bulunmuştur. Tablo 4'ü incelediğimizde, Arpaz ve ark.[16] çalışmasındaki yaş ortalaması çalışmamıza yakın olmakla beraber, Türkiye de yapılan diğer araştırmalardaki yaş ortalamaları bizim çalışmamızdan daha düşüktür.

Kurt ve ark.[17] yaptıkları çalışmalarında, tüberkülozlu olguların %23'ünde BCG skarının olmadığını, %72'sinde tek skar, %5'inde ise çift skar, olduğunu belirlemişlerdir. Şen ve ark.[18] ise hastaların %70.6'sında BCG skarı bulunduğunu; %65.9'unda tek, %4.7'sinde ise birden fazla

BCG skarının mevcut olduğu belirtmişlerdir. Orman ve ark.[19] hastalarının %66.2'sinde BCG skarı olduğu, %21.9'unda skar olmadığı ve %11.9'unda skar durumunun belirtilmediğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da hastaların %22.4'ünde BCG skarı saptanmamış, %58.1'inde tek BCG skarı, %19.3'ünde ise birden fazla BCG skarı mevcut olduğu belirlenmiştir.

Çiftçi ve ark.'nın[20] 2003 yılında referans özelliği olan bir askeri hastanede yaptıkları çalışmada 404 olguya tüberküloz tanısı konmuş, bunlardan 353'ünün (%87.4) akciğer tüberkülozu, 51'inin (%12.6) ise akciğer dışı tüberküloz olduğu belirlenmiştir. Akciğer tüberkülozlu olguların 29'una (%7.2) akciğer dışı tüberkülozun da eşlik ettiği görülmüştür[20]. 2007 yılında ise 168 olguya tüberküloz tanısı konmuş, bunlardan 127'sinin akciğer tüberkülozu, 46'sının akciğer dışı tüberküloz olduğu belirlenmiş, akciğer tüberkülozlu olguların 10'una akciğer dışı tüberkülozun da eşlik ettiği görülmüştür[21]. Kaya ve ark.'nın[22] 2002-2009 yılları arasında tüberküloz tanısı konulan 1.739 askeri olguyu değerlendirdikleri çalışmada olguların 1.444'ünün (%83) akciğer tüberkülozu, 403'ünün (%17) ise akciğer dışı tüberküloz olduğu belirtilmiştir. Akciğer tüberküloz tanısı konan olguların 108'ine (%6.2) akciğer dışı tüberküloz da eşlik ettiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da akciğer tüberküloz tanısı konan 232 yeni olgunun 18'ine (%7.7) akciğer dışı tüberkülozun da eşlik ettiği görülmüştür.

Çalışmamızda bulduğumuz %63.7'lik yayma pozitif yeni olgu/akciğer tüberküloz oranı, Türkiye'deki diğer seriler ile (%67-75.9) yakın olmakla beraber, biraz düşüktür (Tablo 3). DSÖ'nün değerlendirme kriterlerine göre tüm tüberküloz olgularının %50'si yayma pozitif, %15'i yayma negatif akciğer tüberkülozu, %35'i de akciğer dışı tüberküloz olmalıdır[20]. Buna göre yayma pozitif yeni olgu/akciğer tüberkülozu oranı yaklaşık olarak %75 olmalıdır. Bizim bulduğumuz %63.7'lik değer bu orana yakın olmakla beraber, biraz daha düşüktür.

Tüberküloz tanısında mikroskopik inceleme uygulama kolaylığı, düşük maliyet, çabuk sonuç verme ve klinik örnekte bulunan mikobakterilerin inceleme alanındaki sıklığını belirleme gibi özellikleri nedeniyle özellikle akciğer tüberkülozu tanısında kullanılmakla birlikte, tüberküloza karar verme açısından mikroskopi bulgularının kültür ile desteklenmesi uygundur[23]. Günümüzde tüberküloz tanısında balgam yaymasının aside dirençli boyama sonrası mikroskobik olarak incelenmesi en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen, tüberkülozun bugün için bilinen kesin tanı yöntemi *M. tuberculosis*'in kültürde üretilmesidir[24]. Kültürün direkt bakıya göre bir başka üstünlüğü ise mikobakteri türlerinin tanımlanmasına ve antibiyotik duyarlılık testlerinin uygulanmasını sağlamasıdır[23].

Çalışmamızda belirlenen *M. tuberculosis* kompleksi suşlarındaki ve Türkiye'de çeşitli araştırmacılar tarafından yapılmış çalışmalardaki INH, EMB, RİF ve SM direnç oranları ile ÇİD-TB oranları Tablo 3'te görülmektedir. Çalışmamızda, en yüksek direnç oranı INH'da (%13.5) belirlenmiştir. Direncin yüksek olması bu ilacın tedavi de olduğu kadar proflakside de yeğlenmesine bağlanabilir. Verilerimiz toplu olarak ele alındığında, ÇİD-TB oranı %1.8 olarak bulunmuştur. Bu oran ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında biraz daha düşüktür. Aynı şekilde Alışkan ve ark.'nın[1] bölgemizde yaptığı çalışmada ÇİD-TB oranı %2.1 olarak kaydedilmiştir. Çalışmamızdaki ÇİD-TB oranlarının yüksek olmadığının görülmesi bölgemiz açısından sevindirici bir olay durumdur. Çünkü ÇİD-TB tedavisi oldukça komplike ve masraflıdır. DSÖ'nün ÇİD-TB tedavisinde kullanılmasını öngördüğü ikinci kuşak ilaçlar pahalı ve toksik olup, uzun süreli tedavi gerektirmektedir[25].

Hastaların tedavi sonuçları değerlendirildiğinde, çalışmamızda saptanan yayma pozitif olgulardaki %64.1'lik kür oranı Tablo 4'te gösterilen Türkiye genelini içeren çalışmalardan daha düşüktür. Ancak çalışmamız tedavi başarısı olarak değerlendirildiğinde, %89.2 şeklinde yüksek bir değere ulaşmıştır. Tablo 4'te gösterilen Türkiye genelinde yapılan bazı çalışmalarda, yeni olgu toplam tedavi başarısı %81.8-91.7 arasında değişmektedir[2,8,21,24,26]. Kaya ve ark.[21] 2007 yılında Türkiye genelinde yaptığı çalışmada, yayma pozitif olgularda kür oranı (%90.8) ile yeni olgularda tedavi başarısı (%90.1) birbirine yakındır. Çalışmamızdaki kür oranı ile tedavi başarısı arasındaki bu farklılığın nedenini; hastalığın başlangıcında ve tanı aşamasında bakteriyolojik tanı koymak için gösterilen dikkatin tedavi tamamlandığında yeteri kadar gösterilmemesi olduğu düşünülmektedir[6].

Çalışmaya dâhil edilen hastaların %4.3'ü ölümle sonlanmış olup, Tablo 4'te gösterdiğimiz ülkemizde yayınlanan diğer verilerden (%0.2-3.5) daha yüksek bulunmuştur[2,8,21,23,24,26]. Bunun nedenini çalışmamızdaki hasta grubunun yaş ortalamasının diğer çalışmalardan daha yüksek olmasına ve ek hastalık oranın yüksek olabileceğine bağlıyoruz. Ölen hastaların biri akciğer kanseri diğeri de akut miyokart enfarktüsü nedeni ile ölmüştür. Diğer hastaların ise ölüm nedenlerine ulaşılamamıştır. Çalışmamızın Türkiye'de yayınlanmış diğer tüberküloz olgu serileri ile karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Çalışmamızın limitasyonu, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hasta dosyalarında eksik verilerin olabilmesi ve nakil giden hastaların verilerine ulaşılamamasıdır. Fakat çalışmanın sonuçlarının, bölgenin direnç durumunu yansıtması, tedavi sonuçlarını ortaya koyması ve daha kapsamlı incelemeler için yol gösterici olması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu verilere göre; akciğer tüberkülozu hastalarımızdaki bakteriyolojik tanı oranı %74.5, tedavi başarı oranı %89.2 gibi ümit verici değerler çıkmıştır. Ancak kür oranının düşük olması ülke ortalamasına yakın olsa da tedavi terk oranını ve olguların takibinde sorunların olabileceğini akla getirmektedir. Ancak çalışmamızda nakil oranı fazladır. Bölgesel tüberküloz verilerinin standardizasyonunun tüberküloz kontrol programlarını değerlendirmede hem de strateji belirlemede önemli bilgiler sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Alışkan HE, Bostanoğlu E, Turunç T, ve ark. Retrospektif olarak tüberküloz laboratuvarının altı yıllık sonuçları ve antimikobakteriyel ilaçlara direnç oranları. Turk Toraks Derg. 2013;14(2):53-8. https://doi.org/10.5152/ttd.2013.11
2. Taş D, Taşçı C, Demirer E, Sezer O, Okutan O, Kartaloğlu Z. Genç askerlerde tüberküloz insidansı ve primer ilaç direnci oranları: ülkemizdeki 14 asker hastanesinin verileri. Mikrobiyol Bul. 2012;46(1):26-32.
3. Global Tuberculosis Report, 2014. World Health Organization, 2014.
4. TC. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye'de Verem Savaşı 2015 Raporu, Sağlık Bakanlığı, Ankara: 2016.
5. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 862, Ankara: 2011.
6. Çiftçi F, Kutlu A, Sezer O, Bozkanat E, Kartaloğlu Z. Tüberkülozlu asker hastaların 2004 yılı tedavi sonuçları. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2008;8:27-40.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı. Türkiye'de Verem Savaşı 2012 Raporu. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 884, Ankara 2013.
8. Ateş G, Ataman A, Ekinci Ş. Diyarbakır 1 No'lu Verem Savaşı Dispanseri'nde 2004 yılında tedaviye alınan tüberküloz olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Fırat Tıp Derg. 2007;12(1):59-61.
9. Eriş Gülbay B, Öner Erkekol F, Önen ZP, Tarakçı N, Ural Gürkan Ö, Acıcan T. Aktif akciğer tüberküloz tanısında; semptomlar, semptom süresi ve akciğer grafisinin yeri. Turk Toraks Derg. 2011;12(2):57-61. https://doi.org/10.5152/ttd.2011.13
10. Taylan M, Yılmaz S, Kaya H, ve ark. Diyarbakır ilinin 2005-2010 yılları arasındaki tüberküloz kontrol durumu. Dicle Med J. 2015;42(2):227-34. https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2015.02.0562
11. Sotgiu G, Sulis G, Matteelli A. Tuberculosis-World Health Organization perspective. Microbiol Spectr. 2017;5(1). https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0036-2016
12. Arınç S, Arınç B, Özvaran MK, Uzman Ö, Baran R. Akciğer tüberkülozlu yaşlı ve genç olguların değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları. 2005;16(3):119-26.
13. Kolsuz M, Ersoy M, Küçükkebapçı C, Metintaş M, Uçgun İ, Erginel S. Eskişehir Deliklitaş Verem Savaş Dispanseri'nde kayıtlı akciğer tüberkülozu olgularının değerlendirilmesi. Tuberk Toraks. 2003;51(2):163-70.
14. Hacıevliyagil SS, Duran M, Mutlu LC, ve ark. Malatya

Verem Savaş Dispanserlerinde izlenen akciğer tüberkülozlu hastaların değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları. 2006;17(4):177-85.
15. Gönlüğür T, Başol G, Gönlüğür U, Kütük B. İlimiz dispanserlerinde takip edilen tüberküloz olgularının değerlendirilmesi. İzmir Göğüs Hastalıkları Dergisi. 2016;30(3):143-8.
16. Arpaz S, Keskin S, Sezgin N, Budin D. Doğrudan gözetimli tedavi uygulamalarında üç yıllık sonuçlar. Toraks Dergisi. 2005;6(3):228-34.
17. Kurt A, Poyrazoğlu G, Turgut M ve ark. Tüberküloz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. Fırat Tıp Derg. 2006;11(1):55-8.
18. Şen V, Uluca Ü, Yılmaz S, ve ark. Akciğer tüberkülozlu çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi. Dicle Med J. 2014;41(3):552-7.
19. Orman A, Ünlü M, Cirit M. Afyon Verem Savaş Dispanseri'nde 1990-2000 yılları arasında izlenen 627 tüberküloz olgusunun değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları. 2002;13(4):271-6.
20. Çiftçi F, Bozkanat E, İlvan A, ve ark. Referans özelliği olan bir askeri hastanede tüberkülozlu asker hastaların 2003 yılı tedavi sonuçları. Toraks Derg. 2006;7(1):45-50.
21. Kaya H, Çiftçi F, Taş D ve ark. Hastanemizde 2007 yılında tanı alan tüberkülozlu asker hastaların tedavi sonuçlarının retrospektif olarak son altı yıllık veriler ile birlikte değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Derg. 2009;5(2):80-5.
22. Kaya H, Çiftçi F, Bozkanat E, ve ark. Asker hastaların sekiz yıllık tedavi sonuçları. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2013;33(3):740-5. https://doi.org/10.5336/medsci.2012-30474
23. Abdulmajed O, Koç AN, Gültekin A, Atalay MA, Kılıç H. Klinik örneklerden mikobakteri türlerinin izolasyonunda klasik tanı yöntemlerin karşılaştırılması ve primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2012;21(2)127-35.
24. İntepe YS, Kıyık M, Tiğin HC, Durmaz A, Epöztürk K, Çıkrıkçıoğlu S. Balgam yayma negatif, Klinik ve radyolojik olarak akciğer tüberkülozu düşünülen olgularda BAL'da ARB'nin tanı değeri. Bozok Tıp Derg. 2014;4(2):31-6. https://doi.org/10.16919/btd.49251
25. Dündar D, Sönmez-Tamer G. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. Klimik Derg. 2009;22(2):52-4.
26. Aydın F, Kaklıkkaya N, Bayramoğlu G, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. Mikrobiyol Bul. 2011;45(1):36-42.
27. Uysal EB, Kaya H. Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının major anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılıkları. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2014;12(2):67-70. https://doi.org/10.18827/etad.99624
28. Sezer O, Çiçtçi F, Kutlu A, ve ark. Yeni olgu, genç erişkin, tüberkülozlu erkek hastalarda ilaç direnç oranları. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2012;32(1):139-45. https://doi.org/10.5336/medsci.2011-23362
29. Bozdağ İ, Coşar AD, Uysal EB, Özer A. Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2015;13(1):6-10. https://doi.org/10.18827/etad.83712
30. Bozkurt H, Türkkanı MH, Musaonbaşıoğlu S, ve ark. Türkiye geneli tüberküloz verileri, Ankara: T.C. SağlıkBakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı [TB2010 Report in Turkey]. 2010:37-41.
31. Talay F, Altın S, Çetinkaya E, Kümbetli S. İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanserindeki tüberküloz hastalarının değerlendirilmesi. Van Tıp Derg. 2003;10(2): 40-5.

Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018;48(2):125-129
doi:10.5222/TMCD.2018.125

Araştırma

Kadın Doğum Polikliniklerine Başvuran Kadınlarda *Toxoplasma gondii* Seroprevalansının Değerlendirilmesi

Özlem AYDEMİR*, Engin KARAKEÇE*, Mehmet KÖROĞLU*, Mustafa ALTINDİŞ**
**Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya*
***Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya*

ÖZ

Amaç: *Toxoplasma gondii tüm memeli ve kuşları enfekte edebilen hücre içi parazittir. T. gondii enfeksiyonu, insanlarda genelde klinik belirti vermemektedir, ancak gebelikte geçirilen akut enfeksiyon, konjenital toksoplazmozise yol açabilmektedir. Çalışmamızda, hastanemizin kadın doğum polikliniklerine başvuran kadınlarda T. gondii seroprevalansını saptanması amaçlanmıştır.*

Gereç ve Yöntem: *Bu çalışmada, hastanemizin kadın doğum polikliniklerine Ocak 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran 15-49 yaş arası 4.941 kadının (bunların 1007'si gebe) anti-T. gondii IgM ve anti-T. gondii IgG antikor değerleri retrospektif olarak incelendi. Anti-T. gondii IgG ve IgM birlikte pozitifliği saptanan kadınlarda anti-T. gondii IgG avidite testi çalışıldı.*

Bulgular: *Tüm kadınların 1015'inde (%20,5) anti-T. gondii IgG pozitifliği saptandı. Gebelerin 261'inde (%25,9) anti-T. gondii IgG pozitifliği saptandı. Otuz üç kadında (%0,6) anti-T. gondii IgG ve anti-T. gondii IgM birlikte pozitif saptandı. Hiçbir hastada tek başına anti-T. gondii IgM pozitifliği saptanmadı. Avidite sonuçlarının hepsi yüksek aviditeli olarak bulundu.*

Sonuç: *Sonuç olarak, bu çalışma bölgemizdeki T. gondii seroprevalansını gösteren ilk çalışma özelliğinde olup kadınların %80'e yakın bölümünün bu enfeksiyonla enfekte olma ve bebeklerinin konjenital toksoplazmozis gelişme riski taşıdığını göstermektedir. Bu nedenle gebelik planlayan kadınlar ve gebelerin akut toksoplazmoz açısından değerlendirilmesi ve enfeksiyonlardan korunma yöntemleri konusunda bilinçlendirilmesi önem taşımaktadır.*

Anahtar kelimeler: *Toxoplasma gondii, konjenital toksoplazmozis, seroprevalans*

ABSTRACT

Evaluation of Seroprevalence of Toxoplasma gondii in Women who were Referred to Obstetric Outpatient Clinics

Objective: *Toxoplasma gondii is an intracellular parasite that can infect all mammals and birds. Infection with T. gondii usually does not cause clinical symptoms in humans, but an acute infection during pregnancy can lead to congenital toxoplasmosis. In our study, it was aimed to determine the seroprevalence of T. gondii in women who applied to our obstetrics and gynecology outpatient clinics.*

Material and Methods: *In this study, 4941 women (including 1007 pregnants) aged between 15-49 years who applied to our obstetrics and gynecology outpatient clinics between January 2015 and December 2017 were retrospectively evaluated as for anti-T. gondii IgM and anti-T. gondii IgG antibody titers. Anti-T. gondii IgG avidity test was performed in women who were found to have positive anti-T. gondii IgG and IgM positivity.*

Results: *Anti-T. gondii IgG positivity was detected in 20.5% (n=1015) of all women. Anti-T. gondii IgG positivity was detected in 261 (25.9%) pregnancies. In 33 women (0.6%), combined anti-T. gondii IgG and anti-T. gondii IgM positivity was found None of the patients had anti-T. gondii IgM positivity alone. All of the avidity test results demonstrated high levels of avidity.*

Conclusion: *In conclusion, this study is the first to demonstrate seroprevalence of toxoplasmosis in our region, and nearly 80% of women are infected with this infection and their infants are at risk of developing congenital toxoplasmosis. For this reason, it is important to evaluate pregnant women and women who plan pregnancy from the point of acute toxoplasmosis and to raise awareness about prevention methods from infections.*

Keywords: *Toxoplasma gondii, congenital toxoplasmosis, seroprevalence*

Alındığı tarih: 03.01.2018
Kabul tarihi: 27.02.2018
Yazışma adresi: Özlem Aydemir, Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya
e-posta: akkozlem@hotmail.com

GİRİŞ

Toxoplasma gondii tüm memeli ve kuşları enfekte edebilen hücre içi parazittir. Parazitin tek bir türü bulunmakla birlikte suştan suşa değişkenlik gösterebilir[1]. *T. gondii*'nin asıl rezervuarı kedilerdir. *T. gondii*'nin insanlara bulaşması; kedi dışkısı ile kontamine yiyeceklerin tüketilmesi, bradizoit içeren etlerin az pişmiş olarak tüketilmesi, kan transfüzyonu, organ transplantasyonu veya transplesental olarak gerçekleşebilmektedir[1]. Bağışıklık sistemi normal olan bireylerde *T. gondii* enfeksiyonları genellikle asemptomatik veya hafif semptomlarla seyreder. Ancak bağışıklığı baskılanmış kişilerde ciddi klinik tablolara neden olabilir[2]. Benzer şekilde gebelikte geçirilen enfeksiyonun da, geçirildiği trimestre bağlı olarak, fetüs üzerinde olumsuz etkileri bilinmektedir. Fetus üzerine bu olumsuz etkilere, gebelikten 2-3 ay önce geçirilen enfeksiyonlar da neden olabilir. Bu yüzden gebeliğin hemen öncesinde ya da gebelik sırasında geçirilen enfeksiyonların belirlenmesi çok önemlidir[2,3]. Bu nedenle toksoplazma taramalarına gebeliğin ilk üç ayında başlanmalıdır. Bazı Avrupa ülkelerinde gebelerde taramaların yapılması kanunen zorunlu iken, ülkemizde böyle bir zorunluluk olmasa da hekimler tarafından gebe takiplerinin ilk 3 ayında tarama istenmektedir[4,5].

Toksoplazmosisin tanısında, IgG antikorlarını ölçen Sabin Feldman dye testi, IgG, IgM, IgE antikorlarını ölçen enzyme linked immunosorbent assay (ELİSA), IgE antikorlarını ölçen immunosorbent agglution assay (ISAGA) testleri kullanılmakla birlikte, yaygın olarak IgG, IgM antikorlarını ölçen ELİSA testleri rutinde kullanılmaktadır[1,6,7].

Çalışmamızda, hastanemizin kadın doğum polikliniklerine başvuran gebe ve gebe olmayan kadınlarda *T. gondii* seroprevalansının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada hastanemizin kadın doğum polikliniklerine Ocak 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran 15-49 yaş arası 4.941 kadının (1.007 gebe) anti-*T. gondii* IgM ve anti-*T. gondii* IgG antikor değerleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların antikor değerleri Hastanemiz Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Seroloji Laboratuvarı'nda Abbott Architect *T. gondi*i IgG ve IgM ticari kitleri kullanılarak saptandı. Polikliniklere rutin başvuran kadınlardan alınan kan örneklerinden santrifüj sonrası ayrılan serumlar bekletilmeden aynı gün içerisinde kemilüminesan mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemi (Architect, Abbott, ABD) ile çalışıldı. Anti-*T. gondi*i -IgG ve IgM birlikte pozitifliği saptanan kadınlarda Anti-*T. gondii* IgG avidite testi çalışıldı. Sonuçlar değerlendirilirken kitin değerlendirme kriterlerine uygun olarak anti-*T. gondii* IgG için <1.6 IU/ml nonreaktif, 1.6-<3 IU/mL arası değerler gri bölge, ≥3.0 değerler reaktif olarak kabul edildi. Gri bölge olarak değerlendirilen numunelerde test 15 gün sonra yinelendi. Anti-*T. gondii* IgM için <0.5 (S/CO) değerler negatif, 0.5-0.6 (S/CO) arası değerler ara değer (gri bölge), ≥0.6 (S/CO) değerler ise reaktif olarak kabul edildi. Anti-*T. gondii* IgG avidite için <%50.0 ise düşük avidite, ≥%60.0 ise yüksek avidite olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 4.941 kadının 1007'si gebe idi. Tüm kadınların 1.015'inde (%20.5) anti-*T. gondii* IgG pozitifliği saptanırken, gebelerin 261'inde (%25.9) anti-*T. gondii* IgG pozitifliği saptandı. Hiçbir hastada tek başına anti-*T. gondii* IgM pozitifliği saptanmadı. Anti-*T. gondii* IgG testinde gri bölge olarak değerlendirilip yinelenmesi istenen testlerin 15 gün sonra yapılan test sonuçlarında hepsi IgG pozitif olarak saptandı. IgG pozitifliği saptanan hastaların 33'ünde IgG ve

Tablo 1. Anti-*T. gondii* IgG, anti-*T. gondii* IgM, Anti-Toxo-IgG avidite sonuçları.

Test	Negatif	Pozitif	Yüksek	Total
anti-*T. gondii* IgG	1015 (%20.5)	3926 (%79.5)	-	4941
anti-*T. gondii* IgM	4908 (%99.4)	33 (%0.6)	-	4941
anti-*T. gondii* IgG ve IgM	4908 (%99.4)	33 (%0.6)	-	4941
gebe				
anti-*T. gondii* IgG	746 (%74.)	261 (%25.9)	-	1007
anti-*T. gondii* IgM	1000 (%99.4)	7 (%0.6)	-	1007
anti-*T. gondii* IgG ve IgM	1000 (%99.4)	7 (%0.6)	-	1007
Anti-Toxo-IgG avidite	-	-	33 (%100)	33

IgM'nin birlikte pozitifliği saptandı. Bunların 7'si gebe idi. IgG ve IgM'nin birlikte pozitifliği saptanan 33 hastada avidite testi çalışıldı ve hepsi yüksek aviditeli olarak bulundu (Tablo 1). Bu durumda kişinin enfeksiyonu 3-5 ay önce geçirmiş olabileceği kabul edildi.

TARTIŞMA

Toxoplasma gondii enfeksiyonu, immün sistemi sağlam kişilerde genellikle asemptomatik veya ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve lenfadenopati gibi nonspesifik semptomlar şeklinde seyrederken; gebelik öncesi veya gebelik sırasında geçirilen enfeksiyonlarda parazit fetusa geçerek ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir[1,2,8]. İlk trimestrde geçirilen enfeksiyonlarda düşük, ölü doğum, epilepsi, ensefalit, mikrosefali, hidrosefali, intrakranial kalsifikasyon gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır[1]. Gebeliğin son trimestrinde geçirilen enfeksiyonlarda ise fetüse bulaş riski artarken fetüsü etkileme oranı azalmaktadır. Gebelik öncesi yakın zamanda veya gebelikte geçirilen akut enfeksiyonlarda, tedavinin erken dönemde başlanması ile konjenital hasarın önlenebileceği bilinmektedir[11]. Bu nedenle gebeliğin ilk üç ayında tarama yapılması ve doğru ve hızlı bir şekilde tanı konabilmesi çok önemlidir[9].

Dünya genelinde *T. gondii* enfeksiyon oranları %3.7-77 arasında değiştiği bildirilmektedir[11-16]. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda bu oranın ülkemiz için % 17.2 ile %69.5 arasında değiştiği bildirilmektedir[21-27]. Bu oranlar coğrafik konum, iklim şartları, sosyoekonomik koşullar, testin çalışma yöntemi, beslenme alışkanlıklarına göre değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda anti-*T. gondii* IgG pozitifliği gebelerde %25.9 olarak saptanırken, tüm kadınlar arasında bu oran %20.5 olarak bulundu. Bu oranlara bakıldığında bölgelerimizdeki seropozitiflik oranları diğer bölgelere göre alt sınırlarda sayılmaktadır. Bu durum ilimizdeki gebelerin *T. gondii* ile daha az sıklıkta karşılaştığını göstermektedir. Ancak bunun olumsuz tarafı parazite maruz kalabilecek çok sayıda seronegatif gebenin bulunmasıdır. Bu sonuç gebeliğin erken dönemlerinde taramaların yapılmasının önemini daha da artırmaktadır.

Seroprevalans oranlarının bölgelere göre çok değişkenlik gösterdiği ülkemizde, gebelik öncesi ya da erken gebelik döneminde *Toxoplasma* antikorlarının araştırılması, gebelik sırasındaki akut enfeksiyonun değerlendirilmesi veya seronegatif gebelerde gerekli korunma yöntemleri konusunda bilinçlendirilmesi açısından önemlidir. Bu nedenle tüm gebelerde ilk gebelik muayeneleri sırasında *T. gondii* antikor varlığı araştırılmalıdır[27].

Toxoplazma gondii'nin bulaşından sonraki ilk haftada IgA, IgE ve IgM antikorları üretilmeye başlamakta, IgE ve IgA ilk bir ay içerisinde negatifleşirken IgM birinci ayın sonunda maksimum seviyeye ulaşmaktadır. IgM antikorlarının negatifleşmesi bazen iki yıla kadar uzayabilmektedir. IgG antikorları, IgM'nin yükselmeye

başlamasından 1-3 hafta sonra pozitifleşmeye başlar, 2-3 ayda maksimum seviyeye ulaşır ve ömür boyu pozitif kalır[28,29]. Bu nedenle *T. gondii* IgM ve IgG testleri pozitif olan kişilerde, enfeksiyonun erken ya da geç dönemde olduğunun belirlenmesi için IgG avidite testinin çalışılması önerilmektedir. Yüksek IgG avidite değerleri kişinin enfeksiyonu 3-5 ay önce geçirdiğini gösterirken, düşük avidite değerleri yeni bir enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir. Avidite testleri sayesinde gebelikte *T. gondii* enfesiyonu düşünülerek yapılan kürtaj oranlarında %50 oranında azalma olduğu görülmüştür[30]. Çalışmamızda, 33 hastada avidite testi istenmişti ve test sonuçlarında yüksek avidite saptandı. Bu durum kişilerin 3-5 ay öncesinde enfeksiyonu geçirdiği yönünde değerlendirildi.

Sonuç olarak, bu çalışma bölgemizdeki toksoplazmosis seroprevalansını gösteren ilk çalışma özelliğinde olup kadınların %80'e yakın bölümünün bu enfeksiyonla enfekte olma ve bebeklerinin konjenital toksoplazmosis gelişme riski taşıdığını göstermektedir. Bu nedenle doğurganlık çağındaki gebelik planlayan kadınlar ve gebelerin akut toksoplazmoz açısından değerlendirilmesi; enfeksiyonlardan korunma yöntemleri konusunda bilinçlendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Tıbbi Mikrobiyoloji (Çev. Ed. Başustaoğlu AC). Atlas Kitapçılık, 6. Baskı, 2010:841-3.
2. Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. Scand J Infect Dis. 2012;44(11):805-14. https://doi.org/10.3109/00365548.2012.693197
3. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet. 2004;363(9425):1965-76. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16412-X
4. De Paschale M, Agrappi C, Manco MT, Cerulli T, Clerici P. Implementation of screening for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. J Clin Med Res. 2010;2(3):112-6. https://doi.org/10.4021/jocmr2010.05.321w
5. Aspöck H, Pollak A. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. Scand J Infect Dis Suppl. 1992;84:32-7.
6. Mete M. *Toxoplasma gondii*. Ustaçelebi Ş. editor. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999;1231-5.
7. Pekintürk N, Çekin Y, Gür N. Antalya ilinde bir mikrobiyoloji laboratuvarına *Toxoplasma gondii* antikorları araştırılması amacıyla başvuran doğurganlık yaş grubu kadın olgulara ait sonuçların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Turkiye Parazitol Derg. 2012;36(2):96-9. https://doi.org/10.5152/tpd.2012.23
8. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. Handb Clin Neurol. 2013;112:1099-101. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3
9. Health Protection Agency. UK Standards for Microbiology Investigation. Investigation of *Toxoplasma* Infection in Pregnancy. 2012, Standards Unit, Microbiology Services Division. UK. Available at:http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317133993812
10. Remington JS, Mc Leod R & Desmonts G. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2001;205-346.
11. Bry L. Prenatal screening and diagnosis of congenital infections. Gronowski AM. Editor. Handbook of Clinical Laboratory Testing During Pregnancy. New Jersey: Humana Press Inc; 2004; 245-90.
12. Han K, Shin DW, Lee TY, Lee YH. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection and risk factors associated with seropositivity of pregnant women in Korea. J Parasitol. 2008;94(4): 963-5. https://doi.org/10.1645/GE-1435.1
13. Jones JL, Kruszon-Moran D, Sanders-Lewis K, Wilson M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade. Am J Trop Med Hyg. 2007;77(3):405-10.
14. Moura FL, Amendoeira MR, Bastos OM, et al. Prevalence and risk factors for *Toxoplasma gondii* infection among pregnant and postpartum women attended at public healthcare facilities in the City of Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2013;46:200-7. https://doi.org/10.1590/0037-8682-1613-2013
15. Porto AM, Amorim MM, Coelho IC, Santos LC. Serologic profile of toxoplasmosis in pregnant women attended at a teaching-hospital in Recife. Rev Assoc Med Bras (1992). 2008;54(3):242-8. https://doi.org/10.1590/S0104-42302008000300018
16. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. Int J Parasitol. 2009;39(12):1385-94. https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.04.003
17. Hokelek M, Uyar Y, Gunaydın M, Cetin M. Toksoplazma antikorlarının Samsun yöresinde seroprevalansının araştırılması. OMÜ Tıp Derg. 2000;17:50-5.
18. Aşık G, Ünlü BS, Er H, ve ark. Afyon bölgesinde gebelerde toksoplazma ve rubella seroprevelansı. Pam Tıp Derg. 2013;6(3):128-32. https://doi.org/10.5505/ptd.2013.40469
19. Altındiş M, Tanır HM. Gebe Kadınlarda *Toxoplasma gondii* ve sitomegalovirus antikorları sıklığı. Genel Tıp Derg. 2002;12(1):9-13.

20. Çopur Çiçek A, Duygu F, İnakçı İH, Boyar N, Boyar İH. Şanlıurfa ilinde doğurganlık çağındaki kadınlarda ELISA ile *Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması: Üç yıllık değerlendirme. J Clin Exp Invest. 2012;3(1):61-5. https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2012.01.0112
21. Doğan K, Kafkaslı A, Karaman U, Atambay M, Karaoğlu L, Çolak C. Gebelerde toksoplazma enfeksiyonunun seropozitiflik ve serokonversiyon oranları. Mikrobiyol Bul. 2012;46(2):290-4.
22. Işık K, Köse Ş, Sivrel A, Esen N. Genç erişkinlerde toksoplazma antikorlarının dağılımı (412 olgu). Türkiye Ekopatoloji Dergisi. 1996;2(1-2):31-2.
23. Kurt S, Erler A, Demir N, Konuk E. Ege Bölgesinde toksoplazma seropozitifliği (1859 olgu). Türkiye Ekopatoloji Dergisi. 1996;2(1-2):28-30.
24. Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, Rubella and Cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. Clin Invest Med. 2009;32(1):43-7. https://doi.org/10.25011/cim.v32i1.5086
25. Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C, Dolapcioglu K, Gungoren A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. Scand J Infect Dis. 2007;39(3):231-4. https://doi.org/10.1080/00365540600978880
26. Tekay F, Ozbek E. Çiğ köftenin yaygın tüketildiği Şanlıurfa ilinde kadınlarda *Toxoplasma gondii* seroprevalansı. Turkiye Parazitol Derg. 2007;31(3):176-9.
27. Mumcuoğlu İ, Toyran A, Çetin F, ve ark. Gebelerde toksoplazmoz seroprevalansının değerlendirilmesi ve bir tanı algoritmasının oluşturulması. Mikrobiyol Bul. 2014;48(2):283-91. https://doi.org/10.5578/mb.7000
28. Robert-Gangneux F, Darde ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev. 2012;25(2):264-96. https://doi.org/10.1128/CMR.05013-11
29. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. Epidemiol Infect. 2004;132(3):541-8. https://doi.org/10.1017/S0950268803001948
30. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. J Infect Dis. 2001;183(8):1248-53. https://doi.org/10.1086/319672

Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018;48(2):130-133
doi:10.5222/TMCD.2018.130

Araştırma

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Nazal Sürüntü Örneklerinde Metisilin Duyarlı ve Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* Değerlendirilmesi †

Pınar ŞAMLIOĞLU*, Arzu BAYRAM*, Sevgi YILMAZ HANCI*, Neval AĞUŞ*, Yeşer KARACA DERİCİ*, Mümtaz Cem ŞİRİN, Güliz DOĞAN*, Nisel YILMAZ***

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir*

***Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta*

ÖZ

Amaç: *Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına farklı poliklinik ve servislerden gönderilen nazal sürüntü örneklerinde üreyen Staphylococcus aureus izolatlarının oranı ve metisilin duyarlılıklarının retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.*

Gereç ve Yöntem: *1 Ocak 2013-31 Aralık 2014 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi poliklinik ve kliniklerinden Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 1373 nazal sürüntü örnekleri, %5 koyun kanlı agara ekimleri yapılarak 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen bakteri koloni morfolojisi açısından değerlendirilmiş ve S. aureus olabileceği düşünülen kolonilerden bakteriler konvansiyonel yöntemler ile (Gram boyama, katalaz, koagülaz) tiplendirilmiştir ve pozitif olanlar S. aureus olarak yorumlanmıştır. Bu izolatlar CLSI standartlarına göre Muller Hinton agar'da Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile metisilin duyarlılığı yönünden incelenmiştir.*

Bulgular: *Değerlendirilen örneklerin 112 (%8.2)'sinde S. aureus üremiş ve bunlardan 101 (%90.2)'i metisilin duyarlı S. aureus (MSSA), 11 (%9.8)'i metisilin dirençli S. aureus (MRSA) olarak belirlenmiştir. Örneklerin 103 (%92)'ü polikliniklerden, 9 (%8)'u servislerden alınmıştır. Servislerden gelen örneklerden altısında MRSA saptanmış olup, bunun beşi yoğun bakım hastası ve biri de organ nakli servisi hastasına aittir.*

Sonuç: *Çalışmamızda, S. aureus nazal taşıyıcılığı %8.2 olarak bulunmuştur. S. aureus hastane kökenli ve toplum kökenli enfeksiyonlar açısından önemli bir patojendir. MSSA'lar poliklinik hastalarında MRSA'lar ise servis hastalarında daha sıklıkla izole ediliyor olsa da servis ve poliklinik hastalarında saptama oranları birbirlerine oldukça yaklaşmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda kolonize olan S. aureus suşlarında metisilin direncinin saptanması ve tedavi edilmesi ile oluşabilecek ciddi enfeksiyonların önlenmesi sağlanacaktır.*

Anahtar kelimeler: *Metisilin direnci, MRSA, MSSA, nazal sürüntü, Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Evaluation of Methicillin Sensitive and Methicillin Resistant Staphylococcus aureus in Nasal Swab Specimens in İzmir Tepecik Training and Research Hospital

Objective: *It is aimed to retrospectively investigate the rate of Staphylococcus aureus isolates and their methicillin susceptibilities in nasal swab samples sent to the microbiology laboratory of our hospital from different outpatient clinics, and services.*

Material and Methods: *A total of 1373 nasal swab samples sent to the Microbiology Laboratory from Clinics, and Outpatient Clinics of İzmir Tepecik Training and Research Hospital between January 1, 2013 and December 31, 2014 and were incubated for 24 hours at 37°C after inoculation to 5% sheep bloody agar for cultivation. Bacterial growth were evaluated for colony morphology and bacterial colonies suspected to be S. aureus were typed by conventional methods (Gram stain, catalase test, coagulase test) and positive colonies were interpreted as S. aureus. These isolates were tested for susceptibility to methicillin by Kirby-Bauer disc diffusion method on Muller Hinton agar according to CLSI standards.*

Results: *S. aureus was grown in 112 (8.2%) of the evaluated samples, of which 101 (90.2%) were identified as methicillin susceptible S. aureus (MSSA) and 11 (9.8%) as methicillin - resistant S. aureus (MRSA). Hudred and three (92%) samples were obtained from outpatient clinics and 8% (n=9) of them from services. MRSA was detected in six of the samples obtained from the services, five of them belonged to intensive care unit patients and one of them to an organ transplantation unit patient.*

Conclusion: *In our study, nasal, S. aureus carriage was found in 8.2% of the samples. S. aureus is an important pathogen in terms of hospital-acquired and community-acquired infections. Although MSSAs are more prevalent in outpatient clinics and the MRSAs in inpatient clinics, the overall detection rates in both are very close to each other. Identification and treatment of methicillin resistance in S. aureus strains colonized in intensive care units will prevent serious infections that might occur.*

Keywords: *Methicillin resistance, MRSA, MSSA, nasal swab, Staphylococcus aureus*

Alındığı tarih: 10.01.2018
Kabul tarihi: 13.04.2018
Yazışma adresi: Pınar Şamlıoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir
e-posta: pinar.samlioglu@saglik.gov.tr
† Bu çalışma "3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde (18-22 Kasım 2015, Antalya) poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Hastane enfeksiyonuna yol açan en önemli mikroorganizmalar arasında *Staphylococcus aureus* ilk sıralarda yer almaktadır. *S. aureus* taşıyıcılığının stafilokok enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde oldukça önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Genellikle *S. aureus* taşıyıcılığı nazal taşıyıcılık şeklinde görülmektedir. Burunda *S. aureus* kolonizasyonu, salgınlara yol açabilmesi, çoklu direnç gösterebilmesi ve sağaltım maliyetinin yüksek olması nedeniyle sorun oluşturmaktadır[1]. Türkiye'de nozokomiyal enfeksiyonların yaklaşık %30-38'i MRSA ile ilişkilidir[2]. Normal sağlıklı erişkinlerin yaklaşık olarak %15'i devamlı olarak *S. aureus* taşıyıcısıdır. Bu oran hastanede yatan hastalarda, sağlık çalışanlarında, diyabet, egzema ve ilaç bağımlılığı gibi durumlarda daha yüksektir. Toplumun %60'ı ise belirli aralıklarla burunlarında *S. aureus* taşırlar[3].

Bu çalışmada, hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na farklı poliklinik ve servislerden gönderilen nazal sürüntü örneklerinde üreyen *Staphylococcus aureus* izolatlarının oranı ve metisilin duyarlılıklarının retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

1 Ocak 2013-31 Aralık 2014 tarihleri arasında poliklinik ve kliniklerinden Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen nazal sürüntü örnekleri retrospektif olarak taranmıştır. Her bir örnek %5 koyun kanlı agara (Salubris, Türkiye) ekimleri yapılarak 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen bakteri koloni morfolojisi açısından değerlendirilmiş ve *S. aureus* olabileceği düşünülen kolonilerden bakteriler konvansiyonel yöntemler ile (Gram boyama, katalaz, koagülaz).tanımlama yapılmıştır. Katalaz ve koagülaz pozitif bulunanlar *S. aureus* olarak yorumlanmıştır. Bu izolatlar CLSI standartlarına göre Muller Hinton agar'da (Salubris,Türkiye) Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile metisilin duyarlılığı yönünden incelenmiştir. Elde edilen izolatların metisilin direnci sefoksitin (30 μg) (Oxoid, İngiltere) diski kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir[4].

BULGULAR

Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na toplam 1.373 nazal sürüntü örneği gönderilmiştir. Nazal sürüntü örneği gelen hastaların 723'ü (%53) erkek, 650'si (%47) kadındır. Değerlendirilen örneklerin 112'sinde (%8.2) *S. aureus* üremiş ve bunlardan 101'i (%90.2) metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA), 11'i (%9.8) metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) olarak belirlenmiştir. Örneklerin 103'ü (%92) polikliniklerden (Dahiliye, Çocuk Sağlığı, Kulak-Burun-Boğaz, Enfeksiyon Hastalıkları, Aile Hekimliği Polikliniği), 9'u (%8) servislerden (Anestezi Yoğun Bakım, Dâhiliye Yoğun Bakım, Çocuk Yoğun Bakım, Organ Nakli, Enfeksiyon Hastalıkları Servisi) alınmıştır. Tablo 1'de poliklinik ve servislerden gelen izolatların metisilin duyarlılıkları verilmiştir. Servislerden gelen örneklerden 6'sında MRSA saptanmış olup, bunun beşi yoğun bakım hastası ve biri de organ nakli servisi hastasına aittir.

Tablo 1. Poliklinik ve servis hastalarının nazal sürüntülerinde *Staphylococcus aureus* izolatları ve metisilin duyarlılıkları.

	MSSA (%)	**MRSA (%)**	**Toplam** (%)
Poliklinik	98 (87.5)	5 (4.5)	103 (92)
Servis	3 (2.7)	6 (5.3)	9 (8)
Toplam	101 (90.2)	11 (9.8)	112 (100)

TARTIŞMA

Toplum ya da hastane kaynaklı MRSA izolatlarının hızlı ve doğru olarak saptanması, enfeksiyonun kontrolü ve bakterinin nozokomiyal yayılımını önlemek açısından önemli bir yere sahiptir[5,7].

Staphylococcus aureus, özellikle de metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), hem hastane hem de toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarla ilişkili önemli bir patojendir. MRSA izolatarı, aminoglikozidler, makrolidler, kloramfenikol, tetrasiklin ve florokinolonlar gibi yaygın olarak kullanılan birçok antibiyotiğe dirençlidir[6].

Kayseri'den yapılan bir çalışmada, hastanenin Göğüs Hastalıkları Kliniği çalışanlarının burun taşıyıcılığı taranmıştır. Doksan beş kişiden 15'i (%15.3) pozitif bulunmuş, metisilin direnci saptanamamıştır[7].

Denizli'den yapılan başka bir çalışmada, 466 erişkin hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların 204 (%43.8)'ünden *S. aureus* izolasyonu yapılmış ve bunların 34'ünün (%16.7) metisiline dirençli olduğu belirlenmiştir. Buna göre MRSA ile kolonize hasta oranı %7.3 (34/466) olarak saptanmıştır[8].

Kayseri Kadın Doğum Hastanesi çalışanları arasında yapılan bir çalışmaya toplam 203 kişi dâhil edilmiştir. Burun kültürlerinin 43'ünde (%21.2) *S. aureus* saptanmıştır. Sağlık çalışanlarından izole edilen 43 *S. aureus* izolatının 41'i (%95.3) metisiline duyarlı bulunurken (MSSA), 2'si (%4.7) metisiline dirençli (MRSA) bulunmuştur[9]. Ankara'dan yapılan çalışmada, 3.599 burun kültürünün 601'inde (%16.6) Metisiline Duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), üçünde (%0.08) Metisiline Dirençli *Staphylococus aureus* (MRSA) izole edilmiştir[10].

Balıkesir'den yapılan bir çalışmada, 102 kişi hastane personeli çalışmaya katılmıştır. Toplamda 10 (%9.8) kişide *S. aureus* nazal kolonizasyonu saptanmıştır. İzole edilen *S. aureus* izolatlarından hiçbirinde metisiline direnç saptanmamıştır[11].

Antalya'da yapılan çalışmada farklı gıda sektöründe çalışan ve Eylül 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında Antalya Hıfzıssıhha Enstitüsü (ANHEM)'ne portör muayenesi için başvuran toplam 15.600 kişiden alınan nazal sürüntü örnekleri incelenmiştir. Beş yüz yirmi altı (%3.37) kişinin burun kültüründen *S. aureus* izole edilmiştir. Bu şuşlardan 28'i (%5.3) MRSA olarak tanımlanmıştır[12].

Bu çalışmada, çeşitli poliklinik ve servislerden gelen 1373 hasta burun sürüntüsü taranmış %8.2 burunda *S. aureus* taşıyıcılığı belirlenmiş, bunların da %9.8'inde metisilin direnci saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarla kıyaslandığında oldukça yüksek bir oran olarak kabul edilmiştir. Toplum kaynaklı stafilokok enfeksiyonu ve burun taşıyıcılığı için ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, kronik akciğer hastalıkları, kanser, diyabet, kronik böbrek yetmezliği gibi çeşitli risk faktorleri tanımlanmıştır. Özellikle *S. aureus*'a yineleyici maruz kalmanın (ev halkı vb.) çok önemli olduğu vurgulanmaktadır[13,14]. Hastanemizin hizmet verdiği bölge göz önüne alındığında, toplumsal yaşam koşulları, kötü hijyen şartlarının MRSA oranın yüksek olmasında rol oynadığı düşünülmüştür.

Almanya'dan yapılan çalışmada 299 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. MRSA oranı %2.1 bulunmuştur[15]. Bu çalışmada bulunan %9.8 MRSA oranı ile kıyaslandığında belirgin olarak düşük bir oran olduğu dikkat çekmektedir.

Etiyopya'dan yapılan çalışmada, okul öncesi 400 çocuğun nazal sürüntü örneğinden 52 *S. aureus* izole edilmiştir. Prevalans %13 (52/400) bulunmuştur. Tüm izolatlar metisiline duyarlı *S. aureus* olarak saptanmıştır[16].

Bu çalışmada, 1373 hasta taranmış nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranı %8.2 bulunmuştur. Bu, Etiyopya'da yapılan çalışma ile karşılaştırıldığında düşük bir orandır. MRSA oranı poliklinik ve servis hastaları toplamda %9.8 bulunmuştur.

Sonuç olarak, hastane enfeksiyon kontrol ekiplerinin iyi eğitimli ve deneyimli olması MRSA bulaşının kontrol edilmesi ve azaltılmasında çok önemli rol oynamaktadır. Kötü el hijyeni, akılcı antibiyotik kullanımına dikkat edilmemesi *S. aureus* ve MRSA'nın burun taşıyıcılığını artırmaktadır. Bu nedenle, MRSA bulaşmasının önlenmesi ve kontrolü için, antibiyotiğin kontrolsüz ve fazla kullanımını azaltmak, el hijyen kurallarına uymak, taşıyıcıları belirli aralıklarla taramak ve temas önlemlerine dikkat edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Artan C, Artan MO, Baykan Z. Hastane çalışanlarında *Staphylococcus aureus* nazal taşıyıcılığı ve indüklenebilir klindamisin direnci. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2013;3(2):1-4.
2. Cesur S, Irmak H, Şimşek H, ve ark. Türkiye'de yedi ildeki hastanelerin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen MRSA suşlarında VISA-VRSA araştırılması ve antibiyotik duyarlılık durumlarının saptanması. Mikrobiyol Bul. 2012;46(3):352-8.
3. Arıdoğan A, Atasever L, Bal Ç. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere dirençleri. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2004;34:20-3.
4. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth Informational Supplement. M100-S23, CLSI, Wayne, ABD; 2013.
5. Ören MM, Evciman A, Duman A, ve ark. Bir tıp fakültesi hastanesinde gıda çalışanlarının periyodik sağlık taramalarının değerlendirilmesi. İst Tıp Fak Derg. 2014;77(4):51-4. https://doi.org/10.18017/iuitfd.13056441.2015.77/4.51-54
6. Cesur S, Yildiz E, Irmak H, ve ark. *Staphylococcus aureus* klinik izolatlarında metisilin direncinin saptanmasında oksasilin direnci tarama agar ve kromojenik MRSA agar besiyerlerinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2010;44(2):279-84.
7. Çoban AY, Demirpek U, Çiftçi A, Bozdoğan B. *Staphylococcus aureus* metisilin direncinin hızlı saptanmasında nitrat redüktaz testi: Bir sınır değer duyarlılık test yöntemi. Mikrobiyol Bul. 2014;48(1):40-7. https://doi.org/10.5578/mb.6614
8. Köseoğlu Ö, Kutlu SS, Cevahir N. Ayaktan hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda nazal metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kolonizasyon prevalansı ve risk faktörleri. Mikrobiyol Bul. 2012;46(1):106-12.
9. Yağmur G, İnci M. Sağlık çalışanlarında *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2015;12(1):31-7.
10. Arca EA, Karabiber N, Şen S. Preoperatif burun kültürlerinde *Staphylococcus aureus* araştırılması. Türk Hij Den Biyol Derg. 2007;64(3):23-6.
11. Aydın M, Yazıcı S. Hastane personelindeki nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının araştırılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2012;65(1):47-51.
12. Özen NS, Ataman ŞT, Seyman D, Aldağ H, Emek M. Antalya ili gıda çalışanlarında nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının ve MRSA oranlarının üç farklı yöntem kullanılarak incelenmesi. Turk Hij Den Biyol Derg. 2013;70(2):51-5. https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2013.83702
13. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. Lancet Infect Dis. 2005;5(12):751-62. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4
14. Erdoğan H, Arslan H. Otel personelinin burun ve boğaz kültüründe *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının araştırılması ve risk faktörlerinin irdelenmesi. Klimik Derg. 2011;24(2):90-3. https://doi.org/10.5152/kd.2011.21
15. Heckel M, Geißdörfer W, Herbst FA, Stiel S, Ostgathe C, Bogdan C. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at a palliative care unit: A prospective single service analysis. PLoS One. 2017;12(12):1-14. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188940
16. Reta A, Wubie M, Mekuria G. Nasal colonization and antimicrobial susceptibility pattern of *Staphylococcus aureus* among pre-school children in Ethiopia. BMC Res Notes. 2017;10(1):746. https://doi.org/10.1186/s13104-017-3079-6

Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018;48(2):134-140
doi:10.5222/TMCD.2018.134

Araştırma

Dikkat! Klinik Örneklerden İzole Edilen *Stenotrophomanas maltophilia* Suşlarının Trimetoprim-Sülfametoksazol ve Levofloksasin Direncinde Belirgin Artış Var (2008-2016)

Gülşen HAZIROLAN*, Halime ARAZ, Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ**, Neriman AKSU***

**Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji¨ Kliniği, Ankara*

***Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara*

ÖZ

Amaç: *Stenotrophomonas maltophilia sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkeni olarak yoğun bakımlarda ve immünsüprese hastalarda sıklığı ve önemi gittikçe artan fırsatçı bir patojendir. Hastaların ağırlıklı olarak solunum yolu örneklerinde, kan ve idrarlarında izole edilmektedir. Birçok antibiyotiğe karşı gösterdiği intrensek direnç nedeniyle tedavisi zordur. Bu çalışmada, sekiz yıllık bir dönemde çeşitli klinik örneklerden izole edilen S. maltophilia suşlarının trimetoprim-sulfametoksazol ve levofloksasin direnç oranlarının ve bu oranların yıllara göre değişiminin saptanması amaçlanmıştır. Artan trimetoprim-sulfametoksazol direnci nedeniyle yalnızca trimetoprim-sulfametoksazol direncinin bildirilmesinin klinik takip ve tedavide yeterli olup olmayacağı tartışılmıştır.*

Gereç ve Yöntem: *Çalışmamızda, sekiz yıllık süreçte izole edilmiş olan 195 S. maltophilia suşunun dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılığı retrospektif olarak incelenmiştir. Suşların tanımlama ve antibiyotik duyarlılıklarına, Vitek2 Compact (BioMérieux, Fransa), Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization time-of-flight, Mass Spectrometry (MALDI TOF MS, Bruker, Almanya) sistemi ve Phoenix (Becton Dickinson, ABD) otomatik cihazları ile bakılmıştır.*

Bulgular: *Suşlar en sık yoğun bakım kliniğinden gönderilen (n=63) solunum yolu örneklerinden (n=25) izole edilmişlerdir. Trimetoprim sulfametoksazol direnci ortalama %4.08 (0-13.58), levofloksasin direnci %11.71 (0-17.39) olarak belirlenmiştir. Levofloksasine orta derecede duyarlı yedi suş saptanmıştır.*

Sonuç: *Yıllar içinde artan direnç göz önüne alındığında, antibiyotik duyarlılığında kısıtlı bildirim yapılması zaten tedavi seçenekleri az olan bir mikroorganizma için klinisyenin işini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle suşlar gereğinde daha geniş antibiyotik duyarlılığı çalışılmak üzere saklanmalıdır.*

Anahtar kelimeler: *Stenotrophomanas maltophilia, antibiyotik direnci, trimetoprim sulfametoksazol, levofloksasin*

ABSTRACT

Attention! There is a Significant Increase in Trimetoprim-sulfomethoxazole and Levofloxacin Resistance in Stenotrophomonas maltophilia Strains Isolated from Clinical Samples (2008-2016)

Objective: *As an health services-related infectious agent Stenotrophomonas maltophilia, is an opportunistic pathogen whose frequency and importance increase in intensive care units and immunocompromised patients. It is predominantly isolated from the blood, urine and respiratory tract specimens of the patients. Due to its intrinsic resistance to many antimicrobials, the treatment of the patients infected with S. maltophilia is very difficult. The aim of this study is to determine the resistance rates of trimethoprim sulfamethoxazole and levofloxacin of S. maltophilia strains isolated from various clinical samples within a period of eight years and the variation of these rates with respect to years. We discussed if it is sufficient to report only trimethoprim sulfamethoxazole resistance in terms of clinical follow-up and treatment as there is an increasing resistance to trimethoprim sulfamethoxazole.*

Material and Methods: *In our study, the distribution and antimicrobial susceptibility of 195 S. maltophilia isolates that were collected over an eight-year period were examined retrospectively. The identification and antibiotic susceptibility of the strains were examined using the Vitek2 Compact (BioMérieux, France), Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization time-of- flight, Mass Spectrometry (MALDI TOF MS, Bruker, Germany) system and the Phoenix (Becton Dickinson, USA) automatic devices.*

Results: *Most of the S. maltophilia strains were isolated mostly from respiratory tract samples (n=25). sent from intensive care units (n=63), The median rates of resistance against trimethoprim sulfamethoxazole, and levofloxacin were found to be 4.08% (0-13.58) and 11.71% (0-17.39, respectively. Seven strains had intermediate susceptibility to levofloxacin.*

Conclusion: *Considering the increase in antibiotic resistance over the years, restricted reporting of antibiotic susceptibility for a microorganism which has fewer treatment options creates difficulties for the clinicians. These strains should be kept for further study of their antibiotic susceptibilities.*

Keywords: *Stenotrophomonas maltophilia, antibiotic resistance, trimethoprim sulfamethoxazole, levofloxacin*

Alındığı tarih: 09.12.2017
Kabul tarihi: 25.04.2018
Yazışma adresi: Halime Araz, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara
e-posta: halimecavlak@gmail.com

GİRİŞ

Doğada ve hastane ortamlarında yaygın olarak bulunan *Stenotrophomonas maltophilia* fırsatçı bir patojen olup, son yıllarda sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkeni olarak giderek artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Sağlıklı erişkinlerin boğaz kültürlerinden izole edilebilirler. Hastanelerde özellikle immünsüpressif tedavi alan hastalar ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilen olgularda sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkeni nonfermentatif basiller arasında giderek daha sık karşımıza çıkmaya başlamıştır. Uzun süre hastanede kalış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yapılan invaziv işlemler *Stenotrophomonas* enfeksiyonu açısından önemli risk faktörleridir. Akciğer, üriner sistem, kan akımı ve yara enfeksiyonlarının yanı sıra menenjit ve peritonit gibi enfeksiyonlara da yol açabilir. *S. maltophilia* intrensek olarak beta-laktamaz, aminoglikozid asetil transferaz ve eritromisini inaktive eden enzimleri üretebilmeleri ve eflüks pompaları kodlayan genleri nedeni ile karbapenemler dâhil beta-laktamlar, aminoglikozitler, makrolidler ve tetrasiklinlerin de içinde bulunduğu birçok antibiyotiğe karşı doğal dirençlidir. Bu nedenle *S. maltophilia* ile enfekte olguların tedavisinde önemli zorluk seçilecek antibiyotiğe karar verme aşamasındadır. En etkin antibiyotiğin trimetoprim sulfametoksazol (TMP-SXT) olduğu bildirilmektedir. Ancak TMP-SXT direnci de yıllar içinde giderek artmaktadır. Bu çalışmada, sekiz yıllık bir dönemde hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. maltophilia* suşlarının TMP-SXT ve levofloksasin direnç oranlarının ve bu oranların yıllara göre değişiminin saptanması amaçlanmıştır. Artan TMP-SXT direnci nedeniyle yalnızca TMP-SXT direncinin bildirilmesinin klinik takip ve tedavide yeterli olup olmayacağı tartışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2008-Ekim 2016tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen, çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *S. maltophilia* suşlarının levofloksasin ve TMP-SXT direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. 2008-2014 Mart tarihleri arasında, bakterilerin tanımlanması klasik yöntemler (morfolojik özellikler, Gram boyaması, katalaz testi, oksidaz testi) ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi de VITEK 2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapılmıştır. 2014 Mart-2016 Ekim tarihleri arasında ise bakterilerin tanımlanmasında Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization time-of-flight, Mass Spectrometry (MALDI TOF MS, Bruker, Almanya) sistemi, antibiyotik duyarlılıklarının saptanmasında ise Phoenix sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanılmıştır. Çalışmanın ilk dönemi olan 2008-Kasım 2015 tarihleri arasında *S. maltophilia* izolatları için Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda A grubu antibiyotik olarak TMP-SXT, B grubu antibiyotik olarak levofloksasin, Kasım 2015-Ekim 2016 tarihleri arasındaki ikinci dönemde ise The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterleri doğrultusunda TMP-SXT duyarlılıkları değerlendirilmiştir[1,2].

BULGULAR

Hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 2008-2016 yılları arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerden toplam 195 *S. maltophilia* suşu tanımlanmıştır. Toplam 195 örneğin %30'u idrar, %30'u trakeal aspirat, %21'i yara, %7'si balgam, %6'sı kan, % 6'sı diğer (safra, periton ve plevra) örneklerden izole edilmiştir.

Bakteri tanımlanmasının MALDI TOF MS ile

yapıldığı 2014 -2016 tarihleri arasındaki çalışmanın ikinci döneminde, örneklerin ve gönderen klinikleri dağılımı daha ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Üremelerin büyük bölümünü (%37) yoğun bakım ünitelerinden gönderilen örneklerde saptanmıştır. Yoğun bakımlarda üremeler çoğunlukla solunum yolu örnekleri (%25) ve kan kültürlerinde (%5) olmuştur. Maligniteli hastalarda da benzer şekilde bakteri izolasyonu daha çok kan (%5.84) ve balgam (%5) kültürlerinde görülürken, diğer dâhili kliniklerde idrar (%9.5) kültürlerinde, cerrahi kliniklerde ise sıklıkla yara (%7) kültürlerinde saptanmıştır. Poliklinikten başvuruları sırasında alınan kültürlerinde *S. maltophilia* üremesiolan hastaların yakın geçmişte hastanede yatış öyküleri mevcuttur. Bu olguların idrar (%9.5) ve yara (%9) örneklerinden *S. maltophilia* izole edildiği gözlenmiştir. Ayrıntılı veriler Tablo 1'de sunulmuştur. Yıllar içinde *S. maltophilia* izolasyon oranlarında belirgin artış olduğu saptanmıştır. 2008 yılında saptanan suş sayısı 5 iken 2015 yılında sayı 81 suşa yükselmiştir. Değerlendirilen süreçte izole edilen *S. maltophilia* suşlarında TMP-SXT ve levofloksasin direncinin giderek arttığı gözlenmiştir. TMP-SXT direnci ortalama %4.08 (0-13.58), levofloksasin direnci %11.71 (0-17.39) olarak belirlenmiştir. Suşların %7'sinde TMP-SXT ve levofloksasin direnci bir arada saptanmıştır. Levofloksasine orta duyarlı yedi suş bulunmuştur. Suşların yıllara göre dağılımı ve direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde tıbbi tanı ve tedavi seçeneklerinin artması nedeniyle hastanelerde takip edilen hasta profili değişmiş, geriatrik yaş grubunda olan ve immünsüpresif tedavi alan hasta sayılarında belirgin artış olmuştur. Hastalara ait özelliklerin yanı sıra hastanede yatış sürelerinin uzaması nedeniyle hastanede gelişen enfeksiyonların sıklığı girerek artmaktadır. Sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkenlerinde sıkça görülen ve zaman içinde büyük bir sıkıntı yaratan antibiyotik direnci bu enfeksiyonların takip ve tedavisini giderek zorlaşmaktadır.

Tablo 1. 2014-2016 yılları arasında *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi saptanan klinik örneklerin hastanenin farklı bölümlerindeki dağılımı.

SERVİS	Yoğun bakım n (%)	Hematoloji-onkoloji-KİT servisi n (%)	Dahili klinikler n (%)	Cerrahi klinikler n (%)	Poliklinikler n (%)
Kan	9 (5)	10 (5.84)	5 (3)	3 (1.75)	0 (0)
İdrar	6 (3.5)	3 (1.75)	15 (9)	4 (2.32)	16 (9.5)
Solunum yolu örneği	43 (25)	9 (5)	6 (3.5)	2 (1.16)	1 (1.16)
Yara	3 (1.75)	0 (0)	1 (0.58)	12 (7)	15 (9)
Safra-periton-plevra	2 (1.16)	1 (0.58)	2 (1.16)	3 (1.75)	0 (0)
Toplam	63 (37)	23 (13.5)	29 (17)	24 (14)	32 (18.5)

KİT servisi: Kemik iliği transplantasyonu servisi

Tablo 2. *Stenotrophomanas maltophilia* suşlarının direnç yüzdelerinin yıllara göre dağılımı (%).

YILLAR	2008	2009	2011	2012	2013	2014	2015	2016	TOPLAM
Suş sayısı (n)	5	13	10	13	12	35	81	44	195
TMP-SXT	0	7.7	0	0	0	0	13.58	11.36	4.08
LEV	0	0	20	15.3	16.6	11.7	17.39	*	

LEV: Levofloksasin, TMP- SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol
** Kasım 2015' te CLSI'dan EUCAST'a geçildiği için 2016 yılında EUCAST' in önerileri doğrultusunda suşların sadece TMP-SXT duyarlılıkları araştırılmıştır.*

Ülkemiz genelinde pek çok hastanede sorun yaratan sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkenleri arasında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz ve indüklenebilir beta laktamaz üreten Gram negatif bakteriler, çok ilaca dirençli *Acinetobacter* spp. ve karbapenemaz üreten *Klebsiella* spp. ilk sıralarda yer almaktadır. Nonfermentatif Gram negatif basiller de enfeksiyon etkeni olarak giderek daha sık karşımıza çıkmaktadır.

Stenotrophomonas maltophilia çok sayıda antibiyotiğe doğal dirençli olması nedeniyle tedavi sorunu yaşanan, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili nonfermentatif bir basildir. Son yıllarda sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkeni olarak izole edilme sıklığı yıllar içinde giderek artmaktadır[3].

Houston MD Anderson Cancer Center'da 1986-2002 yılları arasında yürütülen bir çalışmada, *S. maltophilia*'nın tüm Gram negatif bakteriler arasındaki yerinin %2'den %7'ye ulaştığı ve Gram negatif izolatlar içinde dokuzuncu sıradan beşinci sıraya yükseldiği bildirilmiştir[4].

2012 yılında, "Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends" programı raporunda Asya-Pasifik bölgesinde intra-abdominal enfeksiyonlarda *S. maltophilia*'nın ilk dört etken arasında yer aldığı bildirilmiştir[5].

Yine 2012 yılında yürütülen "SENTRY Antimicrobial Surveillance" programı sonucunda ise Latin Amerika'da ilk on pnömoni etkeninden biri olarak saptanmıştır[6].

2010-2016 yılları arasında yapılan bir çalışmada, *S. maltophilia*'nın sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkeni olarak izole edilen mikroorganizmalar arasında *Acinetobacter* spp. ve *Enterobacter* spp.'den sonra üçüncü sırada yer aldığı bildirilmiştir[7].

Türkiye'den yapılan çalışmalarda, *S. maltophilia* sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon etkeni olarak %0-1.6 oranları arasında bildirilmekte, bu oran yoğun bakım ünitelerinde %4'lere kadar çıkmaktadır[8-11].

Çoklu ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastanede yatış ve uygulanan invaziv girişimler *S. maltophilia* enfeksiyonlarının gelişimi açısından önemli risk faktörleridir. Bu gözle bakıldığında immünsüpressif hastaların takip edildiği hematoloji klinikleri, kemik iliği nakil üniteleri ve yoğun bakımlar, *S. maltophilia* enfeksiyonları açısından hastanelerin en riskli üniteleridir. *S. maltophilia* hastane infeksiyonu etkeni olarak %4-8 oranında izole edilmektedir[10,12]. Diğer taraftan bakterinin yaptığı enfeksiyonların %97'si hastane kaynaklıdır[13]. Şen ve ark.'nın[14] çalışmalarında, suşların %29'u yoğun bakım hastalarının örneklerinde izole edilmiştir. Diğer çalışmalarla paralel olarak çalışmamızda izole edilen suşların büyük bölümünün yoğun bakım hastalarına ait örneklerden elde edildiği belirlenmiştir[11]. Bunu hematoloji ve kemik iliği nakil ünitelerinde takip edilen hastalardan elde edilen örnekler izlemektedir. Çalışmamızda, *S. maltophilia*'nın enfeksiyon etkeni olarak görülme oranlarının yıllar içinde giderek artması dikkat çekicidir. Bu durum hastanemiz yoğun bakım yatak sayısındaki artış ile ilişkilendirilebilir.

Stenotrophomonas maltophilia bakteriyemi, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve yara enfeksiyonları neden olabilir. En sık balgam başta olmak üzere solunum yolu izolatları ve kanda izole edildiği bildirilmektedir[3,15,16]. Çalışmamızda suşların büyük bölümü trakeal aspirat ve idrardan izole edilmiştir. Bunu yara ve kan örnekleri izlemiştir.

Birçok antibiyotiğe intrensek dirençli olan *S. maltophilia*'nın in vitro olarak en duyarlı olduğu antibiyotik TMP-SXT'dir. Bu nedenle

TMP-SXT tedavide ilk yeğlenecek antibiyotik olarak kabul görmektedir. Ancak giderek artan TMP-SXT direnci nedeniyle *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisi giderek zorlaşmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, TMP-SXT direnci ile ilgili olarak birbirinden çok farklı (%2.7-45) oranlar bildirilmektedir[10,11,17-20]. Tüm bu çalışmalara bakıldığında örnek türlerinin benzer olduğu, identifikasyon için otomotize sistemler kullanıldığı, antibiyotik duyarlılıklarının saptanması için disk difüzyon yöntemi kullanıldığı belirtilmiştir, ancak aynı klonal bağlı gelişen enfeksiyonlar olup, olmadığı ile ilgili bilgi verilmemiştir. Benzer durum farklı ülkeler içinde geçerli olup dünyada %10'lardan başlayıp %75'lere kadar yükselen TMP-SXT direnç oranları bildiren çalışmalar mevcuttur [12,15,16,21-24]. Çalışmamız retrospektif bir araştırma olup, 8 yıllık bir süreci kapsamaktadır. Bu süreçte hastanemizde kullanılan tanı ve duyarlılık testlerinde olan değişiklikler çalışmamızdaki en önemli kısıtlamadır. Retrospektif olarak elde edilen veriler değerlendirildiğinde hastanemiz suşlarında da yıllar içinde artış gösteren bir TMP-SXT direnci olduğu söz konusudur. Son yıllarda bu oranın %10'ların üzerine çıktığı göze çarpmaktadır. Giderek artan TMP-SXT direnci ve antibiotik duyarlılık testlerinde yalnızca TMP-SXT duyarlılığının çalışılması tedavi boyutunda klinisyenlerin işini zorlaştırmaktadır. TMP-SXT direnci durumunda kinolonlar tedavide yeğleyebilecek ajanlardır. Bu grupta *S. maltophilia*'ya karşı en etkili kinolonun levofloksasin olduğu bildirilmektedir[25]. Dünyanın farklı bölgelerinde levofloksasin direncininde %3 ile %12 arasında değiştiği bildirilmektedir. Çok merkezli yapılan bir çalışmada, levofloksasin direnci kuzey Amerika'da %8.4, Avrupa'da %8.5, Latin Amerika'da %3.8 ve Asya-Pasifik bölgesinde %117 olarak saptanmıştır[26]. 2010-2012 yılları arasında Çin'de yapılan bir çalışmada, levofloksasin direnci 2010'da 69 olguda sıfır iken, 2012 de 209 olguda %4.1 olarak saptanmıştır[23]. Çin'de yapılan başka bir çalışmada, klinik izolatlardan izole edilen *S. maltophilia* suşlarında levofloksasin direncinin %49'a ulaştığı bildirilmektedir[27]. *S. maltophilia*'nın neden olduğu sağlık hizmetleri ile ilişkili pnömonilerin araştırıldığı çalışmada, levofloksasin direnci %30.4 olarak bulunmuştur[28].

Ülkemizde *S. maltophilia* suşlarında levofloksasin direncinin % 20'lere ulaştığı gözlenmektedir[3,18,19]. İzmir'den yayınlanan bir çalışmada, Levofloksasin direnci %14.3 siprofloksasin direnci ise %42.8 oranında bildirilmiştir[14]. Kandemir ve ark.[29] levofloksasin direncini %23'lerde bulmuşlardır.

Hastanemizde 2015 yılına kadar antibiyotik duyarlılık testlerinde CLSI önerileri doğrultusunda levofloksasin duyarlılığına bakılmıştır. Bu süreçte levofloksasin direncinin yıllar içinde artarak %7'lere ulaştığı gözlenmiştir. Suşların %7'sinde TMP-SXT ve levofloksasin direnci bir arada saptanmıştır. Bu suşlar kan ve solunum yolu izolatlarından elde edilmiştir.

Çalışmamızın son döneminde CLSI'dan EUCAST'a geçildiği için 2016 yılında EUCAST'in önerileri doğrultusunda suşların yalnızca TMP-SXT duyarlılıkları araştırılmıştır. Tek başına TMP-SXT duyarlılığının araştırıldığı 2016 yılında *S. maltophilia* suşlarında TMP-SXT'ye %11.36 oranında direnç olduğu saptanmıştır. Bu olgularda klinisyenin zaten kısıtlı olan diğer tedavi seçenekleri ile ilgili bilgi edinmesi olası olmamaktadır. Ayrıntılı bir antibiyotik duyarlılık testi çalışılması ancak mikrobiyoloji laboratuvarı ile iyi bir iletişime bağlı olup, yeni bir antibiyogram sonucunun çıkması da zaman gerektirmekte hastanın tedavisi ile ilgili karar verilmesi güçleşmektedir.

Laboratuvarda *S. maltophilia* suşlarında duyarlılık testlerinin EUCAST'in önerileri doğrultusunda çalışılması klinisyeni kısıtlamaktadır. Bu süreçteki yaşanan sorunları aşmak amacıyla

Türk Mikrobiyoloji Derneği Antibiyotik Duyarlılık Test Standardizasyon (TMC-ADTS) çalışma grubu, CLSI klavuzunda yer alan önerileri de dikkate alarak EUCAST standartları ile birlikte kullanılabilecek bir "kısıtlı antibiyogram" paneli hazırlamıştır. Bu panelde, *S. maltophilia* suşlarında, tüm klinik örneklerde, ilk seçenek olarak TMP-SXT, ikinci seçenek olarak da EUCAST'ta karşılığı bulunmayan, eşik değerleri CLSI kılavuzuna göre önerilen levofloksasin ve seftazidim bulunmaktadır[30]. EUCAST standartlarına geçiş sürecinde, laboratuvar ve klinik arasında bir sorun yaşanmaması için TMC-ADTS çalışma grubunun hazırlamış olduğu "kısıtlı antibiyogram" paneli laboratuvarda kullanılmalıdır.

Son dönemde laboratuvarlarımızda antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST önerileri doğrultusunda yapılmaktadır ve birçok laboratuvarda otomatize sistemler ile antibiyotik duyarlılık profilleri belirlenmektedir. Ancak, *S. maltophilia* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık profillerini belirlemede, otomatize sistemlerin performansını, referans yöntem ve yeterli örneklem büyüklüğü ile değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan birkaç çalışmada, standart yöntem ile otomatize sistemler arasındaki temel uyum ve kategorik uyum yüksek olsa da, özellikle direnç sınır değerlerine yakın MİK belirlenen *S. maltophilia* suşlarınında, laboratuvarlar suşların antimikrobiyal duyarlılıklarını standart bir yöntem ile de gösterebilmelidir[31,32].

Sonuç olarak, *S. maltophilia* enfeksiyonları, bakterinin birçok antibiyotiğe doğal dirençli olması nedeniyle tedavisi güç, mortalitesi yüksek enfeksiyonlardır. Bu durumun klinik yansıması, tedavi yanıtsızlığı, farklı tedavi seçenekleri aranması, kombinasyon tedavilerinin kullanılması şeklinde ortaya çıkmaktadır. Tedavisi güç olan mikroorganizma üremelerinde elde edilen suşların gereğinde standart yöntemlerle daha geniş duyarlılık testlerinin yapılabilmesi için dikkatle saklanması, klinik-laboratuvar iletişiminin iyi kurulması önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 22nd informational Supplement. M100-S22. Wayne, ABD; 2012.
2. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. EUCAST document version 6.0. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2016.
3. Çıkman A, Parlak M, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Berktaş M. Antibiotics resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from various clinical specimens. Afr Health Sci. 2016;16(1):149-52. http://doi.org/10.4314/ahs.v16i1.20
4. Safdar A, Rolston KV. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. Clin Infect Dis. 2007;15;45(12): 1602-9. http://doi.org/10.1086/522998
5. Liu YM, Chen YS, Toh HS, et al. In vitro susceptibilities of non-*Enterobacteriaceae* isolates from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region from 2003 to 2010: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Int J Antimicrob Agents. 2012;40(Suppl):S11-7. http://doi.org/10.1016/S0924-8579(12)70004-3
6. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73(4):354-60. http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.007
7. Kuo SH, Lin WR, Lin JY, et al. The epidemiology, antibiograms and predictors of mortality among critically-ill patients with central line-associated bloodstream infections. J Microbiol Immunol Infect. 2017; pii: S1684-1182(17)30199-8. http://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.08.016
8. Saçar S, Kavas ST, Asan A, Cevahir N, Serin S, Turgut H. Pamukkale Üniversitesi Hastanesinde hastane infeksiyonları sürveyansı: üç yıllık analiz. Infeks Derg. 2008;22(1):15-21.
9. Dizbay M, Tunçcan ÖG, Maral I, Aktaş F, Şenol E. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde beş yıllık nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonu sürveyansı. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2009;29(6):1406-11.
10. Çaylan R. *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonları. In: 6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri (8-10 Nisan 2004), İstanbul, Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2004: 132.
11. Zer Y, Karaoğlan İ, Çevik S, Erdem M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi. Klimik Derg. 2009;22(1):21-4.
12. JonesRN, Sader HS, Beach ML. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative Gram

negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). Int J Antimicrob Agents. 2003;22(6):551-6. http://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00245-0
13. Elting LS, Khardori N, Bodey GP, Fainstein V. Nosocomial infection caused by *Xanthomonas maltophilia*: a case-control study of predisposing factors. Infect Control Hosp Epidemiol. 1990;11(3): 134-8 http://doi.org/10.1086/646136
14. Şen P, Yula E, Er H, Güngör S, Özdemir R, ve ark. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında antibiyotiklere direnç oranı. Ortadogu Tıp Derg. 2017;9(3):113-7. http://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.265431
15. Flores-Treviño S, Gutiérrez-Ferman JL, Morfín-Otero R, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in Mexico: antimicrobial resistance, biofilm formation and clonal diversity. J Med Microbiol. 2014;63(Pt 11):1524-30. http://doi.org/10.1099/jmm.0.074385-0
16. Hu LF, Chen GS, Kong QX, et al. Increase in the prevalence of resistance determinants to trimethoprim/ sulfamethoxazole in clinical *Stenotrophomonas maltophilia* isolates in China. PLoS One. 2016;11(6):e0157693. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0157693
17. Güzelant A, Kaya M, Güvenç Hİ, ve ark. Çeşitli klinik örneklerden beş yılda izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2014;44(2):75-9. http://doi.org/10.5222/TMCD.2014.075
18. Tanrıverdi Çaycı Y, Karadağ A, Yılmaz H, Yanık K, Günaydın M. *Stenotrophomonas maltophilia* klinik suşlarında antimikrobiyal direnç. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2013;43(1):22-5. http://doi.org/10.5222/TMCD.2013.022
19. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2011;25(1):27-30. http://doi.org/10.5222/ankem.2011.27
20. Özkaya E, Aydın F, Bayramoğlu G, Buruk CK, Sandallı C. Klinik örneklerden izole edilen trimetoprim-sülfametoksazole dirençli *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında integron, sul1-2 ve dfr genlerinin araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2014;48(2):201-12. http://doi.org/10.5578/mb.7262
21. Friedman ND, Korman TM, Franklin JC, Spelman DW. Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: an analysis of 45 episodes. J Infect. 2002;45(1):47-53. http://doi.org/10.1053/jinf.2002.0978
22. Gallo SW, Figueiredo TP, Bessa MC, Pagnussatti VE, Ferreira CA, Oliveira SD. Isolation and characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from a Brazilian hospital. Microb Drug Resist. 2016;22(8):688-95. http://doi.org/10.1089/mdr.2015.0306
23. Jia W, Wang J, Xu H, Li G. Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* to fluoroquinolones: Prevalence in a university hospital and possible mechanisms. Int J Environ Res Public Health. 2015;12(5):5177-95. http://doi.org/10.3390/ijerph120505177
24. Song JH, Sung JY, Kwon KC, et al. Analysis of acquired resistance genes in *Stenotrophomonas maltophilia*. Korean J Lab Med. 2010;30(3):295-300. http://doi.org/10.3343/kjlm.2010.30.3.295
25. Fedler KA, Biedenbach DJ, Jones RN. Assessment of pathogen frequency and resistance patterns among pediatric patient isolates: report from the 2004 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program on 3 continents. Diagn Microbiol Infect Dis. 2006;56(4):427-36. http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.07.003
26. Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibilities of a worldwide collection of Stenotrophomonas maltophilia isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Jun;54(6):2735-7. http://doi.org/10.1128/AAC.01774-09
27. Hu LF, Gao LP, Ye Y, et al. Susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains in China to antimicrobial combinations. J Chemother. 2014; 26(5):282-6. http://doi.org/10.1179/1973947814Y.0000000168.
28. Wei C, Ni W, Cai X, Cui J. A Monte Carlo pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation to evaluate the efficacy of minocycline, tigecycline, moxifloxacin, and levofloxacin in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. Infect Dis (Lond). 2015;47(12):846-51. http://doi.org/10.3109/23744235.2015.1064542
29. Kandemir İ, Özcan N, Alanbayı Ü, Bozdağ H, Akpolat N, Gül K. Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Dicle Tıp Derg. 2016;43(2):237-40. http://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2016.02.0673
30. Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, yorum ve uzman kurallar. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2016;46(Suppl):1-206.
31. Bobenchik AM, Deak E, Hindler JA, Charlton CL, Humphries RM. Performance of Vitek 2 for antimicrobial susceptibility testing of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Stenotrophomonas maltophilia* with Vitek 2 (2009 FDA) and CLSI M100S 26th Edition Breakpoints. J Clin Microbiol. 2017;55(2):450-6. http://doi.org/10.1128/JCM.01859-16
32. Gülmez D, Cakar A, Sener B, Karakaya J, Hasçelik G. Comparison of different antimicrobial susceptibility testing methods for *Stenotrophomonas maltophilia* and results of synergy testing. J Infect Chemother. 2010;16(5):322-8. http://doi.org/10.1007/s10156-010-0068-2

Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018;48(2):141-146
doi:10.5222/TMCD.2018.141

Araştırma

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Preanalitik Hataların Sigmametrik Değerlendirilmesi

Nihan ÇEKEN*, Esin AVCI, Hülya DURAN***
**Balıkesir Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir*
***Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli*

ÖZ

Amaç: *Tıbbi laboratuvar hatalarının %70'inden fazlası preanalitik evrede gerçekleşmektedir. Hataların analizi ve kayıt altına alınması, durum değerlendirilmesi ve hataların önlenebilmesi için gereklidir. Çalışmamızda mikrobiyoloji laboratuvarı preanalitik evre hataları değerlendirilerek altı sigma yaklaşımı ile değerlendirilmesi sınıflanması amaçlandı.*

Gereç ve Yöntem: *Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda analiz için uygun olmadığı saptanan numuneler, hata kategorileri, örneklerin geldiği hastane birimleri ve analizi gerçekleştirilen laboratuvar alanları olmak üzere üç ana başlık altında sınıflandırıldı. Bunun için milyonda hata oranı saptanarak sigmametrik hesaplama yapıldı. Hesaplanan değerler ≥5.0 ise çok iyi, 4.0-<5.0 arasında ise iyi, 3.0-<4.0 arasında ise minimum ve <3.0 kabul edilemez olarak sınıflandırıldı.*

Bulgular: *Sigmametrik değerlendirmeye göre kabul edilemez ve minimum hata yoktu. ≥5.0 sigma değerine sahip olanlar hata kategorilerine göre yapılan analizde pıhtılı, Lipemik, yetersiz, yanlış kaba alınması, hatalı barkot, laboratuvar analiz birimlerinden ise seroloji idi. 4.0-<5.0 arasında olanlar ise hata kategorilerine göre yapılan analizde hemolizli ve uygun olmayan numune, tüm örnek gelen hastane birimleri (poliklinik, servis ve yoğun bakım), laboratuvar analiz birimlerinden ise nefelometre, ELISA ve bakteriyoloji olarak saptandı.*

Sonuç: *Sürekli veri analizi preanalitik evre hatalarının kontrol altına alınması için kaçınılmazdır. Preanalitik faz ile ilgili eğitimlerin sürekliliğinin sağlanması ve teknolojik alt yapının güçlendirilmesi bu evrenin kontrolünü sağlayacak temel faktörlerdir.*

Anahtar kelimeler: *Preanalitik evre, mikrobiyoloji, sigmametrik analiz*

ABSTRACT

Sigmametric Evaluation of Preanalytical Errors in a Medical Microbiology Laboratory

Objective: *More than 70% of medical laboratory errors occur in the pre-analytical phase. Analysis and recording of errors are necessary for evaluation and prevention of errors. We aimed to evaluate the phases of pre-analytical errors of microbiology laboratory and classify them according to six sigma approaches.*

Material and Methods: *Samples which were considered inappropriate for the analysis at the medical microbiology laboratory were evaluated under the three headings as error categories, hospital units and laboratory areas where the analyses were done. Error ratio in one million was determined, and expressed on a sigma scale. The calculated sigma values were classified as follows: "very good", ≥5.0; good, 4.0-5.0; minimum, 3.0 and <4.0, and unacceptable <3.0.*

Results: *There were no unacceptable or minimum errors according to sigmametric evaluation. Samples that were evaluated as having a sigma value of ≥5.0 according to error categories were clotted, lipemic, inadequate samples, samples collected in inappropriate containers, faulty barcodes, and those sent from units of serologic analysis. Those with a sigma value between 4.0<5.0 according to error categories were samples with hemolysis, inappropriate samples, the samples sent from all hospital units namely outpatient clinics, wards and intensive care units, laboratory analysis units as nephelometry, ELISA and bacteriology units.*

Conclusion: *Continuous data analysis is nidispesable for controlling preanalytic phase errors. Continuity of education on the preanalytical phase and strengthening the technologic infrastructure are fundamental factors in the control of this phase.*

Keywords: *Preanalytical phase, microbiology, sigmametric evaluation*

Alındığı tarih: 05.03.2018
Kabul tarihi: 28.04.2018
Yazışma adresi: Nihan Çeken, Balıkesir Devlet Hastanesi, E Blok, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir
e-posta: nihanceken@gmail.com

GİRİŞ

Sağlık hizmeti sunumu birçok bileşeni içinde barındırmaktadır[1]. Bu hizmetin önemli bir bileşeni olan tıbbi laboratuvarların total test sürecinde, en çok hata preanalitik evrede gerçekleşmektedir[2]. Preanalitik evre hataları analitik ve postanalitik evreyi etkileyerek doğru, zamanında ve kaliteli sonuç verilmesi için bir engel oluşturmaktadır. Her bir tıbbi laboratuvarın preanalitik evredeki hataları sınıflandırması, belli aralıklarla değerlendirerek doğru kayıt altına alması gerekmektedir. Arşivleme hangi hatanın, hangi sıklıkta yapıldığını, hangi birimlerce hangi hatanın daha sık yinelediğini, kısacası hatanın kaynağının anlaşılması için vazgeçilmezdir[3]. Bu noktada yeni bir perspektif olan 6 sigma yaklaşımı ile değerlendirme yararlı olmaktadır.

Endüstri alanındaki hataların değerlendirilmesinde kullanılan bu yöntem laboratuvar hatalarını değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. Altı sigma hataları değerlendirmek ya da hata oranlarını saptamak için uygulanabilecek bir dizi kuraldır. Böylece elimizdeki veri üzerinde daha efektif plan yapılarak hata kaynakları gerçekçi bir şekilde ortaya konulabilir[4,5].

Sigmametrikte hata sayısı ya da milyonda gerçekleşen hata bir laboratuvarın performansının ölçüsü olarak değerlendirilir. Sigmametrik, kalite ölçüsünün evrensel bir uygulamasıdır. Buna göre 0-6 arası bir değerlendirme skalası kullanılır. Altıya yakın değerler hatanın en az olduğu analitik performansın istenilen düzeyde olduğunu gösterirken, 0'a yakın değerler ise hatanın arttığını ve analitik performansın iyi düzeyde olmadığını göstermektedir[5,6].

Çalışmamızda Balıkesir Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı 2016 yılı boyunca kayıt altına alınan preanalitik hatalar, tüp ret nedenleri, numunelerin geldiği hastane birimi ve laboratuvar analiz birimlerine göre sınıflandırılarak, 6 sigma yaklaşımı ile ortaya konulmaya çalışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

2016 yılı Balıkesir Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen ve analiz için uygun olmadığı saptanan numuneler, numune ret kriterlerine göre ret edildi. Laboratuvara her ay gelen toplam numune sayısı laboratuvar bilgi sisteminden alındı. Çalışma için Balıkesir İl Sağlık Müdürlüğü'nden 21.02.2018 tarihli Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma İzni alınmıştır.

Hata kategorileri
1. Hemolizli
2. Pıhtılı
3. Lipemik
4. Uygun olmayan materyal
5. Yanlış kaba numune alınması
6. Yetersiz materyal
7. Hatalı barkot

Hastane bölümleri

1. Poliklinik 2. Servis 3. Yoğun Bakım,

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı analiz birimleri

1. Nefelometre, 2. ELISA, 3. Seroloji, 4. Bakteriyoloji olarak sınıflandırıldı.

Elisa, seroloji ve nefelometre olarak belirtilen bölümlerde aynı hastadan her grup için ayrı tüplere kan alınmıştır. Hata oranları milyonda hata sayısı olarak

Milyonda hata=hata sayısı*1.000.000/toplam test istemi

formülü ile hesaplandı. Sözgelimi, Ocak ayı için laboratuvarımızda 11 örnek hemolizli olduğu

için reddetmişti ve o ay laboratuvarımıza ulaşan toplam örnek sayısı 12.540 idi.

Milyonda hata=11*1.000.000/12540=877.2

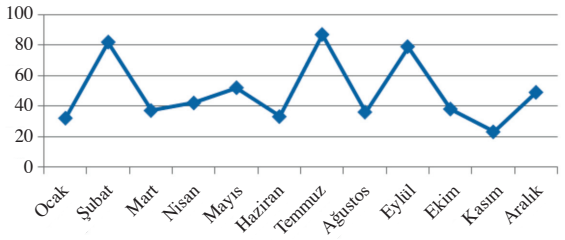
İstatistiksel tablolarda milyonda hata 877.2'nin sigma karşılığı 4.7'dir.

http://www.westgard.com/calculators/SixSigCalc.htm adresinden milyonda hata girilerek sigma değeri bulunabilmektedir.

Sigmametrikte ise:
"Çok iyi": ≥5.0 sigma
"İyi": 4.0-<5.0 sigma
"Minimum": 3.0-<4.0sigma
"Kabul edilemez": <3.0 sigma olarak değerlendirilir.

BULGULAR

2016 yılı boyunca Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 80725 numune kabul edilmiştir. 55.709 kan örneği (serum, plazma, tam kan), 25.016 örnek ise diğer numunelerdir. Diğer numuneler, gayta, idrar, burun sürüntüsü, balgam, eklem sıvısı, beyin omurilik sıvısı, yara yeri ile ilgili örneklerdir. Dört bin beş yüz altı idrar kültürü, 805 gayta kültürü, 504 yara kültürü, 783 burun kültürü, 311 balgam kültürü, 2.586 hemokültür ve 1.238 boğaz kültürü örneği bakteriyoloji birimine kabul edilmiştir (Tablo 1). En çok numune Aralık ayında ulaşırken en az



Şekil 1. Ret sayılarının aylara göre dağılımı.

numune Eylül ayında gelmiştir (sırası ile 16525 ve 9.945). Tüm yıl boyunca 591 örnek reddedilmiş ve analize alınmamıştır. Ret oranı en yüksek Temmuz ayında saptanırken, en az ret ise Kasım ayında gerçekleşmiştir (Şekil 1). Reddedilen numunelerin hastane içindeki dağılımına bakıldığında, en çok polikliniklerden gelen örnekler ret edilirken bunu sırası ile servis ve yoğun bakım izlemiştir (sırası ile 310, 165 ve 133). Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı bölümleri olarak baktığımızda ise en çok nefelometre analizlerinin yapıldığı bölümde ret sayısı saptanırken, bu sayı burun kültüründe en azdır (sırası ile 333 ve 1). İdrar kültürü bitiminde 42, gayta kültüründe 4, yara kültüründe 8, balgam kültüründe 38, hemokültürde 11 ve boğaz kültüründe 10 örnek reddedilmiştir. Numune ret nedenleri temel alınarak yapılan sınıflandırmaya göre en çok hata hemolizli numunede en az hata ise pıhtılı numunede saptanmıştır (sırası ile 422 ve 1). Hata kategorileri başlığı altındaki sigmametrik analiz sonucunda en çok hata hemolizli numunede saptanmıştır (4, "iyi"). Bunu 4.8 "iyi" ile uygunsuz numune takip etmiştir. Bu başlık altındaki diğer

Tablo 1. 2016 yılı boyunca Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'mıza ulaşan numune sayıları.

Örnek türü	Gelen örnek sayısı
Kan örneği (serum, plazma, tam kan)	55709
İdrar kültürü	6008
Gayta kültürü	1073
Burun Kültürü	1044
Balgam Kültürü	783
Hemokültür	3448
Boğaz kültürü	1651
Trakeal Aspirat Kültürü	915

Tablo 2. 2016 yılı kültür dışı istem sayısı, milyonda hata oranı (DPM), sigmametrik karşılığı ve düzeyi.

Hata kategorileri	Gelen örnek sayısı	Hata sayısı	DPM	Sigma	Sigma düzeyi
Hemolizli	55709	422	7575	4	İyi
Pıhtılı	55709	1	18	5.7	Çok İyi
Lipemik	55709	3	54	5.4	Çok İyi
Uygun olmayan numune	55709	80	48	4.8	İyi
Yetersiz numune	55709	22	133	5.2	Çok İyi
Yanlış kaba alınmış numune	55709	55	332	5	Çok İyi
Hatalı barkot	55709	8	48	5.4	Çok İyi

Tablo 3. 2016 yılı örnek gelen birimlere göre hata sayısı, milyonda hata oranı (DPM), sigmametrik karşılığı ve düzeyi.

Hastane bölümlerine göre	Hata sayısı	DPM	Sigma	Sigma düzeyi
Poliklinik	310	1873	4.4	İyi
Servis	165	997	4.6	İyi
Yoğun bakım	133	804	4.7	İyi

Tablo 4. 2016 yılı analiz yapan Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı birimlerine göre hata sayısı, milyonda hata oranı (DPM), sigmametrik karşılığı ve düzeyi.

Laboratuvar birimlerine göre	Hata sayısı	DPM	Sigma	Sigma düzeyi
Nefelometre	333	2012	4.4	İyi
ELISA	119	719	4.7	İyi
Seroloji	21	127	5.2	Çok İyi
Bakteriyoloji	134	810	4.7	İyi

tüm hata kategorileri "çok iyi" ≥5 olarak hesaplanmıştır (Tablo 2). Hastane birimlerine göre yapılan sigmametrik analizde ise poliklinik sigma düzeyi 4.4 "iyi", servis 4.6 "iyi" ve yoğun bakım 4.7 "iyi" idi (Tablo 3). Analiz yapılan Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı bölümlerine göre yapılan analiz sonucu en yüksek sigma düzeyinin 5.2 "çok iyi" ile serolojide, en düşük sigma düzeyinin ise 4.4 ile nefelometrede olduğunu göstermiştir (Tablo 4). Kültür birimine gelen sigma oranları, ilgili bölüme gelen örnek farklılığı nedeni ile ayrı hesaplandı (Tablo 5). İdrar kültürü 4.5 "iyi", gayta kültürü 5.1 "çok iyi", yara kültürü 4.9 "iyi", burun kültürü 5.5 "çok iyi", balgam kültürü 4.4 "iyi", hemokültür 4.8 "iyi", TAK 5.2 "çok iyi" ve boğaz kültürü 4.8 "iyi" olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Laboratuvar hatalarının %75 ini oluşturan preanalitik dönem hataları yanlış tanı konulması, uygun olmayan tedavi verilmesi, uzayan hastanede kalma süresi gibi sağlık hizmetlerinin başarısızlığına yol açmaktadır[6]. Çalışmamızda, tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı 1 yıllık pratiğinde preanalitik döneme ait büyük veriden analiz

Tablo 5. 2016 yılı Kültür istem sayısı, hata sayısı, milyonda hata oranı (DPM), sigmametrik karşılığı ve düzeyi.

Kültür birimlerine göre	Kültür istem Sayısı	Hata sayısı	DPM	Sigma	Sigma Düzeyi
İdrar kültürü	25016	37	1479	4.5	İyi
Gayta kültürü	25016	5	200	5.1	Çok iyi
Yara kültürü	25016	11	440	4.9	İyi
Burun kültürü	25016	1	40	5.5	Çok İyi
Balgam kültürü	25016	51	2039	4.4	İyi
Hemokültür	25016	15	600	4.8	İyi
Trakeal aspirat kültürü	25016	3	120	5.2	Çok iyi
Boğaz kültürü	25016	13	520	4.8	İyi

yaparak süreci değerlendirdik. Değerlendirmenin standardize olması için sigmametrik skala kullanıldı. Bunun için milyonda hata hesaplanarak http://www.westgard.com/calculators/SixSigCalc.htm adresinden sigma karşılığı hesaplandı. Veriler değerlendirildiğinde en çok hatanın hemolizli numune indikatöründe olduğunu gördük. Çalışmamıza benzer şekilde literatürde de hemoliz oranlarının %40-70 arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[7-9].

Bu çalışmalar daha çok tıbbi biyokimya testleri ile yapılmasına karşın, aynı etki mekanizması ile mikrobiyoloji test analizlerinde de hemoliz interferans gerçekleştirerek ölçüm sonucunun yanlış çıkmasına neden olmaktadır. Beş yüz doksan bir reddedilen numunenin 422'sinin hemoliz nedeni ile gerçekleşmesi kan alımı ile ilgili bir sorunun varlığını bize göstermektedir. Yapılan bu analiz sonucunda, kan alımı ile ilgili eğitimin ilgili sağlık personeline verilmesi, teknik hataların giderilmesi ve eğitimlerin sürdürebilirliğin sağlanması gerekmektedir[10].

Çalışmamızda idrar kontaminasyonu nedeni ile 42 örnek reddedildi. Bakteriyoloji biriminde en çok reddedilen numuneler idrar kültür biriminde gerçekleşti. İdrar kültürlerinde kontaminasyon oranları literatürde %5.5 ile %18.1 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir[11-13]. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise, idrar kültüründe kontaminasyon oranı %14.2 olarak bulunmuş

olup, kontaminasyon sıklığının özellikle hastaya örnek alımının iyi anlatılmadığı durumlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir[12].

Seksen numune uygunsuz numune nedeni ile reddedilmiştir. Analiz için uygunsuz numuneye en sık karşılaştığımız sorun beklemiş gayta örneği, balgam örneği yerine tükürük örneğinin gelmesi, santrifüje edilmeden örneklerin uzun süre bekletilmesi örnek verilebilir. Yanlış kaba alınmış 55 numune 2016 yılı boyunca reddedilen bir diğer indikatördür. Hemogram tüpüne serum örneği ile analizi yapılacak parametreler için örnek alınması, idrar kültürü kabına gaita örneğinin alınması yanlış kaba alınmış numune olarak değerlendirildi. Ocak ayında yanlış kaba numune alınması nedeni ile ret sayımızın 13 olması üzerine geri bildirimlerin yapılması üzerine yıl sonuna doğru giderek azalmış. Aralık ayında bu indikatörden ret yapılmamıştır. Sözel geri bildirim ve hata konusunda bilgilendirme hataların azalmasında etkin olmuştur.

Verilerimize genel bir bakış açısı ile baktığımızda, ret sayılarının çok yüksek olmadığı, preanalitik evre hatalarının sigma olarak değerlendirildiği[13,14] diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Hastane birimlerine göre sigma düzeylerine bakıldığında, en çok hatanın polikliniklerden gelen örneklerde olduğu görülmektedir (4.4, "iyi"). Bunu sırası ile servis ve yoğun bakım izlemektedir (sırası ile 4.6 "iyi", 4.7 "iyi"). Poliklinlerden gelen hastaların örneklerinin alındığı kan alma biriminde personel değişimin sık olmasına bağladık. Özcan ve ark.[11] yaptıkları çalışmada, hastaneye yeni personel alım dönemlerinde hatanın arttığını, eğitim dönemlerinden sonra hataların giderek azaldığını göstermişlerdir.

Mikrobiyoloji laboratuvarının kültür birimi sigma oranlarının diğer örneklerle analiz yapan bölümler ile parallelik gösterdiğini görmekteyiz. Beş buçuk "çok iyi" ile değerlendirilen burun kültürü iken, 4.4 "iyi" ile balgam kültürü en düşük sigma oranı olarak karşımıza çıkmıştır. Çalışmamızda Temmuz ayı ret oranlarının diğer aylara göre daha yüksek olmasının nedeninin, bu ayda izinli personel yerine geçici görevli personelin yer alması ve ilgili bölümlerde iş yükünün aynı kalmasına rağmen, çalışan sayısının az olmasının neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Yine Avcı ve ark.[10] preanalitik evreye yönelik aile hekimleri ve kan alma elemanlarına verdikleri eğitim sonucunda hataların giderek azaldığını kalite indikatörleri başlığı altında ortaya koymuşlardır.

Bütün preanalitik evre çalışmaları bu evredeki hataların hiçbir zaman sıfıra indirilemeyeceğini ancak azaltılabileceğini desteklemektedir. Bunun da ancak etkin ve doğru bir preanalitik evre eğitim protokolünün oluşturulması, eğitimlerin ilgili kişilere görsel teknik uygulamalar ile anlatılması ve eğitimlerin devamlılığın sağlanması ile olası kılınabilecektir[10,14]. Yine laboratuvar-klinisyen-numune alan sağlık personeli arasındaki iletişimin etkin hâle getirilmesinin de ret oranlarını azaltabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde, Mikrobiyoloji Laboratuvarı preanalitik evre hatalarının analizi ile ilgili çok az çalışma bulunmakta olup, sigmametrik değerlendirme gerçekleştirilmemiştir. Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarı dinamiklerini dâhil ederek gerçekleştirilecek preanalitik evre değerlendirme ve iyileştirme çalışmalarına gereksinim duyulmaktadır. Çalışmamızın bu konuda bir kaldırım taşı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Aksay K, Orhan F, Kurutkan MN. Sağlık hizmetlerinde bir risk yönetimi tekniği olarak FMEA: Laboratuvar sürecine yönelik bir uygulama. Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi. 2012;4(2):121-42.
2. Gajjar M, Patel A, Jain S. Monitoring of quality indicators in pre analytical phase of testing in the clinical biochemistry laboratory of a tertiary care hospital

attached with Government Medical College. IOSR-JDMS. 2016;15(7):62-8.
http://doi.org/10.9790/0853-150756268
3. Hammerling JA. A review of medical errors in laboratory diagnostics and where we are today. Lab Med. 2012;43(2):41-4.
http://doi.org/10.1309/LM6ER9WJR1IHQAUY
4. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Padoan A, Chiozza ML. Quality indicators to detect pre-analytical errors in laboratory testing. Clin Chim Acta. 2014;432:44-8.
http://doi.org/10.1016/j.cca.2013.07.033
5. Coşkun A, Ünsal İ, Serteser M, Inal T. Six sigma as a quality management tool: Evaluation of performance in laboratory medicine, quality management and six sigma, Abdurrahman Coskun (Ed.), InTech. https://www.intechopen.com/books/quality-management-and-six-sigma/six-sigma-as-a-quality-management-tool-evaluation-of-performance-in-laboratory-medicine. (Erişim Tarihi: Mart 2018)
http://doi.org/10.5772/9928
6. Grecu DS, Vlad DC, Dumitrascu V. Quality indicators in the preanalytical phase of testing in a stat laboratory. Lab Med. 2014;45(1):74-81.
http://doi.org/10.1309/LM9ZY92YBZRFPFQY
7. Green SF. The cost of poor blood specimen quality and errors in preanalytical processes. Clin Biochem. 2013;46(13-14):1175-9.
http://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.06.001
8. Lippi G, Blanckaert N, Bonini P, et al. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. Clin Chem Lab Med. 2008; 46(6):764-72.
http://doi.org/10.1515/CCLM.2008.170
9. Söderberg J, Jonsson PA, Wallin O, Grankvist K, Hultdin J. Haemolysis index-an estimate of preanalytical quality in primary health care. Clin Chem Lab Med. 2009;47(8):940-4.
http://doi.org/10.1515/CCLM.2009.227
10. Avcı E, Çeken N, Kangal Z, et al. Approach to pre-analytical errors in a public health laboratory. Turk J Biochem. 2017;42(1):59-63.
http://doi.org/10.1515/tjb-2016-0197
11. Özcan O, Güreser AS. Tetkik öncesi hata kaynakları ve eğitim. Dicle Tıp Derg. 2012;39(4):524-30.
http://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.04.0194
12. Yaylı G, Ergin Ç, Gülen H. Bakteriyolojik kültürlerde kontaminasyonun mali analizi. Klimik Derg. 2001;14(3):154-8.
13. Chawla R, Goswami B, Tayal D, Mallika V. Identification of the types of preanalytical errors in the clinical chemistry laboratory: 1-Year Study at G.B. Pant Hospital. Lab Med. 2010;41(2):89-92.
https://doi.org/10.1309/LM9JXZBMLSVJT9RK
14. Öz L, Koçer D, Buldu S, Karakükcü Ç. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında pre-preanalitik hataların analizi. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2017;15(3):119-28.

Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018;48(2):147-151
doi:10.5222/TMCD.2018.147

Olgu Sunumu

Seyrek İzole Edilen Bir Bakteriyemi Etkeni: *Comamonas testosteroni*§

Gülseren SAMANCI AKTAR*, Zeynep AYAYDIN*, Arzu RAHMANALI ONUR*, Demet GÜR VURAL, Hakan TEMİZ***

**Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Diyarbakır*

***Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kocaeli*

ÖZ

Comamonas türleri, diğer Pseudomonas grubunun çok sayıdaki cins ve türünden biridir. Comamonas türlerinden Comamonas testosteroni immün yetmezlikli kişilerde ender olarak enfeksiyonlara yol açan bir türdür. C. testosteroni'nin nötropeni öyküsü olan immün sistemi baskılanmış hastalarda bakteriyemi etkeni olabileceğini vurgulamak ve suşun antibiyotik duyarlılığını belirlemek amacıyla olgumuz sunulmuştur. Hematoloji kliniğinde lökopeni nedeniyle yatırılan 30 yaşındaki kadın hastanın laboratuvarımıza gönderilen kan kültür örneği, BD Bactec 9120 (Becton Dickinson, ABD) otomatize kan kültürü cihazına yüklenmiştir. Kan kültürlerinde üreyen Gram negatif basil görünümünde, katalaz ve oksidaz pozitif koloniler "VITEK-2 Compact" (bioMérieux, Fransa) otomatik identifikasyon cihazına yüklenmiştir. C. testosteroni olarak tanımlanan suş, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na doğrulama amacıyla gönderilerek bu merkezde Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) kütle spektrometre yöntemi ile doğrulanmıştır. Spontan abortus nedeniyle bağışıklık sistemi zayıflamış olan lökopenili olgumuzda üreyen C. testosteroni'nin antibiyotik duyarlılık paterninin belirlenmesi amaçlanmıştır. Buna göre ampisiline orta duyarlı bulunan C. testosteroni, amoksisilin/klavulanik asit, piperasilin/tazobaktam, sefuroksim, sefoksitin, sefoperazon/sulbaktam, trimetoprim/sulfametaksazol, amikasin, gentamisin, siprofloksasin, fosfomisin, imipenem ve meropeneme duyarlı fakat Sefiksim ve seftazidime dirençli bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: *Comamonas testosteroni, kan kültürü, bakteriyemi*

ABSTRACT

An Uncommon Cause of Bacteremia: Comamonas testosteroni

Comamonas species are one of the numerous genera and species of the Pseudomonas group. Among Comamonas species, Comamonas testosteroni is a rare cause of infections in immunocompromised individuals. Herein, we present a case to emphasize that C. testosteroni could be a causative agent of bacteremia in immunocompromised patients with a history of neutropenia and to determine antibiotic susceptibility of the strain. Blood culture sample of a 30-year-old female patient, who was admitted to the Hematology Clinic for leukopenia, was transferred to our laboratory and then was loaded into the Bactec 9120 (Becton Dickinson, USA) automated blood culture system. The gram-negative bacilli-like, catalase- and oxidase-positive colonies grown in the blood culture were then loaded into an automated identification system VITEK-2 Compact (bioMérieux, France). The strain, which was identified as C. testosteroni, was transferred to the Microbiology Laboratory of Marmara University Pendik Training and Research Hospital for verification using the matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS; Bruker Daltonics, Bremen, Germany). Accordingly, we aimed to determine antibiotic susceptibility pattern of C. testosteroni grown in our patient with leukopenia whose immune system was compromised due to spontaneous abortion. Accordingly, C. testosteroni, which was found to be moderately susceptible to ampicillin, was found to be susceptible to amoxicillin/clavulanic acid, piperacillin/tazobactam, cefuroxime, cefoxitin, cefoperazone/sulbactam, trimethoprim/sulfamethoxazole, amikacin, gentamicin, ciprofloxacin, fosfomycin, imipenem and meropenem but resistant to cefixime and ceftazidime.

Keywords: *Comamonas testosteroni, blood culture, bacteremia*

GİRİŞ

Pseudomonas rRNA homoloji Grup III'teki organizmalar β-*protobacteria*'ya aittir ve günümüzde *Comamonas*, *Delftia* ve *Acidovorax* cinslerini içeren *Comamonadaceae* ailesinde sınıf-

Alındığı tarih: 17.11.2017
Kabul tarihi: 12.02.2018
Yazışma adresi: Gülseren Samancı Aktar, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Diyarbakır
e-posta: gsaktar@hotmail.com
§ Bu çalışma, 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde (18-22 Kasım 2015, Antalya) PS-102 numarası ile sunulmuştur.

landırılmaktadırlar. C*omamonas, Delftia ve Acidovorax* türleri aerobik, spor oluşturmayan, düz ya da hafif kıvrık, Gram negatif basillerdir. Türlerin çoğu glukozu oksidatif yolla parçalar, nitratı nitrite veya nitrojen gazına indirgerler. Bazı türler +4°C'de üreyebilmektedir, fakat çoğu mezofilik olup, optimal üreme sıcaklıkları 30-37°C arasındadır. Bu türler dünya çapında dağılıma sahiptirler. Bu cinslerin üyeleri genellikle fitopatojen olarak bilinirler ve birçok tür bu bağlamda ilk defa tanımlanmıştır. Sıvı ortamlarda yaşayabilme yetenekleri nedeni ile bu organizmalar hastane ve yoğun bakım ünitelerinde fırsatçı nozokomiyal patojenler olarak dikkati çekmektedirler. Yüzde 5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar gibi temel üretici besiyerlerinde kolaylıkla üreyebilen mikroorganizmalardır[1]. Distile suda çoğalabilecek kadar minimal beslenme maddelerine gereksinim göstermesi, sıcaklık da dâhil farklı fiziksel şartlara uyum göstermesi, sıcaklık da dahil farklı fiziksel şartlara uyum göstermesi, hastanelerde fırsatçı patojen olarak önemli bir role sahip olmasına yol açar. İnsanda perine, aksilla, kulak gibi nemli bölgelerde kolonize olması çok kolaydır. Aynı zamanda nemli ortamı sevmesi nedeni ile hastanelerde solunum destek sistemlerinde, temizleme solüsyonlarında, ilaçlarda, dezenfektan maddelerin içinde kolaylıkla ürer[2]. Çalışmamızda, hastanemize ateş yüksekliği nedeniyle başvuran ve nötropenisi olan hastanın kan kültüründe üreyen *Comamonas testosteroni*'ye bağlı bakteriyemi olgusu sunulmuştur.

OLGU

Çalışmamızda, ateş yüksekliği nedeniyle hastanemiz hematoloji kliniğine yatırılan hastanın, laboratuvarımıza gönderilen sağ ve sol kan kültürlerinde üreyen *C. testosteroni* olgusu sunulmuştur. Genel olarak *C. testosteroni* geniş spektrumlu sefolosporinlere, karbapenemlere, kinolonlara ve trimetoprim-sülfometaksozale duyarlıdır[1]. Amacımız, hastanelerde fırsatçı patojen olarak önemli bir role sahip olan, solunum destek sistemlerinde, temizleme solüsyonlarında, ilaçlarda, dezenfektan maddelerin içinde kolaylıkla üreyen *Pseudomonas* grubunun çok sayıdaki cins ve türünden biri olan *C. testosteroni*'ye bağlı bakteriyemi olgusunun sunulması ve suşun antibiyotiklere duyarlılığının araştırılmasıdır.

Çalışmamızda, önceden ilimizde bulunan Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurmuş olan 30 yaşındaki kadın hasta, lökopeni nedeniyle hematoloji kliniğine yatırılmış fakat patoloji saptanmamış ve takip önerilmiştir. Hasta hastanemize başvurmadan 2 hafta önce ateş yüksekliği nedeniyle başka bir merkeze başvurmuş ve CRP (C Reaktif Protein) düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. Bu merkezde alınan anamnezde, yatışından 5 gün önce hastanın spontan abortus geçirdiği ve kanamasının olduğu öğrenilmiştir. Bu merkezde sefpodoksim tedavisi başlanmış, ancak antibiyotik tedavisine yanıt alınamaması, nötropenisi ve ateş yüksekliği nedeniyle 12.01.2015 tarihinde hastanemiz Hematoloji Kliniği'ne yatırılmıştır. Hastanın lökosit sayısı $3.5 10^3/mm^3$ (Referans $4\text{-}10.6\ 10^3/mm^3$), nötrofil yüzdesi 46.4 (Referans %50-80) (Mindray BC 6800, Çin), CRP düzeyi ise 220 mg/L (Referans 0-5 mg/L) (Siemens BN II, Almanya) olarak bulunmuştur. Ateş yüksekliği nedeniyle bakteriyemi bulguları gösteren hastanın 13.01.2015 tarihinde laboratuvarımıza gönderilen sağ ve sol kan kültürü örnekleri BD Bactec 9120 (Becton Dickinson, ABD) otomatize kan kültürü cihazına yüklenmiştir. Cihazda 5 gün içinde sinyal veren kan kültürü şişesinden %5 koyun kanlı agar, Eozin Metilen Blue agar ve Saboraud dekstroz agar besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Besiyerlerinde üreyen, Gram boyalı preparatta Gram negatif basil görünümünde, katalaz ve oksidaz pozitif koloniler VİTEK-2 Compact (bioMérieux, Fransa) otomatik identifikasyon cihazına yüklenmiştir. *C. testosteroni* olarak tanımlanan suş, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gön-

derilmiş ve bu merkezde "Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry" (MALDİ-TOF MS) (BrukerDaltonics, Bremen, Almanya) kütle spektrometre yöntemi ile doğrulanmıştır. Comamonas kolonilerinden CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterleri doğrultusunda, VİTEK-2 Compact (bioMérieux, Fransa) otomatik identifikasyon cihazı ile antibiyotik duyarlılık testleri yapılmıştır. Antibiyogram sonuçlarına göre bakteri ampisilin orta duyarlı, amoksisilin/klavulanik asit duyarlı, piperasilin/tazobaktam duyarlı, sefuroksim duyarlı, sefoksitin duyarlı, sefiksim dirençli, seftazidim dirençli, sefoperazon/sulbaktam duyarlı, trimetoprim/sulfametaksazol duyarlı, amikasin duyarlı, gentamisin duyarlı, siprofloksasin duyarlı, fosfomisin duyarlı, imipenem duyarlı, meropenem duyarlı olarak bulunmuştur. Bakteri E test yöntemi ile imipenem ve meropeneme duyarlı olarak bulunmuştur. Hastanemizde bu grup bakterilerde doğrulama amacıyla kullanılan 16S rRNA analizi uygulanamadığından ve ileri bir merkeze gönderme olanağımız olmadığından bu doğrulama yapılamamıştır.

Comamonas testosteroni'nin kinolonlara duyarlı olması nedeniyle hematoloji kliniğinde önceden moksifloksasin başlanmış olan hastaya aynı antibiyotikle tedaviye devam edilmiştir. CRP değeri 4. gün 98 mg/L'ye düşen hastanın laboratuvarımıza gönderilen kan kültüründe üreme saptanmamıştır ve bu tedavi sonucunda hasta şifa ile taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Bu cinslere ait türler çoğunlukla doğada yaygın olarak bulunsalar da klinik örneklerden de izole edilebilirler. Nozokomiyal enfeksiyonlardan ve kistik fibrozis hastaları gibi riskli gruplarda fırsatçı enfeksiyonlardan sorumludurlar. Çoğunlukla ticari mikrobiyal identifikasyon sistemleri ile yanlış adlandırılırlar. Bu nedenle klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında identifikasyon yapılırken daha dikkatli olunmalıdır. Bu türler için minimal inhibitör konsantrasyon saptanmasında sıvı mikrodilüsyon ve E-test yöntemleri yeğlenen laboratuvar yöntemleridir. Genel olarak *C. testosteroni* geniş spektrumlu sefalosporinlere, karbapenemlere, kinolonlara ve trimetoprim-sülfametoksazole duyarlıdır[1]. Olgumuzda kan kültüründe üreyen, riskli gruplarda fırsatçı enfeksiyonlardan sorumlu olan *C. testosteroni* karbapenemlere, kinolonlara ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlı olarak bulunmuştur.

Le Moal ve ark.[3], 2001 yılında 75 yaşındaki meme kanserli hastada kan kültüründe *C. testosteroni*'yi üretmişlerdir. Predispozan faktörü olan hastalarda ender görülen bir patojen olarak rapor etmişlerdir.

Gul ve ark.[4], 2007 yılında perfore akut apandisite bağlı kan kültüründe *C. testosteroni*'yi üretmişlerdir. Rutin antibiyotiklere duyarlı olan bakterinin tedavi edildiğini rapor etmişlerdir.

Abraham ve ark.[5], 2007 yılında 54 yaşında özafagus kanserli santral venöz kateteri olan kadın hastada kan kültüründe *C. testosteroni*'yi üretmişlerdir. Daha önceden siprofloksasin tedavisi başlanan hastaya on altı gün aynı antibiyotikle devam edilerek enfeksiyonun kontrol altına alındığını bildirmişlerdir.

Reddy ve ark.[6], 2009 yılında komplike katarakt ameliyatından sonra yaşlı diyabetik hastada ameliyat sonrası *C. testosteroni'*ye bağlı endoftalmit olgusu bildirmişlerdir. Hasta intravitreal seftazidim ve oral siprofloksasin ile başarıyla tedavi edilmiştir. Bakteri siprofloksasin, ofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, kloramfenikol ve seftazidime duyarlı bulunmuş, amikasin, gentamisin ve tobramisine dirençli olarak bulunmuştur.

Tung-Lin ve ark.[7], 2011 yılında *C. testosteroni*'nin neden olduğu iki bakteriyemi olgusu bildirmişlerdir. Bu olgulardan biri 54 yaşında, bacak yaralanmasına bağlı gelişen sellülit sonrası bakteriyemi olgusu olan hastaya ilk olarak intravenöz oksasilin tedavisi başlanmış kan kültüründe Gram negatif bakteri ön tanısına göre geniş spektrumlu sefalosporin eklenen hastada *C. testosteroni* üremesiyle tedaviye intravenöz siprofloksasin eklenmiş ve hasta tedavinin 14. gününde taburcu edilmiştir. Diğer olgu ise kronik hepatit B'ye bağlı hepatosellüler karsinoma sonrası gelişen bakteriyemide hastaya hastaneye yatışından sonra sefmetazon ve gentamisin tedavisi başlanmış, kan kültüründe *C. testosteroni* üremesiyle intravenöz levofloksasin ile tedavi degiştirilerek hastanın enfeksiyonu kontrol altına alınmıştır. *C. testosteroni*'nin neden olduğu bakteriyemi olgularında en iyi antibiyotiklerin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu bildirmişlerdir.

Farshad ve ark.[8], 2012 yılında *C. testosteroni*'nin neden olduğu iki bakteriyemi olgusu bildirmişlerdir. Bu olgulardan biri 10 yaşında beyin medulloblastomu olan erkek hasta, diğeri 19 yaşında osteosarkomu olan kız hasta olarak bildirmişlerdir. İzole edilen bu bakteriler ampisilin, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, gentamisin, amikasin, sefaleksin, siprofloksasin, imipenem, meropenem, tetrasiklin, piperasilin-tazobaktama duyarlı olarak bildirmişlerdir. Bakteriyeminin uygun bir şekilde tedavi edildiğini rapor etmişlerdir.

Al Ramahi ve ark.[9], 2013 yılında, Ürdün'de hemodiyalize giren renal yetmezlikli bir hastada kan kültüründe *C. testosteroni*'yi üretmişlerdir. Mikroorganizmanın sefepim, siprofloksasin, kotrimaksozole, levofloksasn, ofloksasin polimiksin B ve tigesikline duyarlı olduğu, amikasin, gentamisin, imipenem, meropenem, piperasillin-tazobaktama dirençli olduğu, seftazidime orta duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Hastanın tedavisinde sefepim kullanılmış ve tedavinin 4. gününde kan kültüründe üreme görülmemiştir.

Bayhan ve ark.[10], 2013 yılında perfore akut apandisite bağlı gelişen *C. testosteroni*'yi peritoneal sıvı kültüründe üretmişlerdir. Hastanın tedavisinde amikasin, ampisilin ve klindamisin kullanılmış, operasyondan sonra 5. günde hastaneden taburcu edilmiştir.

Orsini ve ark.[11], 2014 yılında 80 yaşındaki morbid obez hastanın kan kültüründe üreyen metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* için nafsilin tedavisi başlanmıştır. Durumu düzelmeyen hastanın kan kültüründe seftazidim, karbapenem, piperasilin tazobaktam ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlı olan *C. testosteroni*'yi üretmişlerdir. Tedaviye sefazolin ve doripenemle devam edilmiştir. Hasta tedavinin 4. haftasında kan kültürleri negatifleştikten sonra taburcu edilmiştir.

Kim ve ark.[12], 2015 yılında 42 yaşındaki meningiomu olan kadın hastada *C. testosteroni*'yi üretmişlerdir. Meningiomu çıkarıldıktan sonra taburcu edilmiş, fakat vital bulguları olan hasta yine hastaneye yatırılmıştır. Her iki kol kan kültürleri alındıktan sonra hastaya piperacillin-tazobaktam, levofloksasin ve metronidazol intravenöz başlanmış, kan kültürlerinden birinde *C. testosteroni* üremiştir. Tedaviye meropenem ve levofloksasin olarak devam edilmiş, diğer kan kültürü şişesinde *Acinetobacter guillouiae* ürediğinden tedavi seftazidim ve levofloksasin olarak değiştirilmiş ve hasta şifa ile taburcu edilmiştir.

Pekintürk ve ark.[13], 2016 yılında tipII diyabeti olan 62 yaşındaki hastanın kan kültüründe *C. testosteroni*'yi üretmişlerdir. Mikroorganizma kolistin ve aztreonama dirençli, sefalosporinlere, karbapenemlere, kinolonlara ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlı olarak

bulunmuştur.

Ruziaki ve ark.[14], 2017 yılında, akut gastroenteriti olan 12 aylık çocukta *C. testosteroni*'ye bağlı sepsis olgusu bildirmişlerdir. Seftriakson, seftazidim, sefepim, siprofloksasin ve gentamisine duyarlı bulunan bakteri, önceden intravenöz seftriakson tedavisi başlandığından aynı tedaviyle devam edilmiş ve iyileşme görülmüştür.

Comamonas testosteroni'nin sıvı ortamlarda yaşayabilme yetenekleri, yoğun bakım ünitelerinde ve predizpozan faktörü olan hastalarda fırsatçı nozokomiyal patojen olarak görülmesi nedeniyle, antibiyotiklere karşı duyarlılık durumu araştırılmalıdır. Genellikle geniş spektrumlu sefalosporinlere, karbapenemlere, kinolonlara ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlı olan bakterinin, çalışmamızda bu antibiyotiklere karşı duyarlılık durumu araştırılmış ve bu antibiyotiklerden sefalosporin grubundan sefiksim ve seftazidime dirençli, karbapenem, kinolon, aminoglikozidler ve trimetoprim-sulfametaksazol'e duyarlı olduğu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Lipuma JJ, Currıe BJ, Lum GD, Vandamme PAR. *Burkholderia, Stenotrophomonas, Ralstonia, Cupriavidus, Pandoraea, Brevundimonas, Comamonas, Delftia*, and *Acidovorax*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. Manual of Clinical Microbiology. 9th Edition. Washington: ASM Press, 2009:749-69.
2. Vahaboğlu H, Akhan S. *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008:2175-86.
3. Le Moal G, Paccalin M, Breux JP, Roblot F, Roblot P, Becq-Giraudon B. Central venous catheter-related infection due to *Comamonas testosteroni* in a woman with breast cancer. Scand J Infect Dis. 2001;33(8): 627-8.
4. Gul M, Ciragil P, Bulbuloglu E, Aral M, Alkis S, Ezberci F. *Comamonas testosteroni* bacteremia in a patient with perforated acute appendicitis. Short communication. Acta Microbiol Immunol Hung. 2007;54(3):317-21. https://doi.org/10.1556/AMicr.54.2007.3.6
5. Abraham JM, Simon GL. *Comamonas testosteroni* bacteremia a case report and review of the literature. Infect Dis Clin Prac. 2007;15(4):272-3. https://doi.org/10.1097/IPC.0b013e31802ce475
6. Reddy AK, Murthy SI, Jalali S, Gopinathan U. Postoperative endophthalmitis due to an unusual pathogen, *Comamonas testosteroni*. J Med Microbiol 2009;58(Pt3):374–5. https://doi.org/10.1099/jmm.0.006072-0
7. Tsui TL, Tsao SM, Liu KS, et al. *Comamonas testosteroni* infection in Taiwan: reported two cases and literature review. J Microbiol Immunol Infect. 2011;44(1):67-71. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.01.013
8. Farshad S, Norouzi F, Aminshahidi M, Heidari B, Alborzi A. Two cases of bacteremia due to an unusual pathogen, *Comamonas testosteroni* in Iran and a review literature. J Infect Dev Ctries. 2012;15(6):521-5. https://doi.org/10.3855/jidc.2215
9. Al Ramahi JW, Rumoh SA, Halloub N, Khalil BW. *Comamonas testosteroni* blood stream infection in a patient with end-stage renal failure on hemodialysis. Int Arab J Antimicrob Agents. 2014;3(4).
10. Bayhan Gİ, Tanır G, Karaman İ, Özkan Ş. *Comamonas testosteroni*: an unusual bacteria associated with acute appendicitis. Balkan Med J. 2013;30(4):447-8. https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2013.9135
11. Orsini J, Tam E, Hauser N, Rajayer S. Polymicrobial bacteremia involving *Comamonas testosteroni*. Case Rep Med. 2014;2014:578127. https://doi.org/10.1155/2014/578127
12. Kim HJ, Lee Y, Oh K, Choi S, Sung H, Huh JW. Septic shock due to unusual pathogens, *Comamonas testosteroni* and *Acinetobacter guillouiae* in an immune competent patient. Korean J Crit Care Med. 2015;30(3):180-3. https://doi.org/10.4266/kjccm.2015.30.3.180
13. Pekintürk N, Akgüneş A. Nadir bir patojen *Comamonas testosteroni*: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. KOU Sag Bil Derg. 2016;2(3):7-10. https://doi.org/10.30934/kusbed.358629
14. Ruziaki WAL, Hashami HAL. Unusual pathogen *Comamonas testosteroni* sepsis following gastroenteritis in a 12 months old child: Case report and literature review. Am J Med Case Rep. 2017;5(6):148-50. https://doi.org/10.12691/ajmcr-5-6-4

Türk Mikrobiyol Cem Derg 44(4):149-157, 2014

GİRİŞ

Enfeksiyon hastalıkları gelişmekte olan ülkelerde hâlen önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır[1]. Bunlar arasında yara yeri enfeksiyonları önemli bir yer tutmaktadır. Deri ve derialtı dokusunu tutan bakteriyel enfeksiyonlar, yara bölgesine mikroorganizmaların yerleşmesi, yayılması ve virülans faktörlerinin bağışıklık yanıtını yenmesiyle oluşmaktadır[2]. Yara bölgesinde pürülan akıntı, ağrı, yaygın eritem veya yara çevresinde selülit oluşumu gibi enfeksiyona özgü yanıtlar gelişmektedir[3]. Deri bütünlüğünün bozulması subkutan dokuları mikrobiyal kolonizasyon ve proliferasyona elverişli hale getirmektedir. Yara kolonizasyonu çoğunlukla polimikrobiyal olduğu için her yaranın enfekte olma riski bulunmaktadır[4,5]. Farklı mikroorganizma toplulukları özellikle yara kenarlarına ve kronik yaralara kolonize olmaktadır[6].

Yara yeri enfeksiyonları, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu tür enfeksiyonlar geç iyileşmekte, hastada anksiyeteye ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olmakta, sağlık sistemine önemli ölçüde mali yük getirmektedir[6]. Ayrıca bakterilerde artan antimikrobiyal direnç bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini sürdürmektedir[7]. Bu nedenle belli zaman aralıklarında sık görülen enfeksiyon etkenleri ve bunlara antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ampirik tedaviye ışık tutması açısından önemlidir[1]. Yara yeri enfeksiyonlarının tedavisinde kültür ve antibiyogram değerlendirmeleri, klinisyenin yara tedavisindeki başarısına destek olacağı gibi antibiyotik kullanımının kontrolüyle dirençli bakterilerin yayılmasını da engelleyecektir[5].

Bu çalışmada, hastanemizde yara enfeksiyonlarına en sık neden olan aerobik bakterilerin dağılımı, antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi, üç yıllık bir süreçte antibiyotik direnç ve genişletilmiş spektrumlu β-laktamaz oranlarındaki değişiklikler ve nedenlerinin tartışılması amaçlanmıştır. Böylece akılcı antibiyotik kullanımı ile direnç oranlarının azalması ve tedavi maliyetinin düşürülmesine katkıda bulunulabilecektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010-2012 yılları arasında çeşitli servis ve polikliniklerden, yatan ve ayaktan izlenen hastalardan Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 4447 yara örneğinden izole edilen aerobik bakterilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Folikülit, erizipel, impetigo gibi deri enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, travma sonucu gelişen yara yeri enfeksiyonları, dekübitüs ülserleri ve kapalı apselerden alınan örnekler, çalışmaya dâhil edildi. Yüzeyel sürüntü örnekleri, yara çevresindeki deri % 70'lik alkolle silinip kuruduktan sonra steril eküvyonla eski akıntı ve kabukları uzaklaştırıldı. Örnek başka bir steril eküvyon ile yara tabanının sağlam doku sınırına sürülerek alındı ve taşıyıcı besiyeri (Steril Stuart taşıma besiyeri) ortamında laboratuvara ulaştırıldı. Vezikül veya büllü lezyonlar ile deri altı dokusunda oluşan apselerin içeriği antisepsi uygulamasından sonra enjektörle aspire edilerek alındıktan sonra, kısa sürede laboratuvara ulaştırılması sağlandı. Örneklerden hazırlanan Gram boyalı preparatlar; lökosit, epitelyum ve baskın bakteri varlığı yönünden değerlendirildi. Gram boyalı preparatta lökosit sayısının epitel sayısından fazla bulunduğu örneklerin kültürleri yapıldı. Örnekler %5 koyun kanlı agar, Eosin Metilen Blue agar (EMB) besiyerlerine ekildi ve 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Üç türden az sayıda mikroorganizma tespit edilen kültürler değerlendirildi. Kültürde üremesi tespit edilen bakteriler VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) tam otomatize identifikasyon sistemi ve koloni morfolojileri, Gram boyanma özellikleri-

YAZARLARA BİLGİ

- Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin yayın organı olup ilgili alanlardaki özgün araştırma, derleme, olgu sunumu, bilimsel haberler, bilimsel kitap ve dergi tanıtım yazıları ile okuyucu mektuplarını yayımlayan hakemli bir dergidir.
- Dergi Mart, Haziran, Eylül ve Aralık olmak üzere üç ayda bir çıkar ve dört sayıda bir cilt tamamlanır.
- Yazılar Türkçe olarak yollanmalıdır.
- Yazıların sorumluluğu yazarlarına aittir.
- Yayımlanması istenen metnin dayandığı çalışma, daha önce bir yerde yayımlanmamış ya da yayımlamak üzere teslim edilmiş veya kabul edilmiş olmamalıdır. Özet biçiminde yayımlanmış bir ön bildirinin bitmiş biçimine yer verilebilir.
- Dergiye gönderilen yazılar, ilk olarak dergi standartları açısından incelenir. Derginin istediği forma uymayan yazılar, daha ileri bir incelemeye gerek görülmeksizin yazarlarına iade edilir. Bu nedenle gereksiz yere zaman ve emek kaybına yol açılmaması için, yazı sahipleri dergi kurallarını dikkatli incelemek zorundadır.
- Dergi kurallarına uygunluğuna karar verilen yazılar Danışma Kurulundan veya konu ile ilgili kişilerden en az iki hakeme gönderilir ve hakemlerden yayına uygun olup olmadığı konusunda görüşleri alınır. Düzeltme isteniyorsa tekrar yazara gönderilir. Bu incelemeden geçen yazılar, Yayın Kurulu tarafından tekrar değerlendirilir ve basılacağı yer ve sayı kararlaştırılır.
- Danışma ve Yayın Kurulları; düzeltme, kontrol ve dizgi aşamasında yayıncı, yazılarda düzeltme yapmak, biçiminde değişiklikler istemek ve yazarları bilgilendirerek kısaltma yapmak yetkisine sahiptir. Yazarlardan istenen değişiklik ve düzeltmeler yapılana kadar, söz konusu yazılar yayın programında sırada bekletilir.
- Teslim edilmiş bir metnin tümünün veya bir bölümünün bir başka yerde yayımlanması söz konusu olursa editörlere bilgi verilmesi zorunludur.

Başvuru

- Sadece on-line başvurular kabul edilir.
- Başvurularda, tüm yazarların adları ve adresleri, açık olarak yazılmalıdır. Ayrıca, yazının tüm yazarlar tarafından onaylandığını ve daha önce hiçbir yerde yayımlanmadığını ve teklif hakkının dergiye bırakılacağını belirten ve tüm yazarlar tarafından imzalanmış web sayfasındaki belgenin (Copyright-Telif) on-line olarak veya posta ile aşağıdaki adrese gönderilmesi zorunludur.
- İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalarla ilgili olarak etik kurulların onaylarının ve gönüllülerden alınmış yazılı onam formlarının da on-line olarak ve posta ile aşağıdaki adrese gönderilmesi zorunludur.

Prof. Dr. Çağrı Ergin
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Kınıklı Kampüsü / Denizli
Tel: 0258 296 2491
E-posta: tmcdeditor@gmail.com

Metin Çeşitleri

- Metin çeşitlerinde on-line olarak yönlendirme bulunmaktadır.
- Özgün Araştırma: Gerekli ve uygun sayıda şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik; en çok 250 sözcük içeren Türkçe ve İngilizce özetler; Türkçe ve İngilizce 3 anahtar sözcük ve ana metinden oluşmalıdır.
- Derleme: 1-4 şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik; en çok 200 sözcük içeren Türkçe ve İngilizce Özetler; 3 anahtar sözcük ve ana metinden oluşmalıdır.
- Olgu Sunumu: Yeterli sayıda şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik; en çok 20 kaynak; 200 sözcüğü geçmeyen İngilizce-Türkçe Özet; 3 anahtar sözcük ve ana metinden oluşmalıdır.
- Editöre Mektup: Daha önce yayımlanmış olan bir yazı hakkında, yeni bir araştırma bulgularının bildirilmesi veya bir görüş bildirimi olabilir. Bir şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik ve en çok 5 kaynak içerebilir.

Metin yazımı esnasında uyulacak kurallar

- Yazının Türkçe başlığı kısa, açık ve içeriği tam yansıtır olmalıdır.
- Yabancı dilde başlık Türkçe başlık ile birebir uyuşmalıdır.
- On-line ilgili formlarda tüm aşamalar doldurulmalıdır
- Araştırma daha önce bir bilimsel toplantıda bildiri (sözlü veya poster) olarak sunulmuş ise, bu bilgi toplantının adı ve tarihiyle birlikte belirtilmelidir.
- Olgu sunumu, derleme, editöre mektup gibi diğer metin çeşitlerinde bölümlü özet hazırlamaya gerek yoktur.
- Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı ve kaynak, şekil, tablo ve atıf yer almamalıdır.
- Ana metin sayfaları, metin çeşidine göre bölümlendirilmelidir. Özgün araştırmalar amacın belirtildiği giriş, gereç ve yöntem, bulgular ve tartışma kısımlarından oluşmalıdır. Bulgu ve tartışmanın kısa olduğu metinlerde iki başlık birleştirilerek de aktarılabilir. Olgu sunumu amacın belirtildiği kısa bir girişten sonra detaylı olgu ve tartışmadan oluşmalıdır. Derlemelerde önce kısa bir giriş yapılmalıdır ve ardından derlemenin konusuna uygun oluşturulmuş bölümleri kapsamalıdır.
- Mikroorganizma adları ve MİK veya PFGE gibi kısaltmalar ilk kullanıldıklarında tam olarak, açık şekilleriyle yazılmalı mikroorganizma adı daha sonraki kullanımlarda cins adının ilk harfi kullanılarak kısaltılmalıdır. *Staphylococcus aureus S. aureus* gibi. Paragraf başında ise bu kısaltma kullanılmamalı, isim tam olarak yazılmalıdır.
- *Escherichia coli* ve *Entamoeba coli* gibi, kısaltmaları aynı olacak adlar aynı yazıda geçtiğinde yazı boyunca kısaltılmadan kullanılmalıdır. Stafilokok, streptokok gibi sadece cins adı geçen cümlelerde dilimize yerleşmiş cins adları Türkçe olarak yazılabilir.
- Yanında birim gösterilmeyen ondan küçük sayılar yazı ile yazılmalı, rakam ile yazılan sayılara takılar kesme işareti ile eklenmelidir. Üç hasta suşların 28'i gibi. Mümkün olduğunca cümlelere sayılarla başlanmamalıdır.
- Boyama yöntemi olan Gram büyük harfle yazılmalıdır. Bakteri tanımlamasında ise küçük harf kullanılmalıdır. Örneğin gram negatif kok yazılmalıdır. Negatif / pozitif kelimeleri açık olarak yazılmalı; (-) veya (+) kısaltmaları kullanılmamalıdır.
- Bir teşekkür yazısı varsa Kaynaklar'dan önce olmalıdır.

- Çalışma kazanılmış bir burs veya proje ile tamamlanmışsa belirtilmelidir.
- Kaynaklar listesinde yer alan kaynakların tamamının metin içinde kullanılmış olması gereklidir.
- Kaynaklar metin içinde geçiş sırasına göre sıralanmalı ve metin içinde cümle sonuna konacak parantez içine, üst simge olarak yazılmalıdır. Örneğin; ..... gösterilmiştir[1,5,6].....Kaynak yazımı sırasında boşluk bırakmayınız.
- Metinde kaynaklar üst simge olarak bulunmalıdır.
- Metinde kaynak verilirken yazar adı kullanılıyorsa kaynak numarası yazar adının yanına yazılmalıdır. Örneğin; Smith ve Gordon'a(4) göre ..... Kaynak yazımı sırasında boşluk bırakmayınız.
- Henüz yayınlanmamış veriler ve çalışmalar Kaynaklar bölümünde yer almamalıdır.
- Dergimiz, başka çalışmalarda bildirilen kaynakların aktarma şeklinde kullanılmasını kabul etmemektedir. Yazarlar tarafından doğrulanmayan kaynaklara bağlı olarak çalışma değerlendirme dışı bırakılabilir.
- Kaynaklarda, yazar sayısının altı veya daha az olması durumunda tüm yazarların isimleri yazılmalıdır. Yazar sayısının altıdan fazla olması durumunda ise ilk üç yazarın ismi yazılmalı, sonrasında Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde ise "et al." ilave edilmelidir.
- Dergi isimlerinin kısaltılması Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılmalıdır (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/). Index Medicus'ta bulunmayan dergi adları kısaltılmadan yazılmalıdır.
- Dergide kaynaklar yazılırken temel olarak Türkçe'ye uyarlanmış Vancouver yazım stili (Örnekler aşağıdadır) esas alınmalı; noktalamalar, kelime ve harf aralıkları, büyük harfler, dergi ve cilt numarası buna göre düzenlenmelidir.

Örnekler

A. Makaleler

Kaynak yazımlarında italik, boşluk, noktalama işaretleri kullanımına kesinlikle dikkat ediniz.

- Standart Dergi Makalesi: Standart Dergi Makalesi: Courvalin P, Davies J. Mechanisms of resistance to aminoglycosides. Am J Med. 1977;62(6):868-72. doi:.....
- Dergi Ekinde (Supplement) yer alan makale: Snydman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. Chest. 2003;123(Suppl 5):S500-3. doi:.....
- Elektronik dergi makalesi: Lam PV, Tadros M, Fong IW. Mandibular osteomyelitis due to *Raoultella* species. JMM Case Rep. 2018;5. İnternet adresi: http://..... Erişim tarihi: ../../20.. doi:.....

B. Kitaplar

- Kitap: Appanna VD. Human Microbes - The Power Within Health, Healing and Beyond. Singapur: Springer Singapur; 2018.
- e-kitap: Appanna VD. Human Microbes - The Power Within Health, Healing and Beyond. Singapur: Springer Singapur; 2018. İnternet adresi: http://..... Erişim tarihi: ../../20..
- Kitap bölümü: Piret J. Antiviral drug resistance in herpesviruses. In: Berghuis A, Matlashewski G, Sheppard D, Wainberg MA (Eds.) Handbook of antimicrobial resistance. New York: Springer-Verlag, 2017:87-122. (Türkçe kitaplar için; cümle sonuna kitabında ifadesini ekleyiniz.)
- Kurumsal yayın: CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard M27-A3. 3rd ed. CLSI, Wayne: ABD; 2008.
- Süreli resmi yayın: TC Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı hastalıklar sürveyans ve kontrol esasları yönetmeliği. Resmi Gazete. 30.05.2007(26537).
- Süreli resmi yayın (internet): TC Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı hastalıklar sürveyans ve kontrol esasları yönetmeliği. Resmi Gazete. 2007(26537). İnternet adresi: http://..... Erişim tarihi: ../../20..
- Kongre Bildiri Özeti: Başustaoğlu AC, Süzük S, Mumcuoğlu İ, ve ark. Kan kültürü uygulamalarının değerlendirilmesi: EpiCenter verilerinin kullanımı. XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 16-20 Kasım 2016, Belek, Antalya; 2016:TPS-85.
- Tez: Öktem İMA. Endoservikal sürüntü örneklerinde *Chlamydia trachomatis* hücre kültürü sonuçlarının direk floreson antikor (DFA) ve enzim immunoassay (EIA) yöntemleri ile karşılaştırılması [Tıpta uzmanlık tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 1998.

C. Sanal Ortam

- Web sitesi: World Health Organization. Global strategy for. Geneva: World Health Organization. 2001 [http://www.who.intemational]. (Erişim tarihi: …….).

Şekil, Tablo, Fotoğraf, Resim, Grafik

- Tablo, şekil, fotoğraf, resim ve grafikler Arap rakamları ile numaralandırılmalı ve yazı içinde geçtiği yerler belirtilmelidir.
- Tablo başlığı tablo üst çizgisinin üstüne, sol kenardan başlanarak yazılmalı ve tablo sıra numarasından sonra nokta kullanılmalıdır. Örneğin; Tablo 1. *E. coli* izolatlarının MİK dağılımları, gibi.
- Tablolarda kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır.
- Tablolarda metnin tekrarı olmamalıdır
- Şekil, fotoğraf, resim ve grafiklere ait açıklamalar ana metinle beraber en sona eklenerek yollanmalıdır.
- Şekillerde ölçü önemli ise üzerine cm veya mm'yi gösteren bir ölçek çizgisi konmalıdır.
- Fotoğraflar tanınmayı engelleyecek şekilde olmalı ve hastalardan yazılı onam alınmalıdır.
- İsim, baş harfler, hastane kayıt numarası gibi kimlik bilgileri yazılmamalıdır.

Tablo, şekil, fotoğraf, resim ve grafikler gibi dökümanlar başka bir yayından alıntı ise yazılı baskı izni mutlaka gönderilmelidir.