

Cilt / Volume 53

Sayı / Number 3

Eylül / September 2023

ISSN 0258-2171

e-ISSN 2458-7516



Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi

Journal of Turkish Society of Microbiology

- ✓ İndirekt İmmüno Floresan Yöntemiyle Çalışılan Antinükleer Antikor Sonuçlarının Değerlendirilmesi
- ✓ Kuduz Riskli Temas Polikliniğine Başvuran Bireylerin Kuduz Hastalığı ve Aşısı Hakkındaki Bilgi ve Davranışlarının Değerlendirilmesi
- ✓ Mardin'deki Su Kaynaklarında *Cryptosporidium parvum*'un Araştırılması
- ✓ Vulvovajinal Kandidoz ve Vajinal Kolonizasyondan İzole Edilen *Candida* İzolatlarında Bazı Virülans Faktörlerinin ve Antifungal Duyarlılığın Araştırılması

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY



Cilt / Volume 53

Sayı / Number 3

Eylül / September 2023



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 53 Sayı / Number 3 Eylül / September 2023

Editör / Editor in Chief

Çağrı Ergin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli
0000-0001-7783-8723

Bölüm Editörleri / Section Editors

Sebahat Aksaray; Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul
0000-0002-0552-1337

Ebru Evren; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0001-7615-0521

Ramazan Gümrall; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-2303-8234

Derya Dirim Erdoğan; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir
0000-0001-6927-9917

Özgür Kurt; Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0002-5584-517X

Gürhan Çiftçioğlu; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, 3. Kat No.324 Avcılar, İstanbul
0000-0001-6927-9917

Nüket Sivri; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Ana Bilim Dalı, İstanbul
0000-0002-4269-5950

Serap Süzük Yıldız; Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ankara
0000-0002-4820-6986

Rabia Can Sarınoğlu; Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0001-9222-8659

Sahibi / Owner

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

Prof. Dr. Candan Çiçek

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Prof. Dr. Çağrı Ergin
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Morfoloji Binası
Kınıklı / Denizli
Orcid no: 0000-0001-7783-8723
Tel: 0258 296 24 91
E-posta: tmcdditor@gmail.com
www.tmc-online.org

*Mart, Haziran, Eylül, Aralık olmak üzere
yılada 4 kez yayınlanır.*

© 2023. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derneği'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

© 2023. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to Turkish Society of Microbiology. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.

Yayın Türü: Yaygın Süreli

Yayınçılık Hizmetleri / Publishing Services

Akdema Bilişim Yayıncılık ve Dan. Tic. Ltd. Şti.
Adres: Balkiraz Mah. Saraycık Cad. No: 19/6 Mamak/Ankara
Sertifika no: 52576
E-posta: bilgi@akdema.com
Tel: +90 533 166 80 80
Web: www.akdema.com

Baskı / Printing

Teknoart Digital Ofset Reklamcılık Matbaacılık İth. İhr. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Adres: Cevizlidere Mahallesi 1288 Sok. No: 1/1 Çankaya/Ankara
Sertifika no: 47644
Tel: +90 312 473 92 97
Web: www.printandsmile.com.tr

Danışmanlar Kurulu / Advisory Board

Aylin Üsküdar Güçlü, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-1872-028X

Ayşe Aydan Özkütük, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir
0000-0002-1710-2287

Betül Özhak, Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
0000-0001-5224-1824

Beyza Ener, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Bursa
0000-0002-4803-8206

Bilal Olcay Peker, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Laboratuvarı, İzmir
0000-0001-8735-2962

Duygu Öcal, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0001-9929-267X

Ebru Us, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0001-9705-1792

Esra Özkaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon
0000-0003-1673-9101

Gülçin Bayramoğlu, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon
0000-0002-6103-3127

Hatice Ertaçlar, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın
0000-0001-7997-6433

Hikmet Eda Alışkan, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana
0000-0001-9060-3195

Irmak Baran, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon
0000-0001-6729-948X

İpek Mumcuoğlu, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara
0000-0002-6392-8880

Jülide Sedef Göçmen, TOBB Ekonomi ve Teknoloji
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Ankara
0000-0001-8207-8749

Lütfiye Öksüz, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
0000-0002-6722-141X

Mustafa Özyurt, Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
0000-0002-6867-0073

Nilgün Karabıçak, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikoloji
Referans Laboratuvarı, Ankara
0000-0001-9874-1883

Nisel Yılmaz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İzmir
0000-0001-7435-2461

Orhan Cem Aktepe, Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0003-1746-8008

**Özgür Kurt – Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi**, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İstanbul
0000-0001-5575-588X

Pınar Sağiroğlu, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri
0000-0001-6742-0200

Rıza Adaleti, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa
Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji, İstanbul
0000-0001-9576-6794

Selçuk Kaya, Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir
0000-0002-8637-6345

Tuncer Özekinci, İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman
Yalçın Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
İstanbul
0000-0003-3475-660X

Tülin Demir, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji
Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara
0000-0003-2708-2838

Yunus Emre Beyhan, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Van
0000-0002-1696-4803



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- **İndirekt İmmüno Floresan Yöntemiyle Çalışılan Antinükleer Antikor Sonuçlarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of Antinuclear Antibody Results Detected by Indirect Immunofluorescence Method
Melek Bilgin, Şule Baklacioğlu143
- **Kuduz Riskli Temas Polikliniğine Başvuran Bireylerin Kuduz Hastalığı ve Aşısı Hakkındaki Bilgi ve Davranışlarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of Knowledge and Behaviors of Individuals Admitted to Outpatient Department of Rabies Risky Contact on the Rabies and its Vaccine
Sema Kurtoglu, Elif Serap Esen, Güzin Zerenöztürk, Memet Taşkın Eğici149
- **Mardin'deki Su Kaynaklarında *Cryptosporidium parvum*'un Araştırılması**
Investigation of Cryptosporidium parvum in Water Resources in Mardin Province
Volkan Çuhadar, Mustafa Şengül, Ergun Mete156
- **Vulvovajinal Kandidoz ve Vajinal Kolonizasyondan İzole Edilen *Candida* İzolatlarında Bazı Virülans Faktörlerinin ve Antifungal Duyarlılığın Araştırılması**
Investigation of Some Virulence Factors of Candida Strains and Antifungal Susceptibilities Isolated From Vulvovaginal Candidiasis and Vaginal Colonization
Gamze Altan, Gülşen Hazirolan, İpek Mumcuoğlu, Cemal Reşat Atalay, Altan Aksoy, Neriman Aksu Koca163
- **Yoğun Bakım Üniteleri ve Yataklı Servislerde Yatan Hastaların Kültürlerinden Dört Yıllık Süreçte İzole Edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* Suşlarının Antibiyotik Dirençlerinin Araştırılması**
Investigation of Antibiotic Resistance of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium Strains Isolated From Cultures of Patients Hospitalized in Intensive Care Units and Inpatient Services Over A Four-Year Period
Zerife Orhan, Arzu Kayış, Burak Küçük, Murat Aral174
- **Klinik Örneklerden İzole Edilen *Enterobacter* Cinsi Bakterilerin Tür Düzeyinde Dağılımı ve Antimikrobiyal Direnç Oranları**
Species-Specific Distribution and Antimicrobial Resistance Rates of Enterobacter species Isolated from Clinical Specimens
Fatih Çubuk, Caner Öksüz, Ertuğrul Keskin, Ayşe Hümeysra Taşkın Kafa, Mürşit Hasbek, Seyit Ali Büyüktuna182
- **Yara Kültürlerinden İzole Edilen Aerobik Bakteriler ve Antimikrobiyal Direnç Verilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Dört Yıllık Deneyim**
Retrospective Evaluation of Aerobic Bacteria Isolated from Wound Cultures and Their Antimicrobial Resistance Data: Four Years of Experience
Nureşan Erdiren, Tuğba Kula Atik, Gülhan Ünlü, Mehmet Ünlü188



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 53 Sayı / Number 3 Eylül / September 2023

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **Yenidoğanda *Chryseobacterium indologenes*'in Etken Olduğu Ventilatör İlişkili Pnömoni Olgusu**
A case of Ventilator-associated Pneumoniae Caused by Chryseobacterium Indologenes in a Neonate
Nadire Seval Gündem198
- YAZARLARA BİLGİVI-VII
- ETİK POLİTİKALARVIII-IX
- HAKEMLERE BİLGİ X

İndirekt İmmüno Floresan Yöntemiyle Çalışılan Antinükleer Antikor Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Antinuclear Antibody Results Detected by Indirect Immunofluorescence Method

Melek Bilgin*, Şule Baklacioğlu**

* Samsun Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Samsun, Türkiye

** Samsun Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

Atıf/Cite as: Bilgin M, Baklacioğlu Ş. İndirekt immüno floresan yöntemiyle çalışılan antinükleer antikor sonuçlarının değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2023;53(3):143-148.

Öz

Amaç: Romatoloji kliniğinden anti-nükleer antikor (ANA) araştırılması için tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen hasta örnekleri ile yapılan indirekt floresan antikor (IFA) sonuçlarının geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2021-Ocak 2022 tarihleri arasında Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında otoimmün hastalık şüphesi ile ANA testi çalışılmış olan toplam 2171 hasta sonucu çalışmaya dahil edilmiştir. Üretici firmanın (Hep 20-10, Euroimmun AG, Lübeck, Almanya) önerisi doğrultusunda IFA tekniğiyle serumlar ANA için 1/100 oranında sulandırılarak çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 2171 hasta örneğinin 1808'i (%83.3) kadın hastaya 363'ü (%16.7) erkek hastaya aitti. İncelenen hasta örneklerinde değişik titre ve motiflerde %41.2 (n=894) oranında pozitiflik saptandı. Sekiz yüz doksan dört pozitif ANA testinin 312'si (%34.9) benekli, 188'i homojen (%21), 160'ı (%17.9) nükleolar, 69'u (%7.7) homojen+benekli, 37'si (%4.2) benekli+nükleolar, 35'i (%3.9) sentromer, 11'i (%1.2) homojen+nükleolar, 17'si (%1.9) nükleer dot, 14'ü (%1.6) nükleer membran olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın verileri bölgemizde ANA pozitiflik oranının yüksek olduğunu göstermiştir ve en sık görülen paternlerin literatürle uyumlu olarak; benekli, homojen ve nükleolar olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Antinükleer antikor, indirekt immüno floresan, otoimmünite

ABSTRACT

Objective: Our aim was to evaluate the results of indirect fluorescent antibody (IFA) method performed with the specimens sent to our medical microbiology laboratory for anti-nuclear antibody (ANA) investigation from the rheumatology clinic.

Methods: ANA test results of 2171 patients with an autoimmune disease-suspect between January 2021 and January 2022 in the Medical Microbiology laboratory were included in the study. The serums were analyzed by IFA technique (Hep 20-10, Euroimmun AG, Lübeck, Germany) after diluting by 1/100 for antinuclear antibody.

Results: Of the 2171 patient samples, 1808 (83.3%) belonged to female patients and 363 (16.7%) belonged to male patients. Antinuclear antibody positivity was detected in 41.2% (n=894) of specimens at various titers and patterns. Among ANA-positive patients, the common fluorescence patterns were 312 (34.9%) nuclear granular, 188 (21%) homogeneous, 160 (17.9%) nucleolar, 69 (7.7%) homogeneous+granular, 37 (4.2%) granular+nucleolar, 35 (3.9%) centromere, 11 (1.2%) homogeneous+nucleolar, 17 (1.9%) nuclear dot, 14 (1.6%) nuclear membrane.

Conclusion: The data of our study showed that the rate of ANA positivity was high in our region and the most common patterns were granular, homogeneous and nucleolar in accordance with the literature.

Keywords: Anti-nuclear antibody, indirect immunofluorescent, autoimmunity

Alındığı tarih / Received:

04.07.2022 / 04.July.2022

Kabul tarihi / Accepted:

11.02.2023 / 11.February.2023

Yayın tarihi / Publication date:

01.09.2023 / 01.September.2023

ORCID Kayıtları

M. Bilgin 0000-0003-0025-8717

Ş. Baklacioğlu 0000-0001-9062-8675

✉ drmelekbilgin@gmail.com

GİRİŞ

İmmün sistem normal koşullarda çok sayıda antijene karşı yanıt oluştururken organizmanın öz antijenlerine karşı yanıt oluşturmamaktadır. “İmmünolojik tolerans” olarak tanımlanan bu durumun bozulması otoantikor ve/veya otoreaktif T hücre oluşumuna neden olarak otoimmün hastalık gelişimine yol açar⁽¹⁾. Sistemik otoimmün hastalıklarda saptanan otoantikorlar sıklıkla hücre çekirdeğine yönelik olup bu antikorlar anti-nükleer antikorlar (ANA) olarak da adlandırılmaktadır. “Anti-nükleer antikorlar” (ANA) ve “ekstrakte edilebilir nükleer antijenler” (ENA) terimleri artık teknik olarak doğru değildir ve mitotik iğ aparatına, sitozole veya sitoplazmik organellere karşı hedeflenen tüm otoantikorları kapsamazlar. Bu nedenle ANA Modelleri Üzerine Uluslararası Uzlaş (ICAP) aslında ANA yerine anti-cell (AC) antikor tanımının kullanılmasını önermektedir⁽²⁾.

İndirekt immüno Floresan antikor (IIF) yöntemi ile ANA testlerinde kullanılması önerilen standart substrat insan epitelyum karsinom hücreleri olan Hep-2 hücreleridir⁽³⁾. Hep-2 hücrelerinin yüksek mitotik hücre sayısına sahip büyük hücrelerden oluşması ANA IIF testlerinde standardizasyonun sağlanmasını kolaylaştırmıştır⁽⁴⁾. ANA tanısında IIF yöntemi 1957’de kullanıma girmiş ve sistemik lupus eritematozus tanısında 1948’de tanımlanan lupus eritematozus (LE) hücre testine göre duyarlılığı daha yüksek bulunmuştur⁽¹⁾. IIF testleri, genelde görece olarak kolay uygulanabilir ve pahalı olmayan yararlı yöntemlerdir. Ancak; floresan mikroskopuna ve değerlendirme için eğitilmiş ve deneyimli personele gereksinim göstermesi ve daha uzun sürede sonuçlanması dezavantajları arasında sayılmaktadır⁽³⁾. Bununla birlikte elde edilen sonuçların güvenilir olması, hastalık tanısı açısından büyük önem taşımaktadır⁽¹⁾. Günümüzde otoimmün hastalıkların patogenezi açıklayabilecek çok sayıda antikor tanımlanmıştır ve otoimmün romatizmal hastalıkların tanısında en önemli parametre olan ANA grubunun belirlenebilmesi için IIF yöntemi hala altın standart olarak kabul edilmektedir^(5,6).

Çalışmamızda, Romatoloji kliniğinden ANA araştırılması için tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına

gönderilen hasta örnekleri ile yapılan indirekt immüno Floresan yöntemiyle çalışılan antinükleer antikor sonuçlarının geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (01.12.2021 tarih ve GOKA/2021/19/4 karar numarası) onaylanmıştır.

Bu çalışmada Samsun Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında romatoloji kliniğinden otoimmün hastalık şüphesi ile ANA testi istenen 2171 hasta sonucu değerlendirmeye alındı.

Çalışmada insan epitel kanser (Hep-20-10/ Hepar Prim. Euroimmun AG, Lübeck, Almanya) hücreleri ile hazırlanan preparatlar kullanıldı. Hasta serumları, üretici firma önerileri doğrultusunda PBS (fosfat tamponlu izotonik) solüsyonu ile 1/100 oranında dilüe edildi. Serum örnekleri slayt üzerindeki her bir kuyucuğa 30’ar µl ilave edilerek, oda ısısında otuz dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda slaytlar iki defa PBS ile yıkandı. Kuyucuklara tekrar 25 µl floresan işaretli anti-human immüno globulin (konjugat) dolduruldu ve 30 dakika oda ısısında inkübasyona bırakıldı. İkinci inkübasyonun ardından kuyucuklar PBS ile tekrar yıkandı. Kuyucuklara 30 µl kapatma solüsyonu dolduruldu ve üzerleri lamel ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar 400x büyütmede EurostarIII plus (Euroimmun AG, Lübeck, Almanya) floresan mikroskopunda değerlendirildi. Pozitifliklerin değerlendirilmesi 1/100, 1/320, 1/1000 ve 1/3200 için sırası ile 1+, 2+, 3+ ve 4+ olarak değerlendirildi. ANA Modelleri Üzerine Uluslararası Uzlaş (ICAP) standartları dikkate alınarak sonuçlar değerlendirildi⁽⁷⁾.

BULGULAR

Çalışmaya romatoloji bölümünce takip edilen toplam 2171 hasta örneği ile IIF yöntemi ile çalışılan ANA

sonuçları dahil edildi. Örneklerin 1808'i (%83.3) kadın hastaya 363'ü (%16.7) erkek hastaya aitti. İncelenen hasta örneklerinde değişik titre ve paternlerde %41.2 (n=894) oranında pozitiflik saptandı. Erkeklerde pozitiflik oranı %36.9 kadınlarda ise %42 olarak tespit edildi. Sekiz yüz doksan dört pozitif ANA testinin 312'si (%34.9) benekli, 188'i homojen (%21), 160'ı (%17.9) nükleolar, 69'u (%7.7) homojen+benekli, 37'si (%4.2) benekli+nükleolar, 35'i (%3.9) sentromer, 11'i (%1.2) homojen+nükleolar, 17'si (%1.9) nükleer noktacılar, 14'ü (%1.6) nükleer membran olarak ve 51'i (%5.7) yoğun-ince benekli (DFS) olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda 28 hastada ANA negatif sitoplazmik boyanma pozitif olarak tespit edilmiştir. Sitoplazmada sıklıkla retiküler tarzda, fibriler tarzda ve yoğun ince benekli tarzda boyanma saptanmıştır. İndirekt immün floresan yöntemi ile tespit edilen antinükleer antikor paternlerinin dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. İndirekt immün floresan yöntemi ile tespit edilen ANA paternlerinin dağılımı

ICAP	Patern	Sıklık n (%)
AC-4,5,29	Benekli (granüler)	312 (34.9)
AC-1	homojen	188 (21)
AC-8,9,10	nükleolar	160 (17.9)
	homojen+benekli	69 (7.7)
Karışık patern	benekli+nükleolar	37 (4.2)
	homojen+nükleolar	11 (1.2)
AC-3	sentromer	35 (3.9)
AC-6,7	nükleer noktacılar (dots)	17 (1.9)
AC-11,12	nükleer membran	14 (1.6)
AC-2	yoğun-ince benekli (DFS)	51 (5.7)

TARTIŞMA

Otoimmün hastalıkların prevalansında yıllar içinde bir artış görülmüştür⁽⁸⁻¹¹⁾, genel tahmini prevalans yaklaşık %4.5 olarak bildirilmektedir⁽¹²⁾. Bu nedenle otoimmün hastalıkların zamanında tanı alması kadar erken dönemde öncül belirteçlerinin tespit edilip edilmeyeceği de çok önemlidir.

ANA tanısında mutlaka floresan boyanma paternine dikkat edilmelidir. Farklı boyanma paternlerinin

belli hastalıklarla ilişkisi kanıtlanmıştır. Bu nedenle ANA için homojen, benekli (granüler, "speckled"), nükleolar, nükleer membran, sentromer paternleri yanı sıra sitoplazmik boyanma paternleri de rapor edilmelidir^(1,13). Rutin ANA testlerinde, sitoplazmik patern %6.4–21.8 oranında raporlandığı bildirilmektedir^(14,15). Çalışmamızda 28 (%3.13) hastada sitoplazmik boyanma tespit edilmiştir.

Pozitif ANA sonucunun tanı koydurucu rolü hastalıklara göre değişmektedir. Antinükleer antikor testi, belirli hastalıklar da; SLE (%90-95), primer Sjögren Sendromu (%75), skleroderma (%85-90) ve miks bağ dokusu hastalığı (MCTD) (%100) yüksek tanısal duyarlılık gösterir, ancak nispeten düşük özgüllüğe sahiptir⁽¹³⁾. Aynı zamanda yoğun-ince benekli (DFS) boyanma paterni anti-DFS70 otoantikorları ile ilişkilendirilmiştir ve sağlıklı bireylerde otoimmün hastalıkları olanlardan daha yaygın olabildiği bildirilmiştir^(16,17). Çalışmamızda 51 (%2.3) hastada ANA sonucu yoğun-ince benekli (DFS) olarak tespit edilmiştir; bu hastalara Anti-ENA profile immunoblot testi ile Anti Scl70, Anti Jo-1, Anti-SS-A, Anti-SS-B, Anti Sm/ RNP ve Anti-Sm antikorları negatif olarak saptanmıştır ancak anti-DFS70 antikoruna bakılamamıştır. Bununla birlikte ANA pozitifliği sağlıklı popülasyonda ve başka klinik durumlarda da görülebildiğinden pozitif sonuçların mutlaka klinikle birlikte yorumlanması gerekmektedir. Sağlıklı kontrollerde %25-30 oranında 1/40, %10-15 oranında 1/80 ve %5 oranında $\geq 1/160$ titrede ANA pozitifliği saptanabildiği bildirilmektedir⁽¹⁾. Özellikle kadınlarda yaşla birlikte ANA pozitifliği artmaktadır⁽¹⁸⁾. Bizim çalışmamızda da kadınlarda özellikle 40 yaşından sonra pozitiflik oranlarının arttığı görülmüştür.

ANA tarama dilüsyonu ile ilgili olarak uluslararası literatürde 1/160 önerilmekle birlikte ülkemizde yaygın olan uygulama 1/100 dilüsyonla tarama yapılmasıdır. Tarama dilüsyonunun 1/100 olması 1/160 ile taramaya göre düşük pozitif ANA sonuçlarının artmasına sebep olmaktadır. Düşük pozitif (1/100) ANA pozitifliklerinin, ANA pozitif sonuçların yaklaşık %70-75'ini oluşturduğu bildirilmektedir⁽¹⁾. Bizim çalışmamızda da ANA pozitif saptanan sonuçların %49'unun düşük pozitif olarak değerlendirildiği görülmüştür.

IIF testi değerlendirilmesinde, mikroskopik değerlendirme subjektif olduğundan değerlendiren kişinin uzmanlığı ve bu konuda tecrübesi de oldukça önemlidir. Bu nedenle laboratuvarlar arası ve laboratuvar içi standardizasyonu sağlamak zordur⁽¹⁾. Ancak bizim çalışmamızdaki tüm IIF testlerinin aynı uzman tarafından değerlendirilmiş olması; laboratuvar içi standardizasyonun sağlanması için önemli bir avantaj olmuştur.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde, ülkemizde Olgun ve ark.'nın⁽¹⁹⁾ yaptıkları çalışmada, en sık görülen ANA paternleri %33.9 homojen, %30.6 benekli olarak değerlendirilmiştir. Karakeçe ve ark.'nın⁽²⁰⁾ yaptıkları çalışmada, farklı kliniklerden gelen hasta örneklerinde değişik titre ve motiflerde %33.3 (n=755) oranında pozitiflik saptandığı, en sık görülen floresan paternini nükleer benekli olduğunu bildirmişlerdir ve pozitiflik oranının (n=310) %41.1 oranı ile en sık romatoloji kliniğinde tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Evrensel ve ark.'nın⁽²¹⁾ yapmış oldukları çalışmada ise, ANA pozitiflik oranı %34 olarak görülmüş ve en sık boyanma paternleri %41 benekli, %14 homojen+benekli olarak değerlendirilmiştir. Mengeloglu ve ark.'nın⁽²²⁾ 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada, ANA pozitiflik oranı %15.8 olarak belirtilmiş olup en sık görülen floresan paternlerini, kaba benekli %31.2, nükleolar %18, ince benekli %11.5, olarak bildirmişlerdir. Samancı Aktar ve ark.'nın⁽³⁾ yaptığı çalışmada 4363 ANA testinin 873'ünü (%20) pozitif olarak saptadıklarını; ANA pozitif olarak bildirilen hastalardan en sık görülen floresan paternlerinin; nükleer benekli %39.8, nükleolar %20.9, homojen %19.9 olarak değerlendirdiklerini bildirmektedirler. Bölgemizden Gür Vural ve ark.'nın⁽²³⁾ 2021'de yaptıkları çalışmalarında ANA pozitiflik oranını %21.33; sık görülen ANA paternleri: %27.03 benekli, %15.31 nükleer benekli-sitoplazmik benekli, %10.47 homojen+benekli olarak saptamışlardır; ancak bu çalışmada tüm kliniklerden gelen örnekler dahil edilmiş ve romatoloji bölümünden gelen hastalardaki pozitiflik oranı belirtilmemiştir. Çalışmamıza sadece romatoloji bölümünden gelen örnekler dahil edildiği için pozitiflik oranı Karakeçe ve ark.'nın⁽²⁰⁾ sonuçlarına benzer şekilde daha yüksek (%41.2) tespit edilmiştir. En sık görülen paternler diğer çalışmalara benzer şekilde sırasıyla, benekli %36.3, homojen %21.8 ve nükleolar %18.6 olarak saptanmıştır. Ülkemizde romatolojik hastalıkların

prevalansına yönelik yapılan çalışmalarda; bölgesel farklılıklar olduğu ancak özellikle karadeniz bölgesinde bu grup hastalıkların daha sıklıkla görüldüğü belirtilmektedir⁽²⁴⁾. Hastanemiz üçüncü basamak bir tedavi merkezi olarak hem il içi hem il dışı romatolojik şikayetleri olan hastalara hizmet vermektedir. Bu nedenlerle çalışmamızda pozitiflik oranının (%41.2) diğer çalışmalardan daha yüksek tespit edildiği düşünülmektedir.

Çalışmamız; bölgemizdeki romatoloji kliniğine başvuran hastalardaki IIF testlerinin değerlendirildiği sayılı çalışmalardan biri olmasına rağmen; ENA immünoablottest verileri ile birlikte değerlendirilmemiş olması ve çalışmamız retrospektif planlandığı için çalışmada kontrol grubu dahil edilememiş olması çalışmamızın kısıtlı yanlarıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmanın verileri üçüncü basamak bir hastanede romatoloji kliniğine başvuran hastalarda ANA pozitiflik oranının %41.2 ile yayımlanmış çalışmalara kıyasla yüksek olduğu ve kadınlarda erkeklere göre pozitiflik oranının daha fazla olduğunu göstermiştir. ANA pozitif olgularda en sık görülen paternlerin granüler, homojen ve nükleolar olduğu tespit edilmiştir. Bölgemizde romatoloji hastalarının klinikteki takipleri ile IIF testleri arasındaki ilişkinin araştırılacağı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (01.12.2021 tarih ve GOKA/2021/19/4 karar numarası) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Health Sciences University, Samsun Research and Education Hospital, Scientific Research Ethics Committee (12.01.2021; GOKA/2021/19/4).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Klimud. Otoantikörlerin Laboratuvar Tanısı Rehberi. 3. Baskı. Ankara: Klimud; 2020.
2. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as antinuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):17-23. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203863>
3. Samancı Aktar G, Ayaydın Z, Rahmanlı Onur A, Gür Vural D, Temiz H. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde İFA yöntemiyle çalışılan otoantikör sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Turk J Immunol*. 2017;5(3):77-81. <https://doi.org/10.25002/tji.2017.633>
4. Chan EKL, de Melo Cruvinel W, Andrade LEC. The international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns (ICAP) initiative - Current state and perspectives. In: Conrad K, Chan EKL, Andrade LEC, Steiner G, Pruijn GJM, Shoenfeld Y, editors. *From Autoantibody Research to Standardized Diagnostic Assays in the Management of Human Diseases series. Report on the 12th Dresden Symposium on Autoantibodies*. Germany; 2015:282-8.
5. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1420-2. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.127100>
6. Kasifoglu N, Yasar Bilge NS, Kasifoglu T. The anti-cytoplasmic and anti-mitotic autoantibodies; Are these antibodies associated with diseases? *Osmangazi J Med*. 2022;44(6):851-61. <https://doi.org/10.20515/otd.1142942>
7. Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): The bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):1. <https://doi.org/10.1007/s13317-016-0075-0>
8. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int J Celiac Dis*. 2015;3(4):151-5. <https://doi.org/10.12691/ijcd-3-4-8>
9. Chandrashekar S. The treatment strategies of autoimmune disease may need a different approach from conventional protocol: a review. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(6):665-71. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.103235>
10. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, et al. Increasing prevalence of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):1026-35. <https://doi.org/10.1002/art.41214>
11. Minz RW, Kumar Y, Anand S, et al. Antinuclear antibody positive autoimmune disorders in North India: an appraisal. *Rheumatol Int*. 2012;32(9):2883-8. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2134-1>
12. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(10):754-65. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.02.001>
13. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):555-63. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.017>
14. Infantino M, Palterer B, Biagiotti R, et al. Reflex testing of speckled cytoplasmic patterns observed in routine ANA HEp-2 indirect immunofluorescence with a multiplex anti-synthetase dot-blot assay: a multicentric pilot study. *Immunol Res*. 2018;66(1):74-8. <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8974-3>
15. Stinton LM, Eystathiou T, Selak S, Chan EKL, Fritzler MJ. Autoantibodies to protein transport and messenger RNA processing pathways: endosomes, lysosomes, Golgi complex, proteasomes, assemblyosomes, exosomes, and GW bodies. *Clin Immunol*. 2004;110(1):30-44. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2003.10.005>
16. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):191-200. <https://doi.org/10.1002/art.30084>
17. Mahler M, Andrade LE, Casiano CA, Malyavantham K, Fritzler MJ. Implications for redefining the dense fine speckled and related indirect immunofluorescence patterns. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(5):447-8. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1596802>
18. Yurttutan-Uyar N, Güngör Ö, Serteser M, Akyar I. Antinükleer antikor-hep-2 (ANA) testinin tarama titresi için pozitiflik değerinin belirlenmesi. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2017;74(1):13-20. <https://doi.org/10.11613/BM.2021.020502>
19. Olgun P, Behlül A, Yazısız H, et al. Bağ dokusu hastalıklarının tanısında antinükleer antikorun (ANA) kullanılabilirliği. 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 10-13 Kasım 2013, Belek, Antalya; 2013:PS-285.
20. Karakeçe E, Atasoy AR, Çakmak G, Tekeoğlu İ, Harman H, Çiftçi İH. Bir üniversite hastanesinde antinükleer antikor pozitiflikleri. *Turk J Immunol*. 2014;2(1):5-8.

21. Evrensel N, Arslan F, Gödekmerdan A. Antinükleer antikorların retrospektif olarak değerlendirilmesi. 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 10-13 Kasım 2013, Belek, Antalya. 2013;PS-284.
22. Mengelöglü Z, Tas T, Kocoglu E, Aktas G, Karabörk S. Determination of anti-nuclear antibody pattern distribution and clinical relationship. Pak J Med Sci. 2014;30(2):380-3.
<https://doi.org/10.12669/pjms.302.4276>
23. Gür Vural D, Tanrıverdi Çaycı Y, Bıyık İ, Bilgin K, Birinci A. Evaluation of immunoblotting test results in patients with positive antinuclear antibodies. Turk Hij Den Biyol Derg. 2021;78(4):443-50.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2021.24482>
24. Akkoç N. Türkiye’de romatizmal hastalıkların epidemiyolojisi ve diğer ülkelerle karşılaştırılması. J Turk Soc Rheumatol. 2010;2(2):1-8.

Kuduz Riskli Temas Polikliniğine Başvuran Bireylerin Kuduz Hastalığı ve Aşısı Hakkındaki Bilgi ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Knowledge and Behaviors of Individuals Admitted to Outpatient Department of Rabies Risky Contact on the Rabies and its Vaccine

Sema Kurtoğlu*, Elif Serap Esen**, Güzin Zeren Öztürk**, Memet Taşkın Eğici***

* Baykan Devlet Hastanesi Aile Hekimliği Birimi, Siirt, Türkiye

** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye

*** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye

Atıf/Cite as: Kurtoğlu S, Esen ES, Zeren Öztürk G, Eğici MT. Kuduz riskli temas polikliniğine başvuran bireylerin kuduz hastalığı ve aşısı hakkındaki bilgi ve davranışlarının değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2023;53(3):149-155.

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, kuduz riskli temas polikliniğine başvuranların kuduz hastalığı ve aşısı hakkındaki bilgi ve davranışlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Bu çalışma, Aile Hekimliği Kliniği Kuduz Şüpheli Temas Polikliniği'ne 15 Eylül 2019 – 31 Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran bireylerle yapıldı. Katılımcılara sosyodemografik verileri ve kuduz hastalığı ve aşısı hakkındaki bilgi düzeyini içeren Likert tipi sorularla hazırlanan anket formu yüz yüze uygulandı.

Bulgular: Çalışmamızda 297 katılımcının 165'i (%55.6) erkekti. Temas edilen hayvanların 253'ü (%85.2) sahibsizdi. Temas sonrasında katılımcıların 161'i (%54.2) bol sabunlu su ile yarayı yıkadığını, 95'i (%32.0) herhangi bir işlem yapmadığını belirtti. Kadınların %62.9'u kedi, erkeklerin %53.9'u köpek tarafından yaralanmıştı. 'Hayvanlar da insanlar gibi aşılanırlar.' ve 'Kuduz aşısı koldan uygulanır.' ifadelerini kadınların daha yüksek oranda doğru yanıtladığı saptandı (sırasıyla; p=0.03, p=0.034). Evde hayvan besleyen, önceden kuduz şüpheli teması olan, ilk müdahaleyi doğru yapan ve polikliniğe kendisi başvuran hastaların diğerlerine göre bilgi ölçeği sorularından aldıkları toplam puanları anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla; p=0.004, p=0.025, p=0.004, p=0.022).

Sonuç: Katılımcıların kuduz hastalığı ve aşısı hakkında yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıkları saptanmıştır. Toplumun kuduz hastalığı ve aşısı hakkında bilgi düzeylerini, yaralanma sonrası doğru müdahaleleri arttırmak için sosyal kanallar kullanılarak; çocukluk çağlarında okullarda eğitimler verilerek kişilerin bilgi düzeyleri artırılabilir.

Anahtar kelimeler: Kuduz, kuduz aşısı, aile hekimliği

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to evaluate the knowledge and behaviors of individuals admitted to Outpatient Department of Rabies Risky Contact on the rabies and its vaccine.

Methods: This study was conducted with individuals who applied to Family Medicine Clinic between 15th September and 31st December 2019. A questionnaire form was prepared with Likert-type questionnaire including the sociodemographic data and the level of knowledge about rabies and its vaccine, and then administered to the participants face-to-face.

Results: In our study, 165 (55.6%) of 297 participants were male. A total of 253 contacted animals with no owners (85.2%). After contact, 161 (54.2%) participants washed their wounds with soapy water, while 95 (32%) of them did not take any action. In addition, 62.9% of the women were injured by the cat and 53.9% of the men were injured by the dog. It was determined that women gave more correct answers to the expressions such as 'Animals get vaccinated like humans', and 'The rabies vaccine is administered through the arm.' (respectively; p=0.03, p=0.034). It was found that the sum of the knowledge-measurement question scores of the patients who kept pets, who had a suspected rabies contact before, who did first aid correctly and who applied to outpatient departments themselves were significantly higher than other patients (respectively; p=0.004, p=0.025, p=0.004, p=0.022).

Conclusion: It was determined that the patients did not have sufficient knowledge about rabies and its vaccine. By using social channels and providing education at schools in childhood, the knowledge level of people on this subject and the rate of correct intervention after injury can be increased.

Keywords: Rabies, rabies vaccines, family practice

Alındığı tarih / Received:
24.02.2023 / 24. February.2023

Kabul tarihi / Accepted:
27.04.2023 / 27. April.2023

Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2023 / 01. September.2023

ORCID Kayıtları

S. Kurtoğlu: 0000-0002-5984-8984
E. S. Esen: 0000-0002-1303-4360
G. Zeren Öztürk: 0000-0001-7730-2929
M. T. Eğici: 0000-0003-2319-5739

✉ kurtoglu.sdr@gmail.com

GİRİŞ

Kuduz merkezi sinir sistemini tutan, ölümcül ve önlenabilir viral bir hastalıktır. Temel olarak memeli hayvanlara bulaşan kuduz, hem evcil hem yabani hayvanlardan insanlara bulaşabilmektedir. Hastalığın etkeni rhabdoviridae ailesinden mermi şeklinde bir RNA virüsüdür⁽¹⁾. Etkenin neden olduğu kuduz hastalığı her zaman ölümcüldür ve bu hastalık herhangi bir hastalığın en yüksek vaka ölüm oranlarından birine sahiptir⁽²⁾. Sıklıkla enfekte hayvan salyası ile temas sonrası yara yerine inoküle olan etken yara yerinde replike olur ve periferik sinirler vasıtasıyla merkezi sinir sistemine doğru ilerler. Bu şekilde ensefalit tablosu oluşturdudan sonra tekrar nöronal sistemi kullanarak tükrük bezleri, kornea, lakrimal bez vb. periferik dokuya yayılır. İnsanda klinik bulguların ortaya çıkışı yara yeri, büyüklüğü ve kişinin yaşı gibi faktörlere göre değişmekte olup 10 gün kadar kısa veya 12 ay kadar uzun sürebilir⁽³⁾.

Hastalığın kliniği iki formda ortaya çıkabilir. Bunlardan ilki hiperaktivite ve korku ile seyreden ensefalitik form, diğeri de felç ve koma ile seyreden parolitik formdur. Tüm dünyada hala yılda 59.000 civarında insan kuduz nedeniyle hayatını kaybetmekte ve ölümlerin %95'i ülkemizin de içinde bulunduğu Asya kıtası ve Afrika kıtasında görülmektedir⁽⁴⁾.

Hastalıktan korunmanın temel problemlerinden bazıları kuduzun endemik olduğu bölgelerdeki hayvan aşılamaya çalışmaları, yaralanma durumunda yapılacak ilk tıbbi müdahale ve sağlık kurumuna başvurma gerekliliği konularındaki bilgi eksikliğidir⁽⁵⁾. Türkiye'de her yıl 250.000 civarında kuduz riskli temas kaydedilmekte ve 1-2 kuduz vakası görülmektedir⁽⁶⁾. Ülkemizde en son 2022 yılında Bitlis' te ölümlü insan kuduz vakası görülmüştür⁽⁷⁾.

Ölümlerle sonuçlanan bir hastalık olması ve klinik bulguların ortaya çıkış süresinin değişkenliği gibi nedenlerden dolayı şüpheli temas sonrası profilaksi büyük önem taşımaktadır. Temas sonrası müdahalelerden ilki ve en önemlisi kısa sürede yapılan yara bakımındır. Yara bakımının bol, tazyikli su ve sabunla yapılması önerilir. Diğer müdahaleler kuduz

ve tetanoz aşısı ile gerekli durumlarda antibiyotik profilaksisi ve kuduz immunglobulin uygulamasıdır⁽⁶⁾. Kuduz aşılamasında da temelde iki strateji vardır; temas öncesi profilaksi ve temas sonrası profilaksi. Temas öncesi profilaksi bulaş açısından yüksek riskli mesleğe sahip kişilere uygulanmaktadır. Temas sonrası profilaksini de yaralanma sonrası aşılama ve kuduz immunglobulin uygulamasını içerir. Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesinin (Advisory Committee on Immunization Practices=ACIP) 2008 yılında toplanarak kuduz aşılamasındaki önerilerini yenilemiş ve 2010 yılında tavsiye raporunu güncellemiştir. Böylece temas sonrası kuduz aşısının dört doz yapılması önerilmiştir^(8,9).

Kuduz riskli temas sonrasında yapılan ilk yardım ve aşılamaya çalışmaları gibi müdahaleler hastalığın önlenmesinde önemli bir adımdır ve toplumun bu konuda bilinçli olması önem arz etmektedir. Bu çalışmada kuduz riskli temas polikliniğine başvuran bireylerin kuduz hastalığı ve aşısı hakkındaki bilgi ve davranışlarının değerlendirilmesi için yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (17.09.2019 tarih ve 2532 sayı) onaylanmıştır.

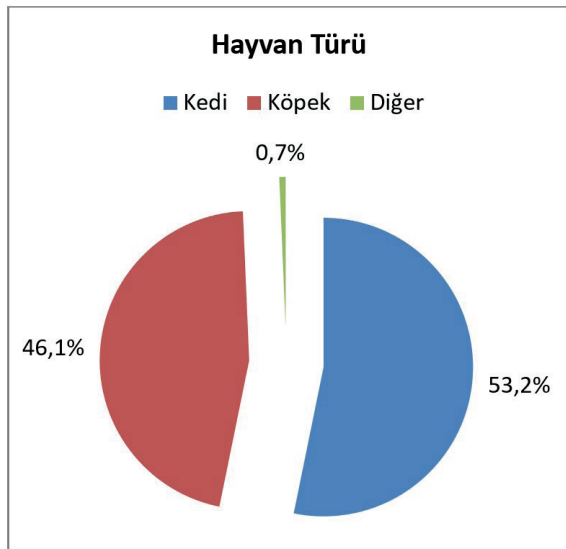
Bu çalışmaya 15.Eylül.2019-31.Aralık.2019 tarihleri arasında Aile Hekimliği Kliniği Kuduz Şüpheli Temas Polikliniği'ne başvuran bireyler dâhil edildi. 18 yaş altı bireyler soruları etkili cevaplandıramayacağı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız tek merkezli, kesitsel, tanımlayıcı ve analitik niteliktedir. Hastalara sosyodemografik verilerin yanı sıra kuduz hastalığı ve aşısı hakkında bilgi düzeyini sorgulayan tarafımızca yapılandırılmış bilgi formu yüz yüze olarak uygulandı.

Çalışmada kullanılan yaş dışındaki parametreler kategorik olarak sınıflandırıldı. Nümerik veriler ortalama ve standart sapma ile kategorik veriler ise medyan ve yüzdelikler ile gösterildi. Nümerik

verilerin karşılaştırılmasında t-testleri, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testleri kullanıldı. Sorulardan alınan toplam puanın normal dağılımı analiz edildiğinde Kolmogrov-Smirnov'a ait p değeri 0.05 den küçük bulunmuş ve verilerin normal dağılıma uymadığı görülmüştür. Bu nedenle bilgi düzeyi ile diğer verilerin ilişkisi Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile yapılmıştır. p değeri 0.05 olarak kabul edilerek, istatistiksel analizde SPSS 21 paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 297 kuduz şüpheli temas ile başvuran birey dâhil edilmiştir. Katılımcıların 165'i (%55.6) erkek ve yaş ortalaması 35.01 ± 12.93 (Aralık: 18-80) idi. Katılımcıların 289'unu (%97.3) 18-65 yaş aralığındaki bireyler oluşturmaktaydı.



Şekil 1. Yaralanmaya sebep olan hayvan türleri dağılımı

Temas edilen hayvanların türe göre dağılımı Şekil 1'de verilmiş olup; 44'ü (%14.8) sahipli ve 253'ü (%85.2) sahipsiz hayvandı. Temas sonucu başvuran bireylerin sadece 87'si (%29.3) evde hayvan beslemekteydi. Yaralanma türleri ise; 124 (%41.8) başvuru bir defa ısırılma, 103 (%34.7) başvuru bir adet sıyrık, 20 (%6.7) başvuru birden fazla ısırılma, 47 (%15.8) başvuru birden fazla sıyrık ve üç (%1) başvuru mukozanın salya ile teması şeklindeydi.

Bireylere temas sonrasında ilk olarak ne yaptıkları sorulduğunda; 41'i (%13.8) sadece yaranın kanamasını durdurduğunu, 161'i (%54.2) bol sabunlu su ile yıkadığını, 95'i (%32.0) herhangi bir işlem yapmadan sağlık kuruluşuna başvurduğunu belirtti. İlk başvurdıkları sağlık kuruluşu dağılımları ise; 192'si (%64.6) acil servis polikliniklerine, 82'si (%27.6) aşı merkezlerine, 23'ü (%7.7) ise aile sağlığı merkezine başvuru şeklindeydi. Hastaların 81'i (%27.3) daha önce de kuduz şüpheli teması olduğunu belirtti. Hastaların 171'i (%57.6) temas sonrası kendisi, 49'u (%16.5) yakınları tarafından yönlendirme sonrası, 77'si (%25.9) hekim bilgilendirmesi sonrası polikliniğe başvurmuştu.

Şimdiye kadarki hayvanlarla olan temas durumu soruldu. Bireylerin 65'i (%21.9) 'evde hayvan bakıyorum', 137'si (%46.1) 'sokak hayvanları ile temasım olur', 73'ü (%24.6) 'hayvanlardan uzak dururum' ve 22'si (%7.4) hem evde hem sokakta temas ettiğini belirtmişti. Hayvanlardan uzak durmayı tercih eden bireylerin bu tutumlarının sebebi sorulduğunda 26'sı (%35.6) hastalık bulaştırabilecekleri için, 38'i (%52) yaralayabilecekleri için, 9'u (%12.3) hayvanları sevmediği için uzak durduğunu belirtmişti. Çalışmamızda kadınların daha yüksek oranda evde hayvan beslediği, erkeklerin ise daha çok sokakta temas ettiği bulundu. Evde hayvan besleme durumu da cinsiyetler arasında anlamlı farklı bulundu, kadınlar daha yüksek oranda evde hayvan beslemekteydi ($p=0.004$). Temas edilen hayvan türü ile cinsiyetin ilişkisi incelendiğinde kadınların %62.9'unun kedi, erkeklerin %53.9'unun köpek tarafından yaralandığı görüldü. Cinsiyetin yaralanılan hayvan türü ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.01$). Bunların dışındaki sahipli hayvan tarafından yaralanma, yaralanmanın türü, doğru ilk müdahale, ilk başvuru sağlık kuruluşu ve önceki yaralanma durumu gibi verilerin cinsiyetle anlamlı ilişkisi bulunmadı ($p \geq 0.05$).

Hastaların kuduz hastalığı hakkındaki bilgi kaynakları sorgulandığında; hekim (%33.0), internet (%31.6) ve yakın çevre (%26.3) idi. Kalan katılımcılar %3.4 televizyondan ve %5.7 çift bilgi kaynağı belirtmişti.

Tablo 1. Hastaların kuduz hastalığı ve aşısı hakkındaki tutum ve bilgi düzeylerini ölçen sorulara verdikleri cevapların dağılımı

Anket Soruları	Katılıyorum n (%)	Katılmıyorum n (%)	Fikrim Yok n (%)
Kuduz hastalığı ölümcüldür	167 (56.2)	39 (13.1)	91 (30.6)
Hayvanın sağlam deriyi yalaması kuduz bulaşına neden olmaz.	116 (39.1)	72 (24.2)	109 (36.7)
Ülkemizde 2019 yılına kadar son 10 yılda kuduz hastalığından ölüm bildirilmemiştir.	54 (18.2)	37 (12.5)	206 (69.4)
Tüm hayvanlar kuduz hastalığını bulaştırabilir.	109 (36.7)	82 (27.6)	106 (35.7)
Hayvanlar da insanlar gibi aşılanırlar.	269 (90.6)	9 (3.0)	19 (6.4)
Kuduz aşısı koldan uygulanır.	211 (71.0)	13 (4.4)	73 (24.6)
Bir daha hayvanlardan uzak duracağım.	59 (19.9)	192 (64.6)	46 (15.5)

Tarafımızca oluşturulan Likert tipi sorulara verilen yanıtlar Tablo.1’de verilmiştir. Çalışmamızda bireylerin yalnızca %29.3’ü evde hayvan beslemekteydi. Evde hayvan besleme durumunun katılımcıların bilgi düzeyi ile ilişkisi incelendi. ‘Hayvanlar da insanlar gibi aşılanırlar.’ ifadesine hayvan sahiplenmiş bireylerin daha yüksek oranda doğru yanıt verdiği ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0.023$). Diğer ifadelerde anlamlı fark saptanmamıştır. ‘Bir daha hayvanlardan uzak duracağım’ ifadesine ise evde hayvan besleyenlerin beslemeyenlere göre daha az ‘katılıyorum’ cevabını verdiği görülmüştür ($p<0.001$).

Cinsiyetin Likert tipi sorulara verilen yanıtı ilişkisine bakıldığında ise ‘Hayvanlar da insanlar gibi aşılanırlar.’ ve ‘Kuduz aşısı koldan uygulanır.’ ibarelerine kadınların daha yüksek oranda doğru yanıt verdiği saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p=0.03$, $p=0.034$).

Önceden kuduz şüpheli teması olanlar olmayanlara göre ‘Sağlam derinin yalanması bulaşa neden olmaz’, ‘Tüm hayvanlar kuduz hastalığını bulaştırabilir’ ve ‘Hayvanlar da insanlar gibi aşılanırlar’ ifadelerine istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda doğru yanıt vermişlerdi ($p=0.049$, $p=0.026$, $p=0.039$).

Ayrıca temas sonrası ‘Bir daha hayvanlardan uzak duracağım.’ ifadesine bireylerin %64.6’sı olumsuz yanıt vermiştir

Alınan toplam puanlarla evde hayvan besleyen, daha önce kuduz şüpheli teması olan, yaralanma sonrası ilk müdahaleyi doğru yapan ve sağlık merkezine kendisi başvuran katılımcılarda diğerlerine göre bilgi ölçen sorulardan alınan toplam puan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0.004$, $p=0.025$, $p=0.004$, $p=0.022$).

TARTIŞMA

Kuduz hastalığı önlenabilir bir zoonozdur ve ülkemizin de içinde bulunduğu geniş bir coğrafyada endemiktir. Bu nedenle ülkemiz sağlık bakanlığı tarafından hastalığın önlenmesine yönelik koruyucu sağlık hizmetleri düzenlenmiştir⁽⁶⁾. Kuduz şüpheli temasların azaltılması için sokak hayvanları için tedbirler alınması, şüpheli temas olduğunda bireyin ve vakayı yönetecek olan sağlık personelinin yeterli bilgi birikimine sahip olması için kitlesel eğitimler düzenlenmesi hastalıkla mücadelede kilit noktalar. Biz de çalışmamızda hastalıkla mücadelede temel unsurlardan biri olan bireylerin kuduz hastalığı hakkındaki bilgi düzeyini ve bununla ilişkili olabilecek faktörlerini tespit etmeye çalıştık.

Çalışmamızda yaş ortalaması 35.01 ± 12.93 (Aralık: 18-80) idi. Şanlıurfa merkezdeki üç sağlık kuruluşunun acil servisine kuduz şüpheli temas ile başvuran olguları içeren bir çalışmada yaş ortalaması 21.1 ± 18.2 , Diyarbakır merkezli başka bir çalışmada da 809 olgunun yaş ortalaması 21.63 ± 0.59 bulunmuştur^(10,11). Çalışmamızda yaş ortalamasının

literatürden fazla olmasının nedeni 18 yaş altı bireylerin çalışmaya alınmaması olabilir. Benzer şekilde dünyada kuduz vakalarının yaklaşık yarısı 15 yaş altı bireylerden oluşmaktadır⁽²⁾. Elazığ'da yapılan retrospektif bir çalışmada vakaların %36.3'ünün 18 yaş altı olduğu bulunmuştur⁽¹²⁾.

Daha önceki yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızdaki gibi kuduz aşı merkezlerine başvuranların cinsiyetlerinin erkek ağırlıkta olduğu görülmüştür^(13,14). Bunun nedeni erkeklerin sokakta geçirdikleri vaktin fazla olmasından olabilir. Çalışmamızda katılımcıların büyük çoğunluğunun sokak hayvanı tarafından yaralanmış olmasının nedeni de bu olabilir. Türkiye'den başka bir çalışmada da yaralanmaların %59.4 ile sahihsiz hayvan tarafından olduğu bulunmuş⁽¹⁵⁾. Bu konuda İçişleri Bakanlığı 13-21 Ocak 2022'de "Sokak Hayvanlarına Bakış ve Toplumsal Güvenlik Algısındaki Yerleri" başlıklı anketi farklı şehirlerden 1105 kişiye uygulamış ve katılımcıların %34'ünün sokak hayvanlarını tehlikeli bulduğu raporlanmıştır⁽¹⁶⁾. Sokak hayvanları hakkında yeni düzenlemeler yapılması meydana gelen yaralanma oranlarını düşürecektir.

Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık yarısı ilk müdahaleyi bol su ve sabunla yıkama olarak doğru yapmıştı. 2015'te Etiyopya'da yapılmış bir çalışmada ise katılımcıların sadece %30.7'sinin ilk müdahale olarak yarıyı sabunlu su ile yıkadığı; Asya ülkelerini içeren bir başka çalışmada da bireylerin %49'unun sabunlu su, %12'sinin sadece su ile yıkadığı bulunmuştur^(17,18). Son derece basit, uygulanabilir olan bu yöntemin düşük oranda uygulanması kişilerin kuduz hastalığı ile ilgili bilgi eksikliğine işaret etmektedir ve hastalıkla mücadeledeki sorunlardan biridir.

Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak hastaların büyük çoğunluğu ilk olarak acil servise başvurmuşlardı^(10,12,15). Kuduz Aşı merkezlerinin bilinirliğini arttıracak çalışmalar acil servislere yapılacak gereksiz başvuruları azaltabilir. Kişilerin müdahale sürelerini kısaltabilir. Yine bireylerin kuduz hastalığı hakkındaki bilgi kaynakları benzer oranlarla sırasıyla hekim (%33.0), internet (%31.6) ve yakın çevre (%26.3) idi. Başka bir çalışmada da kişilerin temel bilgi kaynağı yakın çevre (%36) ve

sağlık görevlileri (%24) olarak bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Kuduz şüpheli temas gibi özellikli durumların danışılacağı sağlık hatlarının oluşturulması kişilerin bilgi almasını kolaylaştırabilir.

Çalışmamızda evde hayvan besleyenlerin beslemeyenlere göre 'Hayvanlar da insanlar gibi aşılanırlar.' ifadesine daha yüksek oranda doğru yanıt verdiklerini bulduk. Ruanda'da köpek sahibi olan bireylerle yapılan bir çalışmada da bu bireylerin çoğunun yeterli bilgiye sahip olduğu gözlemlenmiş. Ancak köpek sahipleri arasında özellikle tedavi, bulaşma ve kontrol yöntemleri konusunda bazı bilgi eksiklikleri saptanmış⁽¹⁹⁾.

Literatürdeki bir çalışmada da kuduzun nasıl bir hastalık olduğu sorusu sorgulanmış ve çalışmaya katılanların %48.8'i kuduzun çok ciddi ve ölümcül bir hastalık olduğunu, %26'sı tedavisi olan bir hastalık olduğunu ve %20.5'i de hiçbir fikri olmadığını belirtmiş; bu sonuçlar hastalıkla ilgili bilgi açığı olduğunu göstermektedir⁽²⁰⁾. Bizim çalışmamızda ise kuduzun ölümcül olduğunu düşünen birey sayısının %56.2 olup diğer çalışmadaki gruba göre oranımız yüksek çıksa da hala bilgi eksikliğini göstermektedir.

Yine çalışmamızda 'Hayvanın sağlam deriyi yalaması kuduz bulaşına neden olmaz.' ifadesine katılımcıların yalnızca 119'unun (%37.9) doğru yanıt vermiş olması kuduzun bulaş yolları hakkında da bilgi düzeyinin eksikliğini desteklemektedir. Etiyopya'da 120 katılımcı ile yapılan bir çalışmada, bireylerin tamamı ısırılmayı bulaş yolu olarak bildirmiş ve %84'ü de hastalıktan etkilenen kişinin tükürüğü ile her türlü temasın (cilt bütünlüğünden bağımsız) hastalığı bulaştırabileceğini belirtmiştir⁽²¹⁾. Yine Bangladeş'te yapılan bir çalışmada köpek tarafından yaralanan kişilerin kuduz hakkındaki bilgi düzeyleri sorgulanmış; katılımcıların %58'inin bir köpek ısırığının sonuçlarından habersiz olduğu, sadece %25'inin kuduz hastalığını doğru adlandırdığı ve %52'sinin hastalık bulguları hakkında bilgisi olmadığı tespit edilmiştir⁽²²⁾.

Çalışmamızda bireylerin kuduz hastalığı hakkında bilgi eksiklikleri olduğu saptanmıştır. Eğitim faaliyetlerinin tüm halkı kapsayacak şekilde planlanması, özellikle en fazla yaralanma oranına sahip çocuk-genç

popülasyona okullarda eğitim verilmesi önemlidir. Sekiz Asya ülkesinden bireylerin dâhil edildiği bir çalışmada katılımcıların yalnızca %15'inin okulda kuduz hastalığı ile ilgili eğitim aldığı bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Ülkemizde de Sağlık bakanlığı tarafından "Tek Sağlık" yaklaşımıyla Tarım ve Orman Bakanlığı ile beraber "Türkiye Zoonotik Hastalıklar Eylem Planı (2019-2023)" oluşturulmuş, bu kapsamda koruyucu tedbirlerin yanı sıra eğitim faaliyetleri ile kuduz hakkındaki bilgi düzeyini artırma konusu da eylem planında yer almıştır⁽²³⁾.

Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün tutmuş olduğu en son 2021 yılında yayınlanan verilere göre; kuduz riskli temas sayısı 250.375 ve kuduz vaka sayısı üç olup; yakın dönemde kuduz nedeniyle bir ölüm yaşanmış olması üzücüdür⁽²⁴⁾. Bu vakaların önlenmesinde en önemli iki nokta; bireylerin eğitimi ve hastalığın hayvanlardaki dolanımının durdurulması için çalışmaların yapılmasıdır.

Sonuç olarak; çalışmamızda Kuduz Riskli Temas Polikliniği'ne başvuran bireylerin kuduz hastalığı ve aşısı hakkındaki bilgi ve davranışları değerlendirilmiş ve bilgi eksikliği olduğu saptanmıştır. Bunun ile ilgili toplumsal farkındalığı arttırmak için çocukluk, okul çağlarından başlanılarak ve sosyal projelerle desteklenilerek kişilere eğitim verilmesi önerilir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (17.09.2019 tarih ve 2532 sayılı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Health Sciences University, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Health Research and Training Center, Clinical Research Ethics Committee (09.17.2019; 2532).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What is Rabies? 2020. [https://www.cdc.gov/rabies/about.html] (Erişim tarihi: 16 Mayıs 2022).
- World Health Organization (WHO). WHO Expert Consultation on Rabies. WHO, 2013. [https://apps.who.int/iris/handle/10665/85346] (Erişim tarihi: 30 Eylül 2022).
- Hazar S, Yarkin F, Akan E. Kuduz ve önemi. Flora. 2000;5(3):159-67.
- World Health Organization (WHO). Rabies. WHO, 2020. [https://www.who.int/health-topics/rabies#tab=tab_1] (Erişim Tarihi: 28 Eylül 2022).
- Balaram D, Taylor LH, Doyle KAS, et al. World Rabies Day – a decade of raising awareness. Trop Dis Travel Med Vaccines. 2016;2:19. https://doi.org/10.1186/s40794-016-0035-8
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. Kuduz Profilaksi Rehberi. 2019. [https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-kuduz/zoonotikvektorel-kuduz-rehber] (Erişim Tarihi: 20 Mayıs 2022).
- Göçümlü Çalık B. Kuduz tanısıyla tedavi gören çocuk yaşamını yitirdi. 2022. [https://www.aa.com.tr/tr/gundem/kuduz-tanisiyla-tedavi-goren-cocuk-yasamini-yitirdi/2733543] (Erişim Tarihi: 12 Aralık 2022).
- Liu C, Cahill JD. Epidemiology of rabies and current US vaccine guidelines. R I Med J (2013). 2020;103(6):51-3.
- Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices. [Erratum in: MMWR Recomm Rep. 2010;59(16):493]. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-2):1-9.
- Söğüt Ö, Sayhan MB, Gökdemir MT, Kara HP. Türkiye'nin güneydoğusunda önlenabilir bir halk sağlığı sorunu: Kuduz riskli temas olguları. Akad Acil Tıp Derg. 2011;10(1):14-7. https://doi.org/10.5152/jaem.2011.004
- Temiz H, Akkoç H. Diyarbakır Devlet Hastanesi kuduz aşısı merkezine başvuran 809 olgunun değerlendirilmesi. Dicle Tıp Derg. 2008;35(3):181-4.
- Canpolat Ö, Demir M. Kuduz şüphesiyle acil servise başvuran olguların incelenmesi. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020;6(1):100-5. https://doi.org/10.30569/adiyamansaglik.622934
- Özsoy M, Yaki S, Özkan E. 2000 yılında kuduz aşısı merkezine başvuran hastaların değerlendirilmesi. Türk Hij Den Biyol Derg. 2002;59(1-3):1-6.

14. Aldemir Kocabaş B. Kuduz riskli temas sonrası başvuran çocuk olguların ve profilaksi uygulamalarımızın geriye dönük değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2018;12(2):104-7.
<https://doi.org/10.12956/tjpd.2017.297>
15. Kadioğlu E, Uyar C, Özmen A. Kuduz şüpheli temas vakalarının acil servis başvurusu sonrası ayrıntılı analizi: Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Hastanesi deneyimi. *Çağdaş Tıp Dergisi.* 2017;7(4):323-8.
<https://doi.org/10.16899/gopctd.361164>
16. Şener N. İçişleri Bakanlığı'ndan araştırma: 'Sokak hayvanları tehlikeli mi?' 'Evet' yüzde 34, 'Hayır' yüzde 45. 2022. [<https://www.hurriyet.com.tr/yazarlar/nedim-sener/icisleri-bakanligindan-arastirma-sokak-hayvanlari-tehlikeli-mi-evet-yuzde-34-hayir-yuzde-45-42029404>] (Erişim tarihi: 25 Mart 2022).
17. Digafe RT, Kifelew LG, Mechesso AF. Knowledge, attitudes and practices towards rabies: questionnaire survey in rural household heads of Gondar Zuria District, Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2015;8(1):400.
<https://doi.org/10.1186/s13104-015-1357-8>
18. Dodet B, Goswami A, Gunesequera A, et al. Rabies awareness in eight Asian countries. *Vaccine J.* 2008;26(50):6344-8.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.09.003>
19. Ntampaka P, Nyaga PN, Niragire F, Gathumbi JK, Tukei M. Knowledge, attitudes and practices regarding rabies and its control among dog owners in Kigali city, Rwanda. *PLoS One.* 2019;14(8): e0210044.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210044>
20. Cesur M, Olgun N. Kuduz şüpheli hayvan saldırısı şikayetiyle hastaneye başvuran olguların kuduz hastalığı hakkındaki bilgi, tutum ve davranışları. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2014;(2):135-40.
21. Jemberu WT, Molla W, Almaw G, Alemu S. Incidence of rabies in humans and domestic animals and people's awareness in North Gondar Zone, Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(5):e2216.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002216>
22. Alam AN, Siddiqua M, Casal J. Knowledge and attitudes about rabies in dog-bite victims in Bangladesh. *One Health.* 2020;9:100126.
<https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100126>
23. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Eylem Planı (2019-2023). 2019. [<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-haberler/t%C3%BCrkiye-zoonotik-hastal%C4%B1klar-eylem-plan%C4%B1-2019-2023.html>] (Erişim Tarihi: 15 Eylül 2022).
24. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. Kuduz İstatistik Verileri. [<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-kuduz/istatistik>] (Erişim tarihi: 27 Aralık 2022).

Mardin'deki Su Kaynaklarında *Cryptosporidium parvum*'un Araştırılması

Investigation of *Cryptosporidium parvum* in Water Resources in Mardin Province

Volkan Çuhadar*, Mustafa Şengül*, Ergun Mete*

* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

Atıf/Cite as: Çuhadar V, Şengül M, Mete E. Mardin'deki su kaynaklarında *Cryptosporidium parvum*'un araştırılması. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2023;53(3):156-162.

Öz

Amaç: *Cryptosporidium* spp. içme suları ile bulaşabilmektedir ve bu önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çalışmamızda, Mardin'deki su kaynaklarında *Cryptosporidium* spp. varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Nisan 2022- Mayıs 2022 tarihleri arasında Mardin ilinin sekiz ilçesindeki çeşme, kuyu, gölet, dere, havuz gibi çeşitli su kaynaklarından toplanan 56 adet su örneği elde edilmiştir. Örneklerde *Cryptosporidium* türlerini saptamak amacıyla kinyoun asit-fast boyama, karbol fuksin boyama ve safranin metilen mavisile boyama yöntemleri kullanılmıştır. Karbol fuksin boyama yönteminde zemin boyası olarak karbol fuksin, malaşit yeşili ve safranin kullanılmıştır. Boyama yöntemlerinin yanında *Cryptosporidium* spp. saptanması için hızlı kaset test kullanılmıştır. Ookistlerin 45, 70 ve 100°C'de boyanma özellikleri incelenmiştir.

Bulgular: Değerlendirilen su numunelerinin 25'i (%44.64) dere suyu, 14'ü (%25.0) çeşme suyu, 13'ü (%23.22) kuyu suyu ve ikişer tanesi (%3.57) gölet ve havuz suyundan oluşmaktadır. Derelerin beşinde *Cryptosporidium* spp. ookisti bulunmuştur. Kinyoun asit-fast boyama ile beş (%8.92), negatif boyamanın üç modifikasyonunda ve safranin-metilen mavisile boyamada ise iki örnekte (%3.57) *Cryptosporidium* spp. ookisti saptanmıştır. %95'lik etil alkol, saf metanol, potasyum dikromat içindeki örneklerden yapılan boyamalarda ise, potasyum dikromat içindeki örneklerin malaşit yeşili ile negatif boyama yapılanları dışında aynı sayıda pozitiflik elde edilmiştir. Nusaybin ve Yeşilli ilçesinden iki örnekte (%3.57) hızlı kaset testte pozitiflik bulunmuştur. Ookistlerin 45, 70 ve 100°C'de zemin son boya rengini almaya başladıkları gözlenmiştir.

Sonuç: Mardin ili çevresel su kaynaklarında *Cryptosporidium* spp. kontaminasyonuna rastlanmıştır. En uygun boyamanın kinyoun asit-fast boyama yöntemi olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Cryptosporidium* spp., Hızlı kaset test, Kinyoun Asit-Fast boyama, Mardin

ABSTRACT

Objective: *Cryptosporidium* spp. can be transmitted through drinking water, which is an important public health problem. The aim of our study is to investigate the presence of *Cryptosporidium* spp. in water resources in Mardin Province.

Methods: Between April 2022 and May 2022, 56 water samples were collected from various water sources such as fountains, wells, ponds, streams and pools in eight districts of Mardin province. Kinyoun acid-fast staining, carbon fuchsin staining and safranin methylene blue staining methods were used to detect *Cryptosporidium* species. Carbol fuchsin, malachite green and safranin were used as the ground dyes in carbol fuchsin staining method. In addition, a rapid diagnostic test was used for *Cryptosporidium* spp. detection. The staining properties of oocysts at 45, 70 and 100°C were investigated, as well.

Results: Of the evaluated water samples, 25 (44.64%) were stream water, 14 (25%) were tap water, 13 (23.22%) were well water, and two (3.57%) were of the pond and pool. *Cryptosporidium* spp. oocyst was detected in five of the stream water samples. *Cryptosporidium* spp. oocysts were detected in five (8.92%) samples by Kinyoun's acid-fast staining, in two samples (3.57%) by three modifications of negative staining and by safranin-methylene blue staining. Staining of the samples in 95% ethyl alcohol, pure methanol, and potassium dichromate revealed equal rates of positivity, except for the samples in potassium dichromate with malachite green negative staining. In the rapid cassette test, positivity was detected in two samples (3.57%) from Nusaybin and Yeşilli districts. It was found that the oocysts started to take the final paint color at 45, 70 and 100°C.

Conclusion: *Cryptosporidium* contamination has been found in environmental water resources of Mardin province. The most suitable staining method was detected as Kinyoun's acid-fast staining method.

Keywords: *Cryptosporidium* spp., Rapid cassette test, Kinyoun Acid-Fast staining, Mardin

Alındığı tarih / Received:
20.01.2023 / 20.January.2023

Kabul tarihi / Accepted:
02.05.2023 / 02.May.2023

Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2023 / 01.September.2023

ORCID Kayıtları

V. Çuhadar 0000-0002-7556-2839
M. Şengül 0000-0003-2271-2618
E. Mete 0000-0002-0854-2440

✉ macmsengul@gmail.com

GİRİŞ

Sanayileşme, yerleşkelerin nüfuslarının artması, yaşanan kirlilik, iklim değişikliği, oluşan seller ve kuraklık, insanların kaliteli ve yeterli su kaynaklarına ulaşmasını zorlaştırmaktadır. Dünyada ve Türkiye’de su kaynaklarının kirlenmesi ve azalması bulaşıcı hastalıkların yayılmasının önünü açmaktadır. Çevresel kirlilik sonucu bulaşıcı hastalıklar önemli birer halk sağlığı sorunu halini almaktadır. Toplumsal salgınlara neden olabilen bu hastalıklardan paraziter etkenler arasında protozoonların özellikle de *Cryptosporidium* spp.’un yer aldığı belirtilmiştir⁽¹⁾.

Günümüzde *Cryptosporidium* spp.’nin 152’den fazlası memeli olmak üzere 200’ü aşkın hayvanda 40’dan fazla tür ve genotipi belirlenmiştir^(2,3). *Cryptosporidium parvum* ve *Cryptosporidium hominis* türleri insan enfeksiyonlarının %90’ından sorumludur⁽⁴⁾. *Cryptosporidium* spp.’un neden olduğu enfeksiyon ‘kriptosporidiyoz’ olarak adlandırılmaktadır⁽⁵⁾.

Cryptosporidium spp. kontamine su ve yiyeceklerin tüketilmesiyle ya da enfekte hayvan ve insanlarla yakın temas ile fekal-oral yolla bulaşmaktadır⁽⁶⁾. Gastrointestinal epitel hücrelerini enfekte eden *Cryptosporidium* spp., bağışıklık sistemi sağlam kişilerde distal ince bağırsaklarda ve proksimal kolonda yoğunlaşırken bağışıklık yetmezliği bulunan vakalarda bağırsak ve solunum yolu gibi vücudun diğer bölgelerine yayılabilir⁽⁴⁾. Bağırsak yerleşiminde kolerada görülen ishale benzer bol miktarda sulu ishal, daha nadir olarak baş ve kas ağrıları, hafif ateş, halsizlik, kuvvet ve iştah kayıpları yaşanabilmektedir⁽⁷⁾. Hastalığın tanısı modifiye Ziehl-Neelsen asit fast sıcak boyama yöntemi, kinyoun asit fast soğuk boyama yöntemi, Heine’nin “negatif boyama tekniği”, floresan bazlı auramin fenol, safranin metilen mavisi boyama gibi farklı boyama yöntemlerinin yanı sıra immunokromatografik test, enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) gibi antijenik yöntemler ile yapılabilmektedir^(8,9). Ayrıca polimeraz zincir reaksiyon (PCR), floresan in situ

hibridizasyon (FISH) gibi moleküler yöntemlerle etkenin tiplendirilmesi yapılabilmektedir.

Cryptosporidium spp., içme suları ile bulaşabilmektedir ve bu önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çalışmamızda, Mardin ilinde geçimin çoğunluğunun tarım ve hayvancılıkla olması ve bazı kesimlerde arıtma ve kanalizasyon sistemine erişimde sıkıntı olması nedeniyle Mardin’deki su kaynaklarında *Cryptosporidium* spp. varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma TC Tarım ve Orman Bakanlığı Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü (04.03.2020/ sayı:21264211-288.04-E.773666) araştırma izin onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Nisan 2022- Mayıs 2022 tarihleri arasında Mardin ilinin 8 ilçesindeki çeşme, kuyu, gölet, dere, havuz gibi çeşitli su kaynaklarından toplanan 56 adet su örneği elde edilmiştir. Örneklerinin 16’sı Artuklu, sekizer tanesi Savur ve Kızıltepe, dokuzu Nusaybin, beşi Mazıdağı, dördü Ömerli, üçer tanesi Derik ve Yeşilli ilçesinden toplanmıştır.

Örnekler Mardin İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı’nda üçlü vakum pompalı filtrasyon cihazıyla filtre edilmiştir. Üzerinde süzülen partiküllerin yer aldığı membran filtrelerin bulunduğu 20’şer ml’lik örnekler halinde falkon tüplerine alınmıştır. Falkon tüplere alınan örnekler Artuklu Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı’nda vortekslendikten sonra 1500 rpm’de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Dip çökeltiler üçer ml’lik üç farklı ependorf tüpüne alınmıştır. Örnekler sırasıyla %95’lik etil alkol, saf metanol ve 10 mM %2.5’lik potasyum dikromat ile uygun hacme tamamlanmıştır ve +4°C’de saklanmıştır. Membran filtre bulunan 20 ml’lik falkon tüpler ise, üzerine 2 ml %70’lik etil alkol konarak +4°C’de saklanmıştır⁽¹⁰⁾.

Örnekler kinyoun asit-fast boyama yöntemi, karbol fuksin boyama yöntemi ve safranin metilen mavisile boyanmıştır. Kinyoun asit-fast boyama yöntemi ile boyanan örnekler mavi zemin üzerinde kırmızı-pembe renkte yuvarlak ya da oval 4-6 µm boyutundaysa *Cryptosporidium* spp. ookisti olarak kabul edilmiştir. Karbol fuksin boyama yönteminde zemin boyası olarak karbol fuksin, malaşit yeşili ve safranin kullanılmıştır. Renksiz, yuvarlak ya da oval 4-6 µm boyutundaki yapılar ve safranin metilen mavisile boyamada mavi zemin üzerinde turuncu renkteki yapılar *Cryptosporidium* spp. ookisti olarak kabul edilmiştir.

Boyama yöntemlerinin yanında *Cryptosporidium* spp. antijenlerini kalitatif olarak immünokromatografik yöntemle tanımlayan, *Cryptosporidium* hızlı kaset testi kiti (Microcult *Cryptosporidium* Test Cassette, Hangzhou AllTestbiotech Co.,Ltd, China) üreticinin tavsiyelerine uygun olarak çalışılmıştır.

Ookistlerin farklı sıcaklıklarda boyanma özelliklerini incelemek için 1985'de kullanılan Anderson yöntemi modifiye edilmiştir. %95'lik etil alkol, saf metanol ve potasyum dikromat eklenmemiş örnekler 30 dakika farklı ısılarda (45°C, 70°C ve 100°C) bırakılmıştır⁽¹¹⁾.

BULGULAR

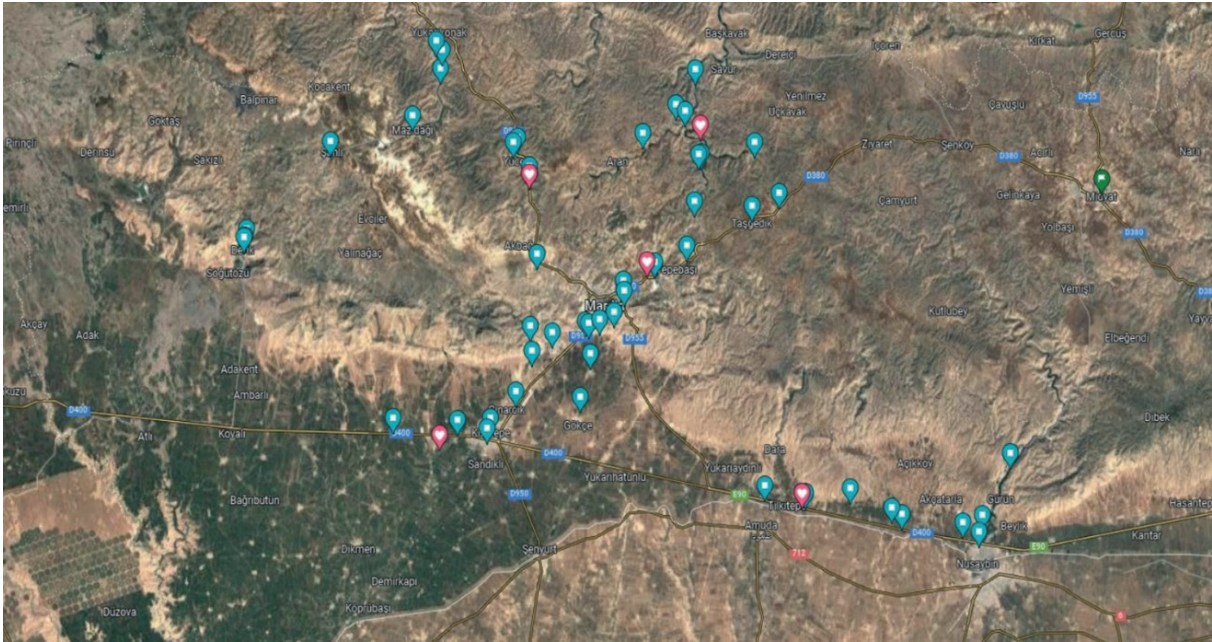
Çalışma kapsamında 56 su numunesi değerlendirilmiştir. Bu numunelerin 25'i (%44.64) dere suyu, 14'ü (%25.0) çeşme suyu, 13'ü (%23.22) kuyu suyu ve ikişer tanesi (%3.57) gölet ve havuz sularından oluşmaktadır. Derelerin beşinde *Cryptosporidium* spp. ookisti saptanmıştır (Tablo 1). Örnek toplama alanları ve *Cryptosporidium* spp. saptanan yerler Resim 1'de görülmektedir.

Kinyoun asit-fast boyama ile beş (%8.92), negatif boyamanın üç modifikasyonunda ve safranin-metilen mavisile boyamada ise iki örnekte (%3.57) *Cryptosporidium* spp. ookisti saptanmıştır. Farklı boya yöntemleri ile saptanan *Cryptosporidium* spp. ookistleri Resim 2'de gösterilmiştir.

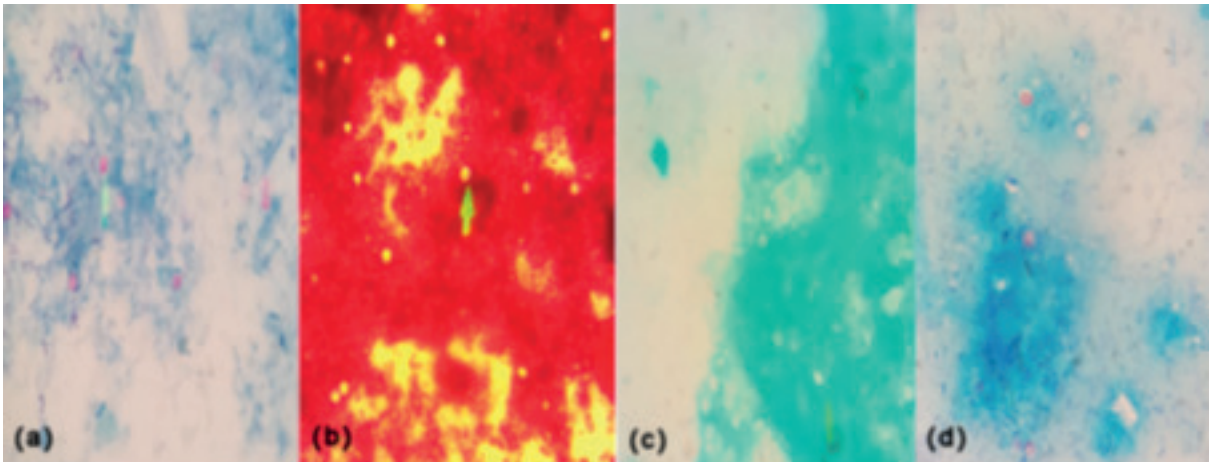
Farklı saklama solüsyonları içindeki örneklerden yapılan boyamalarda ise, potasyum dikromat içindeki örneklerin malaşit yeşili ile negatif boyama yapılanları dışında aynı sayıda pozitiflik elde edilmiştir. Potasyum dikromat içindeki örneklerin malaşit yeşili ile negatif boyama yapılanlarında ise üç örnekte *Cryptosporidium* spp. ookisti saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Numune alınan ve *Cryptosporidium* spp. ookisti saptanan yerler

		Pozitif Su Numunesi Sayısı/Su Numunesi Alınan Su Kaynağı					
		Kuyu	Dere	Çeşme	Havuz	Gölet	Toplam
Su numunelerinin alındığı istasyonlar	Kızıltepe	0/1	1/4	0/2	0/1	-	1/8
	Artuklu	0/8	1/4	0/4	-	-	1/16
	Mazıdağı	-	0/2	0/1	0/1	0/1	0/5
	Derik	-	-	0/3	-	-	0/3
	Savur	0/1	0/6	0/1	-	-	0/8
	Ömerli	0/1	0/1	0/2	-	-	0/4
	Yeşilli	-	1/2	0/1	-	-	1/3
	Nusaybin	0/2	2/6	-	-	0/1	2/9
	Toplam	0/13	5/25	0/14	0/2	0/2	5/56



Resim 1. Örnek toplama alanları ve *Cryptosporidium* spp. saptanan (Kırmızı) ve saptanmayan (Mavi) bölgeler

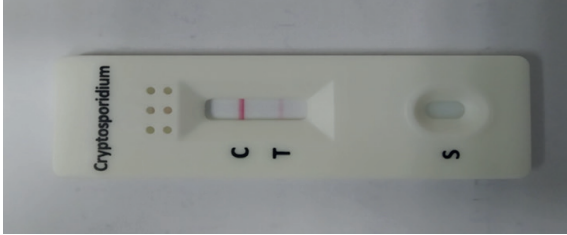


Resim 2. *Cryptosporidium* sp. ookistlerinin (a) Kinyoun asit-fast boyama, (b) Safranin negatif boyama, (c) Malaşit yeşili negatif boyama ve (d) Safranin metilen mavisi boyama yöntemleri ile görünümü

Tablo 2. Kullanılan yöntemler ve *Cryptosporidium* spp. ookist saptama sonuçları

Yöntem	Saf (işlenmemiş) örnek	%95 etil alkol içindeki örnek	Saf metanol içindeki örnek	Potasyum dikromat içindeki örnek
Kinyoun asit-fast boyama	5	5	5	5
Malaşit yeşili negatif boyama	2	2	2	3
Karbol fuksin negatif boyama	2	2	2	2
Safranin negatif boyama	2	2	2	2
Safranin metilen mavisi boyama	2	2	2	2
Hızlı kaset test	2	2	2	2

Hızlı kaset test ile *Cryptosporidium* spp. pozitifliği Resim 3’de verilmektedir.



Resim 3. Hızlı kaset test ile *Cryptosporidium* spp. pozitifliği

Ookistlerin farklı sıcaklıklarda 45°C, 70°C ve 100°C’de zemin son boya rengini almaya başladıkları bulunmuştur (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamızda farklı boyama yöntemleri ve hızlı kart test ile Mardin’deki çeşitli su kaynaklarında *Cryptosporidium* spp. varlığı değerlendirilmiştir. Dünyada en sık su kaynaklı enfeksiyona neden olan protozoon *Cryptosporidium* spp.’dir. Sağlıklı insanlarda ishaller neden olmakla beraber özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde ve küçük çocuklarda ağır ishal tablolarına neden olabilmektedir. Sporodik olgular yanında toplumsal salgınlara yol açabilmektedir⁽⁹⁾.

Dünyada çevresel su örneklerinde 1995-2017 yılları arasında yapılan çalışmalarda *Cryptosporidium* spp. prevalansı %11.4-%100 arasında bildirilmiştir⁽¹²⁾. 1946 ile 2016 yılları arasında Dünya’da su kaynaklı 936 protozoa hastalık salgını rapor edilmiştir. *Cryptosporidium* spp. içme suyu sistemlerinden

geçen ookistleriyle bu salgınlara %58’inden sorumlu bulunmuştur⁽¹³⁾. İçme suyuyla ilgili en büyük kriptosporidiyoz salgını 1993’te Milwaukee, Wisconsin’de (ABD) kaydedilmiş ve tahmini 403.000 kişiyi, 4.400 hastaneye yatış ve 100’den fazla ölümle etkilediği bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Aynı şekilde ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde prevalansın %1.13-%99.2 arasında olduğu görülmektedir⁽¹⁵⁻²¹⁾.

Mevcut çalışmalar su örneklerinde *Cryptosporidium* spp. prevalansının coğrafik bölgeye, mevsimlere, patojenin saptanması için kullanılan yöntemlere ve hatta kullanılan boyaların farklılığına bağlı olarak değiştiğini göstermektedir⁽¹⁵⁻²¹⁾.

Çalışmamızda *Cryptosporidium* spp. prevalansı %8.9 olarak bulunmuştur. Üç farklı boyama yöntemi ve farklı modifikasyonlarda boyama yöntemleri kullanılarak *Cryptosporidium* spp. ookisti saptanmıştır. Prevalansın Çiçek ve ark.⁽¹⁵⁾, Yalçın ve ark.⁽¹⁸⁾, Özçelik ve ark.⁽¹⁹⁾ çalışmalarından fazla olmasının Mardin ilinde tarım ve hayvancılığın fazla olması, bazı bölgelerde ise arıtma ve kanalizasyon sistemlerine erişimde sıkıntı bulunması ayrıca iklim koşullarından kaynaklanmış olabileceği düşüncesindeyiz.

Mersin ili ve çevresinde 44 içme, 35 deniz, 19 atık ve iki kuyu suyundan alınan 100 örnekte içme suyunda beş, kuyu suyunda bir, deniz suyunda bir ve atık sularda dört örnekte *Cryptosporidium* spp. ookisti bildirilmiştir. *Cryptosporidium* spp. ookisti görülme oranı %11 olarak bulunmuştur. Tanı için kullanılan boyama yöntemleri Auramin O boyama yöntemi ve soğuk modifiye kinyoun aside dirençli boyama yöntemidir⁽¹⁷⁾.

Tablo 3. Ookistlerin farklı sıcaklıklarda boyanma özelliklerindeki farklılıklar

Yöntem	45°C de 30 dakika inkübasyon	70°C / 100°C 30 dakika inkübasyon
Kinyon asit fast boyama	Mavi zeminde pembe boyalı ookistler	İç mavi boyalı yuvarlak kist yapıları (çoğu kistler), az sayıda hafif pembe boyalı kistler
Malaşit yeşili ile negatif boyama	Yeşil boyalı ookistler	Yeşil – mavi boyalı kist yapıları
Karbol fuksin ile negatif boyama	Kahverengi boyalı ookistler	Koyu kırmızı-kahverengi boyalı yapılar
Safranin ile negatif boyama	Kırmızı-turuncu ookistler	Turuncu boyalı yapılar
Safranin – metilen mavisi boyama	Mavi zeminde turuncu boyalı ookistler	Koyu mavi boyalı yapılar

Van ili ve ilçelerinde çevresel ve şebeke içme sularının incelendiği bir çalışmada, *Cryptosporidium* spp. ookist görülme prevalansı %1.13 olarak bulunmuştur. Örnekler modifiye asit-fast yöntemiyle boyanmıştır⁽¹⁵⁾. Erzincan ilinde de 140 farklı noktadan toplanan örnekler PCR ve döngü-aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP) tekniği *Cryptosporidium* spp. varlığı açısından değerlendirilmiştir. PCR ve LAMP teknikleri ile sırasıyla %4.3 ve %6.4 oranlarında pozitiflik bulunmuştur⁽¹⁸⁾.

Sivas ilçe ve köylerinde modifiye asit fast boyama yöntemi ve PCR ile 92 su örneğinin incelendiği çalışmada boyama yöntemiyle patojen saptanamazken, PCR ile iki örnekte *Cryptosporidium* spp. raporlanmıştır⁽¹⁹⁾.

Samsun ilinde çevresel ve içme sularının değerlendirildiği bir çalışmada örnekler kinyonun asit fast, modifiye trichrome ve trichrome boyaları ile boyanmıştır. *Cryptosporidium* spp. görülme oranı %57.9 olarak bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Aynı ilde sadece çevresel su örneklerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada prevalansın %83.3 olduğu görülmüştür. *Cryptosporidium* spp. kistleri IFA yöntemi ile saptanmıştır. IFA yöntemi nested-PCR tekniği ile de doğrulanmıştır⁽²¹⁾.

Cryptosporidium spp.’nin saptanması için kullanılan hızlı tanı testlerinde duyarlılık ve özgüllük farklılık göstermektedir. Dört hızlı tanı testinin, ELISA, mikroskopik ve PCR’in karşılaştırıldığı bir çalışmada; mikroskopik (boyama yöntemleri kullanılarak) tanının, çoğu hızlı tanı testine göre daha duyarlı ve özgül olduğu görülmüştür⁽²²⁾. Mikroskobiyi değerlendiren kişinin deneyiminin bu konuda önemli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarında; su örneklerinde *Cryptosporidium* spp. için özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek olan moleküler yöntemlerin yapılamaması yer almaktadır. Daha ileri çalışmalarda yapılması planlanmıştır.

Sonuç olarak; Mardin ili çevresel su kaynaklarında *Cryptosporidium* spp. kontaminasyonuna rastlanmıştır. En uygun boyama yönteminin kinyon asit-fast boyama yöntemi olduğu anlaşılmıştır.

Araştırma İzin Onayı: Bu araştırma, TC Tarım ve Orman Bakanlığı Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü (04.03.2020/ sayı:21264211-288.04-E.773666) araştırma izin onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Research Approval: This research was conducted with the approval of TC Ministry of Agriculture and Forestry, General Directorate of Nature Conservation and National Parks (03.04.2020; 21264211-288.04-E.773666).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Ryan U, Hijawi N, Xiao L. Foodborne cryptosporidiosis. Int J Parasitol. 2018;48(1):1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2017.09.004>
2. Ryan U, Zahedi A, Feng Y, Xiao L. An update on zoonotic *Cryptosporidium* species and genotypes in humans. Animals (Basel). 2021;11(11):3307. <https://doi.org/10.3390/ani11113307>
3. Luka G. On-chip-based biosensors and point-of-care devices for label/PCR-free detection of *Cryptosporidium* [dissertation]. Mechanical Engineering, The University of British Columbia, 2021. <https://doi.org/10.14288/1.0395958>
4. Cacciò SM, Putignani L. Epidemiology of Human Cryptosporidiosis. In: Cacciò SM, Widmer G (Eds.) *Cryptosporidium: parasite and disease*. Springer, Viyena, 2014;43-79. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1562-6_2
5. Ryan ET, Hill DR, Solomon T, Aronson NE, Endy TP. Hunter’s Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 10th Ed. London: Elsevier; 2020.
6. Pinto P, Riberio CA, Kváč M, Tsaousis AD. *Cryptosporidium*. In: de Souza W. Lifecycles of Pathogenic Protists in Humans. Springer Nature Switzerland AG; 2022:332-71.

7. Abeledo-Lameiro MJ, Polo-López MI, Ares-Mazás E, Gómez-Couso H. Inactivation of the waterborne pathogen *Cryptosporidium parvum* by photo-Fenton process under natural solar conditions. Appl Catal B-Environ. 2019;253:341-7.
<https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2019.04.049>
8. Adeyemo FE, Singh G, Reddy P, Stenström TA. Methods for the detection of *Cryptosporidium* and *Giardia*: From microscopy to nucleic acid based tools in clinical and environmental regimes. Acta Trop. 2018;184:15-28.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.01.011>
9. Xiao L, Griffiths JK. Cryptosporidiosis. In: Ryan ET, Hill DR, Solomon T, Aronson NE, Endy TP, editors. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 10th Ed. London: Elsevier; 2020:712-8.
10. Hagos B, Molestina RE. A simple alcohol-based method of oocyst inactivation for use in the development of detection assays for *Cryptosporidium*. Food Waterborne Parasitol. 2022;27:e00163.
<https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2022.e00163>
11. Anderson BC. Moist heat inactivation of *Cryptosporidium* sp. Am J Public Health. 1985;75(12):1433-4.
<https://doi.org/10.2105/ajph.75.12.1433>
12. Zahedi A, Monis P, Deere D, Ryan U. Wastewater-based epidemiology-surveillance and early detection of waterborne pathogens with a focus on SARS-CoV-2, *Cryptosporidium* and *Giardia*. Parasitol Res. 2021;120(12):4167-88.
<https://doi.org/10.1007/s00436-020-07023-5>
13. Toledo RDS, Martins FDC, Ferreira FP, et al. *Cryptosporidium* spp. and *Giardia* spp. in feces and water and the associated exposure factors on dairy farms. PLoS One 2017;12(4):e0175311.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175311>
14. Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, et al. A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. N Engl J Med. 1994;331(3):161-7.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199407213310304>
15. Çiçek M, Körkoca H, Akkaş Ö. Van ili içme sularının *Cryptosporidium* spp. ookistleri yönünden incelenmesi. Turk Hij Den Biyol Derg. 2011;68(3):122-6.
16. Sağlam T, Düşen S, Yağcı MA, Yağcı A. Eğirdir Gölü'nde (Isparta) *Cryptosporidium* spp. ve *Giardia* spp. varlığının araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(4):363-7.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.87004>
17. Çeber K, Aslan G, Otağ F, et al. Mersin ilinde içme suyu, kullanma suyu, atık su ve deniz sularında *Cryptosporidium* spp. ookistlerinin araştırılması. Türkiye Parazit Derg. 2005;29(4):224-8.
18. Yalçın S, Doğan NY. Erzincan ili farklı su kaynaklarından *Cryptosporidium* spp'nin moleküler yöntemlerle tespit edilmesi. Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2019;12(1):1-13.
<https://doi.org/10.18185/erzifbed.342568>
19. Özçelik S, Malatyalı E, Alim A, Değerli S. The investigation of *Cryptosporidium* spp. in water samples by PCR. Cumhuriyet Medical J. 2015;37(3):182-7.
<https://doi.org/10.7197/cmj.v37i3.5000120833>
20. Karaman Ü, Seferoğlu KZ, Ayaz O, Demirel EE. Samsun il ve ilçelerinden alınan çevresel sularda parazitlerin varlığı. Türkiye Parazit Derg. 2017;41(1):19-21.
<https://doi.org/10.5152/tpd.2017.3574>
21. Kolören Z, Karaman Ü. Samsun İli Terme ve Kocaman Irmağı'ndan alınan çevresel su örneklerinde su kökenli parazitlerin tespit edilmesi. Akademik Ziraat Dergisi. 2017;6(2):177-82.
<https://doi.org/10.29278/azd.371077>
22. Van den Bossche D, Cnops L, Verschueren J, Van Esbroeck M. Comparison of four rapid diagnostic tests, ELISA, microscopy and PCR for the detection of *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp. and *Entamoeba histolytica* in feces. J Microbiol Methods. 2015;110:78-84.
<https://doi.org/10.1016/j.mimet.2015.01.016>

Vulvovajinal Kandidoz ve Vajinal Kolonizasyondan İzole Edilen *Candida* İzolatlarında Bazı Virülans Faktörlerinin ve Antifungal Duyarlılığın Araştırılması

Investigation of Some Virulence Factors of *Candida* Strains and Antifungal Susceptibilities Isolated From Vulvovaginal Candidiasis and Vaginal Colonization

Gamze Altan*, Gülşen Hazırolan**, İpek Mumcuoğlu***, Cemal Reşat Atalay****, Altan Aksoy*****, Neriman Aksu Koca*****

* Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*** Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**** Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Kadın Doğum Hastanesi, Ankara, Türkiye

***** Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***** Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı, Ankara, Türkiye

Atıf/Cite as: Altan G, Hazırolan G, Mumcuoğlu İ, Atalay CR, Aksoy A, Aksu Koca N. Vulvovajinal kandidoz ve vajinal kolonizasyondan izole edilen *Candida* izolatlarında bazı virülans faktörlerinin ve antifungal duyarlılığın araştırılması. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2023;53(3):163-173.

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı, vulvovajinal kandidoz ve vajinal *Candida* kolonizasyonu saptanan hastalardan izole edilen *Candida* türlerinde salgısal asit proteinaz, fosfolipaz, esteraz aktivite varlığının araştırılması, biyofilm oluşturma kapasitelerinin ve antifungal duyarlılık profillerinin belirlenmesidir.

Yöntem: Çalışmada kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuran 1000 kadın hasta taranmıştır. Hastalar, klinisyen tarafından Dünya Sağlık Örgütü'nün genital sistem enfeksiyonlarında belirlediği tanı kriter indeksleri kullanılarak incelenmiştir. Klinik belirtileri uyumlu hastalar vulvovajinal kandidoz tanısını almıştır. Kliniği uyumsuz olan hastalar kolonizasyon kabul edilmiştir. Enfeksiyon grubunda 112 vulvovajinal kandidozlu hasta yer alırken, kolonizasyon grubunda 133 asemptomatik kadın yer almıştır. İzolatların tanımlanması; mısır unu tween 80 agarda mikroskopik morfolojileri ve matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF) ile yapılmıştır. *Candida* izolatlarının proteinaz aktivitesi %1'lik siçir serum albüminli besiyeriyle, fosfolipaz aktivitesi yumurta sarılı agar yöntemiyle, esteraz aktivitesi tween 80 katkılı agar yöntemiyle, slime faktör varlığı Kongo kırmızılı beyin-kalp infüzyon agar yöntemiyle belirlenmiştir. Antifungal duyarlılık, gradient test yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: *Candida albicans* gruplarda en çok izole edilen tür olarak belirlenirken ikinci sırada *Candida glabrata* kompleksi yer almıştır. Gruplar arasında virülans faktörleri açısından istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Tür düzeyinde incelemede, fosfolipaz, esteraz pozitiflik oranının *C. albicans*'larda ($p=0.001$), proteinaz pozitiflik oranının *albicans*-dışı *Candida* türlerinde daha yüksek olduğu ($p=0.001$) ve *albicans*-dışı *Candida* türlerinin daha fazla biyofilm oluşturduğu belirlenmiştir ($p=0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda enfeksiyon ve kolonizasyon gruplarından izole edilen izolatlar, virülans faktörleri ve antifungal duyarlılık profilleri açısından anlamlı bir fark göstermemiştir.

Anahtar kelimeler: Vulvovajinal kandidoz, *Candida* kolonizasyonu, virülans faktörleri

ABSTRACT

Objective: The study aimed to investigate the presence of secretory acid proteinase, phospholipase, esterase activity, biofilm-forming capacities and antifungal susceptibility profiles in *Candida* species isolated from patients with vulvovaginal candidiasis and vaginal *Candida* colonization.

Methods: In this study, 1000 female patients who applied to obstetrics and gynaecology clinic were screened. The patients were examined by the clinician using the diagnostic criteria indices determined by the World Health Organization in genital tract infections. There were 112 patients with vulvovaginal candidiasis in the infection group, and 133 asymptomatic women in the colonization group. Identification of isolates; microscopic morphologies on cornmeal agar medium were made with matriks assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF). Proteinase activity of *Candida* isolates was determined by 1% bovine serum albumin medium, phospholipase activity was determined by egg yolk agar method, and the esterase

Alındığı tarih / Received:

31.05.2022 / 31.May.2022

Kabul tarihi / Accepted:

10.02.2023 / 10.February.2023

Yayın tarihi / Publication date:

01.09.2023 / 01.September.2023

ORCID Kayıtları

G. Altan 0000-0002-7095-0218

G. Hazırolan 0000-0003-4546-9729

İ. Mumcuoğlu 0000-0002-6392-8880

C. R. Atalay 0000-0002-0148-0945

A. Aksoy 0000-0001-7939-3481

N. Aksu Koca 0000-0002-4647-1014

✉ gamzealtan3506@gmail.com

activity was determined by Tween 80 added agar method, and slime factor presence was determined by Congo red brain-heart infusion agar method. Antifungal susceptibility tests were performed using the gradient test method.

Results: *Candida albicans* was the most isolated species in the study, while *Candida glabrata* complex was the second. There was no statistical difference between the study groups in terms of virulence factors ($p>0.05$). At the species level, phospholipase and esterase positivity rates were found to be higher in *Candida albicans* ($p=0.001$). It was determined that the proteinase positivity rate was higher in *Candida* species other than *Albicans* ($p=0.001$) and they formed more biofilms ($p=0.001$).

Conclusion: In this study, no significant differences were identified between the groups in terms of virulence factors and antifungal sensitivities.

Keywords: Vulvovaginal candidiasis, *Candida* colonization, virulence factors

GİRİŞ

Vulvovajinal kandidoz (VVK), kadınlarda bakteriyel vajinozdan sonra en yaygın görülen vajen enfeksiyonudur⁽¹⁾. *Candida* türleri vajinada hem kolonize hem de patojen olarak bulunabilir. *Candida* kolonizasyonunun aylar ya da yıllar sürebildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir⁽²⁻⁴⁾. VVK'nin klinik bulgularından hiçbir patognomonik değildir; bu nedenle, klinik tanı her zaman mikrobiyolojik yöntemlerle doğrulanmalıdır.

Vulvovajinal kandidozlu kadınlardan izole edilen en yaygın tür *Candida albicans* (%76-89) olarak belirlense de *albicans*-dışı *Candida* türlerinde de hızlı artış rapor edilmiştir. *Candida* tür dağılımlarının, ülkeler ve bölgeler arası çeşitlilik gösterdiği bildirilmiştir⁽²⁾. Son yıllarda tüm kandidozlarda olduğu gibi vajinal kandidozlarda da epidemiyolojik özellikler ya da duyarlılık profilleri değişmektedir. Lokal epidemiyolojik verilerin ve duyarlılık profillerinin bilinmesi antifungal seçiminde yol gösterici olabilecektir. Kandidoz gelişiminde, konağın savunma mekanizmalarındaki zayıflamanın yanı sıra etkene ait virülans faktörleri de önemli rol oynar. Bu faktörler arasında en çok araştırılanlar, proteinaz, fosfolipaz ve esteraz enzim aktiviteleri ile biyofilm oluşumudur^(5,6). Enzimler, maya hücresinin epitel hücrelerine girmesi ve derin dokulara invazyonunda rol oynar. Biyofilm oluşumunun da maya hücresini konağın savunma mekanizmalarından koruyan ve konak hücresine, protez ve kateterlere tutunup daha kolay kolonizasyona ve enfeksiyonlara yol açmasını sağlayan bir virülans faktörü olduğu bilinmektedir⁽⁷⁾.

Bu çalışmada, vajen sürüntü örneklerinden izole edilerek, enfeksiyon etkeni ve kolonizasyon olarak gruplandırılan *Candida* izolatlarında, proteinaz, fosfolipaz ve esteraz aktivitelerinin varlığının, biyofilm oluşturma özelliğinin araştırılması ve

izolatların antifungal duyarlılık profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.09.2016 tarih ve 1005 karar numarası) onaylanmıştır.

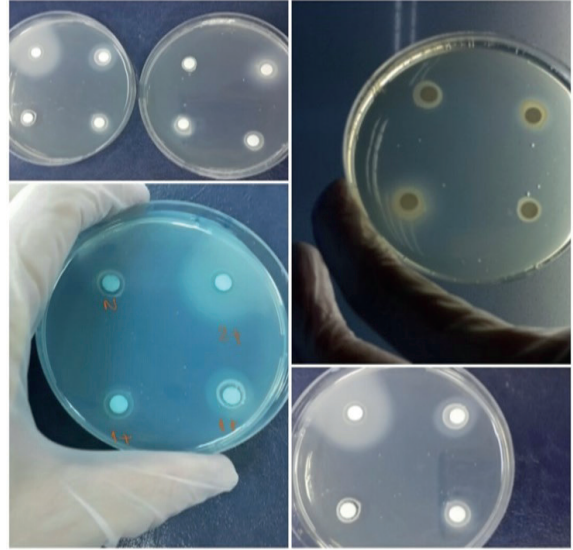
Çalışmaya; Aralık 2014-Haziran 2015 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 18-81 (ortalama 38.76±11) yaş arası 1000 kadın hasta dahil edilmiştir. VVK ön tanısı ile vajinal sürüntü örnekleri laboratuvara gönderilmiştir. Vajinal sürüntü örnekleri steril eküvyonla vajinanın üçte ikisinin orta kısmından bir adet kültür sürüntü örneğine bir adet direkt preparat örneği olarak çevre dokulara değiştirilmeden alınmıştır. Transport besiyeri içindeki sürüntü örneğinden Sabouraud %4 dextrose agar (SDA, Merck, Almanya) ve kanlı agar besiyerine (Oxoid, Birleşik Krallık) ekim yapılarak SDA ve kanlı agar kültür besiyerleri 37°C'de 72 saat inkübe edilmiştir. Direkt preparatların incelenmesinde 400x büyütme ışık mikroskobu kullanılmıştır. Kültürlerin değerlendirilmesinde SDA besiyerinde opak-krem rengi görünümünde ve belirgin maya kokusu olan kolonilerden hazırlanan preparatlar Gram boyama ile incelenmiş maya hücreleri görüldüğünde matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) ile tür ve cins düzeyinde tanımlanmıştır. Bruker Autoflex III MALDI-TOF mass spectrometer (Bruker Daltonics, Almanya) cihazında çalışılmış ve spektrumlar MALDI-TOF MS Biotyper 3.0 software (Bruker Daltonics Bremen, Almanya) ile değerlendirilmiştir. Tür düzeyinde tanımlamaya ek olarak *Candida* kolonileri mısır unlu - tween 80 agara (Himedia, Hindistan) ekilmiş ve mikroskopik görünümleri incelenmiştir.

Çalışmaya katılan hastalardan bir kez vajinal sürüntü örneği alınmıştır.

Klinisyen tarafından vajinal kültüründe *Candida* üremesi olan hastalar Dünya Sağlık Örgütü'nün genital sistem enfeksiyonlarında belirlediği tanı kriter indeksleri kullanılarak incelenmiş ve klinik belirtileri VVK ile uyumlu olan ve VVK'da sıkça görülen belirtilerin en az beş tanesini (süt keşiği benzeri vajinal kokulu akıntı, kokulu vajinal akıntı, dispareni, idrar yaparken yanma hissi) taşıyan hastalar VVK tanısını almıştır^(8,9). Kliniği uyumsuz olanlar ise kolonizasyon kabul edilmiştir. Etken grubunda 112 VVK'lı hasta yer alırken, kolonizasyon grubunda 133 asemptomatik kadın yer almıştır. Etken ve kolonizasyon grubundan izole edilen toplam 245 *Candida* izolatu proteinaz, fosfolipaz, esteraz enzim aktiviteleri, biyofilm oluşumu ve antifungal duyarlılık profilleri açısından incelenmiştir. Kalite kontrol izolatu olarak proteinaz, fosfolipaz ve esteraz aktivite tayinlerinde, *C. albicans* ATCC 10231 izolatu, biyofilm oluşumu ve antifungal duyarlılık için için *C. albicans* ATCC 90028 izolatu kullanılmıştır⁽¹⁰⁻¹³⁾. Çalışma için gerekli etik kurul onayı alınmıştır (E. Kurul-E- 16-1005). Elde edilen veriler SPSS istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Virölans faktörü üretim ve biyofilm oluşturma kapasiteleri arasındaki farklılıklar enfeksiyon ve kolonizasyon grupları arasında Pearson'ın ki-kare testi ile, *C. albicans* ve *albicans*-dışı *Candida* grupları arasında Fisher'in exact testi kullanılarak değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Proteinaz aktivitesi saptanması: Proteinaz aktivitesine bağlı protein hidrolizi, %1 lik sığır serum albumin (BSA) ilave edilen ve pH=5 olan besiyerinde incelenmiştir⁽¹⁰⁾. Kalite kontrol suşu olarak *C. albicans* ATCC 10231 suşu kullanılmıştır⁽¹⁰⁾. Kullanılan tüm toz maddeler Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından alınmıştır. Besiyeri hazırlamak için; dekstroz (%2), KH_2PO_4 (%0.1), MgSO_4 (%0.05) ve agar (%2) karışımı pH=5'e ayarlanmış, otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edilmiştir. Sterilizasyon sonrası 50°C'ye kadar soğutulmuş, bovine serum albümin (%1) ilave edilmiş ve hemen 90 mm'lik petri kutularına dağıtılmıştır. Maya özütü peptonlu dekstroz (YEPD) buyyon hazırlamak için ise; 50 gram maya özütü peptonlu dekstroz 1000 ml distile suda çözölmüştür. Çözelti cam deney tüplerine eşit hacimde dağıtılmış, ağızları

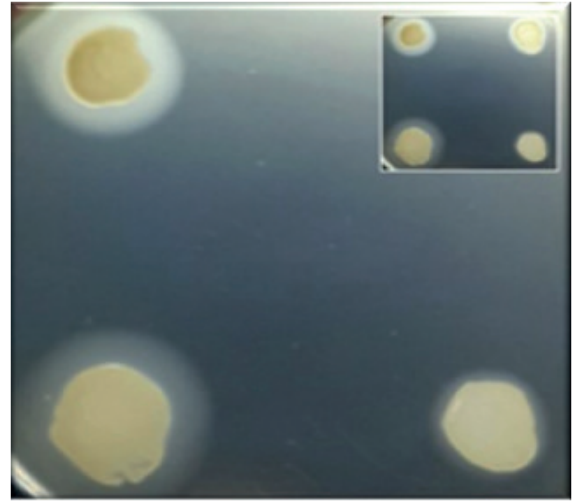
pamuklanmış ve otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edilmiştir. SDA'da 37°C'de 18-24 saat inkübasyon sonrası üreyen maya kolonilerinden alınıp, YEPD buyyona pasaj yapılmış ve 30°C de 4-6 saat inkübe edilmiştir. Inkübasyonun ardından McFarland 0.5 bulanıklık ayarı yapılarak, %1'lik sığır serum albumin içeren, pH 5 olan, katı besiyeri üzerine yerleştirilmiş 6 mm çapındaki kağıt steril disklere damlatılmıştır. Petriler 30°C'de 6 gün boyunca inkübe edilmiş ve liziz zonu oluşumu incelenmiştir. Altıncı gün plaklar metanol (45 ml), asetik asit (10 ml), distile su (45 ml) ve amido black içeren protein boyama çözeltisi ile boyanmış ve amido black katılmamış aynı çözelti karışımı ile yıkanmıştır. Besiyerinde oluşan liziz zonları değerlendirilmiş, zonların genişliği ile proteinaz aktivitesinin derecesini belirlenmiştir. Örnekler negatif (disk çevresinde liziz zonu yok), 1 pozitif (disk çevresinde disk kenarından 1-2 mm açıklıkta liziz zonu var), 2 pozitif (disk çevresinde disk kenarından 3-5 mm açıklıkta liziz zonu var) olarak gruplandırılmıştır⁽¹⁰⁾.



Şekil 1. *Candida* türlerinin özel besiyerinde boya öncesi ve sonrası proteinaz (+) ve proteinaz (-) görüntüleri

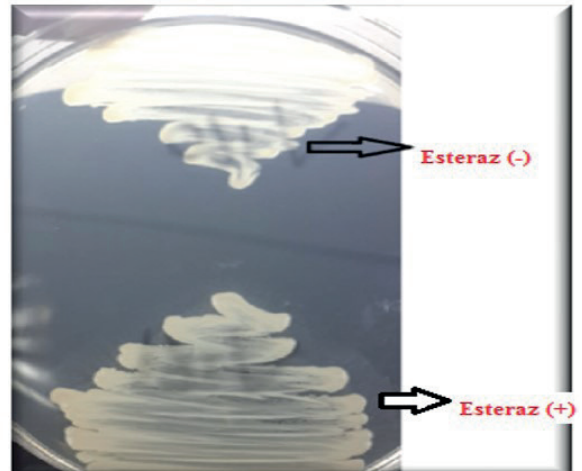
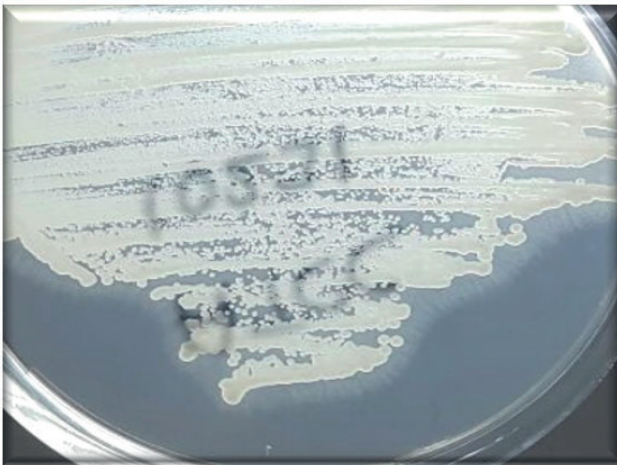
Fosfolipaz aktivitesi saptanması: Fosfolipaz aktivite tayini yumurta sarılı agar (YSA) yöntemi ve kalite kontrol suşu olarak *C. albicans* ATCC 10231 suşu kullanılmıştır⁽¹⁰⁾. Kullanılan tüm toz maddeler Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından alınmıştır. Enzim aktivitesi "Egg Yolk Agar" besiyerinde modifiye Price yöntemi ile saptanmıştır. EYA besiyerini hazırlamak için; 13.0 gr SDA, 11.7 gr NaCl ve 0.111 gr $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 184 ml distile su içinde çözölmüştür.

Çözelti otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edilerek 50°C'lik su banyosuna konulmuştur. Yumurta sarısı hazırlarken; yumurtalar %70 lik alkolde 1 saat bekletilmiş ve ardından sulandırılmış çamaşır suyuna batırılmış bir dk bekletildikten sonra steril gazlı bezle kurulanmıştır. Yumurtalar hemen ardından steril koşullarda kırılmış ve sarısı steril bir şekilde ayrılmıştır. 80 gr yumurta sarısı ağız kapalı bir tüp içine alınarak 37°C'de bir saat inkübe edilmiş ve süre sonunda yumurta sarısı içeren tüp 2500 rpm'de 15 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminden sonra süpernatant steril bir kaba aktarılmıştır. Besiyeri 45-50°C'ye kadar soğutulduktan sonra yumurta sarısı son konsantrasyon 80 gr/lt olacak şekilde besiyerine yavaş yavaş eklenmiştir. Sitrik asit-disodyum fosfat tamponu kullanılarak besiyeri pH=4.3 olacak şekilde ayarlanmıştır. Hazırlanan besiyeri 90 mm'lik petri kutularına dağıtılmıştır. Test edilecek maya izolatu SDA besiyerine ekim yapılmış ve 35-37°C'de, 18-24 saat süreyle inkübe edilmiştir. Üreyen kültürden serum fizyolojik solüsyonu içinde 0.5 McFarland standart solüsyonuna eşdeğer bulanıklıkta süspansiyon hazırlanmıştır. Hazırlanan süspansiyondan EYA besiyerine 0.01 mL ekim yapılarak 37°C'de dört gün süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda, koloni çapı ve toplam çap (koloni çapı ile koloni etrafındaki presipitasyon zone) ölçülmüştür. İzolatın fosfolipaz aktivitesi, koloni çapının toplam çapa oranı (Pz değeri) olarak değerlendirilmiştir. Pz değerine göre örnekler; negatif (>1), 1 pozitif (0.9-1.0), 2 pozitif (0.89-0.80), 3 pozitif (0.79-0.70), 4 pozitif (≤ 0.69) olacak şekilde gruplandırılmıştır⁽¹⁰⁾.



Şekil 2. *Candida* türlerinin özel besiyerinde fosfolipaz (+) ve fosfolipaz (-) görüntüsü

Esteraz aktivitesi saptanması: Esteraz aktivitesinin belirlenmesi için tween 80 katkılı agar yöntemi ve kalite kontrol suşu olarak *C. albicans* ATCC 10231 suşu kullanılmıştır⁽¹¹⁾. Kullanılan tüm toz maddeler Sigma-Aldrich ve Merck firmasından alınmıştır. Bu yöntemde 10 g pepton, 5 g NaCl, 0.1 g CaCl₂, 15 g agar ve 1000 ml distile su ile hazırlanan besiyeri 121°C'de 15 dakika otoklavda steril edilmiştir. Sterilizasyon sonunda pH 6.8'e ayarlanmış ve 50°C'ye kadar soğutulan besiyeri içerisine 5 ml steril tween 80 eklenmiştir. SDA'da üreyen 24 saatlik *Candida* izolatları öze ile alınmış ve hazırlanan besiyerine bir cm çaplı daireler çizilmiştir. Ekim yapılan besiyerleri 30°C'de 13 gün süre ile inkübasyona bırakılmıştır. Tween 80 içeren agar besiyerinde göz ile yapılan değerlendirmede,



Şekil 3. *Candida* türlerinin özel besiyerinde esteraz (+) ve esteraz (-) görüntüsü

ekim yapılan bölgenin etrafında ışığı geçiren halelerin varlığı esteraz pozitif olarak kabul edilmiştir. İnkübasyon süresi içinde ekim sahası etrafında tween 80 hidrolizi ile açığa çıkan yağ asidinin kalsiyum ile birleşerek opak kristaller halinde çökmesi; pozitif esteraz aktivitesi olarak değerlendirilmiştir⁽¹¹⁾.

Biyofilm oluşumu: Slime faktör varlığı Kongo kırmızılı beyin-kalp infüzyon agar (KKBKIA) besiyerinde incelenmiştir⁽¹²⁾. Kalite kontrol suşu olarak *C. albicans* ATCC 90028 suşu kullanılmıştır⁽¹²⁾. Kullanılan tüm toz maddeler Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından alınmıştır. KKBKIA besiyerini hazırlamak için; 37 gr beyin kalp infüzyon broth, 80 gr glukoz, 0.8 gr kongo kırmızısı ve 10 gr agar karıştırılmıştır. Besiyeri hazırlandıktan sonra otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edilmiş ve 90 mm'lik petrilere 15-20 ml olacak şekilde dağıtılmıştır. SDA'da üreyen 24 saatlik *Candida* suşlarından, hazırlanan besiyerlerine öze ile ekim yapılmıştır. Besiyerleri 35°C'de 48 saat süre ile inkübe edilmiş ve KKBKIA'da slime varlığı "kongo red fenomenine" göre değerlendirilmiştir⁽¹²⁾. İnkübasyon süresi sonunda besiyerinde renk oluşturan koloniler, slime varlığı açısından değerlendirilmiştir. Oluşan renge göre ve renk şiddetine göre negatif (beyaz renk), 1 pozitif (Pembe renk), 2 pozitif (Kırmızı renk), 3 pozitif (Koyu kırmızı renk) olarak, slime varlığı saptanmıştır.



Şekil 4. *Candida* türlerinin özel besiyerinde biyofilm oluşumu görüntüleri

Antifungal duyarlılık testleri: Antifungal duyarlılık testinde, gradient test (Bioanalyse, Türkiye) yöntemi kullanılmıştır ve enfeksiyon ve kolonizasyon

grubundan randomize olarak 38 *C. albicans*, 40 *Candida glabrata* kompleks, 14 *Candida kefyr* ve 8 *Candida krusei* izolatına çalışılmıştır. Amfoterisin B (test aralığı: 0.002-32 µg/ml), anidulafungin (test aralığı: 0.002-32 µg/ml), flukonazol (test aralığı: 0.016-256 µg/ml), vorikonazol (test aralığı: 0.002-32 µg/ml), itrakonazol (test aralığı: 0.002-32 µg/ml), ketokonazol (test aralığı: 0.002-32 µg/ml) duyarlılığına, %2 glukoz ve 0.5 µg/ml metilen mavisi içeren Mueller Hinton agar plaklarında bakılmıştır⁽¹³⁾. Tüm plaklar 35°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Anidulafungin için 24 saat sonra diğer antifungallar için 48 saat sonra okunarak Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri belirlenmiştir⁽¹⁴⁾.

Antifungal duyarlılık sonuçları, Clinical and Laboratory Standarts Institute (M27-A3) ve CLSI M27-S4 kriterleri, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Epidemiyolojik cutoff değerleri (ECOFFs) ve E-Test ile bu referans kriterlerinin karşılaştırıldığı literatürler kullanılarak değerlendirilmiştir⁽¹⁴⁻¹⁹⁾. Gradient test ile *C. albicans* ve *C. glabrata* kompleks'de flukonazol duyarlılık profili belirlemek için, inkübasyon sonrasında E test şeridinde %80 üreme inhibisyonu sağlayan en küçük değer MİK (µg/mL) değeri olarak alınmıştır. Flukonazol MİK değerleri CLSI M27-S4 sınır değerlerine göre değerlendirilmiştir^(18,19). *C. albicans*, için MİK değeri ≤ 2 µg/mL duyarlı, 4 µg/mL doza bağlı duyarlı ve ≥ 8 µg/mL olan izolatlar dirençli olarak kabul edilmiştir. *C. glabrata* kompleks suşları için MİK değeri ≤ 32 µg/mL olan suşlar doz bağımlı duyarlı ve ≥ 64 µg/mL olan suşlar dirençli olarak yorumlanmıştır⁽¹⁸⁾. *C. kefyr* suşlarının flukonazol ve anidulafungin duyarlılığı için epidemiyolojik cutoff değerleri kullanılmıştır⁽²⁰⁾. Flukonazol için, ≤1 µg/mL olan suşlar WT olarak >1 µg/mL olan suşlar Non-WT olarak, anidulafungin için ≤0.025 µg/mL olan suşlar WT olarak >0.025 µg/mL olan suşlar Non-WT olarak kabul edilmiştir⁽²⁰⁾. Amfoterisin B'nin gradient test ile duyarlılık profili belirlemek için, epidemiyolojik cutoff değerleri kullanılmıştır⁽²⁰⁾. *Candida* izolatlarında MİK değeri ≤2 µg/mL olan suşlar WT olarak >2 µg/mL olan suşlar Non-WT olarak kabul edilmiştir⁽²⁰⁾. *C. glabrata* kompleks ve *C. krusei* suşlarının itrakonazol duyarlılık profili, *C. glabrata* kompleks, *C. kefyr* suşlarının vorikonazol duyarlılık profili ve *C. kefyr* suşlarının flukonazol ve anidulafungin duyarlılığı için

epidemiolojik cutoff değerleri kullanılmıştır⁽²⁰⁾. *C. glabrata* kompleks suşlarının itrakonazol duyarlılıkları değerlendirilirken MİK değeri $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ olan suşlar WT olarak $>2 \mu\text{g/mL}$ olan suşlar Non-WT olarak, *C. krusei* suşları için $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ olan suşlar WT olarak $>1 \mu\text{g/mL}$ olanlar Non-WT olarak kabul edilmiştir. *C. glabrata* kompleks suşlarının vorikonazol duyarlılıkları için $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ olan suşlar WT olarak $>0.5 \mu\text{g/mL}$ Non-WT olarak, *C. kefyr* suşları için $\leq 0.015 \mu\text{g/mL}$ olan suşlar WT olarak $>0.015 \mu\text{g/mL}$ Non-WT olarak kabul edilmiştir. *C. kefyr* suşlarının flukonazol duyarlılığı için $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ olan suşlar WT olarak $>1 \mu\text{g/mL}$ Non-WT olarak, anidulafungin duyarlılığı için $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ olan suşlar WT olarak $>0.25 \mu\text{g/mL}$ Non-WT olarak kabul edilmiştir.

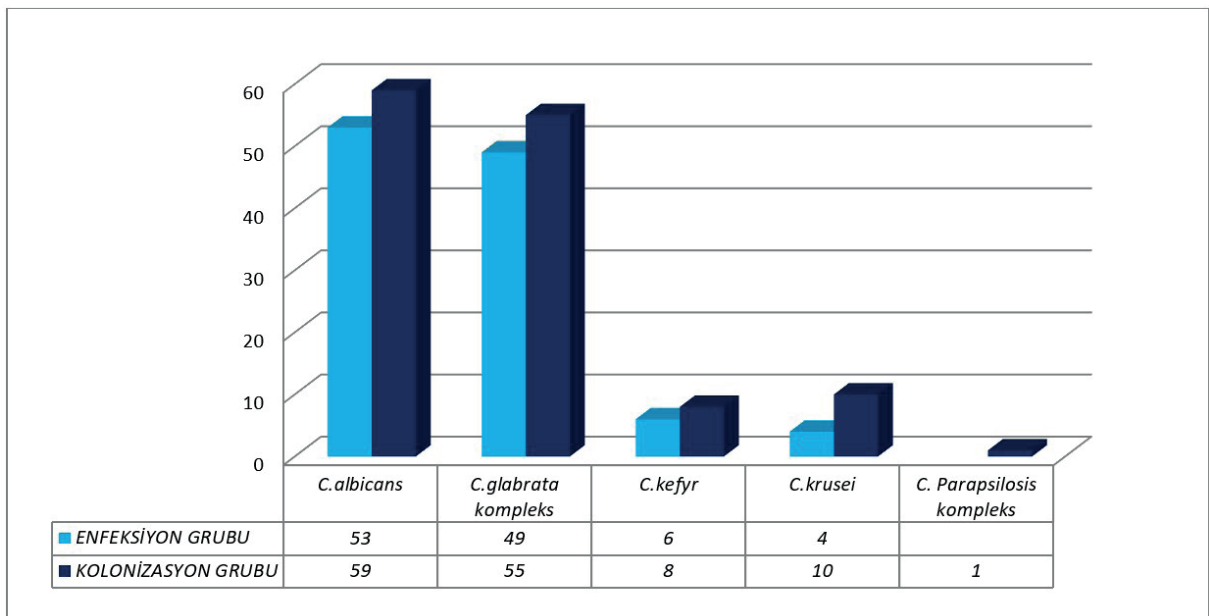
BULGULAR

Çalışmada, Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden Aralık 2014-Haziran 2015 tarihleri arasında gönderilen 1000 vajinal sürüntü örneğinden 245 *Candida* suşu (%24.5) izole edilmiştir. Şekil 5'te enfeksiyon grubunda ve kolonizasyon grubunda *Candida* türlerinin dağılımı yer almaktadır.

Çalışmamızda, enfeksiyon grubunda *C. albicans* izolatlarının proteinaz pozitiflik oranı %20,

kolonizasyon grubunda ise %42 ve fosfolipaz pozitiflik oranı her iki grupta da %100 olarak belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede salgısal asit proteinaz ve fosfolipaz pozitifliği açısından çalışmaya dahil edilen tüm *Candida* izolatları incelenmiş ve enfeksiyon ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (sırasıyla $p=0.535$, $p=0.104$). Esteraz aktivitesi enfeksiyon grubunda %31.25 pozitif bulunurken, kolonizasyon grubunda %21.8 pozitif olarak belirlenmiştir. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.094$). Biyofilm üretimi açısından gruplar incelendiğinde etken grupta %22.3 negatif, %24.1 (1+), %13.4 (2+) ve %40.2 (3+) gözlenmiştir. Kolonizasyon grubunda bu değerler %34.6 negatif, %13.5 (1+), %14.3 (2+) ve %37.6 (3+) olarak belirlenmiştir. Biyofilm oluşumu açısından enfeksiyon ve kolonizasyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.072$).

İki grup toplamında tür düzeyinde inceleme yapıldığında ise en yüksek fosfolipaz aktivitesi *C. albicans* izolatlarında, en yüksek salgısal asit proteinaz pozitifliği *albicans*-dışı *Candida* türlerinde görülmüştür. *C. glabrata* kompleks izolatları, *albicans*-dışı *Candida* izolatları arasında en güçlü proteinaz pozitiflik oranı olan tür olarak belirlenmiştir. Esteraz pozitiflik oranının, *C. albicans*'larda ve biyofilm oluşturma oranının *albicans*-dışı *Candida* türlerinde



Şekil 5. Enfeksiyon grubunda ve kolonizasyon grubunda *Candida* türlerinin Dağılımı

daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Esteraz, fosfolipaz ve proteinaz pozitifliği ve biyofilm oluşumu açısından *C. albicans* ve *albicans*-dışı *Candida* grupları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.001$). *Candida* türlerinin virülans faktörlerinin ve biyofilm oluşumunun dağılımı Tablo 1’de, görülmektedir.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda; çalışmamızda antifungal ilaç direncine rastlanmamıştır. Her iki çalışma grubunun antifungal duyarlılık profili benzer bulunmuştur. Enfeksiyon ve kolonizasyon grubunda yer alan *Candida* izolatlarının E-test yöntemi ile belirlenen antifungal duyarlılık profilleri Tablo 2 ve Tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 1. Enfeksiyon grubunda ve kolonizasyon grubunda virulans faktörlerinin ve biyofim oluşumunun dağılımı

		ENFEKSİYON GRUBU (n=112)				KOLONİZASYON GRUBU (n=133)				
		C.albicans (n=53)	C. glabrata kompleks (n=49)	C.kefyr (n=6)	C.krusei (n=4)	C.albican (n=59)	C. glabrata kompleks (n=55)	C.kefyr (n=8)	C.krusei (n=10)	C.parapsilosis kompleks (n=1)
Proteinaz aktivitesi (p=0.535)	Negatif	42	21	3	0	34	28	5	1	1
	1 Pozitif	5	12	1	0	9	14	1	-	-
	2 Pozitif	6	16	2	4	16	13	2	9	-
Fosfolipaz aktivitesi (p=0.104)	Negatif	-	6	-	-	-	10	1	-	-
	1 Pozitif	4	18	-	-	2	14	-	-	-
	2 Pozitif	8	10	2	-	10	11	2	-	1
	3 Pozitif	17	13	2	1	12	9	5	2	-
Esteraz Üretimi (p=0.094)	4 Pozitif	24	2	2	3	35	11	-	8	-
	Negatif	23	44	6	4	31	54	8	10	1
Biyofilm aktivitesi (p=0.072)	Pozitif	30	5	-	-	28	1	-	-	-
	Negatif	24	1	-	-	36	1	3	6	-
	1 Pozitif	24	1	2	-	14	1	2	1	-
	2 Pozitif	1	9	3	2	3	16	-	-	-
	3 Pozitif	4	38	1	2	6	37	3	3	1

Tablo 2. Enfeksiyon grubundan izole edilen *Candida* spp izolatlarının E-Test şeritleri ile belirlenen antifungal duyarlılık profilleri

Enfeksiyon Grubu																					
Antifungal İlaç	C.albicans (n=20)					C.glabrata kompleks (n=20)					C.krusei (n=4)					C.kefyr (n=6)					
	S	DBD	R	WT	Non-WT	S	DBD	R	WT	Non-WT	S	DBD	R	WT	Non WT	S	DBD	R	WT	Non-WT	
FL	20					20													6		
VO	20								17	3	4								1	5	
KE	20					20					4					6					
İT	11	9							20					4							
AND	20					20					4								6		
AP				20					20					4							

FL: Flukonazol, VO: Vorikonazol, KE: Ketokonazol, İT: İtrakonazol, AND: Anidulofungin, AP: Amfoterisin B

Tablo 3. Kolonizasyon grubundan izole edilen *Candida* spp izolatlarının E-Test şeritleri ile belirlenen antifungal duyarlılık profilleri

Antifungal ilaç	Kolonizasyon Grubu																			
	C.albicans (n=18)					C.glabrata kompleks (n=20)					C.krusei (n=4)					C.kefyr (n=8)				
	S	DBD	R	WT	Non-WT	S	DBD	R	WT	Non-WT	S	DBD	R	WT	Non WT	S	DBD	R	WT	Non-WT
FL	18					20										8				
VO	18								13	7	4									8
KE	15	3				20					4									
İT	8	10							20					4						
AND	18					20					4									8
AP			18						20					4						

FL: Flukonazol, VO: Vorikonazol, KE: Ketokonazol, İT: İtrakonazol, AND: Anidulofungin, AP: Amfoterisin B

TARTIŞMA

Candida enfeksiyonlarının patojenezini açıklayabilmek için yapılan araştırmalar, konak immünitesi ve *Candida* virulans faktörleri etrafında yoğunlaşmaktadır. Bu faktörler arasında en çok araştırılanlar, salgısal asit proteinaz, fosfolipaz, esteraz enzim aktivitesi ve biyofilm oluşumudur^(2,5,6,7,10,21). Özellikle proteinaz ve fosfolipaz enzimlerinin *C. albicans*'ın virülansında önemli rol oynadığı bildirilmiştir⁽²²⁾.

Arslan ve ark.⁽²³⁾ çeşitli klinik örneklerden izole edilen *C. albicans* izolatlarının %64'ünde proteinaz pozitifliği, %75'inde fosfolipaz pozitifliği belirlemiş ve en fazla proteinaz ve fosfolipaz pozitifliğini vajinal akıntı örneklerinde saptamışlardır. Kantarcioğlu ve Yücel'in⁽²⁴⁾ çalışmasında 60 *C. albicans* izolatının %95'inde, Öksüz ve ark.'larının⁽²⁵⁾ çalışmasında ise 81 *C. albicans* izolatının %56.7'sinde proteinaz pozitifliği rapor edilmiştir. Röriğ ve ark.⁽²⁶⁾ çalışmasında, fosfolipaz ve proteinaz pozitifliği en yüksek oranda *C. albicans*'da rapor edilmiştir. Fule ve ark.⁽²⁷⁾ çalışmasında ise *C. albicans* izolatlarında %81.1 oranında fosfolipaz pozitifliği belirlenmiştir. Bu izolatların %56,66'sında yüksek pozitiflik gözlemlendiği, *albicans*-dışı *Candida* izolatlarında ise fosfolipaz pozitifliği belirlenmediği rapor etmişlerdir. Udayalaxmi ve ark.⁽²⁸⁾ ile Samaranayake ve ark.'nın⁽²⁹⁾ çalışmalarında da *C. albicans*'ın *albicans*- dışı *Candida* türlerinden daha fazla oranda fosfolipaz ürettiği gösterilmiştir. Kalaiarasan ve ark.'nın⁽³⁰⁾ çalışmasında VVK hastalarından izole edilen 51 *candida*

suşu virülans faktörleri açısından araştırılmıştır. Proteinaz ve esteraz aktivitesi 19 *Candida* izolatında belirlenmiştir. *C. albicans* izolatlarının tamamında fosfolipaz aktivitesi gözlenmiştir. Sekiz *C. glabrata* kompleks suşundan beşinin güçlü proteinaz aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Esteraz enzim aktivisi, *Candida* izolatlarının invazyonunu ve kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır⁽³¹⁾. Çalışmamızla uyumlu olarak; Aktaş ve ark.'nın⁽³²⁾ çalışmasında, çeşitli klinik örneklerden 125 *Candida* suşu izole edilmiş ve esteraz aktivitesi açısından incelenmiştir. Esteraz aktiviteleri 59 *C. albicans* suşunun sadece birinde negatif bulunurken geri kalan tüm *C. albicans* suşlarında pozitif sonuç gözlenmiştir. Yücesoy ve ark.'nın⁽³³⁾ çalışmasında, çeşitli klinik örneklerden izole edilen, *C. albicans* izolatlarının 63 ünde (%95), *C. tropicalis* izolatlarının 23'ünde (%93), *C. parapsilosis* kompleks izolatlarının'(%57)'sinde ve *C. glabrata* kompleks izolatlarının 1'inde (%10), esteraz aktivitesi belirlenmiştir. Kalaiarasan ve ark.'nın⁽³⁰⁾ çalışmasında esteraz aktivitesi *C. glabrata* kompleks suşlarının %30'unda ve *C. krusei* suşlarının %20'sinde pozitif bulunmuştur. *Candida* türlerinde esteraz enzim aktivitesinin farklı oranlarda bulunabileceği, bu enzimin özellikle *Candida albicans* ile gelişen VVK patogenezinde rol alabileceğini düşünülmüştür.

Candida enfeksiyonlarının epidemiyolojisine paralel olarak *Candida* izolatlarının biyofilm oluşumu da araştırılmaktadır⁽²³⁾. Kalaiarasan ve ark.'nın⁽³⁰⁾

çalışmasında *Candida krusei* suşlarının tamamı biyofilm üretebilmiştir. Cevahir ve ark.'nın⁽³⁴⁾ çalışmasında *C. albicans* izolatlarında biyofilm pozitifliği %36.1, *albicans*-dışı *Candida* izolatlarında %60.4 oranında saptanmıştır. Vinitha ve ark.'nın⁽³⁵⁾ çalışmasında *C. albicans* izolatlarının %51'i biyofilm oluştururken, *albicans*-dışı *Candida* izolatlarının %90.3'sinde biyofilm oluşumu gözlenmiştir. Çalışmamızda bu literatürleri destekleyen sonuçlar raporlanmıştır. Bununla birlikte, çalışmamızın aksine Gültekin ve ark.'nın⁽³⁶⁾ çalışmasında, çoğunluğu vajinal sürüntü örneği olmak üzere çeşitli klinik örneklerden izole edilen 83 *C. glabrata* kompleks izolatının sadece ikisinde (%2.4) biyofilm oluşumu (kandan ve vajinal örnekten izole edilen izolatlar) saptanmıştır.

Genel olarak yapılan çalışmaların sonuçları göstermiştir ki; *C. albicans* ve *albicans*-dışı *Candida* izolatları hidrolitik enzimleri değişen miktarlarda üretebilmektedir ve uygun koşullar altında enfeksiyona neden olabilmektedirler.

Candida enfeksiyonlarının doğru ve etkin tedavisinde antifungal ilaç direnci önemli bir ölçüttür. Pfaller ve ark.'nın⁽³⁷⁾ global antifungal surveyans çalışmalarında, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* izolatlarında yapılan incelemede; tüm coğrafi bölgelerde *C. albicans* izolatlarında hem flukonazol hem de vorikonazol direnci saptanmıştır. Richter ve ark.⁽³⁸⁾ VVK hastalarından, alınan vajinal sürüntü örneklerinden izole edilen *Candida* izolatlarında flukonazol direncini sadece *C. glabrata* kompleks (%15.2) ve *C. krusei* (%41.7) izolatında gözlemişler, *C. albicans* izolatlarında flukonazol direncine rastlanmamışlardır. Shi ve ark.'nın⁽³⁹⁾ çalışmasında vajinal kandidozlu hastalardan izole edilen 1844 *Candida* izolatında antifungal duyarlılık çalışılmıştır. *C. albicans* suşlarının çoğu azollere, polienlere ve ekinokandinlere duyarlı bulunmuştur. *C. glabrata* kompleks izolatlarının azollere karşı gösterdiği MIC değerlerinin *C. albicans*'lardan yüksek olduğu gözlenmiştir. *C. albicans* izolatlarının %7.7'sinde flukonazol, %10.2'sinde itraconazol ve %6.2'sinde vorikonazol direnci rapor edilmiştir. *C. glabrata* kompleks %3.4'ü flukonazol, 29.1'i itraconazol dirençli bulunmuştur⁽³⁹⁾. Çalışmamızda enfeksiyon ve kolonizasyon gruplarında çalışmaya dahil

ettiğimiz antifungal ilaçlara karşı direnç gelişimine rastlanmamıştır.

Sonuç olarak; *C. albicans* ve *albicans*-dışı *Candida* izolatlarının virölans faktörü kabul edilen hidrolitik enzimleri farklı oranlarda ürettiği ve yine farklı oranlarda biyofilm oluşturduğu gözlenmiştir. Virölans faktörleri açısından enfeksiyon ve kolonizasyon grupları arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Bu durum *Candida* enfeksiyonlarında, virölans faktörlerinin yanı sıra, enfeksiyon gelişimine olanak sağlayan risk faktörlerinin varlığı ve konak savunma mekanizmalarının da önemli rol oynadıklarını düşündürmüştür. Her iki grubun antifungal duyarlılık profili benzer bulunmuştur. Antifungal ilaç direncine rastlanmamıştır. Virölans faktörlerinin belirlenmesi *Candida* enfeksiyonlarının patogenezinin açıklanmasına ve antifungal duyarlılık profilinin belirlenmesi de uygun tedavilerin seçilmesine yardımcı olacaktır.

Teşekkür

Çalışmanın ilk aşamasında bize yardımcı olan Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Asistan doktorlarından Dr. Bünyamin Uğur Ilgın ve Dr. Gizem Özcanlı'ya yardımlarından dolayı teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.09.2016 tarih ve 1005 karar numarası) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Ankara Numune Training and Research Hospital, Clinical Research Ethics Committee (09.07.2016; 1005).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- McClelland RS, Richardson BA, Hassan WM, et al. A prospective study of vaginal bacterial flora and other risk factors for vulvovaginal candidiasis. J Infect Dis. 2009;199(12):1883-90. <https://doi.org/10.1086/599213>
- Achkar JM, Fries BC. *Candida* Infections of the genitourinary tract. Clin Microbiol Rev. 2010;23(2):253-73. <https://doi.org/10.1128/CMR.00076-09>
- Hong E, Dixit S, Fidel PL, Bradford J, Fisher G. Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. J Low Genit Tract Dis. 2014;18(1):31-8. <https://doi.org/10.1097/igt.0b013e318287aced>
- Suárez P, Belloz A, Puellos M, Youngz G, Duranz M, Arechavala A. Vaginal colonization and vulvovaginitis by *Candida* species in pregnant women from Northern of Colombia. Archivos de Medicina (Col). 2018;18(1):50-63. <https://doi.org/10.30554/archmed.18.1.2010.2018>
- Al-Ahmadey ZZ, Mohamed SA. Vulvovaginal candidiasis; Agent and its virulence factors. Microbiol Res Int. 2014;2(3):28-37.
- Deorukhkar SC, Saini S. Non-albicans *Candida* species: Its isolation pattern, species distribution, virulence factors and antifungal susceptibility profile. Int J Med Sci Public Health. 2013;2(3):533-8. <https://doi.org/10.5455/ijmsph.2013.080320131>
- Pekintürk N, Değerli K, Özkütük N, Ecemiş T, Kurutepe S, Özbakkaloğlu B. *Candida albicans* suşlarının fosfolipaz, esteraz ve slime aktivitelerinin enfeksiyon-kolonizasyon ayırımındaki rolleri. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2012;32(1):171-6. <https://doi.org/10.5336/medsci.2011-23496>
- World Health Organization (WHO). Flow charts on the management of sexually transmitted diseases. WHO Regional, Office for South East Asia: New Delhi; 2000. [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/205098>] (Erişim Tarihi: 12.10.2016).
- World Health Organization (WHO). Sexually transmitted and other reproductive tract infections; a guide to essential practice. WHO, Reproductive Health and Research. Geneva: Switzerland; 2005. [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43116>] (Erişim Tarihi: 12.10.2016).
- Kalaiselvi G. Role of phospholipase and proteinase as virulence factors of *Candida albicans* isolated from clinical samples of inpatients in a tertiary care hospital. IJSRR. 2014;3(2):167-76.
- Yücesoy M, Karaman M. Oral kandidozlu ve sağlıklı bireylerden soyutlanan *Candida albicans* suşlarında fosfolipaz ve esteraz aktivitesinin değerlendirilmesi. Infeksi Derg. 2003;17(4):483-6.
- Saxena N, Maheshwari D, Dadhich D, Singh S. Evaluation of congo red agar for detection of biofilm production by various clinical *Candida* isolates. J Eval Med Dent Sci. 2014;3 (59):13234-8. <https://doi.org/10.14260/jemds/2014/3761>
- Pfaller MA, Boyken L, Messer SA, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Evaluation of the E-test method using Mueller-Hinton Agar with glucose and methylene blue for determining amphotericin B MICs for 4,936 clinical isolates of *Candida* species. J Clin Microbiol. 2004;42(11):4977-9. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.11.4977-4979.2004>
- Dannaoui E, Espinel-Ingroff A. Antifungal susceptibility testing by concentration gradient strip Etest method for fungal isolates: A review. J Fungi 2019;5:108-36. <https://doi.org/10.3390/jof5040108>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved Standard-3rd ed document M27-A3. CLSI, Wayne; 2008.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Clinical Breakpoints-fungi (v7.0). [www.eucast.org/clinical_breakpoints/] (Erişim Tarihi 01.11.2016).
- Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG. Antifungal susceptibility testing: Technical advances and potential clinical applications. Clin Infect Dis. 1997;24(5):776-84. <https://doi.org/10.1093/clinids/24.5.776>
- Coşkun MV, Ağan i, Uyanık MH, Hancı H, Özden K. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin flukonazol E test duyarlılıklarının CLSI referans mikrodilüsyon yöntemi ile karşılaştırılması. Marmara Pharm J. 2017;21(2):400-6. <https://doi.org/10.12991/marupj.301167>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 4th Informational Supplement. M27-S4, CLSI, Wayne; 2017.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of clinical and laboratory standards institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. J Clin Microbiol. 2012;50(9):2846-56. <https://doi.org/10.1128/JCM.00937-12>
- Gülenç S, Karadenizli A, Kolaylı F, Bingöl R. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen maya türlerinde slime faktörü ve proteinaz aktivitelerinin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2002;32(3-4):235-8.

22. Yenişehirli G, Bulut Y, Tunçoğlu E. Klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* suşlarının fosfolipaz, proteinaz ve hemolitik aktiviteleri. Mikrobiyol Bul. 2010;44(1):71-7.
23. Arslan U, Fındık D. Klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* türü maya mantarlarında virölans faktörlerinin (proteinaz, slime ve fosfolipaz) in-vitro araştırılması. Infeksi Derg. 2003;17(4):471-81.
24. Kantarcioğlu AS, Yücel A. Phospholipase and protease activities in clinical *Candida* isolate with reference to the sources of strains. Mycoses. 2002;45(5-6):160-5. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.2002.00727.x>
25. Öksüz S, Sahin İ, Yıldırım M, et al. Phospholipase and proteinase activities in different *Candida* species isolated from anatomically distinct sites of healthy adults. Jpn J Infect Dis. 2007;60(5):280-3.
26. Röriğ KCO, Colacite J, Abegg MA. Production of virulence factors in vitro by pathogenic species of the genus *Candida*. Rev Soc Bras Med Trop. 2009;42(2):225-7. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822009000200029>
27. Fule SR, Das D, Fule RP. Detection of phospholipase activity of *Candida albicans* and non-albicans isolated from women of reproductive age with vulvovaginal candidiasis in a rural area. Indian J Med Microbiol. 2015;33(1):92-5. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.148392>
28. Udayalaxmi, Jacob S, D'Souza D. Comparison between virulence factors of *Candida albicans* and non-albicans species of *Candida* isolated from genitourinary tract. J Clin Diagn Res. 2014;8(11):15-7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10121.5137>
29. Samaranayake YH, Dassanayake RS, Jayatilake JAM, et al. Phospholipase B enzyme expression is not associated with other virulence attributes in *Candida albicans* isolates from patients with human immunodeficiency virus infection. J Med Microbiol. 2005;54(6):583-93. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.45762-0>
30. Kalaarasan K, Singh R, Chaturvedula L. Changing virulence factors among vaginal non-albicans *Candida* species. Indian J Med Microbiol. 2018;36(3):364-8. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_18_94
31. Tsuboi R, Komatsuzaki H, Ogawa H. Induction of an extracellular esterase from *Candida albicans* and some of its properties. Infect Immun. 1996;64(8):2936-40. <https://doi.org/10.1128/iai.64.8.2936-2940.1996>
32. Aktaş E, Yiğit N, Ayyıldız A. Esterase activity in various *Candida* species. J Int Med Res. 2002;30(3):322-4. <https://doi.org/10.1177/147323000203000315>
33. Yücesoy M, Marol S. *Candida* türlerinin esterase aktivitesinin belirlenmesi. Mikrobiyol Bul. 2003;37(1):59-63.
34. Cevahir N, Demir M, Mete E, Kaleli İ. *Candida* suşlarında farklı yöntemlerle slime üretiminin araştırılması. Infeksi Derg 2003;17(1):67-70.
35. Vinitha M, Ballal M. Distribution of *Candida* species in different clinical samples and their virulence: biofilm formation, proteinase and phospholipase production: Study on hospitalized patients in Southern India. J Glob Infect Dis. 2011;3(1):4-8. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.77288>
36. Gültekin B, Tiryaki Y, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen *Candida glabrata* suşlarında salgısal asit proteinaz, fosfolipaz, esterase aktivitelerinin ve biyofilm oluşumunun araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2013;43(1):17-21. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2013.017>
37. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: A 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. J Clin Microbiol. 2010;48(4):1366-77. <https://doi.org/10.1128/JCM.02117-09>
38. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibility of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. J Clin Microbiol. 2005;43(5):2155-62. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.5.2155-2162.2005>
39. Shi Y, Zhu Y, Fan S, Liu X, Liang Y, Shan Y. Molecular identification and antifungal susceptibility profile of yeast from vulvovaginal candidiasis. BMC Infect Dis. 2020;20(1):287. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-04985-w>

Yoğun Bakım Üniteleri ve Yataklı Servislerde Yatan Hastaların Kültürlerinden Dört Yıllık Süreçte İzole Edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* Suşlarının Antibiyotik Dirençlerinin Araştırılması

Investigation of Antibiotic Resistance of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Strains Isolated From Cultures of Patients Hospitalized in Intensive Care Units and Inpatient Services Over A Four-Year Period

Zerife Orhan*, Arzu Kayış*, Burak Küçük**, Murat Aral**

* Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kahramanmaraş, Türkiye

** Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Kahramanmaraş, Türkiye

Atıf/Cite as: Orhan Z, Kayış A, Küçük B, Aral M. Yoğun bakım üniteleri ve yataklı servislerde yatan hastaların kültürlerinden dört yıllık süreçte izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik dirençlerinin araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2023;53(3):174-181.

Öz

Amaç: Bu çalışmada, yoğun bakım üniteleri ve yataklı servislerde yatan hastaların kültürlerinden dört yıllık süreçte izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik direnç profilinin ve rektal tarama örneklerinden elde edilen vankomisin dirençli enterokok oranının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada bir üniversite sağlık uygulama ve araştırma hastanesi tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerinden izole edilen toplam 3361 enterokok suşu değerlendirilmiştir. Bakteri identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri geleneksel yöntemler ve otomatize sistemlerle yapılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada izole edilen 3361 enterokok suşunun 2407 (%71.61)'si *Enterococcus faecium*, 885 (%26.33)'i *Enterococcus faecalis*, olarak tanımlanmıştır. *Enterococcus faecium* suşlarındaki antibiyotik direnç oranlarının *Enterococcus faecalis* suşlarındaki direnç oranlarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. *Enterococcus faecium* suşları ampicilin (%95.48), yüksek düzey gentamisin (%77.01), yüksek düzey streptomisine (%65.88) yüksek direnç oranı gösterirken, *Enterococcus faecalis*'in en yüksek direnç oranı yüksek düzey streptomisinde (%36.21) saptanmıştır. Her iki enterokok türünde en duyarlı antibiyotik linezolid olmuştur.

Sonuç: Özellikle *Enterococcus faecium*'un giderek artan direnç oranları çoğu antibiyotiğin kullanımını sınırlandırmaktadır. Hastalardan izole edilen enterokok türlerinin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık modellerinin izlenmesi ampirik tedavinin belirlenmesinde ve ortaya çıkabilecek yeni enterokok enfeksiyonlarının önlenmesinde oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, antibiyotik direnci

ABSTRACT

Objective: In this study, the aim is to investigate the antibiotic resistance profiles of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from the cultures of patients hospitalized in intensive care units and inpatient services over a four-year period, and the vancomycin resistant enterococci rate obtained from rectal screening samples.

Methods: In this study, a total of 3361 enterococcus strains isolated from various clinical samples between January 2018 and December 2021 were evaluated in a university hospital's medical microbiology laboratory. Bacterial identification and antibiotic susceptibility tests were performed using conventional methods and automated systems.

Results: Of the isolated 3361 enterococcus strains, 2407 (71.61%) were identified as *Enterococcus faecium* and 885 (26.33%) were identified as *Enterococcus faecalis*. It was found that the antibiotic resistance rates in *Enterococcus faecium* strains were higher than those in *Enterococcus faecalis* strains. *Enterococcus faecium* strains had high resistance rates to ampicillin (95.48%), high-level gentamicin (77.01%), high-level streptomycin (65.88%), while *Enterococcus faecalis* had the highest resistance rate to high-level streptomycin (36.21%). Linezolid was found to be the most sensitive antibiotic for both enterococcus types.

Alındığı tarih / Received:
06.12.2022 / 06.December.2022

Kabul tarihi / Accepted:
28.05.2023 / 28.May.2023

Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2023 / 01.September.2023

ORCID Kayıtları

Z. Orhan 0000-0003-2154-3074
A. Kayış 0000-0002-0061-1907
B. Küçük 0000-0001-5596-3347
M. Aral 0000-0002-3576-4380

✉ arzu_kayis@hotmail.com

Conclusion: In particular, the increasing resistance rates in *Enterococcus faecium* have been limiting the use of many antibiotics. Identification of enterococcus strains isolated from patients and monitoring of antibiotic susceptibility patterns is crucial for determining empirical treatment and preventing potential new enterococcal infections.

Keywords: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, antibiotic resistance

GİRİŞ

Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) ve yatan hasta kliniklerinde hastane enfeksiyonlarının kaynağı, enfeksiyonun giriş yerinde kolonizasyonu ve kontaminasyonudur. Hastaların flora bölgelerinin yoğun kolonizasyonu ile bu mikroorganizmaların o kişide endojen kaynaklı enfeksiyona neden olabileceği ileri sürülmektedir⁽¹⁾. Enterokoklar, Gram-pozitif koklar olup insan gastrointestinal sisteminin flora elemanlarıdır. Fakat yaygın olarak bakteriyemi, sepsis, endokardit, idrar yolu enfeksiyonu ve yara enfeksiyonlarına neden olabilmektedirler⁽²⁾. Enterokok türleri arasında, en yaygın iki tür *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*, insanlarda hastane kaynaklı enterokok enfeksiyonlarının büyük çoğunluğuna neden olmaktadır⁽³⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter spp*'nin (ESKAPE) içinde bulunduğu patojenleri, yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulan bakteri listesinde listelemiştir. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* yüksek öncelikli grup listesinde yer almaktadır⁽⁴⁾. Amerika Birleşik Devletleri'nde enterokok türleri hastane kaynaklı enfeksiyonların yaklaşık %12'sini oluşturmaktadır. Özellikle *E. faecalis* klinik enfeksiyonla ilişkili en yaygın tür olarak tespit edilmiştir⁽⁵⁾. *E. faecium* ise, çeşitli antibiyotik sınıflarına karşı hızla direnç kazanması ile dikkati çekmiş ve ilk olarak 1970 ve 1980'lerde, ampisiline karşı yüksek düzeyde direnç kazanmıştır⁽³⁾. Son zamanlarda enterokoklarda özellikle de yüksek düzey aminoglikozid, beta-laktam ve glikopeptid gibi antibiyotiklere karşı gelişen direnç, klinisyenlerin enterokok enfeksiyonlarının tedavi stratejilerini belirlemelerinde zorluklar yaşamalarına sebep olmaktadır⁽⁶⁾.

Bu çalışmada YBÜ ve yataklı servislerde yatan hastaların kültürlerinden dört yıllık süreçte izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının antibiyotik direnç profilinin ve rektal tarama örneklerinden elde

edilen vankomisine dirençli enterokok (VRE) oranının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREK VE YÖNTEM

Bu araştırma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (15.11.2022 tarih ve 02 sayı) onaylanmıştır.

Bir üniversite sağlık uygulama ve araştırma hastanesinin Ocak 2018 ile Aralık 2021 tarihleri arasında tüm YBÜ'leri ve tüm yataklı servislerinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 3361 enterokok suşu ile rutin olarak tarama yapılan rektal sürüntü örneklerinden elde edilen enterokok suşları çalışmaya dahil edilmiştir.

İzolatların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri otomatize sistemle yapılmıştır. İzolatların duyarlılıkları üretici firmanın önerileri doğrultusunda Phoenix TM 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) ile çalışılmış ve saptanan değerler European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Rektal sürüntü örnekleri çalışılırken önce disk difüzyon yöntemi ile vankomisin direnci araştırılmıştır. Disk difüzyon yönteminde vankomisine dirençli bulunan suşlar BD Phoenix otomatize sistem ile çalışılıp vankomisin direnci doğrulanmıştır. Çalışmada kullanılan antibiyotiklere orta düzeyde duyarlı suşlar dirençli kabul edilmiştir. Çalışma verilerinde tekrarlayan suşlar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Aynı hastadan aynı suşun tekrar üremesi durumunda kümülatif antibiyogram verileri kuralları doğrultusunda sadece ilk suş çalışmaya alınmıştır.

Veriler, IBM SPSS versiyon 22 (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, ABD) ve R 3.3.2 yazılımlarında analiz edilmiştir. Veri parametreleri yüzde (%) ve sayı (n) olarak sunulmuştur. Nitel değişkenlerle grupların frekans

dağılımları arasındaki farklılık Chi Square (ki-kare) testi ve Fisher Exact testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya dâhil edilen 3361 enterokok suşunun 2407 (%71.61)'si *E. faecium*, 885 (%26.33)'i *E. faecalis*, 25 (%0.74)'i *Enterococcus hirae*, 21 (%0.62)'i *Enterococcus casseliflavus/gallinarum*, 15 (%0.44)'i *Enterococcus raffinosus*, 4 (%0.01)'ü *Enterococcus avium* ve 4 (%0.01)'ü *Enterococcus durans* olarak tanımlanmıştır. *E. faecium*'un araştırmaya dâhil edilen diğer bakteriler içerisindeki oranı %9.94, *E. faecalis*'in ise %3.65 olarak tespit edilmiştir. *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarının izole edildiği hastaların 1670 (%50.72)'i kadın, 1622 (%49.28)'si erkektir. Suşların 2684 (%81.53)'ü YBÜ'lerdeki, 608 (%18.47)'i ise yataklı servislerdeki hastaların kültür örneklerinden

izole edilmiştir. YBÜ'lerde izole edilen *E. faecium* ve *E. faecalis* suşları en sık dahiliye YBÜ'lerden (%24) alınmış örneklerden izole edilmiş, yataklı dahiliye servislerinden ise %20.40 olarak izole edilmiştir.

YBÜ'lerde enterokokların %55.51'i rektal sürüntü, %28.50'si kan, %12.18'i ise idrar kültür örneklerinden, yataklı servislerde ise %43.42'si idrar, %25.17'si kan ve %13.32'si ise yara kültür örneklerinden izole edilmiştir (Tablo 1).

Enterococcus faecium 2018, 2019, 2020 yıllarında sırasıyla %70.35, %70.84, %71.85 oranlarında seyrederken 2021'de %78.73'e yükselmiştir. İlk iki yıl %29.64 ve %29.15 oranlarında seyreden *E. faecalis* 2020 yılında %28.15 oranına, 2021 yılında %21.26'ya gerilemiştir. Tüm yıllarda *E. faecium* oranlarının *E. faecalis* oranlarından daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesi ve yataklı servislerden gönderilen kültür örneklerinden elde edilen enterokokların yıllara ve kültür örneklerine göre dağılımları

Kültür Örnekleri	Klinikler	2018 n (%)	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)	Toplam n (%)
BOS	YBÜ	8 (1.07)	10 (1.43)	3 (0.70)	6 (0.74)	27 (1.00)
	Yataklı Servisler	-	3 (1.93)	5 (4.07)	-	8 (1.31)
İdrar	YBÜ	114 (15.16)	94 (13.44)	47 (10.90)	72 (8.98)	327 (12.18)
	Yataklı Servisler	79 (40.30)	60 (38.70)	58 (47.16)	67 (50.00)	264 (43.42)
Kan	YBÜ	180 (23.93)	226 (32.33)	157 (36.42)	202 (25.19)	765 (28.50)
	Yataklı Servisler	37 (18.87)	42 (27.10)	35 (28.46)	39 (29.10)	153 (25.17)
RektalSürüntü	YBÜ	414 (55.05)	347 (49.64)	218 (50.59)	511 (63.71)	1490 (55.51)
	Yataklı Servisler	22 (11.22)	8 (5.17)	8 (6.50)	9 (6.71)	47 (7.73)
Trakeal Aspirat	YBÜ	6 (0.80)	2 (0.29)	-	-	8 (0.30)
	Yataklı Servisler	-	-	-	-	-
Vücut Sıvısı/Biyopsi	YBÜ	4 (0.53)	5 (0.71)	2 (0.47)	3 (0.38)	14 (0.52)
	Yataklı Servisler	9 (4.60)	8 (5.17)	4 (3.25)	4 (3.00)	25 (4.11)
Yara	YBÜ	20 (2.66)	6 (0.86)	-	-	26 (0.99)
	Yataklı Servisler	37 (18.89)	27 (17.42)	10 (8.13)	7 (5.22)	81 (13.32)
*Diğer	YBÜ	6 (0.80)	9 (1.30)	4 (0.92)	8 (1.00)	27 (1.00)
	Yataklı Servisler	12 (6.12)	7 (4.51)	3 (2.43)	8 (5.97)	30 (4.93)
Toplam	YBÜ	752 (100)	699 (100)	431 (100)	802 (100)	2684 (100)
	Yataklı Servisler	196 (100)	155 (100)	123 (100)	134 (100)	608 (100)

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi; *Diğer: Sonda ucu, balgam, periton sıvısı, apse kültürü, dren sıvısı, serviks kültürü vs.

Tablo 2. Yoğun bakım ünitesi ve yataklı servislerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'un yıllara göre dağılımları

Yıllar	Enterokok türü	YBÜ n (%)	Yataklı Servisler n (%)	Toplam n (%)	p
2018	<i>E. faecium</i>	555 (58.54)	112 (11.82)	667 (70.35)	<0.001
	<i>E. faecalis</i>	197 (20.78)	84 (8.86)	281 (29.64)	
2019	<i>E. faecium</i>	517 (60.53)	88 (10.30)	605 (70.84)	<0.001
	<i>E. faecalis</i>	182 (21.31)	67 (7.84)	249 (29.15)	
2020	<i>E. faecium</i>	315 (56.86)	83 (14.99)	398 (71.85)	<0.001
	<i>E. faecalis</i>	116 (20.93)	40 (7.22)	156 (28.15)	
2021	<i>E. faecium</i>	650 (69.44)	87 (9.29)	737 (78.73)	<0.001
	<i>E. faecalis</i>	152 (16.23)	47 (5.02)	199 (21.26)	
Toplam	<i>E. faecium</i>	2037 (61.87)	370 (11.23)	2407 (73.11)	<0.001
	<i>E. faecalis</i>	647 (19.65)	238 (7.22)	885 (26.88)	

Enterococcus faecium'a en dirençli antibiyotik ampisilin olarak belirlenirken, dört yıllık süreçte en fazla direnç artışı Yüksek Düzey Gentamisin (YDG), Yüksek Düzey Streptomisin (YDS) ve teikoplaninde meydana geldiği görülmüştür. *E. faecalis*'e karşı test edilen tüm antibiyotiklerin direnç oranlarında azalma olduğu görülmüştür. En düşük direnç oranının linezolidde (2018 yılı için %1.43, 2021 yılı için %0.53) olduğu saptanmıştır. Rektal tarama örneklerinden elde edilen VRE oranı *E. faecium* için %4.28 iken, *E. faecalis*'te %0.24 olduğu belirlenmiştir (Tablo 3). *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının genel direnç oranlarının karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Enterokoklar çoğunlukla üriner sistem enfeksiyonuna neden olurlar ve en fazla idrar örneklerinden izole edilirler⁽⁷⁾. Çalışmamızda YBÜ'lerde enterokokların %55.51'i rektal sürüntü, %28.50'si kan, %12.1'i ise idrar kültür örneklerinden, yataklı servislerde ise %43.4'si idrar, %25.18'i kan ve %13.32'i ise yara kültür örneklerinden izole edilmiştir. YBÜ'lerde rektal sürüntü örneklerinin oranının yüksek olması sürveyans nedeniyledir.

Son zamanlarda hem hastane enfeksiyonlarına hem de farklı antibiyotiklere direnç geliştirme yeteneği ile *Enterococcus* spp., özellikle *E. faecalis* ve *E. faecium* önemli bir sorun haline gelmiştir. Buna

paralel olarak, akılcı olmayan antibiyotik kullanımı hastanelerde çoklu ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Ayrıca klinik örneklerden *E. faecalis* ve *E. faecium*'un izolasyon oranları değişen derecelerde yükselmiştir⁽⁸⁾. Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden elde edilen baskın enterokok türü *E. faecium*'dur. Benzer bir durum bazı ülkelerde ve ülkemizde yapılan çalışmalarda da rapor edilmiştir^(6,9,10). Buna karşın ülkemizde ve bazı ülkelerde *E. faecalis*'in yüksek oranda görüldüğünü rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır⁽¹¹⁻¹⁶⁾. Bu durumun sebebi ise konak dinamikmi, çevresel koşullar veya hastanelerdeki klinik koşullar, genetik çeşitlilik ve ayrıca spesifik virülans faktörlerinin varlığına bağlanmıştır⁽¹⁰⁾.

Enterokok türlerinde gittikçe artan penisilin ve ampisilin direnci, tedavide bu antibiyotiklerin kullanımını sınırlandırmaktadır⁽¹⁷⁾. *E. faecium*'da ampisilin direnci, penisilin bağlayıcı proteinlerdeki değişikliklerin bir sonucudur. Bu, *E. faecalis*'in çoğu suşu için de geçerlidir, ancak β -laktamaz üretimi nadiren görülmektedir⁽¹⁸⁾. Etiz ve ark.⁽⁷⁾, Savcı ve ark.⁽¹⁷⁾ ile Dinç ve ark.⁽¹⁹⁾ ampisilin direncini *E. faecalis* suşlarında sırasıyla %74.0, %13.9 ve %3, *E. faecium* suşlarında ise sırasıyla %96.3, %88.5 ve %89 olarak tespit etmişlerdir. Simonsen ve ark.⁽¹³⁾ *E. faecalis* suşlarında ampisilin direnci saptamamışlardır. Fakat *E. faecium*'da %48.8 olarak rapor etmişlerdir. Rodríguez ve ark.⁽²⁰⁾ ise ampisilin direncini *E. faecalis* suşlarında %1, *E. faecium* suşlarında ise

Tablo 3. 2018-2021 yılları arası *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* türlerine ait dört yıllık antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	Enterokok türü	2018 n (%)	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)	Toplam n (%)
Ampisilin	<i>E. faecium</i>	616/650	473/491	379/393	605/637	2073/2171
		(94.76)	(96.33)	(96.43)	(94.97)	(95.48)
	<i>E. faecalis</i>	36/278	24/243	9/158	6/187	75/866
		(12.94)	(9.97)	(5.69)	(3.20)	(8.66)
YDG	<i>E. faecium</i>	464/648	363/494	322/396	530/642	1679/2180
		(71.60)	(73.48)	(81.31)	(82.55)	(77.01)
	<i>E. faecalis</i>	77/273	97/242	47/159	33/184	254/858
		(28.20)	(40.08)	(29.55)	(17.93)	(29.60)
YDS	<i>E. faecium</i>	364/649	313/494	308/396	452/642	1437/2181
		(56.08)	(63.36)	(77.77)	(70.40)	(65.88)
	<i>E. faecalis</i>	94/270	98/242	65/159	53/185	310/856
		(34.81)	(40.49)	(40.88)	(28.64)	(36.21)
Linezolid	<i>E. faecium</i>	24/654	16/498	12/398	14/644	66/2194
		(3.66)	(3.21)	(3.01)	(2.17)	(3.00)
	<i>E. faecalis</i>	4/278	1/242	2/159	1/187	8/866
		(1.43)	(0.41)	(1.25)	(0.53)	(0.92)
Teikoplanin	<i>E. faecium</i>	418/653	268/490	252/398	473/645	1411/2186
		(64.01)	(54.69)	(63.31)	(73.33)	(64.54)
	<i>E. faecalis</i>	32/278	23/243	12/158	12/187	79/866
		(11.51)	(9.46)	(7.59)	(6.41)	(9.12)
*Vankomisin	<i>E. faecium</i>	54/301	41/282	32/121	40/195	167/899
		(17.94)	(14.53)	(26.44)	(20.51)	(18.57)
	<i>E. faecalis</i>	4/230	4/224	3/118	2/202	13/774
		(1.73)	(1.78)	(2.54)	(0.99)	(1.67)
Vankomisin (sürveyans)	<i>E. faecium</i>	488/9214	372/8910	257/7201	312/7994	1429/33319
		(5.29)	(4.17)	(3.56)	(3.90)	(4.28)
	<i>E. faecalis</i>	21/9214	20/8910	20/7201	21/7994	82/33319
		(0.22)	(0.22)	(0.27)	(0.26)	(0.24)

*Diğer kültür örneklerinden elde edilen vankomisin direnç oranları

Tablo 4. *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* genel direnç oranlarının karşılaştırılması

Antibiyotikler	<i>Enterococcus faecium</i> n/N (%)	<i>Enterococcus faecalis</i> n/N (%)	p
Ampisilin	2073/2171 (95.48)	75/866 (8.66)	<0.001
YDG	1679/2180 (77.01)	254/858 (29.60)	<0.001
YDS	1437/2181 (65.88)	310/856 (36.21)	<0.001
Linezolid	66/2194 (3.00)	8/866 (0.92)	0.250
Teikoplanin	1411/2186 (64.54)	79/866 (9.12)	<0.001
Vankomisin	167/899 (18.57)	13/774 (1.67)	0.005
Vankomisin (sürveyans)	1429/33319 (4.28)	82/33319 (0.24)	1.000

%80 olarak bildirmişlerdir. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda ampisiline *E. faecalis* suşlarındaki direnç oranı (%8.66), *E. faecium*'daki direnç oranından (%95.48) çok daha düşük oranda tespit edilmiştir.

Yüksek düzey aminoglikozid direnci, çoğu sağlık kurumunda çok ciddi bir sorun haline gelmiştir. Pek çok Avrupa ülkesinde gentamisin ve streptomisine karşı yüksek direnç oranları rapor edilmiştir⁽²¹⁾. Dinç ve ark.⁽¹⁹⁾ YDG ve YDS direnç oranlarını *E. faecium* suşlarında %52 ve %61.5, *E. faecalis* suşlarında %14 ve %11 olarak saptamışlardır. Iraz ve ark.⁽²²⁾ YDG ve YDS direnç oranlarını *E. faecium* için %69 ve %79, *E. faecalis* için %42 ve %44 olarak tespit etmişlerdir. Şamlıoğlu ve ark.⁽²³⁾ YDG direnci, yoğun bakımlardan izole edilen %93 *E. faecium*, ve %18 *E. faecalis* olarak bildirmişlerdir. Savcı ve ark.⁽¹⁷⁾ YDG direncini *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarında sırasıyla %38.5 ve %42.2, YDS direncini ise *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarında sırasıyla %54.1 ve %44.5 oranlarında saptamışlardır. Barişica ve ark.⁽²⁴⁾ hastanede yatan hastalardan izole ettikleri *E. faecium* ve *E. faecalis* türlerinde, YDS direncini sırası ile %76.2 ve %52.8 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise YDG ve YDS direnç oranları *E. faecium* suşlarında %77.01 ve %65.88, *E. faecalis* suşlarında %29.60 ve %36.21 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi *E. faecium* suşlarındaki direnç oranı *E. faecalis* suşlarındakinden daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Literatürde de *E. faecium*'un çeşitli antibiyotik sınıflarına karşı hızla direnç kazanması ile dikkati çektiği ifade edilmiştir⁽³⁾. Enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde aminoglikozidlerin yaygın kullanımı bu antibiyotiğe karşı direnç gelişmesine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda *E. faecium*'da %3, *E. faecalis*'de ise %0.92 gibi düşük bir oranda linezolid direnci saptanmıştır. Oksazolidinonlar sınıfına ait antimikrobiyal ajan olan linezolid, Gram pozitif organizmalara karşı potansiyeli nedeniyle çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır. Linezolid 2000 yılında, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından VRE enfeksiyonları için onaylanmıştır. Ancak linezolid kullanımı sonucunda da 2001 yılı itibarıyla, linezolid dirençli enterokoklar ortaya çıkmıştır⁽⁸⁾. Bulgularımızla uyumlu olarak, Aral ve ark.⁽²⁵⁾ *E. faecium*'da %2, *E.*

faecalis'de %3 oranında, Etiz ve ark.⁽⁷⁾ *E. faecium*'da %2.8 *E. faecalis*'de %6.8 oranında linezolid direnci bildirmişlerdir. İlaveten linezolid direnci saptanmayan çalışmalar da mevcuttur^(26,27).

Vankomisin ve teikoplanin, enterokoklara karşı hala en etkili antibiyotiklerdir. Fakat ülkemizde ve tüm dünyadan bu antibiyotiklere karşı artan oranda direnç bildirilmektedir⁽¹⁷⁾. Batı dünyasının çoğunda, özellikle Ulusal Hastane Enfeksiyonları Gözetimi (NNIS) verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde VRE büyük bir sorundur⁽²⁸⁾. *E. faecium*, farklı ülkeler arasında değişken bir VRE insidansı göstermiştir: Finlandiya (%1.2) ve Danimarka'da (%1.3) çok az, İtalya'da ise (%4.2) düşük bir VRE insidansı rapor edilirken, İrlanda, Yunanistan ve Portekiz'de %20 'nin üzerinde bir VRE insidansı bildirilmiştir⁽²⁹⁾. Brezilya'da tek bir merkezde bildirilen VRE insidansı %15.8'dir⁽³⁰⁾. İran'dan (%23.7) ve Mısır'daki pediatrik hematolojik/kanser hastalarından daha yüksek (%75.0) VRE insidansı bildirilmiştir^(31,32). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmamıştır^(9,14,16,33). Fakat Savcı ve ark.⁽¹⁷⁾ *E. faecalis* suşlarında vankomisin direncini %8.6, teikoplanin direncini %7.6, *E. faecium* suşlarında vankomisin direncini %29.9, teikoplanin direncini ise %30 olarak saptamışlardır. Iraz ve ark.⁽²²⁾ *E. faecalis* suşlarında vankomisin direncini %4 teikoplanin direncini %5, *E. faecium* suşlarında ise vankomisin direncini %23, teikoplanin direncini ise %21 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda *E. faecium*'da teikoplanin ve vankomisin direnci sırasıyla %64.54, %18.57 olarak saptanırken *E. faecalis*'te %9.12, %1.67 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda rektal tarama örneklerinden elde edilen VRE oranı %4.5 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde ülkemizde rektal tarama örneklerinden elde edilen sürveyans çalışmalarında da çalışmamıza yakın oranlarda VRE oranları saptanmıştır^(34,35).

Sonuç olarak, enterokok enfeksiyonlarının özellikle de *E. faecium*'un neden olduğu çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin çoğunda yüksek oranda direnç olduğu saptanmıştır. Özellikle de ampisilin direnç oranının yüksek olması bu antibiyotiğin kullanımının kısıtlanmasına neden

olurken her iki enterokok türünde de linezolidin diğer antibiyotiklere göre daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle enterokokların neden olduğu hastane kaynaklı ciddi enfeksiyonların tedavisinde ampirik olarak tercih edilebilir. Hastalardan izole edilen enterokok türlerinin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık durumlarının izlenmesi ampirik tedavinin belirlenmesinde ve ortaya çıkabilecek yeni enterokok enfeksiyonlarının önlenmesinde büyük önem arz etmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (15.11.2022 tarih ve 02 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Sutcu Imam University, Medical Research Ethics Committee (11.15.2022; 02).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Ertürk A, Çiçek AÇ, Köksal E, et al. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2012;26(1):1-9. <https://doi.org/10.5222/ankem.2012.001>
2. Heidaria H, Emaninia M, Dabirib H, et al. Virulence factors, antimicrobial resistance pattern and molecular analysis of enterococcal strains isolated from burn patients. *Microb Pathog.* 2016;90:93-7. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.11.017>
3. Guzman Prieto AM, van Schaik W, Rogers MRC, et al. Global emergence and dissemination of enterococci as nosocomial pathogens: Attack of the clones? *Front Microbiol.* 2016;7:788. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00788>
4. Zhen X, Lundborg CS, Sun X, et al. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:137. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0590-7>
5. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology.* 2009;155(Pt 6):1749-57. <https://doi.org/10.1099/mic.0.026385-0>
6. Ödemiş I, Köse S, Ersan G, et al. Hastanede yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2018;75(4):345-52. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2018.70456>
7. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, et al. İdrar kültüründen izole edilen enterokok türlerinin antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2015;44(3):107-13. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2014.107>
8. Bi R, Qin T, Fan W, et al. The emerging problem of linezolid-resistant enterococci. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;13:11-9. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.10.018>
9. Güçkan R, Elmas A, Tilgel S, et al. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları. *Uluslararası Temel ve Klinik Tıp Dergisi.* 2013;1(2):74-7.
10. Jain S, Kumar A, Kashyap B, Kaur I. Clinico-epidemiological profile and high-level aminoglycoside resistance in enterococcal septicemia from a tertiary care hospital in east Delhi. *Int J Appl Basic Med Res.* 2011;1(2):80-3. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.91149>
11. Moussa AA, Nordin AFM, Hamat RA, et al. High level aminoglycoside resistance and distribution of the resistance genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from teaching hospital in Malaysia. *Infect Drug Resist.* 2019;12:3269-74. <https://doi.org/10.2147/IDR.S219544>
12. Zarrilli R, Tripodi MF, Di Popolo A, et al. Molecular epidemiology of high-level aminoglycoside-resistant enterococci isolated from patients in a university hospital in southern Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(5):827-35. <https://doi.org/10.1093/jac/dki347>
13. Simonsen GS, Småbrekke L, Monnet DL, et al. Prevalence of resistance to ampicillin, gentamicin and vancomycin in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates from clinical specimens and use of antimicrobials in five Nordic hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(2):323-31. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg052>

14. Aktepe OC, Aşık G, Çiftçi İH, et al. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2011;41(2):86-90.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2011.086>
15. Cömert F, Külâh C, Eroğlu Ö, et al. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde izole edilen enterokok izolatlarının üç yıllık değerlendirmesi. Flora. 2007;12(2):98-102.
16. Kaçmaz B, Akca G, Sultan N. Enterokokların antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. Infeksi Derg. 2004;18(3):287-92.
17. Savcı Ü, Şahin M, Eser B. Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi. Sağlık Bilim ve Tıp Dergisi. 2018;1(1):4-8.
<https://doi.org/10.32322/jhsm.405716>
18. Christiansen KJ, Turnidge JD, Bell JM, et al. Prevalence of antimicrobial resistance in *Enterococcus* isolates in Australia, 2005: report from the Australian Group on Antimicrobial Resistance. Commun Dis Intell. 2007;31(4):392-7.
19. Dinç BM, Arca EA, Yağcı S, et al. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında in-vitro antibiyotik duyarlılığı. Turk Hij Den Biyol Derg. 2009;66(3):117-21.
20. Rodríguez JL, Vázquez GJ, Bermúdez M, et al. Prospective study using standardized methodology for antimicrobial susceptibility of gram-positive cocci isolated from the Puerto Rico Medical Center. P R Health Sci J. 2002;21(4):343-7.
21. Schouten MA, Voss A. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(10):2542-6.
<https://doi.org/10.1128/AAC.43.10.2542>
22. Iraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Ankem Derg. 2012;26(4):176-80.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2012.176>
23. Şamlıoğlu P, Ece G, Atalay S, Köse Ş. Yoğun bakım birimlerinden izole edilen Gram pozitif koklarda daptomisin duyarlılığı. ANKEM Derg. 2011;25(3):173-7.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2011.173>
24. Barišica Z, Punda-Polic V. Antibiotic resistance among enterococcal strains isolated from clinical specimens. Int J Antimicrob Agents. 2000;16(1):65-8.
[https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00197-7](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00197-7)
25. Aral M, İsmihan N, Paköz E, et al. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik direnci. Turk Hij Den Biyol Derg. 2011;68(2):85-92.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2011.53315>
26. Hällgren A, Abednazari H, Ekdahl C, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci in intensive care units in Sweden evaluated by different MIC breakpoint systems. J Antimicrob Chemother. 2001;48(1):53-62.
<https://doi.org/10.1093/jac/48.1.53>
27. Yenişehirli G, Bulut Y. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen enterokok suşlarında antibiyotik direnci. Türkiye Klin J Med Sci. 2006;26(5):477-82.
28. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control. 2004;32(8):470-85.
<https://doi.org/10.1016/S0196655304005425>
29. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Annual report 2011. [<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>] (Erişim tarihi: 14.09.2022).
30. Conceição N, Oliveira, CDCHBD, Silva, PRD, et al. Trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of enterococci in a Brazilian tertiary hospital: a 4-year study. Rev Soc Bras Med Trop. 2011;44(2):177-81.
<https://doi.org/10.1590/S0037-86822011005000009>
31. Kafil HS, Asgharzadeh M. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolated from education hospital of Iran. Maedica (Buchar). 2014;9(4):323-7.
32. Al-Tonbary YA, Soliman OE, Sarhan MM, et al. Nosocomial infections and fever of unknown origin in pediatric hematology/oncology unit: a retrospective annual study. World J Pediatr. 2011;7(1):60-4.
<https://doi.org/10.1007/s12519-010-0212-1>
33. Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, et al. Hastanede yatan hastalardan izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu. Ankem Derg. 2004;18(3):141-4.
34. Aytar AA, Öztürk E, Şahin İ, et al. Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun değerlendirilmesi. Düzce Tıp Fak Derg. 2016;18(1):8-11.
35. Bulut A, Şengül H, Kaşıkçı ÖH. Vankomisine dirençli enterokok sürveyans çalışması: Bir devlet hastanesi örneği. JAREN. 2018;4(1):21-7.
<https://doi.org/10.5222/jaren.2018.021>

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Enterobacter* Cinsi Bakterilerin Tür Düzeyinde Dağılımı ve Antimikrobiyal Direnç Oranları[§]

Species-Specific Distribution and Antimicrobial Resistance Rates of Enterobacter species Isolated from Clinical Specimens

Fatih Çubuk*, Caner Öksüz**, Ertuğrul Keskin**, Ayşe Hümeysra Taşkın Kafa***, Mürşit Hasbek***, Seyit Ali Büyüktuna**

* Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ankara, Türkiye

** Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

*** Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Atf/Cite as: Çubuk F, Öksüz C, Keskin E, Taşkın Kafa AH, Hasbek M, Büyüktuna SA. Klinik örneklerden izole edilen *Enterobacter* cinsi bakterilerin tür düzeyinde dağılımı ve antimikrobiyal direnç oranları. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2023;53(3):182-187.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada üçüncü basamak bir hastanede çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterobacter* cinsi bakterilerin tür düzeyinde dağılımının ve antimikrobiyal direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda, 2016-2021 yıllarını kapsayan altı yıllık dönemde, kültür işlemleri sonrası *Enterobacter* cinsi bakteri üremesi tespit edilen çeşitli klinik örneklerle ait sonuçlar laboratuvar bilgi sisteminden retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 700 *Enterobacter* izolatu dâhil edilmiştir. *Enterobacter cloacae* (%85), bu çalışmada en sık izole edilen etken olmuştur. *Enterobacter* cinsi bakteriler en sık idrar (%42) örneklerinde üretilmiştir. *E. cloacae*, *E. asburiae* ve *E. kobei* izolatlarında sırasıyla amikasinine karşı %3, %4 ve %4 ve gentamisine karşı %5, %6 ve %4 direnç tespit edilmiştir. *E. asburiae* izolatlarında siprofloksasine ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı %4 direnç saptanmıştır. *E. cloacae*, *E. asburiae* ve *E. kobei* izolatlarında ertapeneme karşı %26, %20 ve %18 seviyesinde direnç oranı ile karşılaşılmıştır; imipenem ve meropenem için daha düşük direnç oranları tespit edilmiştir.

Sonuç: Antimikrobiyal direnç verileri bölgesel farklılıklar gösterebilmektedir. Çalışmamızda aminoglikozidler, imipenem, meropenem, siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazol gibi çeşitli antibiyotiklere karşı düşük direnç oranları tespit edilmiştir. Bununla birlikte, *Enterobacter* izolatlarının etken olduğu enfeksiyonlarda aztreonam, ertapenem, piperasilin-tazobaktam veya üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilirken antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının beklenmesini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: *Enterobacter cloacae*, antimikrobiyal direnç, tür dağılımı, *Enterobacter kobei*

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine species-level distribution and antimicrobial resistance rates of bacteria of the genus *Enterobacter* isolated from various clinical specimens in a tertiary hospital.

Methods: In our study, the results of various clinical specimens in which the growth of *Enterobacter* was detected after culture in a six-year period within 2016-2021 were retrospectively analyzed over the laboratory information system.

Results: A total of 700 *Enterobacter* isolates were included in the study. *Enterobacter cloacae* (85%) was this study's most frequently isolated agent. Bacteria of *Enterobacter* genus were most frequently produced in urine samples (42%). In *E. cloacae*, *E. asburiae*, and *E. kobei* isolates, 3%, 4%, and 4% resistance against amikacin and 5%, 6%, and 4% resistance against gentamicin were detected, respectively. 4% resistance to ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole was detected in *E. asburiae* isolates. *E. cloacae*, *E. asburiae*, and *E. kobei* isolates had 26%, 20%, and 18% resistance rates against ertapenem, respectively; lower rates of resistance were found for imipenem and meropenem.

Conclusion: Antimicrobial resistance data may show regional differences. In our study, low resistance rates were detected against various antibiotics such as aminoglycosides, imipenem, meropenem, ciprofloxacin, and trimethoprim-sulfamethoxazole. However, we recommend seeing the antimicrobial susceptibility results when choosing aztreonam, ertapenem, piperacillin-tazobactam, or third-generation cephalosporins for infections caused by *Enterobacter* isolates.

Keywords: *Enterobacter cloacae*, antimicrobial resistance, species distribution, *Enterobacter kobei*

Alındığı tarih / Received:
18.04.2023 / 18.April.2023

Kabul tarihi / Accepted:
10.06.2023 / 10.June.2023

Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2023 / 01.September.2023

ORCID Kayıtları

F. Çubuk 0000-0002-8976-7691
C. Öksüz 0000-0002-3944-4608
E. Keskin 0000-0002-8447-7695
A. H. Taşkın Kafa 0000-0002-7282-4928
M. Hasbek 0000-0002-5217-8607
S. A. Büyüktuna 0000-0001-6518-7361

✉ fatih.cubuk.0587@gmail.com

[§]Bu çalışmanın ilk verileri 10. BUHASDER Kongresi'nde (10-13 Kasım 2022, Belek, Antalya) özet sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Enterobacter cinsi bakteriler *Enterobacterales* takımında bulunan, hareketli ve fakültatif anaerop Gram negatif basillerdir^(1,2). Bugüne kadar bu cins içerisinde 22 farklı tür tanımlanmıştır. *Enterobacter cloacae* ile yüksek genomik benzerlik gösteren *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter kobei* ve *Enterobacter hormaechei* gibi bazı türler "*Enterobacter cloacae* complex" olarak sınıflandırılmıştır^(3,4).

Enterobacter izolatları, çevrede ve insan gastrointestinal sistem florasında bulunabilmektedir. Bu bakteriler, bağışıklığı baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Ayrıca, başta yoğun bakım üniteleri olmak üzere hastanede yatan hastalar için önemli bir nozokomiyal enfeksiyon etkeni olmaktadır⁽¹⁾.

Enterobacter cinsi bakteriler *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* ile birlikte ESKAPE patojenleri arasında yer almaktadır^(5,6). ESKAPE patojenleri antibiyotiklerin etkinliğinden kaçarak dirençli enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bu patojenler artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, sağlık bakım maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır^(5,7).

Genellikle nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan *Enterobacter* izolatlarının hastaların önceki tedavileri nedeni ile üçüncü kuşak sefalosporinler ve kinolonlar gibi farklı etki mekanizmasına sahip antibiyotiklere karşı artmış direnç oranları gösterebildiği bildirilmektedir^(1,5). Ayrıca, ESKAPE patojenlerinin türler ve cinsler arası direnç genlerinin yayılımını kolaylaştıran plazmid aracılı yatay gen transferi mekanizmaları barındırabilmesi endişe vericidir^(8,9).

Yapılan güncel çalışmalarda, *Enterobacter* izolatları için çeşitli antibiyotiklere karşı bölgesel olarak farklı direnç oranları bildirilmektedir^(10,11). Bu çalışmada, üçüncü basamak bir hastanede çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterobacter*

cinsi bakterilerin tür düzeyinde dağılımının ve antimikrobiyal direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (21.09.2022 tarih ve 2022-09/20 sayı) onaylanmıştır.

Çalışmamızda, 2016-2021 yıllarını kapsayan altı yıllık dönemde, kültür ve tanımlama sonrası *Enterobacter* cinsi üreme tespit edilen çeşitli klinik örnekler ait sonuçlar laboratuvar bilgi sisteminden retrospektif olarak incelenmiştir. Bir hastanın aynı tür örneğinde birden fazla aynı etken üremesi durumunda, sadece ilk üreyen izolat çalışmaya dâhil edilmiştir.

Kültür işlemleri için Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örnekler kanlı agar ve Eosine Methylene Blue (EMB) agar besiyerlerine ekimi yapılarak, 24-48 saat 35-37°C'de etüvde inkübe edilmiştir. Steril vücut sıvıları, üretici firma önerileri doğrultusunda BD BACTEC Peds Plus/F (Becton Dickinson, ABD) kültür şişelerine ekimleri yapılarak, BD BACTEC 9120 (Becton Dickinson, ABD) kan kültürü cihazında inkübasyona alınmıştır. Cihazın pozitif sinyal verdiği şişelerden kanlı agara pasaj yapılarak 24-48 saat 35-37°C'de etüvde inkübe edilmiştir.

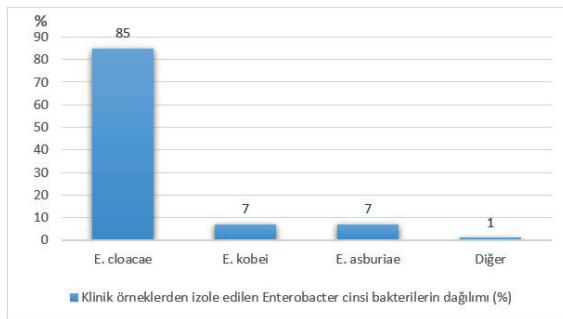
İnkübasyon işlemleri sonucunda izole edilen etkenler, matriks aracılı lazer desorpsiyon/ionizasyon-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) temelli MALDI Biotyper Microflex LT (Bruker Daltonics, Almanya) cihazı ile tanımlanmış ve BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, ABD) cihazında antimikrobiyal duyarlılık testlerine alınmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık değerlendirmesi, ilgili dönemdeki EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) rehberi (versiyon 11.0) önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir⁽¹²⁾.

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS sürüm 22.0 programı (IBM Corp., ABD)

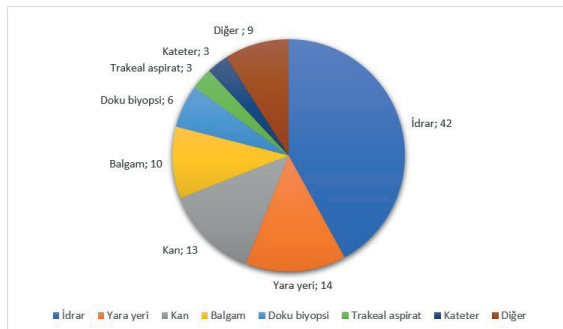
kullanılmıştır. Sayısal değişkenler frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları duyarlı, artmış dozda duyarlı ve dirençli olarak kategorize edilmiştir. Antimikrobiyal direnç verilerinin değerlendirmesinde Ki-kare ve Fisher kesin Ki-kare testleri kullanılmış ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 700 *Enterobacter* izolatu dâhil edilmiştir. *E. cloacae* (%85), bu çalışmada en sık izole edilen etken olmuştur. *E. kobei* ve *E. asburiae*, sırası ile 50 (%7) ve 49 (%7) örnekten izole edilmiştir (Şekil 1). *Enterobacter* cinsi bakteriler en sık idrar (%42) olmak üzere yara yeri (%14), kan (%13) ve balgam (%10) örneklerinden üretilmiştir (Şekil 2). *Enterobacter* cinsi bakteri izole edilen örneklerin 355'i (%51) servislerden, 201'i (%29) acil ve polikliniklerden ve 144'ü (%20) ise yoğun bakım ünitelerinden gönderilmiştir (Tablo 1).



Şekil 1. Klinik örneklerden izole edilen *Enterobacter* cinsi bakterilerin dağılımı (%)



Şekil 2. *Enterobacter* cinsi bakteri izole edilen klinik örneklerin dağılımı (%)

Tablo 1. *Enterobacter* cinsi bakteri izole edilen klinik örneklerin gönderildiği hastane birimleri

Birimler	n	%
Poliklinik	201	29
Acil	20	3
Enfeksiyon Hastalıkları	19	3
Pediyatri	29	4
Üroloji	79	11
Diğer	54	8
Servis	355	51
Dahiliye	24	3
Enfeksiyon Hastalıkları	33	5
Genel Cerrahi	66	9
Gastroenteroloji	20	3
Göğüs Hastalıkları	19	3
Nöroloji	28	4
Ortopedi	36	5
Pediyatri	32	5
Üroloji	47	7
Diğer	50	7
Yoğun Bakım Ünitesi	144	20
Anestezi Yoğun Bakım	114	16
Yenidoğan Yoğun Bakım	10	1
Diğer	20	3
Toplam	700	100

Enterobacter izolatları için çeşitli antimikrobiyallere karşı tespit edilen direnç oranları Tablo 2’de verilmiştir. *E. cloacae*, *E. asburiae* ve *E. kobei* izolatlarında sırasıyla amikasin %3, %4 ve %4 ve gentamisine %5, %6 ve %4 oranında direnç tespit edilmiştir. *E. asburiae* izolatlarında siprofloksasine ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı %4 direnç saptanmıştır (Tablo 2). *E. cloacae*, *E. asburiae* ve *E. kobei* izolatlarında sırasıyla %26, %20 ve %18 seviyesinde ertapenem direnç oranı ile karşılaştırırken; bu izolatlarda imipenem ve meropenem açısından (imipenem için %9, %12 ve %8; meropenem için ise %10, %10 ve %8) daha düşük direnç oranları tespit edilmiştir (Tablo 2). Çalışmamızda antimikrobiyal direnç oranları açısından *E. cloacae*, *E. asburiae* ve *E. kobei* türleri arasında hiçbir antimikrobiyal için istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. *Enterobacter* izolatlarının antimikrobiyal direnç oranları [direnç oranı % (direnç saptanan izolat sayısı / toplam izolat sayısı)]

Antibiyotikler	<i>E. cloacae</i>	<i>E. asburiae</i>	<i>E. kobei</i>	Toplam	p*
Amikasin	3 (15/594)	4 (2/49)	4 (2/50)	3 (20/700)	0.693
Gentamisin	5 (34/594)	6 (3/49)	4 (2/50)	6 (40/700)	0.868
Siprofloksasin	12 (73/594)	4 (2/49)	10 (5/50)	11 (82/700)	0.210
Aztreonam	29 (92/323)	14 (3/21)	21 (6/29)	27 (101/373)	0.264
Sefepim	26 (121/475)	12 (5/41)	19 (8/42)	24 (134/561)	0.118
Seftazidim	34 (175/513)	19 (8/43)	32 (15/47)	33 (201/609)	0.113
Seftriakson	33 (196/594)	22 (11/49)	32 (16/50)	32 (226/700)	0.315
Ertapenem	26 (151/589)	20 (10/49)	18 (9/50)	25 (173/695)	0.373
İmipenem	9 (53/591)	12 (6/49)	8 (4/50)	9 (65/697)	0.715
Meropenem	10 (58/591)	10 (5/49)	8 (4/50)	10 (68/696)	0.910
TZP	26 (154/594)	14 (7/49)	26 (13/50)	25 (176/700)	0.193
SXT	12 (73/594)	4 (2/49)	8 (4/50)	12 (81/700)	0.162

TZP: Piperasilin-Tazobaktam, SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol

TARTIŞMA

Enterobacter izolatları, bağışıklığı baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Ayrıca, başta yoğun bakım üniteleri olmak üzere hastanede yatan hastalar için önemli bir nozokomiyal enfeksiyon etkeni olmaktadır⁽¹⁾. Bu izolatlar için bildirilen artmış antimikrobiyal direnç oranları endişe vericidir^(5,13). Artmış antimikrobiyal direnç tedavi başarısızlığına ve mortalite riskinde artışa yol açmaktadır⁽¹⁴⁾. Bölgesel direnç verilerinin belirlenmesi tedavinin yönlendirilmesi ve antimikrobiyal direnç gelişimi ile mücadele için önem arz etmektedir^(14,15). Bu çalışmada önemli bir ESKAPE patojeni olan *Enterobacter* izolatlarının dağılımı, izole edildiği klinik örnekler ve antimikrobiyal direnç durumu gibi epidemiyolojik verilerin irdelenmesi hedeflenmiştir.

Ülkemizde yapılan yakın zamanlı bir çalışmada *E. cloacae* (%81) *Enterobacter* türleri arasında en sık izole edilen tür olarak bildirilmektedir. Ayrıca, *Enterobacter* izolatlarının en sık idrar (%47), kan (%15) ve yara yeri (%12) örneklerinden izole edildiği bildirilmektedir⁽¹¹⁾.

Çalışmamızda da en sık *E. cloacae* (%85) izole edilmiştir. Özcan ve ark.'nın⁽¹¹⁾ çalışmasına benzer şekilde, bizim çalışmamızda da *Enterobacter*

izolatları en sık olarak idrar (%42), yara yeri (%14) ve kan (%13) örneklerinden izole edilmiştir. Bu bulgular diğer *Enterobacteriales* takımı üyeleri gibi özellikle üriner sistem enfeksiyonlarında dikkate alınması gereken bir cins olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca, bu izolatların kan dolaşımı enfeksiyonları, yara yeri enfeksiyonları ve pnömöni gibi enfeksiyonlarda izole edildiği ve sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon etkenleri arasında yer aldığı akıldaki tutulmalıdır.

Myanmar'da 2020 yılında yapılan bir çalışmada aminoglikozidlere ve karbapenemlere dirençli *Enterobacter* izolatları ortaya çıktığı ve ülkedeki hastanelerde yayıldığı bildirilmektedir⁽¹⁶⁾. Ocak 2000 ile Şubat 2020 arası dönemde Arap ülkelerinde ESKAPE patojenlerinin direnç oranlarının irdelendiği bir başka çalışmada da *Enterobacter* türleri için imipenem ve meropeneme sırasıyla %29 ve %31 direnç bildirilmiştir⁽¹³⁾. Buna karşılık, yakın zamanda Güney Kore'de yapılan bir çalışmada gentamisin (%12), imipenem (%4) ve meropenem (%4) için düşük direnç oranları tespit edilmiştir⁽¹⁷⁾.

Aminoglikozid grubu antibiyotikler, günümüzde öncelikli olarak dirençli enfeksiyonların kombine tedavisinde tercih edilmektedir⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda *Enterobacter* izolatları için aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı düşük direnç oranları (%3-6) tespit edilmiştir. Diğer yandan, ertapeneme %20-25,

imipeneme ve meropeneme ise %10 seviyesinde direnç tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları aminoglikozid grubu antibiyotiklerin *Enterobacter* izolatlarının etken olduğu enfeksiyonların kombine tedavisinde iyi bir alternatif olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, bölgemizde ve ülkemizde bu izolatların karbapenemlere direnç gelişimi riski açısından yakından takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Gram negatif basillerde doğal olarak veya çeşitli kazanılmış direnç mekanizmaları aracılığı ile karbapenemlere direnç görülmektedir. Bu direnç mekanizmalarından en kötü etkilenen karbapenem antibiyotiğin ertapenem olduğu ve ertapeneme direnç geliştirmiş izolatların diğer karbapenemlere duyarlı olmaya devam edebildiği bildirilmektedir. Ertapeneme duyarlılığın azalması önemli ölçüde AmpC beta-laktamaz ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (AmpC/GSBL) varlığının derecesi ile ilişkilendirilmektedir⁽¹⁹⁾.

Çalışmamızda *Enterobacter* izolatlarında ertapenem için imipeneme ve meropeneme kıyasla daha yüksek direnç tespit edilmiştir. Bu durumun Codjoe ve ark.'nın⁽¹⁹⁾ çalışmasında bildirilen nedenlere bağlı olarak meydana gelmiş olabileceğini düşünüyoruz. Retrospektif özellikteki çalışmamızda *Enterobacter* izolatlarında GSBL varlığı ya da karbapenemaz üretimi fenotipik veya genotipik olarak araştırılmamıştır. Bu durum yaptığımız çalışma için kısıtlayıcı bir faktör olarak değerlendirilebilir. Bu konuda yapılacak kapsamlı çalışmaların literatüre katkı sağlayıcı olacağını düşünüyoruz.

Ülkemizde yapılan yakın zamanlı çalışmalarda aztreonam, piperasilin-tazobaktam ve üçüncü kuşak sefalosporinler için yüksek direnç oranları bildirilmektedir^(10,11). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da bu antibiyotikler için %30 seviyesine ulaşan direnç oranları tespit edilmiştir.

Güney Kore'de yapılan yakın zamanlı bir çalışmada *Enterobacter* izolatları için siprofloksasine %27 ve trimetoprim-sulfametoksazole %63 direnç tespit

edildiği bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Daha yakın bir coğrafya olan İran'da *Enterobacter* türlerindeki antibiyotik direncinin yaygınlığını değerlendiren bir meta-analizde siprofloksasin ve trimetoprim/sulfametoksazol için sırasıyla %35 ve %52 direnç tespit edilmiştir⁽²⁰⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalarda siprofloksasine %20-21 ve trimetoprim-sulfametoksazole ise %14-31 seviyesinde direnç tespit edildiği ifade edilmiştir^(10,11). Bizim çalışmamızda hem siprofloksasine hem de trimetoprim-sulfametoksazole karşı daha ılımlı direnç oranları (%11-12) gözlenmiştir. Bu veriler değerlendirildiğinde, ülkemiz ve özellikle hastanemiz için her iki antibiyotiğin önemli birer tedavi alternatifi olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak; antimikrobiyal direnç verileri bölgesel farklılıklar gösterebilmektedir. Bu çalışmada ESKAPE patojenleri arasında yer alan *Enterobacter* izolatlarının antimikrobiyal direnç durumu incelenmiştir. Çalışmamızda aminoglikozidler, siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazol gibi çeşitli antibiyotiklere karşı düşük direnç oranları tespit edilmiştir. Bununla birlikte, *Enterobacter* izolatlarının etken olduğu enfeksiyonlarda aztreonam, ertapenem, piperasilin-tazobaktam veya üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilirken antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının beklenmesini tavsiye ediyoruz. Ayrıca *Enterobacter* izolatlarının karbapenemlere direnç gelişimi riski açısından yakından takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (21.09.2022 tarih ve 2022-09/20 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Sivas Cumhuriyet University, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (09.21.2022; 2022-09/20).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Davin-Regli A, Lavigne JP, Pagès JM. *Enterobacter* spp.: Update on taxonomy, clinical aspects, and emerging antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4):e00002-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-19>
- Ioannou P, Vamvoukaki R, Kofteridis DP. Infective endocarditis by *Enterobacter cloacae*: a systematic review and meta-analysis. *J Chemother*. 2022;34(1):1-8. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.1959786>
- Mezzatesta ML, Gona F, Stefani S. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Future Microbiol*. 2012;7(7):887-902. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.61>
- Hoffmann H, Roggenkamp A. Population genetics of the nomenspecies *Enterobacter cloacae*. *Appl Environ Microbiol*. 2003;69(9):5306-18. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.9.5306-5318.2003>
- De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(3):e00181-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>
- Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: A review. *Front Microbiol*. 2019;10:539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>
- Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>
- Ragupathi NKD, Bakthavatchalam YD, Mathur P, et al. Plasmid profiles among some ESKAPE pathogens in a tertiary care centre in south India. *Indian J Med Res*. 2019;149(2):222-31. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2098_17
- Liu S, Fang R, Zhang Y, et al. Characterization of resistance mechanisms of *Enterobacter cloacae* complex co-resistant to carbapenem and colistin. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):208. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02250-x>
- Colak M, Asgin N. Antimicrobial resistance profiles of *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella aerogenes* a tertiary hospital in Turkey: A five-years study. *Med Sci Discov*. 2021;8(3):161-6. <https://doi.org/10.36472/msd.v8i3.501>
- Özcan N, Yakut S, Genişel N, Atmaca S. Identification and antimicrobial susceptibilities of *Enterobacter* species isolated from clinical specimen in southeastern Turkey from 2015 to 2017. *J Bacteriol Mycol Open Access*. 2020;8(1):175-8. <https://doi.org/10.15406/jbmoa.2020.08.00265>
- EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Break point tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. [http://www.eucast.org]
- Nasser M, Palwe S, Bhargava RN, Feuilloley MGJ, Kharat AS. Retrospective analysis on antimicrobial resistance trends and prevalence of β -lactamases in *Escherichia coli* and ESKAPE pathogens isolated from Arabian patients during 2000-2020. *Microorganisms*. 2020;8(10):1626. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101626>
- Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence- Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 2020;21(12):e51034. <https://doi.org/10.15252/embr.202051034>
- Ayobami O, Brinkwirth S, Eckmanns T, Markwart R. Antibiotic resistance in hospital-acquired ESKAPE-E infections in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):443-51. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2030196>
- Oshiro S, Tada T, Watanabe S, et al. Emergence and spread of carbapenem-resistant and aminoglycoside-panresistant *Enterobacter cloacae* complex isolates coproducing NDM-type metallo- β -lactamase and 16S rRNA methylase in Myanmar. *mSphere*. 2020;5(2):e00054-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00054-20>
- Ganbold M, Seo J, Wi YM, Kwon KT, Ko KS. Species identification, antibiotic resistance, and virulence in *Enterobacter cloacae* complex clinical isolates from South Korea. *Front Microbiol*. 2023;14:1122691. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1122691>
- Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: An overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(6):a027029. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>
- Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: A review. *Med Sci (Basel)*. 2017;6(1):1. <https://doi.org/10.3390/medsci6010001>
- Khademi F, Vaez H, Neyestani Z, Sahebkar A. Prevalence of ESBL-producing *Enterobacter* species resistant to carbapenems in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Int J Microbiol*. 2022;2022:8367365. <https://doi.org/10.1155/2022/8367365>

Yara Kültürlerinden İzole Edilen Aerop Bakteriler ve Antimikrobiyal Direnç Verilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Dört Yıllık Deneyim

Retrospective Evaluation of Aerobic Bacteria Isolated from Wound Cultures and Their Antimicrobial Resistance Data: Four Years of Experience

Nureşan Erdiren[®], Tuğba Kula Atik[®], Gülhan Ünlü[®], Mehmet Ünlü[®]

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

Atıf/Cite as: Erdiren N, Kula Atik T, Ünlü G, Ünlü M. Yara kültürlerinden izole edilen aerop bakteriler ve antimikrobiyal direnç verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi: Dört yıllık deneyim. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2023;53(3):188-197.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen yara yeri örneklerinden izole edilen aerop bakterilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve antimikrobiyal direnç profillerinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Laboratuvarımıza Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında farklı kliniklerden gönderilen yara yeri örneklerinden izole edilen aerop bakteriler konvansiyonel yöntemler ve otomatize identifikasyon sistemi ile tanımlanmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, v 12.0) önerileri doğrultusunda otomatize sistem kullanılarak belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda 2502 örnekten izole edilen toplam 1839 etkenin 912'sini (%49.6) gram negatif bakteriler, 927'sini (%50.4) gram pozitif bakteriler oluşturmıştır. İzole edilen bakteriler sırasıyla, *Escherichia coli* (%17.6), koagülaz negatif stafilokoklar (%16.9), *Staphylococcus aureus* (%15.4) ve *Pseudomonas* spp. (%10.1) olarak tespit edilmiştir. Stafilokoklarda vankomisin, teikoplanin ve linezolid direncine rastlanmazken, metisilin direnci *S. aureus*'ta %23.7, KNS'de %81 oranında bulunmuştur. *E. coli* suşlarının %55'inde, *Klebsiella* spp. suşlarının ise %47'sinde Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliğine rastlanmıştır. Enterobacterales grubu bakterilerde aminoglikozid ve karbapenem grubu antibiyotiklerde direnç oranlarının düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. suşlarında en düşük direnç oranının amikasinine karşı olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Yara yeri enfeksiyonlarında, enfeksiyon etkenlerinin ve bu etkenlerin antimikrobiyal direnç profillerinin belirli zaman aralıklarıyla ortaya koyulması, ampirik tedaviye yön vererek ve akılcı antibiyotik kullanımında yol gösterici olarak direnç oranlarının azalmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik direnci, yara kültürü, yara yeri enfeksiyonları

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the aerobic bacteria isolated from wound samples sent to the microbiology laboratory of our hospital and to determine their antibiotic resistance profiles.

Methods: Bacteria isolated from wound samples and received from different clinics to our laboratory between January 2018 and December 2021 were identified by conventional methods and automated identification system. Antimicrobial susceptibilities were determined using an automated system according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, v 12.0) recommendations.

Results: A total of 1839 agents were isolated from 2502 samples in our study; among them, 912 (49.6%) were gram-negative, and 927 (50.4%) were gram-positive bacteria. The isolated bacteria were determined respectively as *Escherichia coli* (17.6%), coagulase-negative staphylococci (CoNS) (16.9%), *Staphylococcus aureus* (15.4%) and *Pseudomonas* spp. (10.1%). While vancomycin, teicoplanin and linezolid resistance were not found in staphylococci, methicillin resistance rates were %23.7 in *S. aureus* and %81 in CoNS. ESBL positivity was detected %55 of *E. coli* strains and %47 of *Klebsiella* spp. strains. It has been observed that the resistance rates of aminoglycoside and carbapenem group antibiotics were low in bacteria in the Enterobacterales order. In addition, it was determined that *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp strains had the lowest resistance rates against amikacin.

Conclusion: In wound infections, regular determination of the infectious agents and their antimicrobial resistance profiles will contribute to reducing resistance rates by guiding empirical treatment and guiding judicious antibiotic use.

Keywords: Antibiotic resistance, wound culture, wound infections

Alındığı tarih / Received:

21.03.2023 / 21.March.2023

Kabul tarihi / Accepted:

17.06.2023 / 17.June.2023

Yayın tarihi / Publication date:

01.09.2023 / 01.September.2023

ORCID Kayıtları

N. Erdiren 0000-0002-3737-2663

T. Kula Atik 0000-0002-2433-1977

G. Ünlü 0000-0002-8571-7849

M. Ünlü 0000-0001-8023-2976

✉ nurerdiren20@gmail.com

GİRİŞ

Deri, vücudumuzda bariyer olarak görev yapan en önemli doğal bağışıklık elemanlarından biridir⁽¹⁾. Konağın immün sisteminin zayıflaması veya deri bütünlüğünün çeşitli faktörlere bağlı olarak bozulması gibi durumlarda, deri ve deri altı dokularında patojen mikroorganizmalar ile yara yeri enfeksiyonları oluşur⁽²⁾. Yara kolonizasyonu çoğunlukla polimikrobiyaldir ve bu nedenle her yaranın enfekte olma riski vardır^(3,4). Deri ve yumuşak dokuların enfeksiyonları gösterdikleri klinik tablolar ve enfeksiyonu oluşturan mikroorganizmalar açısından çeşitlilik gösterir⁽⁵⁾.

Yara yeri enfeksiyonları, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonların yaygın sebeplerinden birisi olmakla beraber önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu tür enfeksiyonlar geç iyileşmekte, hastanın anksiyetesinin artmasına ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olmakta, sağlık sistemine önemli ölçüde mali yük getirmektedir^(4,6). Ayrıca bakterilerde artan antimikrobiyal direnç bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini sürdürmektedir⁽⁷⁾. Bu nedenle belirli zaman aralıklarında sık görülen enfeksiyon etkenleri ve bunların antibiyotik direnç paternlerinin belirlenmesi ampirik tedaviye ışık tutması açısından önemlidir. Yara yeri enfeksiyonlarında yapılan kültür ve antibiyogram değerlendirmeleri, klinisyenin tedavideki başarısına destek olacağı gibi antibiyotik kullanımının kontrolüyle dirençli bakterilerin gelişmesini de önleyecektir^(3,8).

Bu çalışmada, laboratuvarımıza gönderilen yara yeri örneklerinden izole edilen bakterilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi, antimikrobiyal direnç profillerinin saptanması ve ampirik antibiyotik kullanımına yön gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Balıkesir Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (28.09.2022 tarih ve 2022/102 sayı) onaylanmıştır.

Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen yara yeri örneklerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal direnç profilleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Yara sürüntü örnekleri, %5 koyun kanlı agar ve Eosin Metilen Blue agar (EMB) besiyerlerine ekilerek 37°C'de 24-48 saat süreyle inkübe edildi. Örneklerden hazırlanan Gram boyalı preparatlar; lökosit sayısı, epitel sayısı, bakteri morfolojisi açısından incelendi. Gram boyalı preparatta lökosit görülmesine karşın yassı epitel hücresi az sayıda olan veya mevcut olmayanlar ile steril bölgeden alınmış olan örnekler değerli kabul edildi. Bu örneklerin kültürlerinde direkt boyalı preparatta gözlenen bakteri morfolojisi ile uyumlu potansiyel patojenlerin üremesi durumunda, üreyen üç ve daha az sayıdaki farklı potansiyel patojen bakteri etken olarak kabul edilerek tanımlama ve duyarlılık testleri yapıldı⁽⁹⁾. Saptanan izolatlar, konvansiyonel yöntemler ve otomatize identifikasyon sistemi (Becton Dickenson Phoenix, ABD) ile tanımlandı. Antimikrobiyal duyarlılıkları European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, v 12.0) önerileri doğrultusunda otomatize identifikasyon sistemi (Becton Dickenson Phoenix, ABD) kullanılarak belirlendi⁽¹⁰⁾. Her hastadan izole edilen ilk izolat çalışmaya dahil edildi. Sefoksitin direnci saptanan izolatlar metisiline dirençli kabul edildi. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) doğrulama testi yapılamadığı için otomatize sistemden alınan sonuçlara göre olası oranlar bildirildi. Kolistin verilerine erişilemediği için çalışmaya dahil edilemedi.

İstatistiksel analiz: Çalışmada elde edilen veriler SPSS 22.0 (SPSS INC, Chicago, IL, ABD) programına kaydedildi ve istatistiksel analizleri yapıldı. Kategorik veriler yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenlerin bulunduğu bağımsız grupların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Dört yıllık sürede laboratuvarımıza gönderilen 2502 yara kültürü örneğinin 992'sinde (%39.6) üreme olmamış, 27 (%1.1) örnekte ise normal cilt flora elemanları üremiştir. Üreme saptanan 1483 örneğin 1147 (%77.3)'sinde tek etken, 336 (%22.6)'sında ise çoklu etken üremesi saptanmıştır. İzole edilen toplam 1839 etkenin 912'si (%49.6) gram negatif bakteriler, 927'si (%50.4) gram pozitif bakteriler olarak tespit edilmiştir. Tüm bakteriler içinde en sık saptanan izolat *Escherichia coli* (%17.6) iken koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) (%16.9), *Staphylococcus aureus* (%15.4) ve *Pseudomonas* spp. (%10.1) izolatları bunu takip etmiştir.

Üreyen gram pozitif bakterilerin dağılımları Tablo 1'de verilmiştir. Gram pozitif bakteriler arasında en sık rastlananlar %64.1 ile stafilokoklar olurken, bunu %18.1 oranı ile enterokoklar izlemiştir. Stafilokoklar içerisinde en sık saptanan türün *S. aureus* (%47.6) olduğu görülmüştür.

Yara kültürlerinde üreyen 912 gram negatif bakterinin %68'ini enterikler, %32'sini nonfermentatifler oluşturmuştur. Gram negatif bakterilerden en sık *E. coli* (%35.5) ve *Pseudomonas* spp. (%20.5) gözlenmiştir (Tablo 2).

Staphylococcus aureus izolatlarında en fazla direnç görülen antibiyotik %90.3 oranı ile penisilin olup direncin yıllara göre artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.001$) Metisilin direnci *S. aureus*'ta %23.7 olarak tespit edilmiştir. KNS grubunda en fazla direnç görülen antibiyotikler ise %71.9 oranı ile fusidik asit, %70.6 oranı ile eritromisin olarak saptanmış ve fusidik asit direnci yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış göstermiştir. ($p=0.022$) Metisilin direnci KNS'de %81.1 oranında bulunmuştur. KNS'de ve *S. aureus*'ta vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci saptanmamıştır (Tablo 3).

Enterokok izolatlarında yıllar içinde anlamlı değişiklik olmamakla birlikte en fazla direnç görülen antibiyotik %53.9 oranı ile yüksek düzey streptomisin olmuştur.

Tablo 1. İzole edilen gram pozitif bakterilerin dağılımları

Bakteri grubu	Sayı n (%)	Bakteri	Yıl				Toplam
			2018	2019	2020	2021	
Stafilokoklar	595 (%64.1)	<i>Staphylococcus aureus</i>	19	97	60	107	283 (%30.5)
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24	56	42	81	203 (%21.9)
		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	18	19	16	57 (%6.1)
		Diğer	1	15	10	26	52 (%5.6)
Enterokoklar	168 (%18.1)	<i>Enterococcus faecalis</i>	8	16	25	51	100 (%10.8)
		<i>Enterococcus faecium</i>	9	16	5	30	60 (%6.5)
		Diğer	-	2	2	4	8 (%0.9)
Streptokoklar	82 (%8.9)	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	2	3	15	21 (%2.3)
		<i>Streptococcus agalactiae</i>	-	7	6	7	20 (%2.2)
		<i>Streptococcus dysagalactiae</i>	-	3	5	7	15 (%1.6)
		<i>Streptococcus anginosus</i>	2	5	1	2	10 (%1.1)
		Diğer	1	4	3	8	16 (%1.7)
Korinebakteriler	82 (%8.9)	<i>Corynebacterium striatum</i>	-	6	12	20	38 (%4.1)
		Diğer	-	9	20	15	44 (%4.7)
TOPLAM	927 (%100)						927 (%100)

Tablo 2. İzole edilen Gram negatif bakterilerin dağılımları

Bakteri grubu	Sayı n (%)	Mikroorganizma adı	Yıl				Toplam
			2018	2019	2020	2021	
Enterobacterales	620 (68.0)	<i>Escherichia coli</i>	42	90	73	119	324 (35.5)
		<i>Klebsiella spp.</i>	8	24	39	39	110 (12.1)
		<i>Proteus spp.</i>	9	24	23	34	90 (9.9)
		<i>Enterobacter spp.</i>	3	13	12	13	41 (4.5)
		<i>Serratia spp.</i>	2	13	5	7	27 (3.0)
		<i>Morganella spp.</i>	3	4	3	3	13 (1.4)
		<i>Citrobacter spp.</i>	1	2	5	1	9 (1.0)
		<i>Providencia spp.</i>	-	1	4	1	6 (0.7)
Non-fermenterler	292 (32.0)	<i>Pseudomonas spp.</i>	13	50	58	66	187 (20.5)
		<i>Acinetobacter spp.</i>	11	10	27	37	85 (9.3)
		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	1	1	4	9 (1.0)
		<i>Burkholderia cepacia</i>			2		2 (0.2)
		<i>Achromobacter spp.</i>	2	2	2	3	9 (1.0)
TOPLAM	912 (100.0)						912 (100.0)

Tablo 3. *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negative stafilocok izolatlarının yıllara göre antimikrobiyal direnç oranları (%)

Antibiyotik	Staphylococcus aureus (N=283)				Toplam	p	Koagülaz Negatif Stafilocoklar (N=312)				Toplam	p
	2018	2019	2020	2021			2018	2019	2020	2021		
Daptomisin	0.0	-	0.0	2.8	1.6	0.048	3.4	1.1	0.0	1.0	1.1	0.278
Eritromisin	-	21.7	20.3	18.7	20.1	0.866	75.9	74.1	69.0	65.3	70.6	0.309
Fosfomisin	10.5	3.4	9.7	6.9	6.4	0.143	28.5	35.0	8.9	18.5	23.4	<0.001
Fusidik asit	10.5	17.6	11.9	11.4	13.6	0.391	65.5	62.3	71.4	80.6	71.9	0.022
Gentamisin	15.8	-	12.3	21.5	7.0	0.161	37.9	37.0	31.7	37.4	36.1	0.812
Klindamisin	10.5	25.0	14.0	18.3	19.4	0.052	41.4	43.2	41.5	35.3	39.8	0.657
Linezolid	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
Penisilin	78.9	87.4	100	-	90.3	<0.001	-	-	-	-	-	-
Siprofloksasin	15.8	17.7	19.3	26.3	20.5	0.310	48.3	60.0	60.9	78.6	63.9	<0.001
Teikoplanin	0.0	0	0.0	0.0	0.0	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	-
Tetrasiklin	10.5	17.9	7.8	17.0	15.1	0.116	-	-	-	-	-	-
TMP/SMX	0.0	5.2	3.4	5.4	4.6	0.149	-	25.5	21.4	19.0	20.1	0.469
Vankomisin	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
Metisilin	31.6	20.8	10.0	23.2	23.7	0.002	85.7	84.0	81.4	76.8	81.1	0.374

TMP/SMX: Trimetoprim/sülfametoksazol

Tablo 4. *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. ve *Proteus* spp. izolatlarının yıllara göre antimikrobiyal direnç oranları (%)

Antibiyotik	Escherichia coli N=324				Toplam	p	Klebsiella spp. N=110				Toplam	p	Proteus spp. N=90				Toplam	p
	2018	2019	2020	2021			2018	2019	2020	2021			2018	2019	2020	2021		
Amoksisilin- Klavunat	88.0	56.7	63.9	51.4	60.8	<0.001	-	50.0	48.7	50.0	49.5	0.987	44.4	16.6	22.2	9.7	18.3	<0.001
Piperasilin- Tazobaktam	31.7	15.7	12.8	11.0	15.4	<0.001	-	25.0	8.1	21.0	17.2	0.005	0.0	0.0	4.3	0.0	1.1	0.007
Amikasin	2.4	1.1	2.7	0.0	1.2	0.336	-	8.3	0.0	2.6	2.9	0.010	0.0	0.0	0.0	29.2	8.7	<0.001
Gentamisin	50.0	32.2	45.2	33.0	37.7	0.019	-	16.7	12.8	15.4	14.7	0.731	11.1	12.5	39.1	54.5	34.8	<0.001
İmipenem	0.0	0.0	4.5	1.7	2.4	0.021	-	0.0	2.5	8.6	5.1	0.004	-	0.0	28.5	0.0	21.1	<0.001
Ertapenem	7.1	1.1	19.2	15.5	11.2	<0.001	37.5	12.5	13.1	29.4	20.2	<0.001	0.0	0.0	9.1	3.0	3.4	<0.001
Meropenem	2.4	0.0	8.3	2.6	3.1	0.011	37.5	12.5	5.5	8.3	10.3	<0.001	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
Sefepim	59.5	52.0	54.9	47.9	52.1	0.378	-	34.8	41.0	43.6	40.6	0.417	11.1	8.3	13.6	15.1	12.5	0.549
Seftazidim	71.4	50.0	56.9	49.6	54.2	0.007	-	50.0	48.7	56.7	52.0	0.467	33.3	8.3	0.0	20.6	13.3	<0.001
Seftriakson	70.7	49.4	58.9	55.1	56.4	0.014	-	33.3	43.6	48.6	43.0	0.064	55.5	20.8	13.0	38.2	28.8	<0.001
Sefuroksim	85.7	52.2	76.4	55.5	63.9	<0.001	-	54.1	57.1	73.1	61.2	0.012	55.5	29.2	50.0	50.0	43.1	<0.001
Siprofloksasin	71.4	51.1	69.4	56.4	59.8	0.007	75.0	54.1	51.3	43.6	50.9	<0.001	11.1	29.2	30.4	52.9	36.6	<0.001
TMP/SXT	73.8	56.7	72.6	86.7	72.2	<0.001	-	25.0	38.5	43.6	37.2	0.015	11.1	33.3	39.1	67.6	45.5	<0.001

TMP/SMX: Trimetoprim/sülfametoksazol

Tablo 5. *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. izolatlarının yıllara göre antimikrobiyal direnç oranları (%)

Antibiyotik	Pseudomonas spp. N=187				Toplam	p	Acinetobacter spp. N=85				Toplam	p
	2018	2019	2020	2021			2018	2019	2020	2021		
Piperasilin-Tazobaktam	23.1	26.1	21.8	35.7	25.0	0.099	-	-	-	-	-	
Aztreonam	50.0	25	50.0	-	31.7	<0.001	-	-	-	-	-	
Amikasin	7.7	2.0	1.7	4.6	2.5	0.108	9.1	20.0	22.2	73.0	42.3	<0.001
Gentamisin	-	-	-	-	-	-	72.7	40.0	85.1	89.2	80.0	<0.001
İmipenem	8.3	16.7	19.6	57.1	23.3	<0.001	63.6	50.0	85.2	94.6	81.3	<0.001
Meropenem	7.7	6.1	8.6	9.7	8.2	0.764	63.6	50.0	85.2	94.0	81.5	<0.001
Sefepim	0.0	16.7	35.7	61.9	29.7	<0.001	-	-	-	-	-	-
Seftazidim	15.4	14.3	25.5	40.0	21.9	<0.001	-	-	-	-	-	-
Siprofloksasin	16.7	28.6	29.1	68.2	34.0	<0.001	81.8	85.7	86.4	100	92.0	<0.001
Levofloksasin	16.7	32.6	34.5	35.1	32.9	0.013	72.7	62.5	86.4	90.9	83.8	<0.001
TMP/SXT	-	-	-	-	-	-	63.6	60.0	70.4	75.7	70.6	0.082

TMP/SMX: Trimetoprim/sülfametoksazol

Enterococcus faecalis ve *Enterococcus faecium* izolatlarında vankomisin direnci %2.4 iken teikoplanin direnci %1.2 oranında bulunmuş olup linezolid direnci saptanmamıştır.

Enterobacterales takımında yer alan bakterilerde aminoglikozid ve karbapenem grubu antibiyotiklerde direnç oranlarının düşük olduğu görülmüştür. *Klebsiella* spp. dışındaki türler için en yüksek direnç görülen antibiyotik trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT) olurken, *Klebsiella* spp.'de sefuroksim olarak saptanmıştır. *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Proteus* spp. izolatlarında TMP-SXT direnci yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. ($p<0.001$, $p=0.015$, $p<0.001$) *E. coli* izolatlarında piperasilin-tazobaktam direncinde, *Klebsiella* spp. izolatlarında ise siprofloksasin direncinde yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. ($p<0.001$, $p<0.001$) *Proteus* spp. izolatlarında ise siprofloksasin, amikasin ve gentamisin direncinin yıllara göre artışı anlamlı bulunmuştur. ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) Ayrıca bu türde sefalosporin grubu antibiyotik direnci *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarından daha düşük olarak saptanmıştır. *E. coli* ve *Klebsiella* spp. için GSBL pozitifliği sırasıyla %55 ve %47 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4).

Pseudomonas spp. ve *Acinetobacter* spp. izolatlarında en fazla direnç saptanan antibiyotik siprofloksasin olup yıllara göre direnç artışı istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0.001$, $p<0.001$). Bu izolatlarda karbapenem grubu antibiyotiklerde de yıllara göre direnç artışı görülürken *Pseudomonas* spp. izolatlarında sefalosporin grubu antibiyotik direncinin de yıllara göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Ayrıca *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. izolatlarında en düşük direnç oranının amikasinine karşı olduğu belirlenmiştir (Tablo 5).

TARTIŞMA

Yara yerinde üreyen mikroorganizmaların izole edilmesi, etken izolatların belirlenmesi ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması, tedavinin başarısını arttırmakta, antibiyotik kullanımının kontrolü ile dirençli bakterilerin yayılmasını engellemektedir⁽⁴⁾. Enfeksiyona neden olan etkenlerin dağılım oranları ve antibiyotik duyarlılığı yıllar içerisinde değişiklik gösterdiği için her merkezin kendi enfeksiyon etkenlerinin dağılımını ve antimikrobiyal direnç profillerini gösteren düzenli surveyans çalışmalarına gereksinimi vardır⁽⁸⁾.

Çalışmamızda yara örneklerinin %59.3'ünde izole edilen bakteriler etken olarak kabul edilirken, %1.1'i kontaminasyon olarak bildirilmiştir. Yara kültürlerinde etken/kontaminant ayrımının sağlıklı bir şekilde yapılması önemlidir⁽¹¹⁾. Kontaminasyon bildiriminin yapılması hem laboratuvar maliyet artışının engellenmesine hem de gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesine olanak sağlamaktadır.

Ülkemizde yara kültürlerinden üretilen bakterilerle ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, oldukça değişken oranlar saptanmakla birlikte gram negatif bakteri sıklığının %32.4 ile %80.2; gram pozitif bakteri sıklığının ise %19.8 ile %67.6 arasında olduğu bildirilmiştir. Literatürde gram negatif bakterilerin etken olarak daha sık izole edildiği çalışmalar ağırlıkta iken çalışmamıza benzer şekilde gram pozitif bakteri oranının daha yüksek bulunduğu çalışmalar da mevcuttur^(4-8,12-19). Gündem ve ark.⁽⁴⁾, Turhanoglu ve ark.⁽¹⁸⁾, Öner ve ark.⁽¹⁷⁾ tarafından yapılan çalışmalarda izole edilen gram pozitif bakterilerin gram negatif bakterilerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bitew ve ark.⁽²⁰⁾ tarafından yürütülen çalışmada ise, gram pozitif bakteriler %56.8, gram negatif bakteriler %43.2 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda da saptanan b, 927'sini (%50.4) gram pozitif bakteriler, 912'sini (%49.6) ise gram negatif bakteriler oluşturmuştur. Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direncin giderek yaygınlaşması nedeniyle gram pozitif bakterilerin daha sık etken olarak karşımıza çıktığı düşünülmüştür.

Yara kültürlerinden üretilen etkenlerin tür dağılımlarına bakıldığında; farklı çalışmalarda *E. coli*, *S. aureus* ve *Pseudomonas* spp.'nin izole edilen bakteriler arasında ilk sıralarda yer aldığı belirtilmektedir^(6,13,14,16,19,21). Bazı çalışmalarda ise en sık izole edilen türlerin *S. aureus*, KNS, *E. coli* olduğu bildirilmiştir^(3,4,8,15). Çalışmamızda da en sık izole edilen bakteriler sırasıyla, *E. coli* (%17.6), KNS (%16.9), *S. aureus* (%15.4) ve *Pseudomonas* spp. (%10.1) olarak tespit edilmiştir. KNS türleri yara örneklerini en sık kontamine eden bakterilerdir. Yara örneklerinden yapılan Gram boyamada lökosit sayısının epitel sayısından fazla olması ve KNS üreyen örneklerle ait yaymalarda gram pozitif kokların görülmesi KNS

izole edilen yara kültürlerinde bu bakterilerin olası enfeksiyon etkeni olduğunu düşündürmektedir⁽⁹⁾. Çalışmamızda da izole edilen KNS türlerinin etken olarak belirlenmesinde rehberlere uygun şekilde, örneklerden yapılan Gram boyama sonucu ile üreyen bakterinin uyumlu olması dikkate alınmıştır.

Stafilokok izolatları için metisilin direnci tedavide önemli sorunlara yol açmakta ve tedavi maliyetlerini yükseltmektedir⁽²²⁾. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; *S. aureus*'ta ve KNS'de metisilin dirençleri sırasıyla Gündem ve ark.⁽⁴⁾ tarafından %21.8 ve %33.3, Cirit ve ark.⁽⁸⁾ tarafından %27.3 ve %54.6, Doğan ve ark.⁽¹⁴⁾ tarafından %18.3 ve %54.5, Görmeli ve ark.⁽¹⁵⁾ tarafından %7 ve %50, Turhanoglu ve ark.⁽¹⁸⁾ tarafından %35.8 ve %71.1, Gül Yurtsever ve ark.⁽¹⁹⁾ tarafından %29 ve %50, Bessa ve ark.⁽²³⁾ tarafından %21.8 ve %85.7 oranlarında bildirilmiştir. Çalışmamızda da metisilin direnci *S. aureus*'ta %23.7, KNS'de ise %81 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, metisilin direncinin değişik oranlarda saptanmasında, bölgesel farklılıklar, hasta popülasyonundaki çeşitlilikler, direnci tespit etmek için kullanılan yöntemsel değişiklikler gibi birçok faktör etkili olabilmektedir. Çalışmamızda hem *S. aureus* hem de KNS izolatlarında vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci gözlenmemiştir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda da bu türlerde vankomisin, teikoplanin ve linezolid direncine rastlanmamıştır^(2,11,16,18). Stafilokoklarda artan metisilin direnci nedeniyle bu suşlarda yüksek duyarlılık gösteren glikopeptid antibiyotiklerin kısıtlı bildirimi ve kısıtlı kullanımı oldukça önemlidir. Çalışmamızda KNS izolatlarında daptomisin (%1.1), *S. aureus* izolatlarında ise daptomisin (%1.6), TMP-SXT (%4.6), tetrasiklin (%4.6), fosfomisin (%6.4), gentamisin (%7) ve fusidik asit (%13.6) en etkili antibiyotikler arasında yer almıştır. Çalışmamıza benzer şekilde farklı çalışmalarda da KNS de antibiyotik direnç oranlarının yüksek olduğu, *S. aureus* suşlarında en etkili olan antibiyotiklerin ise TMP-SXT, fusidik asit, gentamisin, klindamisin, daptomisin olarak belirlendiği gösterilmiştir^(5,10,16,20,22). Çalışmamızda *S. aureus* izolatlarında en fazla direnç görülen antibiyotik olan penisilinin direnç oranlarının yıllar içinde arttığı bulunmuştur. Literatürde de *S. aureus* izolatlarındaki penisilin direnç oranlarının dikkat çektiği vurgulanmıştır^(2,5,18).

Çalışmamızda yara örneklerinde üreyen *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında vankomisin direnci %2.4 iken teikoplanin direnci %1.2 oranında bulunmuş olup linezolid direnci saptanmamıştır. Davarcı ve ark.'nın⁽¹³⁾ 2014-2016 yıllarını kapsayan çalışmalarında yara kültüründen üretilen enterokok suşlarında %9.5 vankomisin ve %4.5 linezolid direncine rastlanmıştır.

Karbapenemlerin ve aminoglikozidlerin çalışmamızda izole edilen *Enterobacterales* üyelerine en etkili antibiyotikler olduğu saptanmıştır. Sonuçlarımız, ülkemizden bildirilen farklı çalışmalardaki antibiyotik duyarlılık sonuçlarına benzerdir^(3,4,8,19). Yıllara göre antimikrobiyal ilaç direnç oranlarına incelendiğinde; *E. coli* izolatlarında TMP-SXT direncinde, *Klebsiella* spp. izolatlarında TMP-SXT ve sefuroksim direncinde, *Proteus* spp. izolatlarında amikasin, gentamisin, siprofloksasin ve TMP-SXT direncinde anlamlı artış saptanmıştır. Beklenenin aksine, *E. coli* izolatlarında piperasilin-tazobaktam direncinde, *Klebsiella* spp. izolatlarında ise siprofloksasin direncinde yıllar içerisinde anlamlı azalma olduğu belirlenmiştir. Direnç oranlarında saptanan bu farklılıkların hastanemizde uygulanan antibiyotik kullanım politikalarında yaşanan değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu veriler, kümülatif antimikrobiyal duyarlılık test verilerinin toplanması, değerlendirilmesi ve sunulmasının önemini yansıtmaktadır⁽²⁴⁾. Çalışmamızda GSBL pozitifliği *E. coli* ve *Klebsiella* spp. için sırasıyla %55 ve %46 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında da GSBL pozitiflik oranı, *E. coli* için %43.8 - %55 ve *Klebsiella* spp. için %28.6 - %48.5 aralığında bildirilmiştir^(2,4,8).

Nonfermenter bakteriler yara yeri enfeksiyonlarının önemli etkenleridir. Çeşitli çalışmalarda yara yeri enfeksiyonlarında en sık saptanan nonfermenter etkenler *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. olarak bildirilmektedir⁽⁴⁾. Bizim çalışmamızda da en sık rastlanan etkenler *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. olarak tespit edilmiştir. *Acinetobacter* türleri çeşitli direnç mekanizmaları ile farklı gruptan antimikrobiyal ilaçlara kolayca direnç geliştirebilen bakterilerdir⁽⁸⁾. Çalışmamızda *Acinetobacter* spp. izolatlarında antimikrobiyallere karşı direncin yıllar içinde arttığı gözlemlenirken, amikasin direncinin diğer antibiyotiklerden daha

düşük olduğu görülmüştür. Cirit ve ark.⁽⁸⁾ da yaptıkları çalışmalarında *Acinetobacter baumannii* izolatlarındaki antibiyotik direncinin yıllara göre artış gösterdiğini belirtmişlerdir. *Pseudomonas* türlerinin intrensek direnç özellikleri endeniyle, bu türlerin enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotik seçenekleri kısıtlıdır. *Pseudomonas* spp. enfeksiyonlarında antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, kinolonlar güvenilir antibakteriyel etkinlikleri nedeniyle sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlardır. Bu grup antibiyotikler sıklıkla aminoglikozidler ile kombine edilerek kullanılmaktadır⁽⁸⁾. Çalışmamızda *Pseudomonas* spp. izolatlarında yıllar içerisinde sefalosporin, karbapenem ve kinolon direncinde artış görülürken bu türe en etkili antimikrobiyallerin amikasin ve meropenem olduğu belirlenmiştir. Ayrıca literatürdeki çalışmalara benzer şekilde *Pseudomonas* spp. suşlarının *Acinetobacter* spp. suşlarından daha düşük direnç oranlarına sahip oldukları tespit edilmiştir^(8,16).

Retrospektif planlama, daptomisin ve metisilin direncinin konfirme edilememesi, fosfomisin duyarlılığının ve GSBL sonuçlarının otomatize sistemden alınan sonuçlara göre verilip doğrulama yapılamaması, kolistin verilerine erişilememesi çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada, hastanemizde yara yeri enfeksiyonlarına en sık neden olan bakterilerin dağılımı ve bu bakterilerin seçilmiş antibiyotiklere duyarlılıkları belirlenmiş, ülkemizde ve yurt dışında yapılan araştırmaların verileriyle karşılaştırılmış, benzerlik ve farklılıkları ortaya konmuştur. Belirli zaman aralıklarında hastanelerde sık görülen enfeksiyon etkenleri ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi, ampirik tedaviye yön vererek direnç oranlarının azalmasına ve tedavi maliyetlerinin düşmesine katkı sağlayacaktır. Ayrıca elde edilen verilerin etkenlere yönelik akılcı antibiyotik kullanımında klinisyene yol gösterici olması açısından laboratuvar-klinisyen iş birliği önem arz etmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Balıkesir Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (28.09.2022 tarih ve 2022/102 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Balıkesir University, Clinical Research Ethics Committee (09.28.2022; 2022/102).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Valerie EJ. Essential microbiology for wound care. United Kingdom: Oxford University Press; 2016.
2. Avcıoğlu F, Behçet M, Karabörk Ş, Kurtoğlu MG. Yara örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç oranları: üç yıllık değerlendirme. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2019;9(3):110-4. <https://doi.org/10.33631/duzcesbed.538681>
3. Çetin ES, Kaya S, Taş T, Arıdoğan BC, Demirci M. Cerrahi alan infeksiyonlarında mikroorganizma profili ve antibiyotik duyarlılık durumu. Ankem Derg. 2006;20(2):89-93.
4. Gündem NS, Çıkman A. Yara kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Ankem Derg. 2012;26(4):165-70. <https://doi.org/10.5222/ankem.2012.165>
5. Yerlikaya H, Kirişçi Ö, Çilburunoğlu M, Uğurlu H, Aral M, Muratdağı G. Yara kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Sakarya Tıp Dergisi. 2021;11(1):170-6. <https://doi.org/10.31832/smj.824924>
6. Zafar A, Anwar N, Ejaz H. Bacteriology of infected wounds - a study conducted at Children Hospital Lahore. Biomedica. 2007;23:8(A):1-4.
7. Özmen E, Geyik MF, Uluğ M, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C. Yatan hastalardan izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi. Düzce Tıp Fak Derg. 2010;12(3):32-9.
8. Cirit OS, Müderris T, Mızraklı A, Vurupalmaz Y, Barış A. Yara kültürlerinden izole edilen aerob bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2014;44(4):149-57. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2014.149>
9. KLİMUD. Deri, deri ekleri, yumuşak doku örnekleri rehberi. KLİMUD Kaynak No: 18. Ankara: KLİMUD; 2015.
10. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, valid from 2022- 01-01 [<https://www.eucast.org>] (Erişim tarihi: 21.12.2022).
11. Altan G, Mumcuoğlu İ, Hazirolan G, Dülger D, Aksu N. Yara örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyallere duyarlılıkları. Türk Hij Den Biyol Derg. 2017;74(4):279-86. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2017.81598>
12. Aşık G, Özoğuz P, Tünay H, Bulut A, Kaçar S, Bal A. Yara kültürlerinden izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç profilleri. Cerrahi Sanatlar Dergisi. 2014;7(1):18-22. <https://doi.org/10.14717/jsurgarts.2014.136>
13. Davarcı İ, Koçoğlu ME, Barlas N, Samastı M. Yara kültürlerinden izole edilen bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları: üç yıllık değerlendirme. Ankem Derg. 2018;32(2):53-61. <https://doi.org/10.5222/ankem.2018.053>
14. Doğan SŞ, Paköz NİE, Aral M. Laboratuvarımıza gönderilen yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç durumları. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2010;40(4):243-9.
15. Görmeli G, Duman Y, Karakaplan M, et al. Orthopedic surgical wound infection: Microorganisms and resistance figures. J Turgut Ozal Med Cent. 2015;22(1):13-7. <https://doi.org/10.7247/jtomc.2014.1828>
16. Köse E, Çalışkan E, Memiş N, Dönmez B, Duran P. Yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç oranları. Ankem Derg. 2021;35(1):14-21. <https://doi.org/10.5222/ankem.2021.014>
17. Öner SZ, Türkoğlu E. Bir ilçe hastanesinde yara kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyallere duyarlılıkları. Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi. 2020;1(2):16-21.
18. Turhanoğlu MN, Koyuncu E, Bayındır-Bilman F. Yara kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri 2010-2015. Türk Hij Deney Biyol Derg. 2018;75:183-94. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2018.56338>
19. Gül Yurtsever S, Kurultay N, Çeken N, et al. Yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Ankem Derg. 2009;23(1):34-8.
20. Bitew A, Admassie M, Getachew T. Spectrum and drug susceptibility profile of bacteria recovered from patients with wound infection referred to Arsho advanced medical laboratory. Clin Med Res. 2018;7(1):8-17. <https://doi.org/10.11648/j.cmr.20180701.12>

21. Karadağ A, Gür D, Ünal N, Keleş Uludağ S, Güney AK, Günaydın M. Yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının retrospektif olarak incelenmesi. Turk J Clin Lab. 2013;4(1):76-80.
22. Ağalar C, Göçmen JS, Kılıç D, Kaygusuz S, Karabıçak Ç. Üçüncü basamak bir referans hastanesinde izole edilen metisilin dirençli stafilokok suşlarında duyarlılık. J Clin Exp Invest. 2012;3:71-4.
<https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2012.01.0114>
23. Bessa LJ, Fazii P, Di Giulio M, Cellini L. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. Int Wound J. 2015;12(1):47-52.
<https://doi.org/10.1111/iwj.12049>
24. KLİMUD. Antibiyotik duyarlılık verilerinin analizi ve sunumu rehberi. 2019. KLİMUD Kaynak No: 15, Ankara: KLİMUD; 2019.

Yenidoğanda *Chryseobacterium indologenes*'in Etken Olduğu Ventilatör İlişkili Pnömoni Olgusu

A case of Ventilator-associated Pneumoniae Caused by *Chryseobacterium Indologenes* in a Neonate

Nadire Seval Gündem[✉]

Dr Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya, Türkiye

Atıf/Cite as: Gündem NS. Yenidoğanda *Chryseobacterium indologenes*'in etken olduğu ventilatör ilişkili pnömoni olgusu. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2023;53(3):198-204.

Öz

Chryseobacterium indologenes, özellikle yenidoğan ve immün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olan gram negatif, non-fermentatif bir basıldır. Klorlamaya dirençli olan bu bakteri, hastane ortamında solunum cihazları, entübasyon tüpleri ve nem aygıtlarını kontamine ederek potansiyel enfeksiyon kaynağı oluşturur. Literatürde *Chryseobacterium indologenes*'in bakteriyemi, ventilatör ilişkili pnömoni, menenjit, peritonit, endokardit, pyelonefrit ve lumboperitoneal şant enfeksiyonu etkeni olarak bildirildiği çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda bu bakterinin karbapenem, sefalosporin ve aminoglikozitler gibi antibiyotiklere dirençli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, trimetoprim sulfametaksazol, siprofloksasin ve piperasilin tazobaktam'ın da duyarlılık oranları yüksek bulunmuş olup tedavide en uygun antibiyotiklerin levofloksasin ve gatifloksasin gibi yeni kinolonlar olabileceği vurgulanmıştır. Levofloksasin, akciğer dokusunda ve solunum sekresyonlarında yüksek konsantrasyonlara ulaştığı için çok ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömoni tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. Yenidoğanda levofloksasin kullanımı ile ilgili sınırlı veri olsa da uygun doz ve sürede kullanıldığında klinik başarı sağlanan çalışmalar mevcuttur. Bu olgu sunumunda, serebral palsi olan bir yenidoğanda ventilatör ilişkili pnömoni etkeni olarak izole edilen *C. indologenes* ve antibiyotik direnci sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: *Chryseobacterium indologenes*, ventilatör ilişkili pnömoni, yenidoğan

ABSTRACT

Chryseobacterium indologenes is a gram-negative, non-fermentative bacillus that causes opportunistic infections, especially in the newborns and immunocompromised patients. This bacterium, which is resistant to chlorination, creates a potential source of infection by contaminating respirators, intubation tubes and humidifiers in the hospital. In the literature, there are studies reporting *Chryseobacterium indologenes* as a causative agent of bacteremia, ventilator-associated pneumonia, meningitis, peritonitis, endocarditis, pyelonephritis and lumboperitoneal shunt infection. Studies have reported that this bacterium was resistant to antibiotics, such as carbapenems, cephalosporins and aminoglycosides. Also, the susceptibility rates of trimethoprim sulfamethoxazole, ciprofloxacin and piperacillin tazobactam were also found to be high, and it was emphasized that the most appropriate antibiotics for treatment may be the new quinolones, such as levofloxacin and gatifloxacin. Levofloxacin is an antibiotic used in the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant microorganisms, as it reaches high concentrations in the lung tissue and respiratory secretions. Although there are limited data about the use of levofloxacin in newborns, there are studies that show clinical success when used in appropriate dose and duration. In this case report, *C. indologenes* isolated as a causative agent of ventilator-associated pneumonia in a newborn with cerebral palsy and its antibiotic resistance is presented.

Keywords: *Chryseobacterium indologenes*, ventilator-associated pneumonia, newborn

Alındığı tarih / Received:
15.02.2023 / 15. February.2023

Kabul tarihi / Accepted:
17.03.2023 / 17. March.2023

Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2023 / 01. September.2023

ORCID Kayıtları

N. S. Gündem 0000-0003-3157-6849

✉ sevalgndem@yahoo.com

GİRİŞ

Chryseobacterium cinsi, ilk olarak 1994 yılında Vandamme ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Önceden *Flavobacterium indologenes* veya *Flavobacterium aureum* olarak bilinen bu bakteri CDC grup IIb'ye aittir ve taksonomik çalışmalarda *Chryseobacterium indologenes* olarak isimlendirilmiştir⁽¹⁻³⁾. *C. indologenes*, aerob, hareketsiz, katalaz, oksidaz ve indol pozitif, gram negatif, non-fermentatif basildir. Koyun kanlı agar'da kendine özgü sarımsı renkte pigment oluşturur^(1,4-6). Bakteri, doğada toprak, su ve bitkilerden izole edilebilmektedir. Klorlamaya dirençli olduğu için şebeke suları, musluk suları ve hastanelerin su sistemlerinde bulunabilmektedir. Hastane ortamında; solunum cihazları, entübasyon tüpleri, nem aygıtları gibi tıbbi cihazların bu bakteriyle kontaminasyonu hastalarda kolonizasyona yol açmaktadır^(2,5,7). *C. indologenes*'e bağlı fırsatçı enfeksiyonlar sıklıkla yenidoğanları ve immün sistemi baskılanmış hastaları etkilemektedir. Yenidoğanlarda gelişen enfeksiyonlar genellikle hastane kaynaklı olup, invazif girişim, immunsupresyon ve uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olabilir^(2,8).

Bu olgu sunumunda, serebral palsili bir yenidoğanda ventilatör ilişkili pnömoni etkeni olarak izole edilen *C. indologenes* ve antibiyotik direnci sunulmuştur.

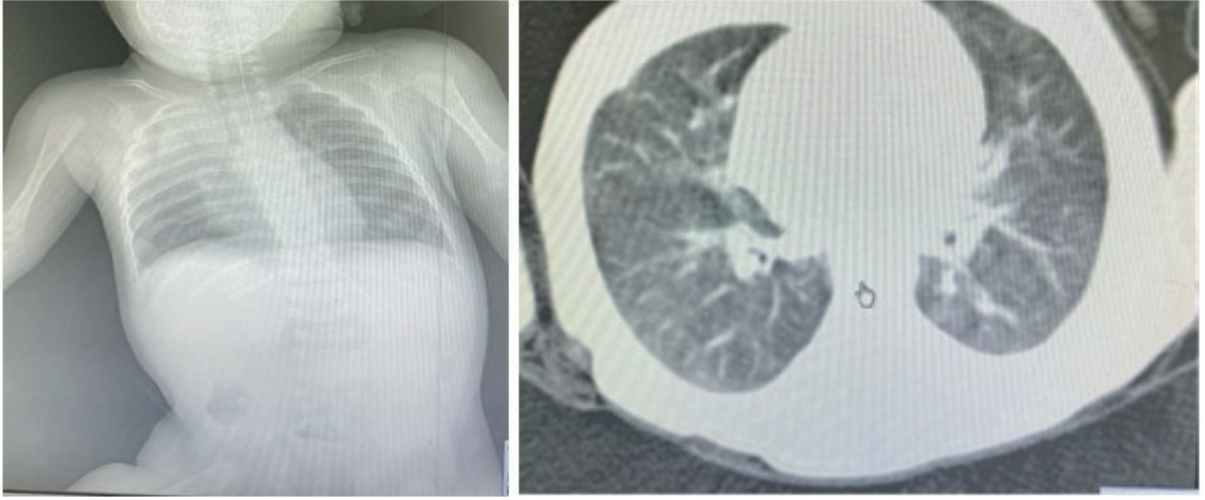
OLGU

Bu olgu sunumu için hastadan Sağlık Bakanlığı LH.FR.01 kodlu bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

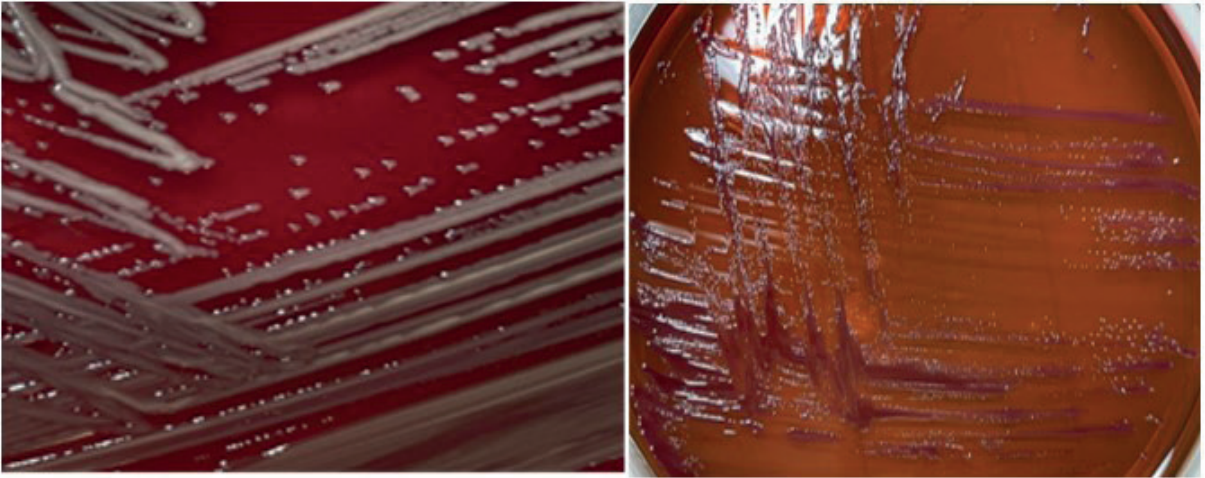
Doğum asfiksisine bağlı serebral palsy hastası 25 günlük erkek bebek, 36. gebelik haftasında 2100 gr ağırlığında sezeryan ile doğmuştur. Fizik muayenesinde yaygın hipotoni mevcuttur ve reflemler alınmıştır. Yenidoğan solunum distress sendromu nedeniyle doğar doğmaz entübe edilerek yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Doğumdan beri mekanik ventilasyona bağlı olan hastanın solunum sekresyonlarının artmasıyla birlikte yatışının 25. gününde alınan kan örneklerinde C reaktif protein (CRP) değeri 16 mg/L (normal: 0-5 mg/L)

yükselmiştir. Tam kan sayımında nötrofili ağırlıklı lökositoz (lökosit $16.32 \times 10^9/L$ (normal: $4-12 \times 10^9/L$), nötrofil $9.5 \times 10^9/L$ (normal: $2-8 \times 10^9/L$), % nötrofil %84 (normal: %50-80) ve hafif trombositoz ($485 \times 10^9/L$; normal: $100-420 \times 10^9/L$) saptanmıştır. Hemoglobin (9.6 g/dl; normal: 12-16 g/dl) ve hematokrit değerleri (hematokrit: %29.8; normal: %35-49) düşük bulunmuştur. Biyokimyasal parametrelerinde ise glukoz 54 mg/dl (normal: 60-100 mg/dl), kreatinin 0.16 mg/dl (normal: 0.3-0.6 mg/dl) ve albumin 31.9 g/dl (normal: 38-54 g/dl) değerleri düşüktür. Diğer biyokimyasal testleri normal değer aralığındadır. Mekanik ventilatör desteği sağlanan hastanın akciğer grafisinde bilateral bronkopnömonik infiltrasyonlar gözlenmiştir. Toraks bilgisayarlı tomografi sonucu ise bronkopnömoniye ait şüpheli infiltrasyonlar olarak rapor edilmiştir (Resim 1).

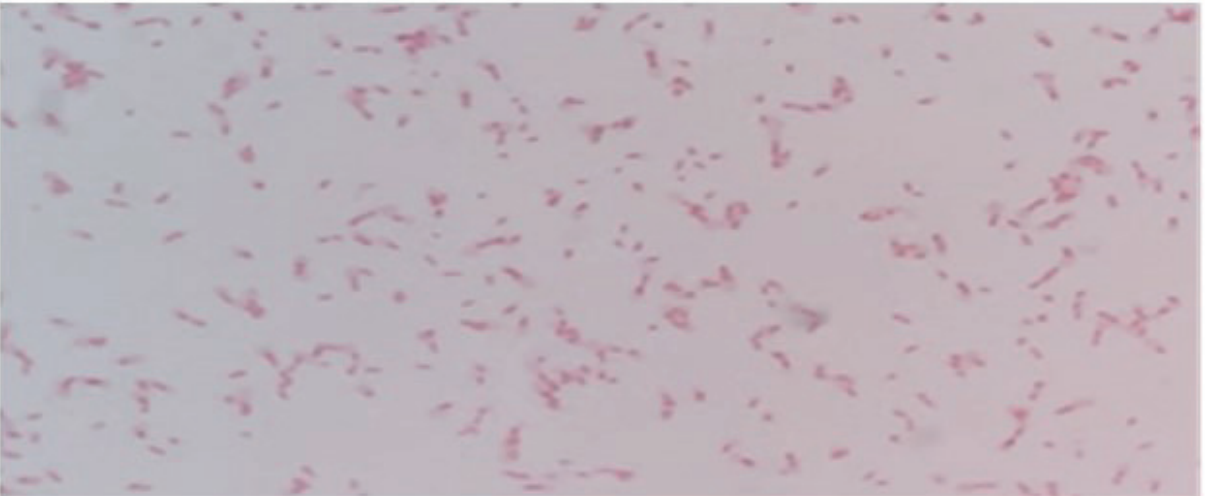
Mikrobiyolojik tanı açısından hastadan kan ve idrar kültürleri alınmıştır. İdrar kültüründe üreme saptanmamıştır. İki set kan kültüründe de *Staphylococcus hominis* üremiştir. Ampirik başlanan ampicilin-gentamisin tedavisi kesilerek teikoplanin ve amikasin ile tedaviye devam edilmiştir. Mekanik ventilatör desteği sağlanan hastanın pürülan trakeal sekresyonundan endotrakeal aspirat kültürü alınmıştır. Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen trakeal aspirat örneğinin Gram boyaması immersiye objektifiyle (X100) incelendiğinde her alanda 3-5 adet polimorf nüveli lökosit görülmüştür. Örnek %5 koyun kanlı agar (KKA, AEM Medikal, Türkiye), çikolata agar (ÇA, AEM Medikal, Türkiye) ve eosin metylen blue agar (EMB, AEM Medikal, Türkiye) besiyerlerine ekim yapılarak 37°C'de 48 saat süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda %5 KKA besiyerinde 10^5 kob/ml üreme saptanan, küçük, düzgün kenarlı, sarımsı renkte pigment oluşturan koloniler görülmüştür. İnkübasyon EMB besiyerinde üreyen laktöz negatif kolonilerin belirginleşmesi için 72 saate çıkarılmıştır (Resim 2). Kültür plaklarında üreyen kolonilere oksidaz, katalaz ve indol gibi konvansiyonel testler uygulanmış ve üçü de pozitif bulunmuştur. Gram boyama sonucunda ise gram negatif basil morfolojisi görülmüştür (Resim 3). Yinelene örneklerde de aynı mikroorganizma üremiştir. Tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri VITEK-2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemiyle gerçekleştirilmiş ve etken *Chryseobacterium*



Resim 1. Soldan sağa sırasıyla: Akciğer grafisi: Bilateral bronkopnömonik infiltrasyonlar/Toraks bilgisayarlı tomografisi: Bronkopnömoniye ait şüpheli infiltrasyonlar



Resim 2. *Chryseobacterium indologenes*'in soldan sağa sırayla %5 koyun kanlı agar ve eozin-metilen mavisi (EMB) agar besiyerlerinde oluşturduğu koloni morfolojileri



Resim 3. *Chryseobacterium indologenes*'in kültür plaklarından yapılan Gram boyalı incelemesi (100X immersiyon objektifi)

indologenes olarak tanımlanmıştır. Otomatize sistemle yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinde belirlenen minimal inhibitör konsantrasyon değerleri; piperasilin >64 mg/L, piperasilin-tazobaktam >64 mg/L, seftazidim >32 mg/L, sefepim >16 mg/L, aztreonam >32 mg/L, meropenem >8 mg/L, imipenem >8 mg/L, amikasin >32 mg/L, gentamisin >8 mg/L, netilmisin >16 mg/L, tobramisin >8 mg/L saptarak dirençli olarak değerlendirilmiştir. Siprofloksasin (1 mg/L), levofloksasin (2 mg/L) ve trimetoprim sulfametaksazol (≤ 20 mg/L) duyarlı olarak saptanmıştır. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre standardize bir sınır değer belirlenememi, antibiyotiklerin bir kısmında "*Pseudomonas aeruginosa*" için tanımlanan kriterler kullanılmıştır⁽⁹⁾.

Hastaya 14 gün boyunca intravenöz 10 mg/kg/gün levofloksasin tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası endotrakeal aspirat kültüründe üreme olmamıştır. Enfeksiyon parametrelerinde normal değerler gözlenmiştir. Serebral palsi'si olan hastanın solunum sistemi başta olmak üzere kas iskelet sistemi açısından destek tedavisi evde sağlık hizmetleri birimi tarafından sürdürülmektedir.

TARTIŞMA

Chryseobacterium indologenes insan mikroflorasında yer almamakla birlikte hastane ortamında su içeren cihazları kontamine etmesi nedeniyle enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Bakterinin biyofilm oluşturması ve proteaz aktivitesi virulansına katkıda bulunmaktadır. *C. indologenes*'in literatürde bakteriyemi, ventilatör ilişkili pnömoni, menenjit, peritonit, endokardit, keratit, yara yeri enfeksiyonu, pyelonefrit ve lumboperitoneal şant enfeksiyonu etkeni olarak bildirildiği çalışmalar mevcuttur^(1,3,7).

Chryseobacterium indologenes'in yenidoğanda menejit ve sepsis etkeni olarak izole edildiği bir çalışmada enfeksiyonun hastane kaynaklı olabileceği düşünülmüş, düşük doğum ağırlığı ve intravenöz kateterizasyon gibi girişimsel işlemlerin risk faktörü olduğu ortaya konmuştur⁽⁸⁾. Pakistan'da yapılan bir çalışmada mekanik ventilatöre bağlı prematüre bir bebekte *C. indologenes*'e bağlı sepsis geliştiği rapor

edilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu sonuçlar santral venöz kateteri olan 3 aylık bir bebeğin kan kültüründen aynı bakterinin izole edildiği ülkemizde yapılan bir çalışmanın bulgularıyla uyumludur⁽¹¹⁾. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada nöroblastom nedeniyle kemoterapi alan ve febril nötropeni gelişimiyle birlikte enfeksiyon bulguları ortaya çıkan 16 aylık bir hastanın kan kültüründen *C. indologenes* izole edilmiştir. Malignensi ve diabetes mellitus gibi alta yatan hastalıkların *C. indologenes* enfeksiyonları açısından risk faktörü oluşturduğu belirtilmiştir⁽⁴⁾. *C. indologenes*, 2012 yılında yapılan bir çalışmada menenjit bulguları gösteren yenidoğanın beyin omurilik sıvısı örneğinden izole edilmiştir⁽¹²⁾. Benzer şekilde Ceylan ve ark.'nın⁽¹³⁾ çalışmasında ventriküloperitoneal şantı olan hidrosefalili bir bebekte sepsis etkeni olarak bildirilmiştir.

Chryseobacterium indologenes, metallobetalaktamaz üretiminden dolayı karbapenemlere, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlere, seftazidim dışındaki üçüncü kuşak sefalosporinlere, aztreonam, eritromisin ve aminoglikozidlere dirençlidir⁽¹⁴⁾. SENTRY Antimikrobiyal Surveyans programının raporunda, 1997–2001 yılları arasında Kuzey Amerika, Latin Amerika, Avrupa ve Asya-Pasifik bölgesinden 119 hastanenin katıldığı çok merkezli bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Chryseobacterium spp.* suşlarına en etkili antibiyotiklerin gatifloksasin ve levofloksasin gibi yeni kinolonların olduğu trimetoprim sulfametaksazol, siprofloksasin ve piperasilin tazobaktam'ın da duyarlılık oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Daha sonra yapılan çalışmalarda elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçları bu bulguları desteklemektedir^(2,3,5,6,8,10,12). Calderón ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ çalışmasında konjenital kalp hastalığı olan ve ventilatör ilişkili pnömoni gelişen bir yenidoğanın trakeal aspirat örneğinden *C. indologenes* izole edilmiş ve piperasilin-tazobaktam ile başarıyla tedavi edilmiştir. Hindistan'dan bildirilen bir olgu sunumunda bakteri piperasilin-tazobaktam'a dirençli, trimetoprim sulfametaksazol ve siprofloksasine duyarlı saptanmıştır⁽¹⁾. Bu bulgularla benzer şekilde ülkemizde yapılan bir çalışmada hidronefrozu olan bir yaşında erkek hastanın idrar kültüründen izole edilen *C. indologenes* suşu trimetoprim sulfametaksazol ve siprofloksasine duyarlı bulunarak tedaviyle kür sağlanmıştır⁽¹⁶⁾. Demiray ve ark.'nın⁽²⁾ çalışmasında, 18 aylık erkek hastanın kan ve trakeal aspirat örneğinden

izole edilen *C. indologenes* levofloksasin ile tedavi edilmiştir. Çalışmamızda da bu sonuçlarla uyumlu olarak *C. indologenes* ventilatör ilişkili pnömonisi olan yenidoğanın trakeal aspirat örneğinden izole edilmiş ve 14 günlük levofloksasin tedavisi sonrası kür sağlanmıştır. Levofloksasin, akciğer dokusunda ve solunum sekresyonlarında yüksek konsantrasyonlara ulaştığı için çok ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu ventilatör ilişkili pnömoni tedavisinde kullanılan bakterisidal bir antibiyotiktir. Yenidoğanda levofloksasin kullanımı ile ilgili veri sınırlıdır fakat yapılan çalışmalarda uygun doz ve sürede kullanıldığında klinik başarı sağlandığı bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Bazı çalışmalarda invazif kateterlerin çıkarılmasının tedavi sürecine katkı sağladığı bildirilmiş olsa da kateter çıkarılmadan da bakteri eradikasyonunun mümkün olduğunu bildiren raporlar mevcuttur⁽⁵⁾. Tablo 1’de *C. indologenes* kaynaklı enfeksiyon olguları sunulmuştur.

Bu olguda, *C. indologenes*’in identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testleri için yapılan pek çok çalışmada olduğu gibi konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemler kullanılmıştır^(1,4-7). Bazı çalışmalarda ise bu yöntemlerden farklı olarak MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption ionization-time of light) kullanılmıştır^(2,6,16). Atıcı ve ark.’nın⁽³⁾ çalışmasında kan kültüründen izole edilen ve MALDI-TOF ile tanımlanan *C. indologenes*’in 16S rRNA gen sekans analiziyle doğrulaması yapılmıştır. Orak ve ark.⁽¹⁸⁾ tarafından bildirilen bir olgu sunumunda da bakterinin 16S rRNA moleküler analiz yöntemiyle tür tanımı yapılmıştır. Bakterinin tanımlamasında moleküler testlerin kullanılamaması bu çalışmanın kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Buna rağmen bu çalışmanın *C. indologenes* gibi nadir görülen ve kendine özgü antibiyotik direnç paterni olan bir etkene bağlı gelişen ventilatör ilişkili pnömoni olgusunu vurgulaması açısından literatüre katkı sağladığı düşünülmektedir.

Tablo 1. *Chryseobacterium indologenes*’in etken olduğu enfeksiyon olguları

Yazar/Yıl	Yaş	Cinsiyet	Tanı*	Örnek**	Tedavi/Süre***	Sonuç****	Kaynak
Panigrahy ve ark./2015	3 yaş	Erkek	Sepsis	Kan	FEP /10 gün	KÜR	1
Demiray ve ark./2019	18 ay	Erkek	Pnömoni/Mek vent	ETA	LVX/10 gün	KÜR	2
Atıcı ve ark./2016	3 ay	Kız	Menigomyelose	ETA	CIP/14 gün	KÜR	3
Gündoğan ve ark./2021	16 ay	Erkek	Nöroblastom	Kan	Sefaperazon sulbaktam	KÜR	4
Izaguirre-Anariba ve ark./2020	52 yaş	Erkek	HT/KBY	Kan/Kateter	TZP/10 gün	KÜR	5
Fadallah ve ark./2022	94 yaş	Kadın	HT/Pnömoni	ETA	CIP	KÜR	6
Çalışkan ve ark./2015	60 yaş	Erkek	KC Transplant.	BAL	LVX/21 gün	KÜR	7
Eshwara ve ark./2012	6 gün	Kız	Sepsis, menenjit	Kan /BOS	CIP VE SXT/28 gün	KÜR	8
Mirza ve ark./2017	8 gün	Erkek	Yenidoğan erken sepsisi	Kan	Sefaperazon/ sulbaktam ve SXT	EKS	10
Teke ve ark./2014	3 ay	Kız	KKH/Sepsis	Kan	SXT/21 gün	KÜR	11
Hendaus ve ark./2012	8 gün	Kız	Menenjit	BOS	FEP/21 gün	KÜR	12
Ceylan ve ark./2011	2 ay	Erkek	Hidrocefali/menenjit/ Sepsis	Kan /BOS	Ampisilin/ sulbaktam ve LVX	EKS	13
Calderón ve ark./2011	20 gün	Erkek	KKH/Mek vent	ETA	TZP/14 gün	KÜR	14
Bayram ve ark./2016	1 yaş	Erkek	Hidronefroz/İYE	İdrar	CIP/SXT	KÜR	16
Orak ve ark./2020	68 yaş	Erkek	Travma	Kan	LVX	EKS	17
Gündem/2022	25 gün	Erkek	Pnömoni/Mek vent	ETA	LVX/14 gün	KÜR	Bu çalışma

*Mek Vent: Mekanik Ventilasyon, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KC Transplant: Karaciğer transplantasyonu, KKH: Konjenital kalp hastalığı, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

** ETA: Endotrakeal aspirat, BAL: Bronkoalveolar lavaj, BOS: Beyin omurilik sıvısı

*** FEP: Sefepim, LVX: Levofloksasin, CIP: Siprofloksasin SXT: Trimetoprim sulfamethoxazole TZP: Piperasilin/Tazobaktam,

**** EKS: Eksitüs

Mekanik ventilasyon ve intravenöz kateterizasyon gibi invazif girişim yapılan hastalarda hastane ortamında gelişen enfeksiyonlarda etken olarak pek çok antibiyotiğe dirençli bir non-fermentatif gram negatif basil olan *C. indologenes* mutlaka akla gelmelidir. Ampirik tedavi seçiminde *C. indologenes*'in antibiyotik direnç paterni göz önünde bulundurulmalıdır. Antibiyotik duyarlılık testleri doğru tedavinin uygulanabilmesi açısından yol gösterici olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu olgu sunumu için hastadan Sağlık Bakanlığı LH.FR.01 kodlu bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: For this case report, an informed consent form coded LH.FR.01 was obtained from the patient.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Panigrahy R, Sahoo D, Sahu R, Swain B, Sahu K, Rout S. *Chryseobacterium indologenes* in septicemia- a rare case report. *MOJ Clin Med Case Rep.* 2015;2(5):117-8. <https://doi.org/10.15406/mojcr.2015.02.00036>
2. Demiray T, Ayhancı T, Hatipoğlu H, Çiçek H, Köroğlu M, Altındış M. Pneumonia due to a rare bacteria: *Chryseobacterium indologenes* infection in a paediatric patient. *J Biotechnol Strategic Health Res.* 2019;3(1):44-8. <https://doi.org/10.34084/bshr.551982>
3. Atıcı S, Ünkar ZA, Erdem K, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by *Chryseobacterium indologenes*: A rare infant case and review of the literature. *Springerplus.* 2016;5(1):1741. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3449-x>
4. Demir Gündoğan B, Sağcan F, Çıtak EÇ. *Chryseobacterium indologenes* as a rare pathogen of bacteremia in febrile neutropenia. *Trend Pediatr.* 2021;2(1):43-6. <https://doi.org/10.5222/TP.2021.98608>
5. Izaguirre-Anariba DE, Sivapalan V. *Chryseobacterium indologenes*, an emerging bacteria: a case report and review of literature. *Cureus.* 2020;12(1):e6720. <https://doi.org/10.7759/cureus.6720>
6. Fadallah MM, Kharroubi DM, Zeineddine Z, Salman SM. *Chryseobacterium indologenes* ventilator-associated pneumonia in an elderly patient: A case report. *Cureus.* 2022;14(7):e27426. <https://doi.org/10.7759/cureus.27426>
7. Çalışkan E, Kılıç N, Alasan F, et al. A case of tracheobronchitis caused by *Chryseobacterium indologenes* in an immunosuppressed patient. *Anatol Clin.* 2016;21(2):139-42. <https://doi.org/10.21673/anadoluklin.180739>
8. Eshwara VK, Sasi A, Munim F, Purkayastha J, Lewis LE, Mukhopadhyay C. Neonatal meningitis and sepsis by *Chryseobacterium indologenes*: A rare and resistant bacterium. *Indian J Pediatr.* 2014;81(6):611-3. <https://doi.org/10.1007/s12098-013-1040-9>
9. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version: 12, 01.01.2022.
10. Mirza IA, Khalid A, Hameed F, Imtiaz A, Ashfaq A, Tariq A. *Chryseobacterium indologenes* as a novel cause of bacteremia in a neonate. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(4):375-8. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.04.375>
11. Aydın Teke T, FN Öz, Metin Ö, et al. *Chryseobacterium indologenes* septicemia in an infant. *Case Rep Infect Dis.* 2014;2014:270521. <https://doi.org/10.1155/2014/270521>
12. Hendaus MA, Zahraldin K. *Chryseobacterium indologenes* meningitis in a healthy newborn: A case report. *Oman Med J.* 2013;28(2):133-4. <https://doi.org/10.5001/omj.2013.35>
13. Ceylan A, Güdücüoğlu H, Akbayram S, Bektaş A, Berktaş M. Hidrosefalisi olan bir olguda *Chryseobacterium indologenes* ile ilişkili sepsis. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(4):735-40.
14. Calderón G, García E, Rojas P, García E, Rosso M, Losada A. *Chryseobacterium indologenes* infection in a newborn: A case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:10. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-10>
15. Kirby JT, Sader HS, Walsh TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility and epidemiology of a worldwide collection of *Chryseobacterium* spp.: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Clin Microbiol.* 2004;42(1):445-89. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.1.445-448.2004>

16. Bayram Y, Rağbetli C, Parlak M, et al. *Chryseobacterium indologenes*'in neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2016;18(1):37-41.
<https://doi.org/10.24938/kutfd.252671>
17. Newby BD, Timberlake KE, Lepp LM, Mihic T, Dersch-Mills DA. Levofloxacin use in the neonate: A case series. J Pediatr Pharmacol Ther. 2017;22(4):304-13.
<https://doi.org/10.5863/1551-6776-22.4.304>
18. Orak F, Pembe B, Yüksel KZ, Çelik İS. *Chryseobacterium indologenes*'e bağlı bir sepsis olgusu. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2022;17(1):216-9.
<https://doi.org/10.17517/ksutfd.835130>

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 yapıldıktan sonra, 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. Tüm yazarların ORCID numaraları başvuru esnasında on-line olarak ilgili alana eklenmelidir. ORCID ID kaydı için <https://orcid.org> adresini kullanınız. 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 sisteme yüklenmesi 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 sisteme yüklenmesi 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 bildirimini 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 uyummalıdır.
- 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 atf 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:** Courvalin P, Davies J. Mechanisms of resistance to aminoglycosides. Am J Med. 1977;62(6):868-72. <https://doi.org/.....>
- **Dergi Ekinde (Supplement) yer alan makale:** Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial Candida infections. Chest. 2003;123(Suppl 5):S500-3. <https://doi.org/.....>
- **Elektronik dergi makalesi:** Lam PV, Tadros M, Fong IW. Mandibular osteomyelitis due to Raoultella species. JMM Case Rep. 2018;5. Internet adresi: <http://.....> Erişim tarihi: .././20.. <https://doi.org/.....>

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.
- **Sürelî resmi yayın:** TC Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı hastalıklar sürveyans ve kontrol esasları yönetmeliği. Resmi Gazete. 30.05.2007(26537).
- **Sürelî 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.international>]. (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 metninle 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.

ETİK POLİTİKALAR

Yayın Etiği

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi yayın süreçleri, bilginin tarafsız ve saygın bir şekilde oluşturulması ve yayımlanmasını ilke olarak benimsemiştir. Bilimsel bir çalışmayı ortaya koyan tüm paydaşların (yazar, editör, hakem, yayıncı ve okuyucu), bilimin doğru bir şekilde ilerlemesine katkı sağlaması hedeflendiğinden, hazırlanan bilimsel çalışmaların bilimsel etik ilkelere uygunluğuna önem verilmektedir. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisinin tüm paydaşlarının aşağıdaki yayın etiği ilkelerine uyması beklenmektedir. Bu etik ilkeler, COPE (Committee on Publication Ethics) ve ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) tarafından hazırlanan yönerge ve akışlar dikkate alınarak hazırlanmıştır. Aşağıda belirtilen etik ilkeler haricinde kalan konu ve durumlar için COPE ve ICMJE'nin rehberleri esas alınır.

Yazarların Etik Sorumlulukları

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisine makale gönderen yazarların aşağıda belirtilen etik ilkelere uyması beklenmektedir.

- Makalenin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Yazarın çalışmayla ilişkili verilerin doğruluğundan emin olması, araştırmasına ilişkin kayıtlarını düzenli tutması ve olası bir istek üzerine bu verilere erişim sağlayabilmesi gerekir.
- Yazarların gönderdikleri çalışmaların özgün olması beklenmektedir. Başka çalışmalardan yararlanmaları durumunda eksiksiz ve doğru bir biçimde atıfta bulunmaları ve/veya alıntı yapmaları gerekmektedir.
- Yazarlar gönderdiği makalenin başka bir yerde yayınlanmadığından veya kabul edilmediğinden emin olmalıdır.
- Yazar listesinde yer alan kişilerin tümü, çalışmanın yürütülmesi ve yayımlanması sürecinde yazarlık katkısı sunmuş olması gerekmektedir. Yazarlık ölçütlerini tam karşılamayan ve çalışmaya katkı sağlayanlar varsa teşekkür bölümünde belirtilmelidir.
- Çok yazarlı makalelerde yazarların araştırmaya katkıları (fikir oluşturma, çalışmanın tasarımı, uygulama, istatistik, yazımı gibi) telif hakkı devir formunda belirtilerek, editör kuruluna iletilmelidir.
- Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir kararla belirlenmelidir. Tüm yazarlar yazar sıralamasını Telif Hakkı Devir Formu'nda imzalı olarak belirtmek zorundadırlar. Dergiye makale gönderildikten sonra yazarlardan hiçbirinin ismi, tüm yazarların yazılı izni olmadığı sürece yazar listesinden silinemez veya yeni bir isim yazar olarak eklenemez. Ayrıca telif hakkı devir formunda belirtilen yazar sırası değiştirilemez.
- Makalenin gönderim aşamasında, Telif Hakkı Devir Formu'nun imzalı ve taranmış hali dergi yönetim sistemine (<http://www.journalagent.com/tmcd/>) yüklenmesi gerekmektedir.
- Makaleye ilişkin etik kurul onayı, katılımcılardan alınan bilgilendirilmiş onamlar ve araştırma etiği uygulamalarının ayrıntıları, makalenin "Yöntem" kısmında açıkça belirtilmelidir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurul onayının alınması gerekmektedir. Başvuru esnasında etik kurul onayının sisteme (<http://www.journalagent.com/tmcd/>) yüklenmesi zorunludur.

- İnsan veya hayvan denek içeren tüm çalışmalar için ulusal ve uluslararası yasalara ve yönergelere uygun olarak, (örneğin, WMA Helsinki Bildirgesi, NIH Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına İlişkin Politika, Hayvanların Kullanımına İlişkin AB Direktifi ile T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ilgili yönetmeliklerine uygun olarak) gerekli onayların alındığının belirtilmesi, denek mahremiyetine saygı gösterilmesi gerekmektedir.
- Herhangi bir çıkar çatışması durumunda veya makaleyle ilgili etik bir ihlal belirlendiğinde, bu durum editör ve yayıncı ile paylaşılmalı ve bu durum editör kuruluna başlık sayfasında ve kaynaklardan önce belirtilen 'Çıkar çatışması' başlığı altında açıklanmalıdır.
- Araştırma için alınmış finansal destek, bağış vb. yardım söz konusu ise araştırma sonunda Destekleyenler başlığı altında belirtilmelidir.
- Yazarların yayımlanmış, erken görünüm veya değerlendirme aşamasındaki çalışmasıyla ilgili yanlış bir durumu fark etmesi durumunda, dergi editörünü veya yayıncıyı bilgilendirmesi, düzeltme veya geri çekme işlemlerinde editörlerle işbirliği yapma yükümlülüğü bulunmaktadır.

Editörlerin Etik Sorumlulukları

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi editör ve editör yardımcılarının aşağıdaki etik ilke ve sorumlulukları yerine getirmesi gerekmektedir.

- Editörler, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisinde yayınlanan her yayından sorumlu olup bu bağlamda; okuyucu ve yazarların bilgi gereksinimlerini karşılama, derginin sürekli olarak gelişimini sağlama, dergide yayınlanan çalışmaların kalitesini artırma, yayın süreçlerine ilişkin açıklık ve şeffaflığı sağlama, etik ilkeleri dikkate alarak tüm süreçleri yürütmek gibi rol ve yükümlülükleri yerine getirmek zorundadırlar.
- Editörler, makalelerin içerik ve yayın sürecindeki kalitesinden sorumlu olup hatalı durumlarda gerekli düzeltmelerin yapılmasını sağlar.
- Editörler, hakemlerin, çalışmaları tarafsız ve bağımsız olarak değerlendirmelerini sağlama, yeni hakem belirlerken niteliklerini dikkate alma, derginin yayın politikaları ve gelişimine ilişkin sürekli etkileşim içerisinde olma, gerektiğinde bilgi ve eğitim toplantıları yapma gibi yükümlülükleri yerine getirmelidir.
- Editörler, yazarların etnik kökeni, cinsiyeti, uyruğu, dini ve siyasi özelliklerinden bağımsız olarak, dengeli, yansız ve adil şekilde makaleleri değerlendirmekle yükümlüdür.
- Editörler, sisteme yüklenen makalelere ilişkin tüm bilgileri, makale yayınlanana kadar gizli tutmak zorundadır. Ayrıca, yazarlara açıklayıcı ve bilgilendirici şekilde geri bildirim vermelidir.
- Editörler, etik ihlale ilişkin bir şikayet olması durumunda, COPE'un iş akışlarını dikkate alır.
- Editörler, hakem atama konusunda tam yetkili olup yazarlar, editörler ve hakemler arasında çıkar çatışmasını korur.
- Editörler, hakem havuzunun genişletilmesi, makalenin konu alanına uygun hakemi atamaya özen gösterilmesi, kör hakemlik sürecinde hakem bilgilerinin gizliliğini sağlama, değerlendirme sürecinin tarafsız, bilimsel ve nesnel bir şekilde yapılabilmesi için gerekli bilgi ve

desteği sağlama, hakem performansını artırmaya yönelik uygulama ve politikaların belirlenmesi gibi çalışmaları yerine getirmelidir.

- Editörler, değerlendirilen çalışmalarda yer alan deneklere veya gorsellere ilişkin kişisel verilerin korunmasını sağlamakla yükümlüdür. Çalışmada kullanılan deneklerin/ katılımcıların, açık onayının alındığının belgeli olmadığı durumda çalışmayı reddetmek hakkına sahiptir.
- Editörler, yayınlanan tüm makalelerin fikri mülkiyet hakkını korumakla, olası ihlallerde derginin ve yazarların haklarını savunmakla yükümlüdür.
- Editörler, yazarlar, hakemler ve diğer editörler arasındaki olası çıkar çatışmalarını göz önünde bulundurarak, çalışmaların yayın sürecinin bağımsız ve tarafsız bir şekilde tamamlaması için gerekli önlemleri alır ve saptanan durumlar varsa etik ilkeler doğrultusunda değerlendirir.

Hakemlerin Etik Sorumlulukları

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisine gönderilen tüm çalışmalar, nesnel ve bağımsız değerlendirilme olanağı sağlaması nedeniyle “ift Kör Hakemlik” yöntemiyle değerlendirilmektedir. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi için değerlendirme yapan hakemlerin aşağıdaki etik ilkelere uyması beklenmektedir.

- Hakemler, makaleleri değerlendirirken, yazarların etnik kökeni, cinsiyeti, uyruğu, dini ve siyasi özelliklerinden bağımsız şekilde, zamanında inceleyerek, tarafsız bir değerlendirme yapmalıdır.
- Hakemler, makale ile ilgili çalışmaları bilerek, herhangi bir telif hakkı ihlali veya intihal fark ettiğinde editöre raporlandırmalıdır.
- Hakemler, gönderilen makaleye ilişkin tüm bilgileri gizli tutmalıdır.
- Hakemler, makaleye ilişkin kendini yetkin hissetmediğinde veya geri dönüş için yeterli zamanı olmadığında, editörlere belirtmelidir.

- Hakemler, makalenin kalitesini yükseltmeye yardımcı olacak yönlendirmelerde bulunmalı, çalışmayı titizlikle inceleyerek, yorumlarını yapıcı ve nazik bir dille ifade etmelidir.
- Hakemlerin, makaleyi üçüncü kişilerle paylaşmamaları gerekir.
- Gizlilik ilkesi gereği hakemler, değerlendirme süreci tamamlandıktan sonra makalelerin kopyalarını yok etmelidir.
- Hakemler, potansiyel çıkar çatışmalarının (mali, kurumsal, işbirlikçi ya da yazar/yazarlar arasındaki diğer ilişkiler) farkında olmalı ve gerekirse bu konuda editörleri uyarmalıdır.

Yayıncının Etik Sorumlulukları

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti’nin resmi yayın organıdır. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi cemiyetin kuruluş amacı doğrultusunda meslek üyelerinin akademik gelişimine katkı sağlamak üzere, kar amacı gütmenden ve kamu yararı gözetilerek yayımlanmaktadır. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Kurulu, derginin yayın süreçlerine ilişkin olarak aşağıdaki etik sorumlulukların bilincindedir.

- Bilimsel bir çalışmada görev alan tüm paydaşlar gibi yayıncı olarak, tüm etik ilkeler kapsamında hareket eder.
- Yayımlanan her makalenin telif hakkının korunması ve yayınlanmış her makalenin arşivlenmesi görevini üstlenir.
- Bağımsız editör kararının oluşturulmasını güvenceye alarak, ekonomik veya politik kazançları gözetmeksizin tüm yayın sürecinde editörlerin son karar verici olmalarına olanak sağlar.
- Kişilerin etik olmayan bir durumla (sahtecilik, çarpıtma, dilimleme, sahte yazarlık vb.) karşılaşmaları durumunda çekinmeden yayıncı veya editörlerle iletişime geçmeleri için olanak sağlar.

HAKEMLERE BİLGİ

“Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi” hakemli bir dergidir. İncelemeye alınan her çalışma; hakemler ve editörler tarafından değerlendirilir.

Hakem daveti

- Derginin editörler kurulu, farklı bölümleri inceleyen “Bölüm Editörleri”nden oluşur. Gönderilen her makale başeditör tarafından ilgili bölüm editörüne aktarılır. İlgili bölüm editörü, kendi alanında uzmanlaşmış, ulusal ve uluslararası dergilerde inceleyeceği çalışma ile ilgili güncel yayınları olan en az iki bilim insanımıza “hakem daveti”ni on-line başvuru sistemi üzerinden gönderir.
- Hakemlerimizin kendilerine gönderilen davet yazısını, online sistem üzerinden bir hafta içinde “Değerlendirme kabul” veya “Değerlendirme red” olarak cevaplama beklenmektedir. Değerlendirmenin hakem tarafından kabul edilmediği durumlarda ilgili gerekçenin yazılması beklenmektedir. Bu gerekçe ileriki dönemlerde hakem davetindeki muhtemel sorunları engelleyecektir.
- Hakemlerin kendilerine gönderilen yazılarda yazar(lar) ile ve/veya finansal konuda çıkar çatışması olmamalıdır. Çalışmalar tarafsız ve nesnel değerlendirilmelidir.
- Değerlendirmeyi kabul eden hakemlerimiz için inceleme süresi 20 (yirmi) gündür. Bu süre içinde gecikme olması durumunda hakemlere ek olarak 7 (yedi) gün süre bölüm editörü tarafından verilebilir. Bu sürede de değerlendirmesini göndermeyen hakemimiz ilgili çalışma için hakem panelinden çıkarılır.

Makalelerin genel değerlendirilmesi;

- Makale derginin kapsamına bilimsel olarak uygun mudur?
- Makale etik kural ve ilkelere uygun mudur?
- Çalışmanın konusu güncel midir? Bu makalenin kabulü için öne çıkarılan konular vurgulanmış mıdır?
- Alanında katkı sağlayacak özgünlüğü var mıdır?
- Hipotezi açık olarak belirtilmiş midir? Bu hipotez, uygun olarak araştırmaya alınmış mıdır?
- Araştırmanın yöntem ve sonuçları uygun olarak planlanmış, test edilmiş ve raporlanmış mıdır?
- Elde edilen sonuçlar uygun şekilde hipotez kapsamında değerlendirilerek yazılmış mıdır?
- Çalışmanın kısıtlılıkları –varsa- eklenmiş midir?
- Makalenin yazımında güncel kaynaklar (Türkçe ve/veya yabancı dilde) yeterince kullanılmış mıdır?
- Makale düzgün ve akıcı Türkçe ile yazılmış mıdır?
- Makale içinde intihal ve/veya kişisel hakların ihlali olarak değerlendirilebilecek yazı, resim, şekil vb var mıdır?

Derlemelerin değerlendirilmesi

- Derleme konusu güncel midir? Bu derlemenin, konusunda ilgili okuyucuya katkısı var mıdır?
- Derleme düzgün ve akıcı Türkçe ile yazılmış mıdır?
- Derleme içinde intihal ve/veya kişisel hakların ihlali olarak değerlendirilebilecek yazı, resim, şekil vb var mıdır?
- Kullanılan kaynaklar az veya fazla mıdır? Gereksiz kaynak kullanımı var mıdır? Kullanılan kaynaklar (Türkçe ve/veya yabancı dilde) güncel midir?

Olgu sunumu değerlendirilmesi

- Olgu sunumu konusu güncel midir? Bu olgu sunumunun, konusunda ilgili okuyucuya katkısı belirtilmiş midir?
- Kullanılan kaynaklar (Türkçe ve/veya yabancı dilde) güncel midir?
- Olgu sunumu düzgün ve akıcı Türkçe ile yazılmış mıdır?
- Derleme içinde intihal ve/veya kişisel hakların ihlali olarak değerlendirilebilecek yazı, resim, şekil vb var mıdır?

Çevresel araştırmalar

- Çevresel araştırmalar için yasal/özel izin alınacak bir yöntem uygulanmış mıdır?
- Gerekli olduğu durumlarda gerekli izinler mevzuatın belirlediği kurumlardan alınmış mıdır?
- Kamu/özel kurum ve kuruluşlarından kamuya açık olmayan bilgi, belge vb. veriler var mıdır?
- Çalışma; tarihi eserler, arkeolojik alanlar, askeri bölgeler vb. alanlar veya korunma altına alınmış yer altı, yer üstü ve su altı alanlarında yürütülen araştırma ve çalışmalar için yetkili kurum ve kuruluşların iznine bağlanan araştırmalar kapsamında mıdır?
- İlgili mevzuatın yetkili kurum ve kuruluşların iznine bağladığı mikroorganizma örneklerinin toplanmasını içermekte midir?

Hakem raporu

- Hakemler kendilerine gönderilen çalışmalarını gizli tutmalıdır. Makaleyi kendisi ile birlikte değerlendiren bilim insanı varsa (mentor, asistan vb) bu durum hakem raporunda “Editör için yorumlar” bölümünde açık isim olarak belirtilmelidir.
- Rapor “değerlendirme bilgi formu”, “Yazar için yorumlar” ve “Editör için yorumlar” bölümünden oluşur. Raporun hazırlanmasında etik konulara dikkat edilmeli, kişisel ifade ve imalardan kaçınılmalı, akıcı ve anlaşılır bir dil kullanılmalıdır.
- Yazarlar için yorumları yazarken, hakemlerin kendi adlarını yazmamaları önerilir.

