

Cilt / Volume 54

Sayı / Number 2

Haziran / June 2024

ISSN 0258-2171

e-ISSN 2458-7516



Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi

Journal of Turkish Society of Microbiology

- ✓ Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Human Bocavirus Enfeksiyonu
- ✓ *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranlarını COVID-19 Pandemisi Etkiledi Mi?
- ✓ Akut Bakteriyel Menenjit Tanılı Hastalarda Etken Bakteriler ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Retrospektif Değerlendirme
- ✓ Human Papilloma Virüs Pozitif Servikal Örneklerde *Trichomonas vaginalis* Varlığının Araştırılması

ISSN 0258-2171
e-ISSN 2458-7516

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY



Cilt / Volume 54
Sayı / Number 2
Haziran / June 2024



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 54 Sayı / Number 2 Haziran / June 2024

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, Cerrahpaşa Teknokent, 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; Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
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: tmcdeditor@gmail.com
www.tmc-online.org

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

© 2024. 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 izinsiz materyallerin tamamlanması ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlişkileri'ne uymaktadır.

© 2024. 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

Yayıncılık 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

Aynur Karadenizli, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli
0000-0002-8267-5284

Banu Bayraktar, Şişli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul
0000-0002-3128-0581

Bayram Çevik, Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi,
Ziraat Fakültesi, Fitopatoloji Anabilim Dalı, Isparta
0000-0001-9387-4302

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

Cem Aygun, Acıbadem Dr.Şinasi Can Hastanesi,
Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul
0000-0001-5677-8100

Demet Haciseyitoğlu, Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Zonguldak
0000-0001-7404-8347

Deniz Gür
0000-0002-7504-8450

Devrim DüNDAR, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli
0000-0003-2073-7168

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

Emre İlhan, Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi,
Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Erzurum
0000-0002-8404-7900

Ferhat Arslan, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0001-8554-7651

Gözde Öngüt, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya
0000-0003-2808-1829

Güliden Çelik, Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0001-8700-9865

Gülgün Yenişehirli, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat
0000-0001-7030-0752

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

Hatice Yazısız, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya
0000-0002-7285-4764

İmran Sağlık, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa
0000-0003-0864-4989

Kosta Y Mumcuoğlu, The Hebrew University of
Jerusalem, Hadassah Medical School, Kudüs
0000-0001-8125-6099

Mehmet Parlak, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van
0000-0001-6030-2244

Murat Turan, Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi,
Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Erzurum
0000-0003-2900-1755

Nilay Çöplü, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Bölümü, Ankara
0000-0003-1956-1417

Oktay Alver, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Bursa
0000-0002-5559-3590

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

Selin Nar Ötgün, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü,
Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik
Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal Solunum Yolu Patojenleri
Referans Laboratuvarı, Ankara
0000-0003-4762-1202

Sevgi Ergin, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0003-2039-3078

Tuba Müderris, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
0000-0002-8538-5864

Tuğrul Hoşbul, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-0150-4417

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



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

DERLEMELER / REVIEWS

- **Bitki Virüslerine Dayanıklılıkta Ökaryotik Translasyon Başlatma Faktörü (eIF4)**
Eukaryotic Translation Initiation Factor (eIF4) in Resistance to Plant Viruses
Nihan Güneş 79-91
- **Gastrointestinal Antraksın Sistemik İncelemesi: Teorik ve Klinik Bir Araştırma**
Systematic Review of Gastrointestinal Anthrax: A Theoretical and Clinical Inquiry
Ferhat Arslan, Ece Akbulut, Ali Mert, Haluk Vahaboğlu 92-101

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- **Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Human Bocavirus Enfeksiyonu**
Human Bocavirus Infection in Children with Respiratory Tract Infection
Özlem Özgür Gündeşlioğlu, Emel Bakanoğlu, Huri Sökmen, Sevgül Köse, Nazlı Totik,
Fatma Tuğba Çetin, Ümmühan Çay, Derya Alabaz, Fügen Yarkin 102-109
- **Gebelerde Toksoplazmoz Test İstemleri ve Test Sonuçları: Prenatal Tarama Uygulamaları Üzerine Bir Araştırma**
Toxoplasmosis Test Requests and Test Results in Pregnant Women: A Research on Prenatal Screening Practices
Selda Kömeç, Abdurrahman Gülmez, Güray Tuna 110-117
- ***Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranlarını COVID-19 Pandemisi Etkiledi Mi?**
Did COVID-19 Pandemic Affect Antibiotic Resistance Rates of Staphylococcus aureus Strains?
Gözde Kahraman, Pelin Kamuran Duran, Eda Kayabaşı, Şükrü Öksüz, Emel Çalışkan 118-125
- **Ev Sineklerinin *MdαE7* (*Musca domestica*-α-Esteraz-7) Geni ile Vektörlükleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi**
*Determination of The Relationship Between the *MdαE7* (*Musca domestica*-α-Esterase-7) Gene of House Flies and The Vector Ability*
Fadime Eroğlu 126-134
- **Akut Bakteriyel Menenjit Tanılı Hastalarda Etken Bakteriler ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Retrospektif Değerlendirme**
Bacteria and Antimicrobial Susceptibilities in the Patients Diagnosed with Acute Bacterial Meningitis: Retrospective Evaluation
Ertuğrul Keskin, Murtaza Öz, Yasemin Çakır, Fatih Çubuk, Mürşit Hasbek, Seyit Ali Büyüktuna 135-143
- **Human Papilloma Virüs Pozitif Servikal Örneklerde *Trichomonas vaginalis* Varlığının Araştırılması**
Investigation of Trichomonas vaginalis in Human Papillomavirus-Positive Cervical Specimens
Çağla Yıldız Alagöz, Ahmet Özbilgin, Sinem Akçalı, Aslı Göker, İbrahim Çavuş, Yener Özel 144-151



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 54 Sayı / Number 2 Haziran / June 2024

OLGU SUNUMLARI / CASE REPORTS

- **Olgu Sunumu: Ventriküloperitoneal Şant Enfeksiyonundan İzole Edilen *Globicatella sanguinis*'te Antibiyotik Direnci**
*Antibiotic Resistance in *Globicatella sanguinis* Isolated From A Ventriculoperitoneal Shunt Infection: A Case Report*
Zeynep Nazlıkaya Erdem, Ozan Çıvgın, Gökçe Sucuer Akarca, Mesut Mete, Hörü Gazi..... 152-156
- **Nöroborelyoz Olgu Sunumu: Laboratuvar Testleri Yanıltıcı Olabilir Mi?**
A Case Report of Neuroborreliosis: Can Laboratory Tests Be Misleading?
Şükrü Dirik, Meltem Işıkgöz Taşbakan..... 157-160
- YAZARLARA BİLGİ VII-VII
- ETİK POLİTİKALAR IX-X
- HAKEMLERE BİLGİ XI

Bitki Virüslerine Dayanıklılıkta Ökaryotik Translasyon Başlatma Faktörü (eIF4)

Eukaryotic Translation Initiation Factor (eIF4) in Resistance to Plant Viruses

Nihan Güneş*^{ORCID}

* Ege Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bitki Koruma Bölümü, İzmir, Türkiye

Atf/Cite as: Güneş N. Bitki virüslerine dayanıklılıkta ökaryotik translasyon başlatma faktörü (eIF4). Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(2):79-91.

Öz

Bitki virüslerinin neden olduğu ciddi ekonomik sorunlar göz önüne alındığında, bitki ıslahında virüs hastalıklarına dayanıklı bitkilerin geliştirilmesi kritik bir öneme sahiptir. Hastalık, bitki ve patojen arasındaki uyumlu bir etkileşimden kaynaklanmaktadır. Zorunlu hücre içi parazitler olan bitki virüsleri, konukçu bitkinin hücre ortamıyla sıkı bir ilişki içindedir ve tamamen ona bağımlıdır. Bu bağımlılık, viral nükleik asitlerin ve proteinlerin konukçu faktörleri de dahil olmak üzere bitki kaynaklarını normal işlevlerinden uzaklaştırmasını gerektirmektedir. Bitki virüsleri, viral RNA'lerinin translasyonu için bitki translasyon faktörlerini kullanmanın yanı sıra replikasyonlarını düzenlemek için de bu faktörleri kullanmaktadır. Aynı zamanda, bitki translasyon faktörleri virüslerin lokal ve sistemik hareketlerine katkı sağlamaktadır. Virüslerin bitkinin konukçu faktörlerine olan bağımlılığı, bitkilerde keşfedilen birçok doğal resesif dayanıklılık geninin translasyon başlatma faktörü eIF4 gen familyasına ait genlerinin mutasyonlarıyla ilişkilendirilmesini anlaşılır kılmaktadır. Bu genlerin belirli bir mutasyonu veya baskılanması, bitki sağlığını engellemeden virüse karşı dayanıklılık sağlamaktadır. Bitki virüslerine karşı doğal dayanıklılığın gelişimini kontrol eden mekanizmaları ve bu dayanıklılık yanıtına karşı virüsent izolatların ortaya çıkışını anlamak, geniş spektrumlu ve sürekli dayanıklılığa sahip yeni dayanıklılık kaynaklarının seçiminde faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Ökaryotik translasyon başlatma faktörleri, Resesif dayanıklılık, Bitki-virüs etkileşimi, Virüs dayanıklılığı

ABSTRACT

Considering the serious economic problems caused by plant viruses, the development of virus-resistant plants is highly critical in plant breeding. The disease arises from a compatible interaction between the plant and the pathogen. Plant viruses, which are obligatory intracellular parasites, are closely associated with the cellular environment of the host plant and are entirely dependent on it. This dependence requires viral nucleic acids and proteins to deprive plant resources, including host factors, from their normal function. Plant viruses not only utilize plant translation factors for the translation of their viral RNAs but also manipulate these factors for their replication. Additionally, plant translation factors contribute to the local and systemic movements of viruses. The dependence of viruses on the host factors of the plant explains the association of mutations in genes belonging to the translation initiation factor eIF4 gene family, including many naturally occurring recessive resistance genes identified in plants. Specific mutations or suppression of these genes provide resistance against viruses without compromising plant health. Understanding the mechanisms that control the development of natural resistance against plant viruses and the emergence of virulent isolates in response to this resistance will be beneficial in the selection of new sources of broad-spectrum and durable resistance.

Keywords: Eukaryotic translation initiation factors, Recessive resistance, Plant-virus interactions, Virus resistance

Alındığı tarih / Received:

13.07.2023 / 13.July.2023

Kabul tarihi / Accepted:

15.03.2024 / 15.March.2024

Yayın tarihi / Publication date:

14.06.2024 / 14.June.2024

ORCID Kayıtları

N. Güneş 0000-0002-6608-4871

✉ nihangunes07@gmail.com

GİRİŞ

Bitkisel üretim açısından tehdit oluşturan bitki virüs hastalıklarıyla mücadele için en etkili ve sürdürülebilir stratejilerden biri, genetik dayanıklılığın kültür bitkilerine aktarılmasıdır. Bitkilerde viral enfeksiyonlara karşı önemli koruma sağlayan dayanıklılık genleri, altında yatan moleküler mekanizmalar ile yakından ilişkili olarak dominant veya resesif kalıtım göstermektedir⁽¹⁾. Patojene dayanıklılık sağlayan dominant genler, melezlemede dominant şekilde davranmakta olup genellikle hipersensitif reaksiyonu tetikleyerek, patojene özgü bileşenlerin tanınmasını takiben bir dizi sinyal olayıyla dayanıklılık sağlamaktadır. Resesif dayanıklılık genleri ise virüs yaşam döngüsünde önemli olan konukçu faktörlerinin kaybı veya mutasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Fungal ve bakteriyel patojenlere karşı dayanıklılığa kıyasla virüslere karşı dayanıklılıkta daha yaygın olduğu görülen resesif genler tanımlanmaktadır⁽²⁾.

Kılıf proteini, hareket proteini, replikasyon enzimi gibi bir dizi temel proteini kodlayan bitki virüsleri, genellikle on binlerce protein kodlayan konukçularına göre genetik açıdan daha yoksundur. Bu nedenle, viral enfeksiyonun başarısı, virüs ve konukçu genomu tarafından kodlanan proteinlerin karmaşık etkileşimine dayanmaktadır⁽³⁾. Sınırlı sayıda protein kodladığı için enfeksiyon döngüsünün her aşaması için konukçu faktörlerine bağımlı olan viral etmenler, bitkiyi kendi avantajları doğrultusunda yönlendirmektedir. Konukçu faktörleri bitkide gerçekleşen viral enfeksiyonun çoğu aşamasında kullandıkları için konukçu faktörlerinin belirlenmesi ve etkileri uzun süredir önemli bir araştırma alanı olarak kabul edilmiştir⁽⁴⁻⁷⁾.

Obligat parazit olan viral etmenler söz konusu olduğunda, tek bir konukçu faktörünün yokluğu ya da yetersizliği, patojenin konukçuda çoğalmasını ve sistemik olarak yayılmasını engelleyebilmektedir. Konukçu faktörlerini kodlayan genlerde oluşan mutasyonlar virüsün bu faktörlerden yararlanmasını engellediği için resesif dayanıklılık olarak

adlandırılan genetik dayanıklılığı sağlamaktadır. Bu mekanizma, bitkide konukçu faktörlerindeki polimorfizmden dolayı duyarlılığın kaybedilmesiyle ilişkilendirilmektedir. Bitki virologları ve ıslahçılar açısından zorluk ise, bitkide duyarlılığa ve viral hastalık belirtilerine katkıda bulunan konukçu faktörlerini tanımlamaktır^(8,9).

Birçok bitkide bulunan ve virüsler tarafından manipüle edilen önemli resesif dayanıklılık genleri, eIF4F, eIF4A ve DEAD-box RNA helikazlarını içermektedir. Bugüne kadar gerçekleştirilen çalışmalarda, özellikle eIF4F kompleksine ait konukçu faktörlerinin viral enfeksiyonlarda rol oynadığı belirlenmiştir. Bitkilerde eIF4F'nin eIF(iso)4F isimli izoformu bulunmaktadır ve eIF4F kompleksi, eIF4E (eIF4E1, eIF4E2) ve eIF4G'den oluşurken, eIF(iso)4F kompleksi ise eIF(iso)4E ve eIF(iso)4G'yi içermektedir⁽¹⁰⁾. Agronomik açıdan önemli translasyon başlatma faktörlerini (eIF4) kodlayan genlerin allelleri, kültüre alınan bitkilerde ve yabani formlarında tespit edilmiştir. Kültür bitkilerinin yabani akrabaları, bu tür dayanıklılıklar için ana kaynak olarak görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ökaryotik translasyon başlatma faktörlerindeki mutasyonların, hem monokot ve hem de dikot bitkilerde çeşitli RNA virüslerine karşı dayanıklılık sağladığını göstermiştir. Bu durum, virüslere karşı doğal dayanıklılık gösteren yeni bir gen sınıfının (eIF4E) tanımlanmasına yol açmıştır. Dayanıklılık çalışmaları özellikle, *Potyviridae* familyasına ait viral etmenler ile VPg proteini ile eIF4E1, eIF4E2 ve/veya eIF(iso)4E arasındaki etkileşime odaklanmaktadır^(11,12).

Bitki virüslerine karşı yeni dayanıklılık kaynaklarını geliştirme çalışmaları, doğal olarak var olan resesif dayanıklılık genlerinin özelliklerini belirlemeye ve bu genlerin kullanımı için stratejiler üretmeye odaklanmaktadır. Translasyon faktörlerini mutasyona uğratma (mutant), ilgili gen ifadesinin susturulması veya genin aşırı ifade ettirilmesi vb. yöntemler kullanılarak kültür bitkilerinde dayanıklılık çalışmaları hız kazanarak devam etmektedir. Bu durum, virüslerin translasyonunu veya onların translasyon başlatma faktörleriyle etkileşimini engellemeyi,

bitkilerde virüslerin kontrolü için umut verici bir yol olduğu fikrini pekiştirmektedir. Bu çalışmada, bitki virüsleri ile translasyon başlatma faktörleri arasındaki etkileşimlerdeki son ilerlemeler, bu faktörlerin manipülasyonuna dayanan çeşitli dayanıklılık mekanizmalarının kullanımı, bu genlere karşılık virulent virüs izolatlarının ortaya çıkması ve virüslere karşı kalıcı dayanıklılık genleri için olası stratejiler tartışılacaktır.

Ökaryotik Translasyon Başlatma Faktörü

Virüs hastalıklarına dayanıklılıkla ilişkilendirilen birçok ökaryotik translasyon başlatma faktörü (eIFler) (Tablo 1), protein sentezinin kritik bir adımı olan ökaryotik hücrede mRNA'dan protein sentezinin başlatılması aşamasında gereklidir. Ökaryotik mRNA'lardan protein sentezi, mRNA'nın 5' ucundaki

Tablo 1. Virüslere karşı dayanıklılıkta rol oynayan eIF4 translasyon faktörleri

Bitki türü	Translasyon faktörü	Dayanıklılık nedeni	Viral etmen	Literatür
<i>Solanum lycopersicum</i>	eIF4E1	Uyarılmış mutasyon (mutant bitki)	PVY, PepMoV	(13)
<i>Solanum lycopersicum</i>	eIF4E1, eIF4E2	RNAi	PVY, TEV, PepMoV, ERV, PepSMV, PepYMV, PVV	(7)
<i>Solanum habrochaites</i>	eIF4E1	Doğal resesif dayanıklılık geni <i>pot-1</i> (nokta mutasyonu)	PVY, TEV	(14)
<i>Solanum pimpinellifolium</i>	eIF4E1	Doğal resesif dayanıklılık geni <i>pot-1</i> (nokta mutasyonu)	PVY	(8)
<i>Capsicum annuum</i>	eIF4E	Doğal resesif dayanıklılık geni <i>pvr2</i> (nokta mutasyonu)	PVY, TEV	(15,16)
<i>Capsicum annuum</i>	eIF4E, eIF(iso)4E	Doğal resesif dayanıklılık geni <i>pvr6</i> (nükleotit silinmesi)	PVMV	(17)
<i>Solanum tuberosum</i>	eIF4E	Yabani domates <i>pot1-eIF4E</i> allelinin aşırı ifadesi	PVY	(18)
<i>Solanum tuberosum</i>	eIF4E1	RNAi ve yabani patates eIF4E1 allelinin (<i>Eva1</i>) aşırı ifadesi	PVY	(19)
<i>Nicotiana tabacum</i>	eIF4E1, eIF(iso)4E	Nokta mutasyonu	PVY	(20)
<i>Nicotiana tabacum</i>	eIF4E	Doğal resesif dayanıklılık geni va (nokta mutasyonu)	PVY, PVMV	(21)
<i>Phaseolus vulgaris</i>	eIF4E	Doğal resesif dayanıklılık geni <i>bc-3</i> (nokta mutasyonu)	bean common mosaic virus (BCMV), CIYVV	(22,23)
<i>Pisum sativum</i>	eIF4E	Doğal resesif dayanıklılık geni <i>sbm1</i> (nokta mutasyonu)	PsBMV	(11)
<i>Cucumis melo</i>	eIF4E	Doğal resesif dayanıklılık geni <i>nsv</i> (noktas mutasyonu)	MNSV	(24)
<i>Lactuca sativa</i>	eIF4E	Doğal resesif dayanıklılık geni <i>mo1</i> (nokta mutasyonu)	LMV	(25)
<i>Brassica rapa</i> var. <i>pekinensis</i>	eIF(iso)4E	Splicing mutant	TuMV	(26)
<i>Brassica juncea</i>	eIF2Bβ	RNAi	TuMV	(27)
<i>Prunus domestica</i>	eIF(iso)4E	RNAi	PPV	(28)
<i>Hordeum vulgare</i>	eIF4E	Doğal resesif dayanıklılık geni <i>rym4/rym5</i> (nokta mutasyonu)	barley yellow mosaic bymovirus (BaYMV), barley mild mosaic bymovirus (BaMMV)	(12)
<i>Arabidopsis thaliana</i>	eIF(iso)4E	RNAi	TuMV, LMV	(4)
<i>Arabidopsis thaliana</i>	eIF4E, eIF(iso)4E	nokta mutasyonu, RNAi	CIYVV	(29)
<i>Oryza sativa</i>	eIF(iso)4G1	Doğal resesif dayanıklılık geni <i>rymv-1</i> (nokta mutasyonu)	RYMV	(30)
<i>Oryza sativa</i>	eIF4G	Doğal resesif dayanıklılık geni <i>tsv1</i> (nokta mutasyonu)	RTSV	(31)

kep yapısına ökaryotik translasyon başlatma faktörü 4E (eIF4E)'nin bağlanmasıyla başlamaktadır. Aynı zamanda 3' polyA kuyruğu, polyA-bağlayıcı proteini (PABP) ile olan etkileşime girerek protein sentezine katkı sağlamaktadır. Ardından eIF4G proteini, hem eIF4E'ye hem de PABP'ye bağlanmaktadır. eIF4E ve eIF4G arasındaki sıkı ilişki, eIF4F kompleksini oluşturmaktadır. eIF4G ayrıca, eIF4A, DEAD-box ATPaz ve ATP bağımlı RNA helikazı ile etkileşime girmektedir⁽¹⁰⁾.

Solanaceae familyası-potyvirus etkileşiminde eIF4 kompleksi

Translasyon başlatma faktörlerinin özellikle *Potyviriidae* familyasına ait potyviruslere karşı dayanıklılıkla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Örneğin, domates, patates, biber ve tütün bitkilerinde potyviruslere karşı doğal dayanıklılığın eIF4E proteinlerinin aminoasit dizilerindeki değişimine dayandığı bulunmuştur⁽³⁾.

Domates genotiplerinde, potato virus Y (PVY) ve tobacco etch virus (TEV)'e karşı dayanıklılık sağlayan eIF4E ile aynı genomik bölgede haritalanan *pot-1* lokusunun, eIF4E proteinini kodladığı belirlenmiştir. Domateste potyvirus duyarlılığında rol alan eIF4E homologları (eIF4E1 ve eIF4E2) ile isoform eIF(iso)4E başlatma faktörleri tespit edilmiştir. *Solanum lycopersicum* M82 genotipinde, 3. kromozomda bulunan *eIF4E1*, 696 baz çiftinden oluşan bir diziye sahiptir ve 231 amino asit kodlamaktadır. eIF4E2 2. ve eIF(iso)4E ise 9. kromozomda bulunmaktadır ve sırasıyla 663 ve 603 baz çifti uzunluğunda gen dizilerine sahiptir. Ayrıca, 10. kromozomda bulunup 672 baz çiftlik dizi kodlayan kepe bağlanan yeni protein olarak isimlendirilen *nCBP* geni karakterize edilmiştir⁽⁸⁾. PVY ve TEV'e duyarlı ve dayanıklı 8 farklı domates genotipinde *eIF4E1* cDNA'larındaki polimorfizm araştırılmıştır. Duyarlı *Solanum habrochaites* genotipleri (PI134417, LA1777, PI129157 ve PI390660) ile dayanıklı *S. habrochaites* PI247087 genotipi (*pot-1* alleleline sahip) arasında 48 (L→F), 68 (N →K), 77 (A→ D) ve 109 (M→I) noktalarında aminoasit değişimi belirlenmiştir. Duyarlı *S. lycopersicum* (Mospomorist, Ferum ve Levovil) genotipleri kendi içinde benzer amino asit

dizisine sahipken duyarlı *S. habrochaites* genotipleri ile aralarında 69, 85, 123 ve 224 noktalarında aminoasit farklılığı tespit edilmiştir. Bu farklılık aynı zamanda dayanıklı *S. habrochaites* genotipinde de tespit edildiği için domates türlerinin ayırımına özgü bir farklılık olarak değerlendirilmiştir⁽¹⁴⁾. Domates bitkisinde (*S. lycopersicum*), eIF4E ve eIF4G proteinlerindeki mutasyonların potyviruslere karşı dayanıklılık sağlayıp sağlamadığı PVY-LYE90, PVY-LYE84, TEV-HAT ve pepper mottle virus (PepMoV)-Texas izolatları kullanılarak araştırılmıştır. TILLING (Targeting Induced Local Lesions In Genomes) yöntemi kullanılarak eIF4E1, eIF4E2, eIF(iso)4E, eIF4G ve eIF(iso)4G genlerinde mutasyonlar oluşturularak mutant domates bitkileri elde edilmiştir. eIF4E1 dizisinde 7 nokta mutasyonu, eIF4E2 dizisinde 2 nokta mutasyonu, eIF(iso)4E dizisinde 14 nokta mutasyonu, eIF4G dizisinde 43 nokta mutasyonu ve eIF(iso)4G dizisinde 16 nokta mutasyonu meydana gelmiştir. Sonuçlar, sadece eIF4E1 mutasyonuna sahip bitkilerin potyviruslere karşı dayanıklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. eIF4E1-mutant bitkiler, PVY-LYE90 ve PepMoV-Texas izolatlarına karşı dayanıklılık sağlarken, TEV etmenine karşı duyarlılık göstermiştir. Ancak, PVY-LYE84 ve TEV-HAT izolatlarına karşı duyarlılık göstermiştir. eIF4E2, eIF(iso)4E, eIF4G ve eIF(iso)4G mutasyonuna sahip bitkiler ise potyviruslere karşı duyarlı bulunmuştur⁽¹³⁾. *S. lycopersicum* ve *Solanum pimpinellifolium* türlerine ait 20 farklı domates genotipinde eIF4E1, eIF4E2, eIF(iso)4E ve nCBP dizilerindeki polimorfizm araştırılmıştır. eIF4E1 dizisinde yüksek düzeyde polimorfizm belirlenirken eIF4E2, eIF(iso)4E ve nCBP dizilerinde amino asit değişimi belirlenmemiştir. *S. pimpinellifolium* LA0411 genotipinde iki amino asit değişimi tespit edilmiştir. Bu değişimlerden biri, eIF4E1 dizisinin II bölgesinde 112 konumunda gerçekleşmiştir ve aspartik asit glisine dönüşmüştür. EIF4E2 ve eIF(iso)4E dizilerinde ise nükleotit polimorfizmi belirlenmezken nCBP dizilerinde amino asit değişimine neden olmayan iki sessiz mutasyon bulunmuştur. Bu sessiz mutasyonlardan biri, dizilenen tüm *S. pimpinellifolium* genotiplerinde tespit edilmiştir. *S. pimpinellifolium* LA0411 genotipi, PVY-LYE90, PVY-N605 ve PVY-SON41g izolatları inokule edilerek dayanıklılık gösterip göstermediği araştırılmıştır. Dayanıklılık, inokulasyondan 21 gün sonra sistemik yapraklarda ELISA ile değerlendirilmiştir. Çalışmada,

duyarlı *S. lycopersicum* M82 genotipi pozitif kontrol olarak kullanılırken eIF4E1-pot1 alleleline sahip dayanıklı *S. habrochaites* PI24 genotipi negatif kontrol olarak kullanılmıştır. LA0411 genotipi, PVY-LYE90 ve PVY-N605 izolatlarına dayanıklılık gösterirken PVY-SON41g izolatına karşı duyarlı bulunmuştur⁽⁸⁾. Duyarlı domates bitkilerinde, RNAi teknolojisi kullanılarak eIF4E genlerinin ifadesi baskılanmıştır. PVY, TEV, PepMoV, ecuadorian rocotto virus (ERV), pepper severe mosaic virus (PepSMV), pepper yellow mosaic virus (PepYMV) ve potato virus V (PVV) olmak üzere yedi farklı potyvirus'e karşı dayanıklılık-duyarlılık ilişkisi araştırılmıştır. İki domates genotipinde hem *eIF4E1* hem de *eIF4E2* susturulurken, diğer iki domates genotipinde sadece *eIF(iso)4E* baskılanmıştır. Duyarlı domates genotipleri, hem eIF4E1 hem de eIF4E2'nin ifadesi baskılandığında potyviruslere karşı dayanıklılık gösterirken, sadece eIF(iso)4E susturulduğunda potyviruslere duyarlılık göstermiştir. eIF4E1 ve eIF4E2'nin aynı anda baskılandığı durumda PVY'ye karşı dayanıklılık sağlandığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, eIF4E1 ve eIF4E2'nin potyvirus dayanıklılığında rol aldığını göstermektedir. Ayrıca, duyarlı genotiplerde eIF4E1 ve eIF4E2 veya eIF(iso)4E'nin ifadesi baskılandığında bitkiler hala tomato spotted wilt virus (TSWV), alfalfa mosaic virus (AMV), cucumber mosaic virus (CMV) ve tobacco mosaic virus (TMV)'ye karşı duyarlılık göstermiştir. Bu durum, domateste eIF4E kaynaklı dayanıklılığın potyviruslere özgü olduğunu göstermektedir⁽⁷⁾.

Genetik haritalama verilerine göre, *pot-1* ve *pvr2* domates ve biber genomlarında aynı gen sırasında yer almaktadır. Biberde, PVY'ye dayanıklılıkta rol oynayan resesif dayanıklılık geni *pvr2* lokusunun eIF4E'yi kodladığı gösterilmiştir. PVY'ye duyarlı *Capsicum annuum* L. çeşitlerinin eIF4E protein dizileri aynıdır. Ancak, PVY-dayanıklı Yolo Y (YY) (*pvr21*) ve FloridaVR2 (F) (*pvr22*) çeşitlerinin eIF4E dizilerinden iki amino asit düzeyinde farklılık bulunmaktadır. Duyarlı Yolo Wonder (YW) çeşidinin eIF4E geninin dayanıklı Yolo Y (YY) genotipindeki ifadesi, PVY etmenine karşı duyarlı hale gelmesine neden olmuştur⁽¹⁶⁾. 25 farklı *C. annuum* genotipinde *pvr2* aracılı eIF4E kodlayan dizilerdeki çeşitlilik araştırılmıştır. Kodlama yapan bölgeler, 687 baz çifti uzunluğunda olup 228 amino asitlik protein kodlamaktadır. 10 allelde, ekzon 1,

ekzon 2 ve ekzon 4 bölgelerinde 9 polimorfizm tespit edilmiştir. Ekzon 1'de 196 ve 236 nükleotitleri arasında 6 nokta mutasyonu, ekzon 2'de 319 ve 325 konumlarında 2 nokta mutasyonu ve ekzon 4'de 614 konumlarında 1 nokta mutasyonu tespit edilmiştir. Tüm nokta mutasyonları eIF4E proteinlerinde amino asit değişimine neden olmuştur. PVY ve TEV'e duyarlı genotiplerde amino asit değişimi gözlenmezken, dayanıklı genotiplerde amino asit değişimleri tespit edilmiştir. Değişime sahip olmayan genotipler, çalışmadaki tüm PVY ve TEV izolatlarına duyarlı bulunmuştur. Amino asit değişiminin konumları değişebilirken, değişime sahip genotipler PVY-LYE84 izolatlarına dayanıklı iken tüm TEV izolatlarına duyarlı bulunmuştur. Sadece iki genotip, TEV-HAT izolatına dayanıklı bulunmuştur. Bazıları PVY-SON41 izolatına duyarlı iken bazıları dayanıklı bulunmuştur⁽¹⁵⁾.

Biber bitkisinde pepper veinal mottle virus (PVMV) etmenine dayanıklılıkta rol oynayan resesif dayanıklılık geni *pvr6*'nın eIF(iso)4E ile aynı genomik bölgede haritalandığı ve eIF(iso)4E'yi kodladığı gösterilmiştir. *pvr6* genine sahip PVMV-dayanıklı biber genotiplerinde, eIF(iso)4E dizisinde 82 nükleotitlik bir silinme (delesyon bölgesi) tespit edilmiştir. PVMV'ye dayanıklı genotiplerde PVMV'ye duyarlı genotiplerin eIF(iso)4E ve eIF4E proteinleri ayrı ayrı ifade edildiğinde dayanıklılık kaybına neden olmuştur. eIF(iso)4E ve eIF4E, biber bitkisinde PVMV enfeksiyonu için duyarlılık faktörleri olduğu ve dayanıklılığın her iki proteinde gerçekleşen mutasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir. PVMV, biberi enfekte etmek için ya eIF(iso)4E ya da eIF4E faktörlerini kullanmaktadır. Bu nedenle, diğer birçok potyvirus etmeninin spesifik olarak bir eIF4E izoformuna ihtiyaç duymasına karşın, PVMV biber enfeksiyonu için hem eIF4E hem de eIF(iso)4E'yi kullanmaktadır⁽¹⁷⁾.

Tütünün (*Nicotiana tabacum* L.) eIF4E1 dizisindeki mutasyonları, PVY karşı dayanıklılık sağlarken, PVY'nin dayanıklılığı kıran izolatları dünya çapında tütün üretimini tehdit etmektedir. Bu nedenle, eIF4E1 geni PVY enfeksiyonu için gerekli olduğu halde, dayanıklılığı kıran izolatın enfeksiyonu için eIF(iso)4E geninin gerekli olduğu belirlenmiştir⁽²⁰⁾.

Yabani patates türleri olan *Solanum chacoense*, *Solanum demissum* ve *Solanum tuberosum* genotiplerinde eIF4E1 geni dizilenmiş olup *Eva1* olarak adlandırılmıştır. *Eva1* proteinin, kültüre alınmış patates (*Solanum tuberosum* L.) homologuyla karşılaştırıldığında on farklı amino asit değişikliği içerdiği ve VPg'ye bağlanmadığı belirlenmiştir. *Eva1* cDNA'sının eIF4E1 geni susturulmuş *S. tuberosum* bitkilerinde (transgenik) aşırı ifadesinin, PVY karşı dayanıklılık sağladığı görülmüştür. Ayrıca, *Eva1*'in gen kaynaklarının patatesle eşeyssel olarak uyumlu olduğu gözlenmiştir, bu nedenle burada sunulan moleküler stratejilerin intragenik patates çeşitlerinin geliştirilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir⁽¹⁹⁾.

PVY etmenine karşı dayanıklılık elde etmek için yabani domates bitkisinde (*Solanum habrochaites*) bulunan eIF4E ile ilişkili *pot-1* geni, PVY'ye hassas olan patates çeşitlerine (Russet Norkotah, Silverton Russet ve Classic Russet) ve Michigan State Üniversitesi ıslah hattına (MSE149-5Y) aktarılmıştır. Transgenik ve transgenik olmayan patates bitkileri, serada ve tarla denemelerinde PVY^o, PVY^{N:O} ve PVY^{NTN} ırklarına karşı dayanıklılığı test etmek için ELISA ile taranmıştır. Transgenik Classic Russet ve MSE149-5Y bitkileri, hem sera hem de tarla koşullarında yaprak ve yumru testi sonuçlarına göre tüm PVY ırklarına karşı dayanıklılık göstermiştir. Ancak, transgenik Silverton Russet ve Russet Norkotah bitkilerinin yaprakları PVY'ye karşı orta derecede duyarlılık göstermişken, yumrulara enfeksiyon seviyeleri artmıştır. Bu bulgular, domates *pot-1* geninin PVY'e duyarlı patates çeşitlerine aktarılmasının, PVY dayanıklılığı geliştirmek için kullanışlı bir araç olabileceğini önermektedir⁽¹⁸⁾.

Patates bitkisinde (*S. tuberosum*), domateste olduğu gibi, eIF4E gen ailesi eIF4E1 eIF4E2, eIF(iso)4E ve nCBP'den oluşmaktadır. PVY etmenine dayanıklılık sağlayan dominant *Ny* genine sahip patates Desirée çeşidinde CRISPR-Cas9 yöntemiyle eIF4E1 duyarlılık geni inaktif hale (knockout:KO) getirilmiştir. KO sadece eIF4E1 genine özgü olup, eIF4E2 paralogunda herhangi bir mutasyon tespit edilmemiştir. KO sonucunda eIF4E ailesinin gen ifadesi seviyeleri analiz edildiğinde, eIF4E1'in diğer aile üyelerinin gen ifadesini değiştirmediği belirlenmiştir. eIF4E1-

KO hatları, PVY^{NTN} izolatu ile inokule edildiğinde, viral yükün azaldığı ve virüs belirtilerinin iyileşme gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum, eIF4E1 geninin çoğalma için gerekli olduğunu, ancak zorunlu olmadığını göstermektedir. Dolayısıyla, eIF4E1 geninin düzenlemesinin, Desirée gibi yaygın kullanılan patates çeşitlerinin PVY dayanıklılık spektrumunu genişletmek için kullanışlı olacağı düşünülmektedir⁽⁶⁾.

Potyvirus cinsine ait virüslere dayanıklılıkta eIF4 gen familyası

Prunus türlerinde plum pox virus (PPV) etmenine karşı dayanıklılık geliştirilmesi için erikte (*Prunus domestica* L.) eIF4E ve eIF(iso)4E genlerinin ifadesi baskılanmıştır. Ardından, bitkiler PPV-D ırkıyla enfekte edilmiştir ve dayanıklılık, viral RNA konsantrasyonunun ölçülmesiyle değerlendirilmiştir. eIF(iso)4E geni susturulan bitkilerin %82'si PPV'ye dayanıklı bulunurken, eIF4E geni susturulan bitkiler PPV etmenine dayanıklılık göstermemiştir. Bu bulgular, eIF(iso)4E'nin erikte PPV enfeksiyonunda rol oynadığını ve eIF(iso)4E ifadesinin susturulmasının Prunus türlerinde PPV etmenine karşı dayanıklılığa yol açabileceğini göstermektedir⁽²⁸⁾. Marul bitkisinde (*Lactuca sativa* L.), *mo1* geni tarafından kodlanan eIF4E, lettuce mosaic virus (LMV)'ye karşı resesif dayanıklılık sağlamaktadır. LMV etmenine duyarlı, tolerant ve dayanıklı farklı marul genotiplerinin eIF4E ve eIF(iso)4E cDNA'ları klonlanıp dizilenmiştir. eIF(iso)4E dizileri monomorfizm gösterirken, eIF4E dizileri nokta mutasyonu varyasyonuna sahip üç tipe ayrılmıştır. Bulgular, eIF4E'nin marulda LMV enfeksiyonunda rol oynadığını ancak eIF(iso)4E varyasyonlarının LMV yanıtında doğrudan bir rol oynamadığını belirtmiştir⁽²⁵⁾. Bezelye bitkisinde, *sbm1* geni tarafından kodlanan eIF4E, pea seedborne mosaic virus (PsBMV) etmeninin enfeksiyonuna karşı duyarlılık faktörüdür. Etmene dayanıklı ve duyarlı bezelye çeşitlerinin eIF4E dizilerinde farklılığa yol açan mutasyonlar olduğu görülmüştür⁽³²⁾. CRISPR/Cas9 teknolojisi ile *Cucumis sativus*'ta eIF4E geninin farklı konumları hedeflenerek watermelon mosaic virus (WMV), papaya ringspot virus (PRSV) ve zucchini yellow mosaic virus (ZYMV) etmenlerine karşı dayanıklı mutant çeşitler geliştirilmiştir. Çalışmada, G27 ve G247 hatlarında sırasıyla birinci

ve üçüncü eksonları hedefleyen özgül gRNA1 ve gRNA2 kullanılarak eIF4E geninin farklı konumları hedeflenmiştir⁽³³⁾.

eIF(iso)4E mRNA'sından yoksun mutant *Arabidopsis thaliana* bitkisinin turnip mosaik virus (TuMV) ve LMV olmak üzere iki potyvirus'e karşı dayanıklı olduğu, ancak Nepovirus olan tomato black ring virus (TBRV) ve cucumovirus olan CMV etmenlerine karşı duyarlı olduğu bulunmuştur⁽⁴⁾. eIF4E ve eIF(iso)4E genlerinde mutasyonlara sahip *A. thaliana* bitkilerinin, clover yellow vein virus (CIYVV) etmenine karşı duyarlılığı test edilmiştir. eIF(iso)4E içermeyen mutant bitkilerde, hem inokule edilen hem de üst yapraklarda CIYVV birikimi saptanırken eIF4E içermeyen mutant bitkilerde saptanmamıştır. Buna karşın turnip mosaik virus (TuMV) etmeni eIF(iso)4E içermeyen mutant bitkilerde çoğalmamışken, eIF4E içermeyen mutant bitkilerde çoğalmıştır. Bu sonuçlar, eIF4E familyasına ait genlerin potyvirus enfeksiyonunda seçici bir rol oynadığını ortaya koymaktadır⁽²⁹⁾.

eIF4G geninin, eIF4E'den daha az olsa da birkaç virüs için önemli olduğu bulunmuştur. eIF4G isoformlarında mutasyona sahip *A. thaliana* bitkileriyle gerçekleştirilen çalışmada, eIF4G faktörlerinin potyvirus enfeksiyonu için vazgeçilmez olduğu gösterilmiştir. *Arabidopsis* bitkilerinde eIF(iso)4G1'in plum pox potyvirus (PPV) ve LMV enfeksiyonu için gerekli oluşu belirlenirken eIF4G1 ve eIF(iso)4G2 döngü ile ilişkili bulunmamıştır. CIYVV etmenine karşı ise eIF(iso)4G1 geni inaktif edilmiş (KO) edilmiş mutant *A. thaliana* bitkileri duyarlı bulunurken eIF4G1 geni inaktif edilmiş mutant bitkiler ise dayanıklı bulunmuştur. eIF4G1, eIF(iso)4G1 ve eIF(iso)4G2 genlerinin hepsinin TuMV enfeksiyonu için gerekli oluşu belirlenmiştir⁽⁹⁾.

Farklı *Brassica rapa* hatlarında, eIF(iso)4E'nin üç kopyası belirlenmiştir. *B. rapa* subsp. *trilocularis* bitkisinde, TuMV'nin eIF(iso)4E kopyalarını kullanma yeteneğine sahip olduğu tespit edilmiştir. Dayanıklılık, bu genin birden fazla kopyasının varlığıyla karmaşık hale gelmektedir. Dayanıklı *B. rapa* var. *pekinensis* bitkilerinde TuMV, eIF(iso)4E kopyalarını kullanmamıştır. Farklı eIF(iso)4E kopyaları, dayanıklı hatlardan alınıp eIF(iso)4E'si inaktif edilmiş (knock out)

A. thaliana bitkilerine aktarıldığında ise TuMV birden fazla kopyayı kullanabilmiştir. Bu durum, TuMV'nin *B. rapa* bitkisinde birden fazla eIF(iso)4E kopyasına erişemediğini ve dayanıklılığın geniş spektrumlu olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, dayanıklılığın kalıcı olabileceğini göstermektedir⁽²⁶⁾. Hardal otu bitkisinin (*Brassica juncea*) farklı genotiplerinde, TuMV etmenine karşı resesif dayanıklılık geni olan 2B-beta (eIF2B β) tespit edilmiştir. TuMV-duyarlı hardal otu bitkilerinde eIF2B β geninin susturulması ve TuMV-dayanıklı hardal otu bitkilerinde TuMV-duyarlı hardal otu bitkilerine ait eIF2B β geninin ifade edilmesi çalışmaları sonucu bu dayanıklılık mekanizmasını doğrulamıştır. eIF2B β 'nin N terminal bölgesindeki aminoasit dizisindeki değişiminin (A120G) TuMV dayanıklılığında sorumlu olduğu belirlenmiştir⁽²⁷⁾.

eIF4 proteinlerini sadece potyvirusler mi kullanır?

Potyvirusler dışında, eIF4E'nin bir duyarlılık faktörü olarak tanımlandığı birkaç viral etmen daha bulunmaktadır. CMV (*Cucumovirus* cinsi, *Bromoviridae* familyası) etmeninin enfeksiyon için eIF4E'yi kullandığı *Arabidopsis*'te belirlenmiştir. eIF4E1 geninde 99. konumda bulunan triptofan amino asidi anlamsız bir kodona dönüştürülen mutant *Arabidopsis* bitkilerinde CMV etmeninin hücreden hücreye hareketinde gerekli olan 3a proteininin birikimi %20 oranında azalmıştır. Bu sonuç, mutasyonun 3a proteininin birikimini etkilediğini ancak CMV RNA3 birikimini etkilemediğini, mutasyonların CMV RNA3'ün translasyonunu veya 3a proteininin stabilitesini etkilediğini düşündürmektedir⁽³⁴⁾.

Solanum lycopersicum cv. Zhongshu çeşitinin eIF(iso)4E dizisi klonlanıp dizilendiğinde 603 nükleotit uzunluğunda olup 200 amino asit kodladığı belirlenmiştir. CMV'ye dayanıklı ve duyarlı domates çeşitlerinde eIF(iso)4E'nin dizisi karşılaştırıldığında ise amino asit değişiminin (K102R) domates bitkisinde dayanıklılık için olası bir moleküler temel sağlayabileceği belirtilmiştir⁽³⁵⁾.

Rice yellow mottle virus (RYMV, *Sobemovirus* cinsi, *Solemoviridae* familyası) etmenine karşı *Oryza sativa* cv. Gigante çeşidinde *rymv-1* ile bağlantılı eIF(iso)4G1

resesif dayanıklılık ile sonuçlanmaktadır. VPg merkez bölgesindeki amino asit değişimi ise eIF4 tarafından kontrol edilen resesif dayanıklılığın kırılmasından sorumludur^(15,16,39).

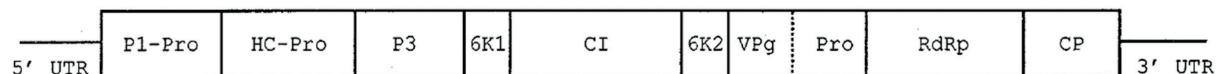
eIF4E ile ilişkili domates *pot-1* ve biber *pvr2* resesif dayanıklılık genleri, PVY etmenine dayanıklılık sağlamaktadır. Bu dayanıklılara karşı virüslüğü farklı olan iki PVY izolatının enfeksiyöz cDNA klonlarıyla kimera oluşturulmuştur. Bu izolatın VPg bölgesinin orta kısmında bir amino asit değişiminin (R119H), *pot-1* dayanıklılığına karşı virüslükte rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca, VPg'nin aynı bölgesinde beş amino asit farklılığı (S101G, K105R, M115P, R119Y ve N123S), *pvr2* dayanıklılığına karşı virüslüğü etkilemiştir. Çalışma, PVY etmeninin VPg dizisinde meydana gelen mutasyonların eIF4E dayanıklılığının kısa süreli olabileceğini ortaya koymaktadır⁽³⁹⁾. *S. lycopersicum* M82 genotipinde duyarlılığa neden olan PVY-N605 izolatının VPg bölgesinde amino asit değişimi gözlenmezken, izolatın dayanıklı *S. pimpinellifolium* LA0411 genotipine inokule edildiğinde enfeksiyona neden olduğu belirlenmiştir. Dayanıklılığı kıran varyant incelendiğinde, VPg bölgesinde amino asit değişimi tespit edilmiştir. 115 konumunda lösin amino asitinin serin amino asitine (L115S) ve 139 konumunda izolösinin valine (I139V) dönüştüğü belirlenmiştir. Dayanıklılığı kıran izolat tekrar *S. pimpinellifolium* LA0411 bitkilerine inokule edildiğinde enfekte olan bitki sayısının %62'den %93'e yükseldiği belirlenmiştir⁽⁸⁾. Biber bitkisinde virüslent TEV-CAA10 izolatı ile virüslent olmayan TEV-HAT izolatının VPg amino asit dizileri arasında 13 amino asitlik fark bulunmaktadır. Amino asit değişimlerinin dört tanesi (I111L, E112L, P113H, S115D) *pvr2*-eIF4E dayanıklılığını kırmakla ilişkili olduğu bilinen VPg proteinin merkez bölgesinde yer almaktadır⁽¹⁵⁾.

Farklı PVY izolatlarının VPg proteinlerinin eIF4E ile etkileşimlerinin farklı olduğu görülmüştür. eIF(iso)4E ve VPg proteinleri arasında etkileşim görülmezken, eIF4E1 proteinlerinin test edilen tüm VPg proteinleriyle etkileşime girdiği görülmüştür. eIF4E1

proteini, PVY-LYE84 ve PVY-LYE90 izolatlarından elde edilen VPg ile etkileşime geçmiştir. eIF4E2 proteini ise PVY-LYE84 izolatından elde edilen VPg ile etkileşime girmişken PVY-LYE90 izolatına ait VPg proteini ile etkileşime geçmemiştir. Bu durum, sadece eIF4E1 ile etkileşime giren ve eIF4E1 veya eIF4E2 ile etkileşime geçenler olmak üzere iki tip VPg olarak tanımlanmıştır⁽⁷⁾. PPV-VPg ve erik eIF(iso)4E arasındaki fiziksel etkileşim olduğu belirlenmiş olup PPV-VPg ve eIF4E proteinleri arasında etkileşim gözlenmemiştir⁽²⁸⁾.

Tütün bitkisinde (*Nicotiana tabacum* L.) eIF4E2-S ve eIF4E2-T genleri ya da eIF(iso)4E-S ve eIF(iso)4E-T genleri susturulmuştur. VPg dizisinde mutasyona sahip dayanıklılığı kıran PVY izolatına karşı eIF(iso)4E-S ve eIF(iso)4E-T transkript seviyeleri düşen transgenik bitkilerin duyarlılığı azalmıştır. eIF(iso)4E-S dizisindeki mutasyon PVY izolatına karşı duyarlılıkta etki etmezken eIF(iso)4E-T dizisindeki mutasyon dayanıklılığı kıran PVY izolatına karşı duyarlılığı azaltmıştır. Dayanıklılığı kıran izolatın VPg proteini fiziksel olarak eIF(iso)4E-T proteini ile etkileşime girerken dayanıklılığı kırmayan izolatın VPg proteini eIF(iso)4E-T ile etkileşime geçmemiştir. PVY enfeksiyonu için eIF4E1-S gerekli iken dayanıklılığı kıran izolatın için eIF(iso)4E-T gereklidir. Tütün ıslah çalışmalarında dayanıklılığı kıran PVY izolatın karşı eIF(iso)4E-T mutantlarının kullanılmasının yararlı olacağı belirtilmiştir⁽²⁰⁾.

Burley tütün çeşitlerinde, *va1* ile bağlantılı eIF4E geni tobacco vein mottling virus (TVMV) ve diğer potyvirus etmenlerine karşı dayanıklılık sağlamaktadır. Bu dayanıklılığı kıran TVMV izolatının VPg dizisinin dayanıklılığı kırmada rol oynadığı belirlenmiştir. Bu bölgede, dayanıklılığı kıran ve kırmayan izolatlar arasında amino asit düzeyinde (M1927I, S1928C, P1929S, R1932K, N1933S, A1999S) farklılık tespit edilmiştir⁽⁴⁰⁾. Patatete (*Solanum commersonii*) Potyvirus cinsine ait olan potato virus A (PVA) etmenine spesifik dayanıklılık, VPg proteininde tek amino asit değişiminden (H118Y) dolayı kırılmıştır⁽⁴¹⁾.



Şekil 2. PSbMV genomunun temsili gösterimi⁽⁵⁾.

Bezelye bitkisinde *sbm-1* aracılı eIF4E dayanıklılığın kırılmasında, PSbMV Vpg dizisinin sorumlu olduğu bulunmuştur^(5,11). *A. thaliana* bitkisinde TuMV etmeninin VPg proteininin (Şekil 2) 62.-70. aminoasitlerini içeren bölgesinin eIF(iso)4E ile etkileşimde önemli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, VPg'nin eIF(iso)4E'ye bağlanarak translasyonu başlatmayı inhibe ettiği gösterilmiştir⁽⁴²⁾.

Bununla birlikte *Potyviridae* familyası dışındaki virüslere karşı resesif dayanıklılığa sahip bitkilerde de VPg'nin bir virülens faktörü olduğu örneğin rice yellow mottle virus (*Sobemovirus* cinsi, *Solemoviridae* familyası) etmeninde belirlenmiştir. *Oryza sativa* cv. Gigante çeşidinin RYMV'e karşı dayanıklılık sağlayan *rymv-1* geninde (resesif) dayanıklılığı kıran RYMV VPg dizisinde mutasyon (G1729T) tespit edilmiştir. RYMV VPg proteini ile çeltik eIF(iso)4G1'in arasında doğrudan bir etkileşim belirlenmiştir⁽³⁶⁾. eIF(iso)4G1 geninin mutasyona uğratılması (E309K), VPg ile etkileşimi güçlü bir şekilde azaltarak dayanıklılık sağlamıştır⁽⁴³⁾.

Ökaryotik translasyon başlatma faktörü eIF4 proteinlerindeki amino asit değişimleri, bir dizi bitki türünde potyviruslere karşı dayanıklılık oluşturmaktadır. Viral genoma bağlı proteinin (VPg) merkezi bölgesindeki amino asit değişiklikleri, virüslerin eIF4 aracılı dayanıklılığını aşma yeteneğinden sorumludur. Önemli bir gözlem, eIF4 ve VPg proteinleri arasındaki fiziksel etkileşimin viral enfeksiyon için gerekliliğidir ve dayanıklılığı sağlayan eIF4 genlerindeki mutasyonlar, VPg bağlanmasını engelleyerek viral döngüyü inhibe etmektedir. Tüm bu sonuçlar, eIF4 gen familyası ve viral VPg arasında evrimsel bir yarış olduğunu desteklemektedir. Buna karşın, potyvirus olan LMV etmeninde, dayanıklılığı kıran belirleyicilerin silindirik inklüzyonun C-terminal bölgesindeki mutasyonlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. CI proteinindeki mutasyonların, marul bitkisinde *mo1* ile bağlantılı eIF4E dayanıklılığını kırdığı gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾. MNSV genomunda, diğer çoğu virüsten farklı olarak kavunda *nsv1* ile bağlantılı eIF4E genine karşı avirülenslik faktörünün VPg mutasyonları ile bağlantılı değil, 3' UTR dizisindeki mutasyonlardan kaynaklandığı belirlenmiştir⁽²⁴⁾. Bu bulgular, bitki virüslerinin eIF4 izoformlarıyla

etkileşiminin karmaşık olduğunu ve virulent virüsün genomunun farklı bölgelerindeki mutasyonlarla dayanıklılığın aşılabileceğini göstermektedir.

SONUÇ

Doğal resesif dayanıklılık genlerinin karakterize edilmesi, bitki viral RNA'leri ile translasyon başlatma faktörleri arasındaki etkileşimlerin belirlenmesini sağlamıştır. Virüs enfeksiyonunda eIF4 proteinlerinin gerekliliği virüse özgü olmakla birlikte viral etmen genin bir veya birden fazla izoformunu kullanabilmektedir. Ayrıca virüslerin farklı eIF4 proteinleri arasındaki tercihi, konukçuya göre değişebilmektedir. Belirlenen resesif dayanıklılık genlerinin yanı sıra, tarım ürünlerinde veya yabani bitki türlerinde doğal veya yapay mutasyona uğramış eIF4 izoformlarının mutagenез ve yeni nesil dizileme gibi teknikler kullanılarak taranmasıyla yeni dayanıklılık kaynaklarının bulunabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, virulent izolatların ortaya çıkmasını kontrol eden seleksiyon baskısı hakkında daha fazla bilgi edinilmiştir. Resesif dayanıklılık genlerine dayalı direncin genellikle dominant dayanıklılık genlerine göre daha uzun süreli olduğu tahmin edilmektedir ancak bu genlerin sadece viral RNA'ların yararına olmadığı evrimsel süreçte bitki yararına da korunmuş bir işlevi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bir resesif dayanıklılık geninin (ilgili genin mutasyonunun) bitki ıslahında kullanılabilir olması için birkaç özelliğin dikkate alınması gerekmektedir. İlk olarak, ilgili konukçu faktörünün işlev kaybının bitkide gelişme geriliği, verim kaybı gibi istenmeyen yan etkilere neden olup olmadığı belirlenmelidir. Ayrıca bitkide diğer abiyotik/biyotik streslere karşı duyarlılığa neden olup olmadığının araştırılması gerekmektedir. Bu kriterler sağlandığında son soru ise dayanıklılık geninin yeni viral izolatlar karşısında dayanıklı olup olmayacağıdır. Virülenslik için gereken mutasyon sayısı ne kadar fazlaysa, dayanıklılığın o kadar kalıcı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, dayanıklılığın kırılmasına karşı dayanıklılık faktörlerinin sayısı ne kadar çok olursa patojen genomunda gereken virülenslik mutasyonlarının sayısı da o kadar artacaktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, dayanıklılığın ilgili dayanıklılık geni ile beraber kullanılan konukçunun genetik arka planına da bağlı olduğu gösterilmiştir.

Resesif genleri doğası nedeniyle ıslah sürecinde hız ve kolaylık açısından bazı zorlukları beraberinde getirirse de ilgili çalışmaların artması, genom dizileme teknolojilerine artan erişim ve yeni hassas genom düzenleme araçları, transkripsiyon başlatma faktörlerini kullanarak bitki virüslerine karşı mücadeleyi destekleyecektir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Oliveira RM, Dianese EC, Lima MF, Resende RO, Inoue-Nagata AK, Boiteux LS. Sources of resistance to potato virus Y and pepper yellow mosaic virus in *Solanum* (section *Lycopersicon*) germplasm. *Eur J Plant Pathol*. 2018;150(3):691-9. <https://doi.org/10.1007/s10658-017-1317-3>
- Robaglia C, Caranta C. Translation initiation factors: a weak link in plant RNA virus infection. *Trends Plant Sci*. 2006;11(1):40-5. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2005.11.004>
- Jiang J, Laliberte JF. The genome-linked protein VPg of plant viruses—a protein with many partners. *Curr Opin Virol*. 2011;1(5):347-54. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.09.010>
- Duprat A, Caranta C, Revers F, Menand B, Browning KS, Robaglia C. The Arabidopsis eukaryotic initiation factor (iso)4E is dispensable for plant growth but required for susceptibility to potyviruses. *Plant J*. 2002;32(6):927-34. <https://doi.org/10.1046/j.1365-313x.2002.01481.x>
- Keller KE, Johansen IE, Martin RR, Hampton RO. Potyvirus genome-linked protein (VPg) determines pea seed-borne mosaic virus pathotype-specific virulence in *Pisum sativum*. *Mol Plant Microbe Interact*. 1998;11(2):124-30. <https://doi.org/10.1094/MPMI.1998.11.2.124>
- Lucioli A, Tavazza R, Baima S, Fatyol K, Burgyan J, Tavazza M. CRISPR-Cas9 targeting of the *eIF4E1* gene extends the potato virus Y resistance spectrum of the *Solanum tuberosum* L. cv. Desiree. *Front Microbiol*. 2022;13:873930. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.873930>
- Mazier M, Flamain F, Nicolai M, Sarnette V, Caranta C. Knock-down of both *eIF4E1* and *eIF4E2* genes confers broad-spectrum resistance against potyviruses in tomato. *PLoS One*. 2011;6(12):e29595. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029595>
- Lebaron C, Rosado A, Sauvage C, et al. A new eIF4E1 allele characterized by RNAseq data mining is associated with resistance to potato virus Y in tomato albeit with a low durability. *J Gen Virol*. 2016;97(11):3063-72. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000609>
- Nicaise V, Gallois JL, Chafai F, et al. Coordinated and selective recruitment of eIF4E and eIF4G factors for potyvirus infection in *Arabidopsis thaliana*. *FEBS Lett*. 2007;581(5):1041-6. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.02.007>
- Sanfacon H. Plant translation factors and virus resistance. *Viruses*. 2015;7(7):3392-419. <https://doi.org/10.3390/v7072778>
- Ashby JA, Stevenson CE, Jarvis GE, Lawson DM, Maule AJ. Structure-based mutational analysis of eIF4E in relation to sbm1 resistance to pea seed-borne mosaic virus in pea. *PLoS One*. 2011;6(1):e15873. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015873>
- Kanyuka K, Druka A, Caldwell DG, et al. Evidence that the recessive bymovirus resistance locus rym4 in barley corresponds to the eukaryotic translation initiation factor 4E gene. *Mol Plant Pathol*. 2005;6(4):449-58. <https://doi.org/10.1111/j.1364-3703.2005.00294.x>
- Piron F, Nicolai M, Minoia S, et al. An induced mutation in tomato eIF4E leads to immunity to two potyviruses. *PLoS One*. 2010;5(6):e11313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011313>
- Ruffel S, Gallois JL, Lesage ML, Caranta C. The recessive potyvirus resistance gene *pot-1* is the tomato orthologue of the pepper *pvr2-eIF4E* gene. *Mol Genet Genomics*. 2005;274(4):346-53. <https://doi.org/10.1007/s00438-005-0003-x>
- Charron C, Nicolai M, Gallois JL, et al. Natural variation and functional analyses provide evidence for co-evolution between plant eIF4E and potyviral VPg. *Plant J*. 2008;54(1):56-68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313x.2008.03407.x>
- Ruffel S, Dussault MH, Palloix A, et al. A natural recessive resistance gene against potato virus Y in pepper corresponds to the eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E). *Plant J*. 2002;32(6):1067-75. <https://doi.org/10.1046/j.1365-313x.2002.01499.x>
- Ruffel S, Gallois JL, Moury B, Robaglia C, Palloix A, Caranta C. Simultaneous mutations in translation initiation factors eIF4E and eIF(iso)4E are required to prevent pepper vein mottle virus infection of pepper. *J Gen Virol*. 2006;87(Pt 7):2089-98. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81817-0>

18. Zhang C, Zarka KA, Zarka DG, Whitworth JL, Douches DS. Expression of the tomato *pot-1* gene confers potato virus Y (PVY) resistance in susceptible potato varieties. *Am J Potato Res.* 2021;98:42-50. <https://doi.org/10.1007/s12230-020-09815-y>
19. Duan H, Richael C, Rommens CM. Overexpression of the wild potato eIF4E-1 variant Eva1 elicits Potato virus Y resistance in plants silenced for native eIF4E-1. *Transgenic Res.* 2012;21(5):929-38. <https://doi.org/10.1007/s11248-011-9576-9>
20. Takakura Y, Udagawa H, Shinjo A, Koga K. Mutation of a *Nicotiana tabacum* L. eukaryotic translation-initiation factor gene reduces susceptibility to a resistance-breaking strain of Potato virus Y. *Mol Plant Pathol.* 2018;19(9):2124-33. <https://doi.org/10.1111/mpp.12686>
21. Julio E, Cotucheau J, Decorps C, Volpatti R, Sentenac C, Candresse T, Dorlhac de Borne F. A eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) is responsible for the “va” tobacco recessive resistance to potyviruses. *Plant Mol Biol Rep.* 2015;33:609-23. <https://doi.org/10.1007/s11105-014-0775-4>
22. Hart JP, Griffiths PD. A series of eIF4E alleles at the Bc-3 locus are associated with recessive resistance to clover yellow vein virus in common bean. *Theor Appl Genet.* 2013;126(11):2849-63. <https://doi.org/10.1007/s00122-013-2176-8>
23. Naderpour M, Lund OS, Larsen R, Johansen E. Potyviral resistance derived from cultivars of *Phaseolus vulgaris* carrying bc-3 is associated with the homozygotic presence of a mutated eIF4E allele. *Mol Plant Pathol.* 2010;11(2):255-63. <https://doi.org/10.1111/j.1364-3703.2009.00602.x>
24. Nieto C, Morales M, Orjeda G, et al. An eIF4E allele confers resistance to an uncapped and non-polyadenylated RNA virus in melon. *Plant J.* 2006;48(3):452-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2006.02885.x>
25. Nicaise V, German-Retana S, Sanjuan R, et al. The eukaryotic translation initiation factor 4E controls lettuce susceptibility to the potyvirus lettuce mosaic virus. *Plant Physiol.* 2003;132(3):1272-82. <https://doi.org/10.1104/pp.102.017855>
26. Nellist CF, Qian W, Jenner CE, et al. Multiple copies of eukaryotic translation initiation factors in *Brassica rapa* facilitate redundancy, enabling diversification through variation in splicing and broad-spectrum virus resistance. *Plant J.* 2014;77(2):261-8. <https://doi.org/10.1111/tpj.12389>
27. Shopan J, Mou H, Zhang L, et al. Eukaryotic translation initiation factor 2B-beta (*eIF2Bbeta*), a new class of plant virus resistance gene. *Plant J.* 2017;90(5):929-40. <https://doi.org/10.1111/tpj.13519>
28. Wang X, Kohalmi SE, Svircev A, Wang A, Sanfacon H, Tian L. Silencing of the host factor *eIF(iso)4E* gene confers plum pox virus resistance in plum. *PLoS One.* 2013;8(1):e50627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050627>
29. Sato M, Nakahara K, Yoshii M, Ishikawa M, Uyeda I. Selective involvement of members of the eukaryotic initiation factor 4E family in the infection of *Arabidopsis thaliana* by potyviruses. *FEBS Lett.* 2005;579(5):1167-71. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.12.086>
30. Albar L, Bangratz-Reyser M, Hebrard E, Ndjiondjop MN, Jones M, Ghesquiere A. Mutations in the eIF(iso)4G translation initiation factor confer high resistance of rice to rice yellow mottle virus. *Plant J.* 2006;47(3):417-26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2006.02792.x>
31. Lee JH, Muhsin M, Atienza GA, et al. Single nucleotide polymorphisms in a gene for translation initiation factor (eIF4G) of rice (*Oryza sativa*) associated with resistance to rice tungro spherical virus. *Mol Plant Microbe Interact.* 2010;23(1):29-38. <https://doi.org/10.1094/MPMI-23-1-0029>
32. Gao Z, Johansen E, Evers S, Thomas CL, Noel Ellis TH, Maule AJ. The potyvirus recessive resistance gene, *sbm1*, identifies a novel role for translation initiation factor eIF4E in cell-to-cell trafficking. *Plant J.* 2004;40(3):376-85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2004.02215.x>
33. Fidan H, Calis O, Ari E, et al. Knockout of *eIF4E* using CRISPR/Cas9 for large-scale production of resistant cucumber cultivar against WMV, ZYMV, and PRSV. *Front Plant Sci.* 2023;14:1143813. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1143813>
34. Yoshii M, Nishikiori M, Tomita K, et al. The *Arabidopsis* cucumovirus multiplication 1 and 2 loci encode translation initiation factors 4E and 4G. *J Virol.* 2004;78(12):6102-11. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.12.6102-6111.2004>
35. Zhang YY, Qi MF, Sun J, et al. Molecular cloning and characterization of a gene encoding eukaryotic initiation factor iso4E in tomato (*Solanum lycopersicum*). *Plant Mol Biol Rep.* 2009;27(3):400-6. <https://doi.org/10.1007/s11105-009-0090-7>
36. Hebrard E, Pinel-Galzi A, Bersoult A, Sire C, Fargette D. Emergence of a resistance-breaking isolate of rice yellow mottle virus during serial inoculations is due to a single substitution in the genome-linked viral protein VPg. *J Gen Virol.* 2006;87(Pt 5):1369-73. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81659-0>
37. Shi S, Zhang X, Mandel MA, et al. Variations of five eIF4E genes across cassava accessions exhibiting tolerant and susceptible responses to cassava brown streak disease. *PLoS One.* 2017;12(8):e0181998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181998>

38. Ayme V, Souche S, Caranta C, et al. Different mutations in the genome-linked protein VPg of potato virus Y confer virulence on the pvr2(3) resistance in pepper. *Mol Plant Microbe Interact.* 2006;19(5):557-63. <https://doi.org/10.1094/MPMI-19-0557>
39. Moury B, Morel C, Johansen E, et al. Mutations in potato virus Y genome-linked protein determine virulence toward recessive resistances in *Capsicum annuum* and *Lycopersicon hirsutum*. *Mol Plant Microbe Interact.* 2004;17(3):322-9. <https://doi.org/10.1094/MPMI.2004.17.3.322>
40. Nicolas O, Dunnington SW, Gotow LF, Pirone TP, Hellmann GM. Variations in the VPg protein allow a potyvirus to overcome va gene resistance in tobacco. *Virology.* 1997;237(2):452-9. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8780>
41. Rajamaki ML, Valkonen JP. Viral genome-linked protein (VPg) controls accumulation and phloem-loading of a potyvirus in inoculated potato leaves. *Mol Plant Microbe Interact.* 2002;15(2):138-49. <https://doi.org/10.1094/MPMI.2002.15.2.138>
42. Miyoshi H, Okade H, Muto S, et al. Turnip mosaic virus VPg interacts with *Arabidopsis thaliana* eIF(iso)4E and inhibits in vitro translation. *Biochimie.* 2008;90(10):1427-34. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2008.03.013>
43. Hebrard E, Poulicard N, Gerard C, et al. Direct interaction between the rice yellow mottle virus (RYMV) VPg and the central domain of the rice eIF(iso)4G1 factor correlates with rice susceptibility and RYMV virulence. *Mol Plant Microbe Interact.* 2010;23(11):1506-13. <https://doi.org/10.1094/MPMI-03-10-0073>
44. Sorel M, Svanella-Dumas L, Candresse T, et al. Key mutations in the cylindrical inclusion involved in lettuce mosaic virus adaptation to eIF4E-mediated resistance in lettuce. *Mol Plant Microbe Interact.* 2014;27(9):1014-24. <https://doi.org/10.1094/MPMI-04-14-0111-R>

Gastrointestinal Antraksın Sistemik İncelemesi: Teorik ve Klinik Bir Araştırma

Systematic Review of Gastrointestinal Anthrax: A Theoretical and Clinical Inquiry

Ferhat Arslan*^{ORCID}, Ece Akbulut*^{ORCID}, Ali Mert**^{ORCID}, Haluk Vahaboğlu*^{ORCID}

* İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

** İstanbul Medipol Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atf/Cite as: Arslan F, Akbulut E, Mert A, Vahaboğlu H. Gastrointestinal antraksın sistemik incelemesi: Teorik ve klinik bir araştırma. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(2):92-101.

Öz

Bacillus anthracis, *Bacillus cereus* grubunun bir üyesi olarak gastrointestinal enfeksiyonlara neden olamaz ve gastrointestinal sistem üzerinde etkisi olan toksinler üretmez. Vahşi doğadaki etoburların aksine *Bacillus anthracis* sporları makak modellerinde mide aracılığıyla enfeksiyon yaymaz. Bununla birlikte *Bacillus anthracis*'e benzer özelliklere sahip olan *Bacillus cereus* biovar *anthracis* (Bcbva) adlı ilgili bir patojen Afrika'da şarbona neden olabilir. Afrika'daki salgınlarda bazı hastalar, orofarengal ve intestinal semptomlar sergilemiştir, bu da gastrointestinal şarbon kavramına yol açmıştır. Ancak bu vakalar ve mikrobiyolojik yönleriyle ilgili referanslar konusunda kanıtlar sınırlıdır. Bu çalışma, bilimsel topluluk içinde bu terimle ilgili daha fazla araştırma ve yeniden değerlendirme yapmayı amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Şarbon, *Bacillus anthracis*, Gastrointestinal Şarbon

ABSTRACT

Bacillus anthracis, a member of the *Bacillus cereus* group, cannot cause gastrointestinal infections and does not produce toxins that affect the gastrointestinal system. Unlike carnivores in the wild, *Bacillus anthracis* spores do not spread infection through the stomach in macaque models. However, a related pathogen called *Bacillus cereus* biovar *anthracis* (Bcbva) can cause anthrax in Africa and has similar characteristics to *Bacillus anthracis*. Some patients in African outbreaks have shown oropharyngeal and intestinal symptoms, which led to the concept of gastrointestinal anthrax. However, the evidence for these cases and references regarding microbiological aspects are limited. This study aims to prompt further research and reconsideration of this terminology within the scientific community.

Keywords: Anthrax, *Bacillus anthracis*, Gastrointestinal Anthrax

Alındığı tarih / Received:
18.12.2023 / 18.December.2023

Kabul tarihi / Accepted:
22.03.2024 / 22.March.2024

Yayın tarihi / Publication date:
14.06.2024 / 14.June.2024

ORCID Kayıtları

F. Arslan 0000-0001-8554-7651
E. Akbulut 0000-0002-5752-7415
A. Mert 0000-0001-8945-2385
H. Vahaboğlu 0000-0001-8217-1767

✉ ferhatarslandr@hotmail.com

GİRİŞ

Bacillus anthracis, *Bacillus cereus* grubunun hareketsiz bir üyesi olarak, gastrointestinal enfeksiyona neden olan toksinleri üretmez⁽¹⁾. *B. anthracis* sporları, doğadaki etoburlarda da olduğu gibi makak modellerinde gastrik maruziyet yoluyla enfeksiyonu iletmez. *B. cereus* grubu ve çeşitli konaklarla etkileşimi hakkındaki bilgi artmaktadır. *B. cereus* biovar *anthracis* (Bcbva), Afrika ülkelerinde şarbona neden olan ve *B. anthracis* ile çok sayıda bakteriyolojik ve genomik özellikleri paylaşan bir

patojendir⁽²⁾. Beatty ve ark.⁽³⁾, Afrika'daki salgınlar bağlamında bazı hastaların orofarengal ve intestinal katılımını gastrointestinal şarbon olarak tanımlamıştır. Gastrointestinal şarbon kavramı, bu raporların bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Ne yazık ki, bildirilen gastrointestinal şarbon vakaları ve ilgili referanslar, mikrobiyolojik yönlerden zayıf kanıtlara sahiptir.

Bu derlemede, bilimsel topluluğu bu terimi yeniden düşünmeye teşvik ederken, yeni perspektifler ve potansiyel araştırma alanları açmayı amaçlıyoruz.

Epidemioloji

Şarbon başlıca geviş getiren hayvanların hastalığıdır; ancak nadiren geviş getirmeyen otoburlar arasında ve etoburlar arasında görülebilir⁽⁴⁾. Afrika'da geviş getiren hayvanlar arasında geniş çaplı salgınlar bildirilmiştir⁽⁵⁾. Buna karşılık etoburlar enfekte olmuş kontamine et ile temas yoluyla nadiren şarbona yakalanırlar⁽⁶⁾. Tanzanya'daki Serengeti ekosisteminde yapılan bir maruziyet ve hastalık sürveyans çalışması, farklı türlerdeki etoburlarda yüksek seroprevalansın mevcut olduğunu ve düzenli olarak ölümcül olmayan maruziyetin belirtilerini gösterdiğini ortaya koymuştur⁽⁴⁾. Başka bir gözlemsel çalışma kurtların *B. anthracis* nedeniyle ölen bizon eti tüketmelerine rağmen şarbonla ölmediklerini göstermiştir⁽⁷⁾. Etoburlar genellikle beslenme esnasında çok yüksek konsantrasyonlarda vejetatif bakterileri yutar, bu sırada orofaringeal yaralanmalar nedeniyle yüz ve boyunda ödem oluşabilir⁽⁶⁾. Etoburlar ayrıca *B. anthracis* sporlarının çevrede yayılmasına katkıda bulunurlar⁽⁷⁾. Namibya'da yapılan bir çalışma, akbabaların, çakalların ve sırtlanların dışkılarından yarısından fazlasının önemli miktarda canlı spor içerdiğini bulmuştur⁽⁸⁾.

Kütanöz şarbon, insan şarbonunun en yaygın formudur. Çin'de yapılan bir sürveyans çalışmasında 120.111 şarbon vakasının rapor edildiği ve bunların %97.7'sinin kütanöz şarbon olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁾. ABD'de yaşayan bir grup insanın 2000 yılında *B. anthracis* izole edilen kontamine et yediği tespit edildi, eti tüketen birkaç kişide hafif gastrointestinal semptomlar görüldüğü ve antibiyotik tedavisi olmadan iyileştikleri bildirildi⁽¹⁰⁾. Zimbabve'deki büyük bir salgında tüm hastalar kütanöz şarbonla başvurmuşlardır⁽¹¹⁾. Bangladeş'teki bir salgında 273 vakadan %2'sinde ishal ve %6'sında kusma rapor edilmiş; ancak bu salgında görülen gastrointestinal semptomların şarbon kökeni doğrulanmamıştır⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Bakteriyel patojenez varsayımı

Robert Koch 1876 yılında fareler üzerinde yaptığı deneyler ile *B. anthracis*'in şarbon hastalığının

gelişimi için gerekli olduğu ve bu zorunluluğun nedensellik kanıtı olduğu sonucuna varmıştır⁽¹⁵⁾.

Koch varsayımları başlangıçta dört öneri üzerine tasarlanmış olsa da bunlardan ikisi kritik olarak ortaya çıkmaktadır; hastalığın ortaya çıkması duyarlı bir konakçıya bakterinin saf kültürünün verilmesiyle ve aynı bakterinin hastalıklı konakçıdan izole edilmesiyle meydana gelir. Araştırmacılar bu önerilerin sınırlamalarını da belirtmişlerdir⁽¹⁶⁾.

Yirmibirinci yüzyılda bilimsel araştırmalar ile kaydedilen büyük ilerlemeler tıbbın cephaneliğine aşılarda, antimikrobiyaller ve moleküler tekniklerin eklenmesini sağlamış, enfeksiyöz hastalıkların yönetimini ve algısını değiştirmiştir. Virüsler ve hücre içi bakteriler de dahil olmak üzere kültürü yapılamayan mikroorganizmaların pangenom denemeleri aracılığıyla keşfi, enfeksiyöz hastalıkların patojenezinde farklı yorumlamalara yol açmıştır. Sonuç olarak, bir model değişimi gerçekleştirilerek bilimsel ilgi mikrop teorisinin ötesine geçerek hastalıkların patofizyolojisini moleküler düzeyde anlamaya yönelmiştir⁽¹⁷⁾.

Fare modeli, şarbon hastalığının gelişiminde *B. anthracis*'in gerekliliğini kanıtlamak için yeterliydi, ancak altta yatan patofizyolojiyi keşfetmek için uygun değildi. Koch'un varsayımlarının uygun bir modelle ilgili konak patofizyolojisini incelemek için hala geçerli olduğunu düşünüyoruz.

Mikroorganizmalar ve Enfeksiyon

Bacillus anthracis, *B. cereus* grubuna ait Gram pozitif ve spor oluşturan bir bakteridir. *B. cereus* grubu üyeleri arasındaki genetik benzerlik oldukça fazladır; bu nedenle yalnızca belirli teknikler kullanarak ayırt etmek mümkündür⁽¹⁸⁾.

Bacillus anthracis, sırasıyla toksinleri ve kapsülleri kodlayan pXO1 ve pXO2 adlı iki büyük plazmid taşır. Toksin plasmidi, *B. anthracis*'i diğer *B. cereus* gruplarından ayırt etmek için önemli belirleyicilerden

birdir. pXO1 (ve/veya pXO2)-benzeri plazmidleri taşıyan *B. cereus* izolatları, *B. anthracis*'in tanısını daha da karmaşık hale getirir⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Bacillus anthracis, *B. cereus* ve *Bacillus thuringiensis* tarafından üretilen flagellin ve diğer virülans faktörlerine sahip değildir, bu durum kısmen çeşitli virülans faktörlerinin transkripsiyon lokusu olan *plcR* genindeki anlamsız mutasyondan kaynaklanmaktadır⁽¹⁾. Besin azlığı ve yüksek seviyelerde oksijen veya hidrojen iyonları *B. anthracis*'te spor oluşum sürecini teşvik eder⁽⁴⁻⁶⁾.

Spor formunda *B. anthracis* etkisiz durumdadır ve toksin aracılı doku hasarına neden olmaz. İnsanlarda hastalık toksin aracılıdır ve bakterinin vejetatif formu ile meydana gelir. Çimlenme başlatılması *B. anthracis*'te oldukça spesifik bir süreçtir ve GerA tipi reseptörler tarafından kontrol edildiğine inanılmaktadır. Çimlenme reseptörleri pH ve besinlere duyarlıdır; besinlerle zenginleşmiş alkali bir ortam çimlenme reseptörlerini aktive eder ve *B. anthracis* vejetatif forma dönüşerek toksin üretimine başlar⁽²¹⁾. Bu nedenle yutulmuş sporların optimal büyüme faktörlerine sahip otçulların ışıkembesinde vejetatif forma dönüşebileceği hipotezi ileri sürülebilir⁽²²⁾.

Bacillus anthracis toprakta spor formunda hayatta kalır. Ancak son araştırmalar vejetatif formların serbest yaşayan amiplerde ve rizosferde de bulunabileceğini ortaya koymuştur. Bu durum zebralar gibi geviş getirmeyen otoburların kontamine olmuş bitkilerden doğrudan vejetatif basil elde edebileceğini düşündürmektedir^(18,23,24).

Bacillus cereus grubu türleri çevrede spor şeklinde bulunur. Uygun koşullar altında bakteriler saprofitik büyüme, spor oluşumu ve çimlenme döngüsünden geçer. Otlama *Bacillus spp.* sporlarının edinilmesine yol açar, çiğneme ile çimlenme döngüsüne geçen sporlar konağı sistemik şarbon enfeksiyonunun gelişimine karşı duyarlı hale getirir. İnsanlarda inhalasyon yoluyla bulaşan şarbon formu biyoterörizm tehdidi olmaya devam ederken gastrointestinal formun aynı etkiyi göstermediği görülmektedir. Bunun sebebi çok nadir bir klinik

tablo olmasının ötesinde evrimsel, mikrobiyolojik ve epidemiyolojik özelliklerde aranmalıdır.

Filogenetik olarak *B. cereus* grubu büyük bir biyolojik çeşitliliğe sahiptir. *B. anthracis*, *B. cereus* ve *B. thuringiensis* dünya genelinde insanları ve birçok başka hayvan türünü enfekte eder⁽¹⁹⁾. *Bacillus* türleri çeşitli kromozom ve plazmid kodlu toksinleri paylaşırlar. Virülans faktörleri; sitolitik toksinler (hemolizinler, enterotoksinler ve sitotoksinler), enzimler (fosfolipazlar, proteazlar ve kitinazlar) ve kapsül proteinlerini içerir. Toksin aracılı hastalık *B. cereus* enfeksiyonlarında gıda zehirlenmesi olarak ortaya çıkarken *B. anthracis* enfeksiyonlarında genellikle kütanöz lezyonlarla kendini gösterir.

Bcbva, *B. anthracis* ile birçok bakteriyolojik ve genomik özelliği paylaşan, Afrika ülkelerinde şarbona neden olan bir patojendir⁽²⁾. Araştırmacılar, Bcbva'nın matematiksel modeller kullanarak primat popülasyonlarını tehlikeye sokma potansiyeline sahip olduğunu belirtmişlerdir^(25,26). Bu nedenle Bcbva, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından türleri yok edebilecek patojenler arasında listelenmiştir⁽²⁷⁾. İlginç bir şekilde Bcbva pozitifliği vahşi yaşam otopsisinde örneklerinde 1990'lardan bu yana tespit edilmiştir; ancak son araştırmalar Afrika Ulusal Parkları'ndan elde edilen bilgiler ışığında yeni epidemiyolojik modeller oluşturarak Bcbva enfeksiyonu potansiyel riskini vurgulamıştır⁽²⁶⁾.

Hayvan Modelleri

Araştırmacılar, *B. anthracis* enfeksiyonunun öldürücülüğünü, patogenezi ve toksinlerini çeşitli hayvan modellerini kullanarak araştırmışlardır. Son zamanlarda araştırmacılar, BALB/c farelerine gastrointestinal yol ile biyoluminesans etiketli, toksik olmayan bir *B. anthracis* vererek türün dağılımını izlemişlerdir⁽²⁸⁾.

Bakterilerin Peyer plakları, lenforetiküler organlar ve akciğerlerde biriktiğini ve çimlendiğini bulmuşlardır. Bu çalışma farelerde toksik olmayan *B. anthracis*'in vejetatif formlarının hızlı bir şekilde yayıldığını göstermiştir. Fareler, *B. anthracis* kapsüllerine

oldukça duyarlıdır; *B. anthracis*'in toksijenik olmayan suşları (pOX1-|pOX2+) bile farelerde ölümcül enfeksiyona neden olmaktadır⁽²⁹⁾. Bu nedenle fare modelinin gastrointestinal *B. anthracis*'i incelemek için uygun olmadığını düşünüyoruz.

Araştırmacılar, şarbona özgü enzim olan antrolizin O'nun (ALO) insanlarda gastrointestinal epitel bütünlüğünü bozabileceğini iddia etmiştir⁽³⁰⁾. Ayrıca bazı yazarlar *B. anthracis*'in yayılması için mikrobiyal disbiyozaya dayalı "jailbreak modeli" adı verilen başka bir mekanizmayı da düşünmüşlerdir⁽³¹⁾. Ancak *B. anthracis*'e özgü gastrointestinal enfeksiyonların patogenezi halen tartışmalıdır.

Küçük hayvanlar enfeksiyon sırasında insan patofizyolojisini simüle edemeyebilir⁽³²⁾. Yüksek genetik benzerlikleri nedeniyle primatların insan patofizyolojisinin daha iyi bir modeli olması beklenir. Ancak, Lincoln ve ark.⁽³³⁾ sekiz Rhesus maymununa gastrik tüp aracılığı ile virulan *B. anthracis* suşuna ait 10^8 adet spor verdiklerinde maymunlardan hiçbiri enfekte olmamıştır. Bu çalışma gastrointestinal şarbonun Koch varsayımları açısından geçerli olduğunu gösterememiştir ve *B. anthracis* sporları mide maruziyeti yoluyla enfeksiyonu iletememiştir⁽³⁴⁾.

GEREÇ VE YÖNTEM

PubMed ve Google Scholar'da 2023 yılına kadar dil kısıtlaması olmaksızın "*Bacillus anthracis* ve gastrointestinal veya intestinal veya orofarengeal" terimleri ile arama yapıldı.

BULGULAR

Gastrointestinal şarbon vakalarının bildirildiği 27 vakanın yer aldığı 17 makaleyi inceledik. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir⁽³⁵⁻⁵¹⁾.

Ek olarak gastrointestinal şarbon salgınlarıyla ilgili güncel makaleleri de inceledik. Bu makalelerden birinde Uganda'da sığır eti tüketimi sonrası karın ağrısı, kusma, ishal ve boğaz ağrısı gibi semptomlardan

en az ikisini gösteren 16 vakanın olası gastrointestinal şarbon vakası olarak belirlendiği ve olası vakaları doğrulamak için alınan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testlerinin negatif çıktığı görüldü⁽¹³⁾.

Zimbabve'de 2022 yılında meydana gelen salgın araştırmasında az pişmiş et tüketimiyle ilişkili 36 insan şarbonu vakası tespit edilmiş olup vakaların tamamının laboratuvar testleriyle doğrulandığı bildirildi. Ancak vakaların doğrulanması amacıyla alınan örneklerin kurutulmuş et ve karkas mezarlıklarından alınan toprak örnekleri olduğu görüldü⁽⁵²⁾.

2014 ile 2017 yılları arasında Kenya'da meydana gelen üç şarbon salgını sırasında toplam yedi gastrointestinal ve iki orofarengeal şarbon vakası rapor edildi. Bu vakalardan ikisinin ölümlerine sonuclandırıldığı belirtilmektedir. Vakalar laboratuvar teşhisi ile doğrulanmıştır, enfekte kişiler enfekte hayvanlarla temas eden bireylerdir⁽⁵³⁾.

2017 yılında Uganda'da sığır eti tüketimiyle ilişkilendirilen gastrointestinal şarbon salgınının araştırmasında akut gastroenterit belirtileri gösteren vakalar kültür veya PCR ile doğrulandı. Toplam 61 vakadan ikisi kusma içeren ve biri dışkı doğrulaması içeren toplam üç vaka kültür veya PCR ile doğrulanmıştır⁽¹⁴⁾.

Bacillus anthracis'in izolasyonu ve tanımlanması için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan laboratuvar prosedürlerine göre gastrointestinal şarbon tanısı için uygun örnekler kan, periton ve asit sıvısıdır. M'Fadyean (kapsül) testi, kanlı agarda kültür ve sonrasında antijen tespiti testleri tanı için rutin önerilerdir⁽⁵⁴⁾. Hemoliz yapmayan, hareketsiz ve penisilin duyarlı suşlar *pag* ve *cap* genleri için PCR testi ile doğrulanır.

Tablo 1'de gösterildiği gibi sadece iki vakanın kan kültürlerinden PCR doğrulaması yapılmıştır. Dört vakada ise bakteriyolojik doğrulama için laboratuvar hayvanları kullanıldığı ancak bunlardan hiçbirinin moleküler test aşamasına geçmediği görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Literatürde gastrointestinal şarbon olarak bildirilen olguların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Referans /Yıl	Yaş/Cinsiyet/Ülke	Klinik	Üreyen kültür örneği	Hayvan inokülasyon Testi	Moleküler araştırma	Tutulmuş alanı (cerrahi veya otopsi)	Sonlanım
Hashemi, 2015 ⁽³⁶⁾	34-E-İran	Karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, kanlı ishal	Kan	Yapılmadı	<i>pag</i> (<i>pxo1</i>), <i>capb</i> (<i>pxo2</i>) ve <i>rpoB</i> PCR ile tespit edildi	Cerrahi/otopsi yapılmadı	Öldü
Iqbal, 2015 ⁽³⁶⁾	50-E-Hindistan	Ateş, melena	Kan	Yapılmadı	Yapılmadı	Cerrahi/otopsi yapılmadı	Öldü
Maddah, 2013 ⁽³⁷⁾	26-K-İran	Karın ağrısı, ateş, hematemez	Asit sıvısı	Yapılmadı	Yapılmadı	Çıkan kolon Çekum, Mezenterik lenf nodu	Hayatta
Maddah, 2013 ⁽³⁷⁾	25-E-İran	Karın ağrısı, şişkinlik, dispne, kanlı ishal	Yok	Yapılmadı	Yapılmadı	Çekum, Çıkan kolon	Hayatta
Maddah, 2013 ⁽³⁷⁾	17-E-İran	Karın ağrısı, şişkinlik	Yok	Yapılmadı	Yapılmadı	Çekum, Çıkan kolon, Mezenterik lenf nodu	Hayatta
Maddah, 2013 ⁽³⁷⁾	17-E-İran	Karın ağrısı, şişkinlik	Yok	Yapılmadı	Yapılmadı	Çekum, Çıkan kolon, Mezenterik lenf nodu	Hayatta
Maddah, 2013 ⁽³⁷⁾	23-E-İran	Ateş, karın ağrısı, kanlı ishal	Yok	Yapılmadı	Yapılmadı	Akciğer, karaciğer	Öldü
Akbulut, 2012 ⁽³⁸⁾	42-K-Türkiye	Boyunda şişlik, ateş, yutma ve nefes almada zorluk	Faregeal ve kan	Yapılmadı	Yapılmadı	Orofarenks, kolonda çoklu üiser	Öldü
Hatami, 2010 ⁽³⁹⁾	13-K-İran	Ateş, kusma	Asit sıvısı	Yapılmadı	Yapılmadı	Periton	Öldü
Hatami, 2010 ⁽³⁹⁾	67-E-İran	Dispne, produktif öksürük	Asit sıvısı	Yapılmadı	Yapılmadı	Periton	Öldü
Ozdemir, 2010 ⁽⁴⁰⁾	43-K-Türkiye	Karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, boğaz ağrısı, boyunda şişlik	Kan	Yapılmadı	Yapılmadı	Orofarenks, Mide, Çıkan kolon, Transvers kolon, Çekum	Öldü
L Mayo, 2010 ⁽⁴¹⁾	24-K-ABD	Ateş, terleme, miyalji	Kan	Yapılmadı	MLVA-8 genotiplendirmesi	İnce bağırsak, Mezenterik lenf nodu	Hayatta
Khoddami, 2009 ⁽⁴²⁾	4-E-İran	Karın ağrısı, kusma, ateş	Asit sıvısı	Yapıldı, deney hayvanı	Yapılmadı	İnce bağırsak Terminal ileum	Öldü
Meriç, 2008 ⁽⁴³⁾	59-E-Türkiye	Karın ağrısı, distansiyon	Trakeal aspirat	Yapıldı, fare modeli	Yapılmadı	Terminal ileum	Öldü
Babamahmoodi, 2006 ⁽⁴⁴⁾	12-E-İran	Karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma, ishal	Yok	Yapılmadı	Yapılmadı	Cerrahi/otopsi yapılmadı	Hayatta
Pantanowitz, 2003 ⁽⁴⁵⁾	42-E-İran	Bilinmiyor	Yok	Yapılmadı	Yapılmadı	Mide	Öldü

Tablo 1. Devamı

Referans /Yıl	Yaş/Cinsiyet/Ülke	Klinik	Üreyen kültür örneği	Hayvan inokülasyon Testi	Moleküler araştırma	Tutulmuş alanı (cerrahi veya otopsi)	Sonlanım
Kanafani, 2003 ⁽⁴⁶⁾	26-E-Lübnan	Karın ağrısı, bulantı, kusma	Asit sıvısı	Yapılmadı	Yapılmadı	Cerrahi/otopsi yapılmadı	Öldü
Kanafani, 2003 ⁽⁴⁶⁾	24-E Lübnan	Baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma	Kan	Yapılmadı	Yapılmadı	Cerrahi/otopsi yapılmadı	Hayatta
Kanafani, 2003 ⁽⁴⁶⁾	7-E- Lübnan	Periumbilikal bölgede ağrı, kusma, ateş	Yok	Yapılmadı	Yapılmadı	Çekum, Çıkan kolon, Mezenterik lenf nodu	Hayatta
Kanafani, 2003 ⁽⁴⁶⁾	17-E-Lübnan	Karın ağrısı, güçsüzlük, yüksek ateş	Asit sıvısı ve kan	Yapılmadı	Yapılmadı	Çekum, Çıkan kolon, Mezenterik lenf nodu	Hayatta
Kanafani, 2003 ⁽⁴⁶⁾	15-E-Lübnan	Asit ve okülofasial konjesyon	Mezenterik lenf nodu	Yapılmadı	Yapılmadı	Çekum, Mezenterik lenf nodu	Hayatta
Kanafani, 2003 ⁽⁴⁶⁾	20-K-Lübnan	Karın ağrısı	Mezenterik lenf nodu	Yapılmadı	Yapılmadı	İnce bağırsak, Mezenterik lenf nodu	Hayatta
Sirisanthana, 2002 ⁽⁴⁷⁾	29-E-Tayland	Boynun sağ tarafında ağrılı şişlik	Yok	Yapılmadı	Yapılmadı	Orofarenks	Bilinmiyor
Mansour-Ghanaei, 2002 ⁽⁴⁸⁾	15-E-İran	Karın ağrısı, kanlı ishal, ateş	Yok (dalak aspirasyonu gram boyama +)	Yapılmadı	Yapılmadı	Özefagus, Mide, Dalak, İnce bağırsak	Öldü
Tekin, 1997 ⁽⁴⁹⁾	40-K- Türkiye	Karın ağrısı, yüksek ateş, kontüzyon	Asit sıvısı	Yapıldı, albino rat	Yapılmadı	Çıkan kolon	Hayatta
Nalin, 1977 ⁽⁵⁰⁾	17-E-Bangladeş	Karın ağrısı, ateş, kabızlık	Kan	Yapıldı, deney hayvanı	Yapılmadı	Mezenterik lenf nodu	Hayatta
Özer, 2019 ⁽⁵¹⁾	36-K-Türkiye	Karın ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, baş ağrısı	Kan	Yapılmadı	Yapılmadı	Cerrahi/otopsi yapılmadı	Öldü

TARTIŞMA

Biyomedikal veri tabanı sistemleri, dünya genelinde araştırmacılar için benzersiz çalışma ve paylaşım alanları sağlar. Metin madenciliği ve web kazıma gibi yeni araçlar, bilimsel olarak yayımlanmış ve yayımlanmamış makalelerdeki neredeyse sonsuz miktardaki bilgi ile başa çıkmak için geliştirilmiştir. Ayrıca yapay zeka kullanılarak yazılmış bir makaleye dair son haberler, gelecekteki değişken modelleme konusunda ipuçları sunmaktadır⁽⁵⁵⁾.

Terminolojik belirsizlik veya yanlış kullanım, metin madenciliği sistemleri için önemli bir engel olabilir. Bu nedenle biyolojik süreci tanımlamak için yapay bir terim belirlediğimizde bu terimin temel bilgilerle ve potansiyel otomatik veri alma yaklaşımlarıyla uyumlu olması gerekir.

İncelediğimiz 18 makalede gastrointestinal şarbon vaka raporlarının ve ilgili referansların mikrobiyolojik değerlendirmeler için zayıf kanıtlar sunduğunu gördük. Bu nedenle “gastrointestinal şarbon” yerine “sistemik şarbon” terimini kullanmayı öneriyoruz.

Salmonella ve *B. cereus* enfeksiyonları arasındaki benzerlik üzerinden bu konuya yaklaşabiliriz. Salmonella iki tür hastalığa neden olur; non-tifoidal Salmonella'nın neden olduğu kendi kendini sınırlayan gastroenterit ve tifo toksini üreten *Salmonella typhi* ve bazı *S. paratyphi A* suşları tarafından oluşturulan sistemik bir enfeksiyon olan tifo⁽⁵⁶⁾. Bu durum *B. cereus* grubu bakterileri için de oldukça benzerdir. *B. cereus*'un bir enterotoksini olan hemolizin BL, insanlarda ishale nedene olur^(57,58).

Bacillus anthracis bu enterotoksinden yoksun ve hareketsiz bir bakteridir⁽⁵⁹⁾. *B. anthracis*, gastrointestinal enfeksiyonun nedeni değildir. Dolayısıyla antraks toksini negatif olan enterotoksin üreten *B. cereus* grup bakterileri gastroenterite neden olurken antraks toksini üreten üyeler sistemik hastalıklara neden olur.

Merriam-Webster tıp dili sözlüğünde gastrointestinal kelimesi hem mide hem de bağırsağı ifade eder, etkiler veya kapsar. “Enfeksiyon” terimi ise hastalığa neden olan mikroorganizmaların invazyonu, toksin üretimi ve konakçı bağışıklık sisteminin bu koşullara karşı inflamatuvar tepkisinin birleşimidir⁽⁶⁰⁾.

Yapay zeka çağında, yapay sinir ağlarının tıbbi karar alma süreçlerine dahil olmasını bekliyoruz. Yazılım destekli karar alma, tıbbi terminolojinin tutarlılığına ve kesinliğine dayanacaktır⁽⁶¹⁾. Bu tür bir yazılım “gastrointestinal şarbon”u hangi enfeksiyon dalı altında sınıflandırmalıdır? Gıda zehirlenmesi, gastroenterit veya enterokolit mi?

Birlikte çalışabilirlik, anlamsal disiplin ve uluslararası tıbbi sözlük açısından *B. anthracis* ve Bcbva enfeksiyonları için yalnızca kutanöz ve sistemik şarbon terimlerini kullanmayı öneriyoruz.

Gastrointestinal şarbon teriminin gastrointestinal sistem ile şarbon hastalığı arasında bilimsel olarak herhangi bir ilişki veya karşılıklı etkiyi tanımlamadığını düşünüyoruz. Ek olarak, tercümanlar veya kullanıcılar için terim-nesne korelasyonunu gösteren semantik üçgen gastrointestinal şarbon terimi için doğrulanmamıştır.

Teşekkür

Yazarlar olarak makalenin ilk versiyonlarına yönelik eleştirel ve anlayışlı incelemesi için Daniel Romero-Alvarez'e teşekkür ederiz

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Moayeri M, Leppla SH, Vrentas C, Pomerantsev AP, Liu S. Anthrax pathogenesis. *Ann Rev Microbiol*. 2015;69:185-208.
<https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104523>
2. Romero-Alvarez D, Peterson AT, Salzer JS, et al. Potential distributions of *Bacillus anthracis* and *Bacillus cereus* biovar *anthracis* causing anthrax in Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(3):e0008131.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008131>
3. Beatty ME, Ashford DA, Griffin PM, Tauxe RV, Sobel J. Gastrointestinal anthrax: Review of the literature. *Arch Intern Med*. 2003;163(20):2527-31.
<https://doi.org/10.1001/archinte.163.20.2527>
4. Lembo T, Hampson K, Auty H, et al. Serologic surveillance of anthrax in the Serengeti ecosystem, Tanzania, 1996-2009. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(3):387-94.
<https://doi.org/10.3201/eid1703.101290>
5. Clegg SB, Turnbull PC, Foggin CM, Lindeque PM. Massive outbreak of anthrax in wildlife in the Malilangwe Wildlife Reserve, Zimbabwe. *Vet Rec*. 2007;160(4):113-8.
<https://doi.org/10.1136/vr.160.4.113>
6. Hugh-Jones ME, de Vos V. Anthrax and wildlife. *Rev Sci Tech*. 2002;21(2):359-83.
<https://doi.org/10.20506/rst.21.2.1336>
7. Blackburn JK, Van Ert M, Mullins JC, Hadfield TL, Hugh-Jones ME. The necrophagous fly anthrax transmission pathway: empirical and genetic evidence from wildlife epizootics. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014;14(8):576-83.
<https://doi.org/10.1089/vbz.2013.1538>
8. Lindeque PM, Turnbull PC. Ecology and epidemiology of anthrax in the Etosha National Park, Namibia. *Onderstepoort J Vet Res*. 1994;61(1):71-83.
9. Li Y, Yin W, Hugh-Jones M, et al. Epidemiology of human anthrax in China, 1955-2014. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(1):14-21.
<https://doi.org/10.3201/eid2301.150947>
10. From the Centers for Disease Control and Prevention. Human ingestion of *Bacillus anthracis*-contaminated meat-Minnesota, August 2000. *JAMA*. 2000;284(13):1644-6.
11. Davies JC. A major epidemic of anthrax in Zimbabwe. The experience at the Beatrice Road Infectious Diseases Hospital, Harare. *Centr Afr J Med*. 1985;31(9):176-80.
12. Chakraborty A, Khan SU, Hasnat MA, et al. Anthrax outbreaks in Bangladesh, 2009-2010. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;86(4):703-10.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0234>
13. Kisaakye E, Ario AR, Bainomugisha K, et al. Outbreak of anthrax associated with handling and eating Meat from a Cow, Uganda, 2018. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(12):2799-806.
<https://doi.org/10.3201/eid2612.191373>
14. Nakanwagi M, Ario AR, Kwagonza L, et al. Outbreak of gastrointestinal anthrax following eating beef of suspicious origin: Isingiro District, Uganda, 2017. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(2):e0008026.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008026>
15. Carter KC. Koch's postulates in relation to the work of Jacob Henle and Edwin Klebs. *Med Hist*. 1985;29(4):353-74.
<https://doi.org/10.1017/s0025727300044689>
16. Hosainzadegan H, Khalilov R, Gholizadeh P. The necessity to revise Koch's postulates and its application to infectious and non-infectious diseases: a mini-review. *Eur J Clin Microbiol Infect*. 2020;39(2):215-8.
<https://doi.org/10.1007/s10096-019-03681-1>
17. Antonelli G, Cutler S. Evolution of the Koch postulates: towards a 21st-century understanding of microbial infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(7):583-4.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.030>
18. Carlson CJ, Getz WM, Kausrud KL, et al. Spores and soil from six sides: interdisciplinarity and the environmental biology of anthrax (*Bacillus anthracis*). *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2018;93(4):1813-31.
<https://doi.org/10.1111/brv.12420>
19. Ehling-Schulz M, Lereclus D, Koehler TM. The *Bacillus cereus* group: *Bacillus* species with pathogenic potential. *Microbiol Spectr*. 2019;7(3).
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0032-2018>
20. Klee SR, Brzuszkiewicz EB, Nattermann H, et al. The genome of a *Bacillus* isolate causing anthrax in chimpanzees combines chromosomal properties of *B. cereus* with *B. anthracis* virulence plasmids. *PLoS One*. 2010;5(7):e10986.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010986>
21. Setlow P. Spore germination. *Curr Opin Microbiol*. 2003;6(6):550-6.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2003.10.001>
22. Xie T, Rotstein D, Sun C, Fang H, Frucht DM. Gastric pH and toxin factors modulate infectivity and disease progression after gastrointestinal exposure to *Bacillus anthracis*. *J Infect Dis*. 2017;216(11):1471-5.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jix487>

23. Saile E, Koehler TM. *Bacillus anthracis* multiplication, persistence, and genetic exchange in the rhizosphere of grass plants. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(5):3168-74.
<https://doi.org/10.1128/aem.72.5.3168-3174.2006>
24. Dey R, Hoffman PS, Glomski JJ. Germination and amplification of anthrax spores by soil-dwelling amoebas. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(22):8075-81.
<https://doi.org/10.1128/aem.02034-12>
25. Antonation KS, Grützmacher K, Dupke S, et al. *Bacillus cereus* biovar *anthracis* causing anthrax in Sub-Saharan Africa-chromosomal monophyly and broad geographic distribution. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(9):e0004923.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004923>
26. Hoffmann C, Zimmermann F, Biek R, et al. Persistent anthrax as a major driver of wildlife mortality in a tropical rainforest. *Nature*. 2017;548(7665):82-6.
<https://doi.org/10.1038/nature23309>
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Department of Health and Human Services (HHS). Possession, use, and transfer of select agents and toxins - Addition of *Bacillus cereus* biovar *anthracis* to the HHS list of select agents and toxins. Interim final rule and request for comments. *Fed Regist*. 2016;81(178):63138-43.
28. Glomski JJ, Piris-Gimenez A, Huerre M, Mock M, Goossens PL. Primary involvement of pharynx and peyer's patch in inhalational and intestinal anthrax. *PLoS Pathog*. 2007;3(6):e76.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030076>
29. Cote CK, Kaatz L, Reinhardt J, et al. Characterization of a multi-component anthrax vaccine designed to target the initial stages of infection as well as toxemia. *J Med Microbiol*. 2012;61(Pt 10):1380-92.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.045393-0>
30. Bishop BL, Lodolce JP, Kolodziej LE, Boone DL, Tang WJ. The role of anthrolysin O in gut epithelial barrier disruption during *Bacillus anthracis* infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;394(2):254-9.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.091>
31. Owen JL, Yang T, Mohamadzadeh M. New insights into gastrointestinal anthrax infection. *Trends Mol Med*. 2015;21(3):154-63.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.003>
32. Rick Lyons C, Wu TH. Animal models of *Francisella tularensis* infection. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:238-65.
<https://doi.org/10.1196/annals.1409.003>
33. Lincoln RE, Hodges DR, Klein F, et al. Role of the lymphatics in the pathogenesis of anthrax. *J Infect Dis*. 1965;115(5):481-94.
<https://doi.org/10.1093/infdis/115.5.481>
34. Blackburn JK, Asher V, Stokke S, Hunter DL, Alexander KA. Dances with anthrax: Wolves (*Canis lupus*) kill anthrax bacteremic plains bison (*Bison bison bison*) in southwestern Montana. *J Wildl Dis*. 2014;50(2):393-6.
<https://doi.org/10.7589/2013-08-204>
35. Hashemi SA, Azimian A, Nojumi S, Garivani T, Safamanesh S, Ghafouri M. A case of fatal gastrointestinal anthrax in north eastern Iran. *Case Rep Infect Dis*. 2015;2015:875829.
<https://doi.org/10.1155/2015/875829>
36. Iqbal N, Basheer A, Ramesh AN, et al. Gastrointestinal anthrax in coastal south India: a critical alert on a fatal masquerader. *JMM Case Rep*. 2015;2(1).
<https://doi.org/10.1099/jmmcr.0.000013>
37. Maddah G, Abdollahi A, Katebi M. Gastrointestinal anthrax: clinical experience in 5 cases. *Caspian J Intern Med*. 2013;4(2):672-6.
38. Akbulut A, Akbulut H, Özgüler M, İnci N, Yalçın Ş. Gastrointestinal anthrax: A case and review of literature. *Adv Infect Dis*. 2012;2(3):67-71.
<https://doi.org/10.4236/aid.2012.23010>
39. Hatami H, Ramazankhani A, Mansoori F. Two cases of gastrointestinal anthrax with an unusual presentation from Kermanshah (Western Iran). *Arch Iran Med*. 2010;13(2):156-9.
40. Ozdemir H, Demirdag K, Ozturk T, Kocakoc E. Anthrax of the gastrointestinal tract and oropharynx: CT findings. *Emerg Radiol*. 2010;17(2):161-4.
<https://doi.org/10.1007/s10140-009-0821-y>
41. Gastrointestinal anthrax after an animal-hide drumming event - New Hampshire and Massachusetts, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(28):872-7.
42. Khoddami M, Shirvani F, Esmaili J, Beladimogaddam N. Two rare presentations of fatal anthrax: meningeal and intestinal. *Arch Iran Med*. 2010;13(5):432-5.
43. Meric M, Willke A, Muezzinoglu B, Karadenizli A, Hosten T. A case of pneumonia caused by *Bacillus anthracis* secondary to gastrointestinal anthrax. *Int J Infect Dis*. 2009;13(6):e456-8.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.12.008>
44. Babamahmoodi F, Aghabarari F, Arjmand A, Ashrafi GH. Three rare cases of anthrax arising from the same source. *J Infect*. 2006;53(4):e175-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.12.018>

45. Pantanowitz L, Balogh K. Gastric anthrax. Arch Pathol Lab Med. 2003;127(6):761.
<https://doi.org/10.5858/2003-127-761-ga>
46. Kanafani ZA, Ghossain A, Sharara AI, Hatem JM, Kanj SS. Endemic gastrointestinal anthrax in 1960s Lebanon: clinical manifestations and surgical findings. Emerg Infect Dis. 2003;9(5):520-5.
<https://doi.org/10.3201/eid0905.020537>
47. Sirisanthana T, Brown AE. Anthrax of the gastrointestinal tract. Emerg Infect Dis. 2002;8(7):649-51.
<https://doi.org/10.3201/eid0807.020062>
48. Mansour-Ghanaei F, Zareh S, Salimi A. GI anthrax: report of one case confirmed with autopsy. Med Sci Monit. 2002;8(9):CS73-6.
49. Tekin A, Bulut N, Unal T. Acute abdomen due to anthrax. Br J Surg. 1997;84(6):813.
50. Nalin DR, Sultana B, Sahunja R, et al. Survival of a patient with intestinal anthrax. Am J Med. 1977;62(1):130-2.
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(77\)90358-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90358-8)
51. Ozer V, Gunaydin M, Pasli S, Aksoy F, Gunduz A. Gastrointestinal and cutaneous anthrax: Case series. Turkish J Emerg Med. 2019;19(2):76-8.
<https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.10.002>
52. Hamutyinei Dhliwayo T, Chonzi P, Madembo C, et al. Anthrax outbreak investigation in Tengwe, Mashonaland West Province, Zimbabwe, 2022. PloS One. 2022;17(12):e0278537.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278537>
53. Muturi M, Gachohi J, Mwatondo A, et al. Recurrent anthrax outbreaks in humans, livestock, and wildlife in the same locality, Kenya, 2014-2017. Am J Trop Med Hyg. 2018;99(4):833-9.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0224>
54. World Health Organization (WHO). WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Anthrax in humans and animals. Geneva: WHO; 2008.
55. GPT-3. A robot wrote this entire article. Are you scared yet, human? The Guardian. 2020. [<https://www.theguardian.com/commentisfree/2020/sep/08/robot-wrote-this-article-gpt-3>] (Erişim tarihi: Aralık.2023).
56. Galán JE. Typhoid toxin provides a window into typhoid fever and the biology of *Salmonella* Typhi. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(23):6338-44.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1606335113>
57. Beecher DJ, Schoeni JL, Wong AC. Enterotoxic activity of hemolysin BL from *Bacillus cereus*. Infect Immun. 1995;63(11):4423-8.
<https://doi.org/10.1128/iai.63.11.4423-4428.1995>
58. Schoeni JL, Wong AC. *Bacillus cereus* food poisoning and its toxins. J Food Prot. 2005;68(3):636-48.
<https://doi.org/10.4315/0362-028x-68.3.636>
59. Bhunia AK. Foodborne Microbial Pathogens Mechanisms and Pathogenesis. 2nd ed. Food Science Text Series. New York, NY: Springer; 2018.
<https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7349-1>
60. Definition of GASTROINTESTINAL. Merriam-Webster 2020. [<https://www.merriam-webster.com/dictionary/gastrointestinal>] (Erişim tarihi: Aralık.2023).
61. Rector AL. Clinical terminology: why is it so hard? Methods Inf Med. 1999;38(4-5):239-52.

Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Human Bocavirus Enfeksiyonu[§]

Human Bocavirus Infection in Children with Respiratory Tract Infection

Özlem Özgür Gündeşlioğlu*[Ⓧ], Emel Bakanoğlu*[Ⓧ], Huri Sökmen**[Ⓧ], Sevgül Köse***[Ⓧ], Nazlı Totik****[Ⓧ],
Fatma Tuğba Çetin*[Ⓧ], Ümmühan Çay*[Ⓧ], Derya Alabaz*[Ⓧ], Fügen Yarkın**[Ⓧ]

* Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Türkiye

** Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

*** Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**** Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Atf/Cite as: Özgür Gündeşlioğlu Ö, Bakanoğlu E, Sökmen H, et al. Solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda human bocavirus enfeksiyonu. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(2):102-109.

Öz

Amaç: Bu çalışmada solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle alınan nazofaringeal sürüntü örneklerinde Human bocavirus görülme sıklığını ve Human bocavirus saptanan çocuk hastaların demografik, klinik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Nisan 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında nazofaringeal sürüntü örneğinde Human Bocavirus saptanan 0-18 yaş arası çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi. Solunum yolu örnekleri Çukurova Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji Viroloji Laboratuvarı'nda "realtime" polimeraz zincir reaksiyonu ile çalışıldı.

Bulgular: Çalışma süresince alınan nazofaringeal sürüntü örneklerinin 203'ünün 22'sinde (%10.8) etken Human Bocavirus olarak saptandı. Örneklerde Human Bocavirus saptanan 22 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 34.5 ay (1-197) idi. En sık görülen yakınmalar ateş ve öksürüktü. Hastalar en sık kışın tanı almıştı. Hastaların beşinde (%22.7) tekli Human Bocavirus saptanırken 17 hastada (%77.2) birden fazla virüs saptandı. Hastaların dördünün (%18.1) üst, 15'inin (%68.1) alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı aldığı saptandı. Onaltı hastada (%72.7) altta yatan hastalık mevcut idi. Bu hastaların sekizinde (%50) ağır pnömoni olup; altta yatan hastalığı olmayan hastalarda ise ağır pnömoni saptanmadı ($p=0.04$). Altta yatan hastalığı olanların %83.3'ü, olmayanların ise %16.7'sinin hastaneye yatırıldığı saptandı ($p=0.04$).

Sonuç: Human Bocavirus çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarında önemli bir etken olup özellikle altta yatan hastalığı olan hastaların hastanede uzun süre yatışına hatta ölümüne neden olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Human Bocavirus, Solunum Yolu Enfeksiyonu, Çocuk

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to evaluate the frequency of Human bocavirus in nasopharyngeal swab samples taken due to respiratory tract infection and the demographic and clinical characteristics of pediatric patients with Human bocavirus.

Methods: Pediatric patients aged between 0-18 years, having Human Bocavirus in their nasopharyngeal aspirate samples within April 2021 and May 2022, were included in the study. Respiratory tract samples were assessed using real-time polymerase chain reaction test at Çukurova University Clinical Microbiology Virology Laboratory.

Results: The causative agent was detected as Human Bocavirus in 22 of 203 (10.8%) of the nasopharyngeal swab samples taken during the study period. The median age of these 22 patients was 34.5 months (1-197). The most common complaints were fever and cough. Patients were most frequently diagnosed in winter. Human Bocavirus was detected alone in five patients (22.7%), while more than one virus were detected in seventeen patients (77.2%). It was determined that four (18.1%) patients were diagnosed with upper respiratory tract infections while 15 (68.1%) were with lower respiratory tract infections. Sixteen patients (72.7%) had an underlying disease; eight of them (50%) had severe pneumonia. Severe pneumonia was not detected in patients without underlying disease ($p=0.04$). It was determined that 83.3% of those with an underlying disease and 16.7% of those without an underlying disease were hospitalized ($p=0.04$).

Conclusion: Human Bocavirus is an important agent in respiratory tract infections in children and can cause long-term hospitalization and even death, especially in patients with underlying diseases.

Keywords: Human Bocavirus, Respiratory Tract Infection, Child

Alındığı tarih / Received:
16.11.2023 / 16.November.2023

Kabul tarihi / Accepted:
13.02.2024 / 13.February.2024

Yayın tarihi / Publication date:
14.06.2024 / 14.June.2024

ORCID Kayıtları

Ö. Özgür Gündeşlioğlu 0000-0003-2202-7645
E. Bakanoğlu 0000-0002-7101-4616
H. Sökmen 0000-0001-8471-1296
S. Köse 0000-0003-2095-9449
N. Totik 0000-0003-1938-1221
F. T. Çetin 0000-0002-0471-8939
Ü. Çay 0000-0001-5803-878X
D. Alabaz 0000-0003-4809-2883
F. Yarkın 0000-0002-6012-2320

✉ fatma38tugba@hotmail.com

[§] Bu araştırma 7. Çocuk Göğüs Hastalıkları Kongresi'nde (6-8 Ekim 2023, Yüreğir-Adana) SS-46 kayıt ile sunulmuştur.

GİRİŞ

Human Bocavirus (HBoV) parvovirüs ailesinden zarflı bir DNA virüs olup ilk kez 2005 yılında solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile hastaneye yatırılan çocukların nazofaringeal sürüntü örneklerinden izole edilmiştir⁽¹⁾. HBoV'nun dört genotipi mevcut olup genotip 1 esas olarak solunum yolu enfeksiyonlarında genotip 2-4 intestinal sistem enfeksiyonlarında etken olarak saptanır⁽²⁾. HBoV çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarında solunum yolu örneklerinde en sık saptanan viral etkenlerden biridir. Kalitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) incelemelerinde üst solunum yolu enfeksiyonlarında %0.7-25, alt solunum yolu enfeksiyonlarında %0.8-23 oranında solunum yolu örneklerinde izole edildiği bildirilmiştir⁽²⁾. Türkiye'den 10 çalışmanın incelendiği metanaliz çalışmasında 3949 solunum yolu örneğinde HBoV prevalansı %2.3 (1.8-2.8; %95 CI) olarak saptanmıştır⁽³⁾. Akut enfeksiyon sonrası virüs solunum yollarından haftalarca hatta aylarca izole edilebilir⁽⁴⁾. Solunum yolu örneklerinde saptanan virüsün her zaman enfeksiyon etkeni olmadığı bildirilmiştir. Virüsün yakınması olmayan sağlıklı çocuklarda da saptandığı pek çok çalışmada gösterilmiştir^(5,6).

Human Bocavirus solunum yolu enfeksiyonu bulgusu olan ve olmayan çocuklarda beş yaş altında sıklıkla izole edilmektedir⁽²⁾. HBoV en sık rinit, akut otitis media, pnömoni, bronşiolit ve astım alevlenmesine neden olmaktadır. Ayrıca HBoV'nun tek başına ağır solunum yolu enfeksiyonuna yol açtığı bildirilmektedir^(2,7). Respiratuar sinsityal virüs (RSV) ile HBoV enfeksiyonunu karşılaştıran çalışmalarda RSV ile enfekte çocuklarda bronşiolit, HBoV ile enfekte çocuklarda pnömoninin daha sık görüldüğü bildirilmiştir^(5,8).

Biz bu çalışmada solunum yolu enfeksiyonu olan çocuk hastaların nazofaringeal sürüntü örneklerinde HBoV sıklığını ve HBoV saptanan çocuk hastaların klinik demografik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma; Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (01.09.2023 tarih ve karar no 15) onaylanmıştır.

Bu çalışmaya Nisan 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında nazofaringeal sürüntü örneği alınan ve örneklerinde HBoV saptanan 0-18 yaş arası çocuk hastalar dahil edildi. Solunum yolu örnekleri Çukurova Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji Viroloji Laboratuvarı'nda "realtime" polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile çalışıldı.

Hastalardan "flocked" eküvyon (Copan Diagnostics, İtalya) ile alınan nazofaringeal sürüntü örneklerinden nükleik asit ekstraksiyonu "Bosphore viral DNA/RNA Extraction Spin Kit" (Anatolia Geneworks, Türkiye) ile yapıldı. Örneklerde solunum yolu virüsü HBoV'un varlığının araştırılması için "Bosphore Respiratory Pathogens Panel Kit v1" (Anatolia Geneworks, Türkiye) kullanıldı. Real-time PZR testi üretici firmanın önerilerine uygun olarak yapıldı. Real-Time PZR amplifikasyonu ilk denatürasyon 95°C'de 14:30 dakika ve her siklus 97°C'de 00:30 dakika denatürasyon ve 55°C'de 01:20 dakika "annealing" ve "elongasyon" olmak üzere 50 döngü olarak iki aşamada gerçekleştirildi.

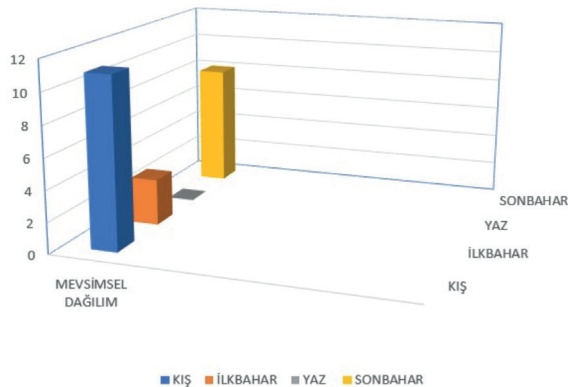
Çalışmaya dâhil edilen hastaların dosyaları retrospektif incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yakınmaları, eşlik eden hastalık varlığı, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve tedavi özellikleri kaydedildi.

Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ve pnömoni klinik şiddeti "Türk Toraks Derneği, Çocuklarda Toplum Kökenli Pnömoni Tanı Tedavi Rehberi" ve "Türk Toraks Derneği, Akut Bronşiolit Tanı Tedavi Uzlaşma raporu" esas alınarak konulmuştur^(9,10). Hastaların akciğer grafileri radyoloji uzmanı tarafından da değerlendirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme: Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Ver. 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Nisan 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji Viroloji Laboratuvarı'na 0-18 yaş arası çocuk hastalardan 380 nazofaringeal sürüntü gönderilmiş olup bu örneklerin 203'ünde (%53.4) virüs saptanmıştır. 203 pozitif örneğin 22'sinde (%10.8) HBoV etken olarak saptanmıştır. Nazofaringeal sürüntü örneklerinde HBoV saptanan 12'si (%54.5) kız 22 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 34.5 ay (min-max:1-197) idi. Hastaların 16'sında (%72.7) altta yatan hastalık mevcuttu. Hastaların yakınma süresi ortalama dört gün (SD:3.5) idi. En sık yakınma 14 hastada (%63.6) ateş olup, 13 hastada (%59.1) nefes darlığı ve 10 hastada (%45.5) öksürük yakınması diğer sık yakınmalardı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların en sık (%50) kış aylarında tanı aldığı ve bunu sonbahar mevsiminin (%36.4) izlediği saptandı. Hastaların mevsimsel dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hastaların mevsimsel dağılımı

Tablo 1. Nazofaringeal sürüntü örneklerinde Human Bocavirus saptanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	
Yaş (ay) (median: min-max)	34.5 (1-197)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	12 (54.5)
Erkek	10 (45.5)
Altta yatan hastalık, n (%)	
Yok	6 (27.2)
Malign hastalık	7 (31.8)
Primer immun yetmezlik	2 (9.09)
Prematürite	1 (4.5)
Konjenital kalp hastalığı	1 (4.5)
Metabolik hastalık	1 (4.5)
Nefrotik sendrom	1 (4.5)
Trizomi 18	1 (4.5)
Epilepsi	1 (4.5)
Chron hastalığı	1 (4.5)
Gastroözefageal reflü	1 (4.5)
Yakınma, n (%)	
Ateş	14 (63.6)
Nefes darlığı	13 (59.1)
Öksürük	10 (45.5)
İştahsızlık	7 (31.8)
Burun akıntısı	5 (22.7)
Bulantı-Kusma	4 (18.2)
Karın ağrısı	2 (9.1)
İshal	2 (9.1)
Burun tıkanıklığı	2 (9.1)
Miyalji	1 (4.5)

Nazofaringeal sürüntü örneklerinde HBoV saptanan hastaların tanı anında medyan beyaz küre sayısı 7300 /mm³ (min- max:100-22500), medyan C-reaktif protein (CRP) 21 mg/dl (min-max:1-357) idi. Hastaların beşinde (%22.7) nazofaringeal sürüntü örneklerinde tekli HBoV saptanırken 17 hastada (%77.2) birden fazla virüs saptanmıştı. Tekli HBoV saptanan hastalar ile viral koenfeksiyon olan hastalar demografik, klinik özellikler açısından değerlendirildiğinde istatistiksel fark bulunmadı. Hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Üç (%13.6) hastanın

yaşamını yitirdiği görüldü. Bu yaşamını yitiren hastaların prokalsitonin düzeyi medyan 8.9 ng/ml (min-max: 1-47), serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi medyan 46 U/L (min-max:40-725) iken yaşamını yitirmeyen hastaların prokalsitonin düzeyi medyan 0.23 ng/dl (min-max: 0-1), ALT düzeyi medyan 15.5 U/L (min-max: 0-107) idi. Yaşamını

yitiren hastalarda prokalsitonin ve serum ALT düzeyi yaşamını yitirmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p=0.008, p=0.047).

Tablo 2. Solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle alınan nazofarengeal aspirat örneklerinde Human Bocavirus saptanan hastaların laboratuvar özellikleri

Laboratuvar bulgusu	Median (min-max)
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	6100 (0-22500)
Hemoglobin düzeyi (gr/dl)	8.75 (0-14)
Trombosit sayısı (/mm ³)	28400 (6000-865000)
Absolü nötrofil sayısı (/mm ³)	3600 (0-18200)
Absolü lenfosit sayısı (/mm ³)	1400 (0-7200)
CRP düzeyi (gr/dl)	21 (1-357)
Prokalsitonin düzeyi (ng/ml)	0.28 (0-47)
AST (U/L)	29.5 (0-163)
ALT (U/L)	16 (0-725)
Nazofarengeal aspirat örneği sonucu	n (%)
Eşlik eden bakteriyel enfeksiyon	6 (27.2)
İzole HBoV	5 (22.7)
HBoV + adenovirüs	3 (13.6)
HBoV + adenovirüs + parainfluenza virüs	1 (4.5)
HBoV + rinovirüs	3 (13.6)
HBoV + adenovirüs + rinovirüs + RSV	1 (4.5)
HBoV + influenza A	1 (4.5)
HBoV + influenza B	1 (4.5)
HBoV + novel koronavirüs	1 (4.5)
HBoV + parainfluenzavirüs	2 (9.1)
HBoV + rinovirüs	1 (4.5)
HBoV + rinovirüs + novel koronavirüs	1 (4.5)
HBoV + RSV+ rinovirüs	1 (4.5)
HBoV + RSV	1 (4.5)

HBoV: Human Bocavirus, RSV: Respiratuvar sinsityal virüs; CRP: C-reaktif protein; ALT: Alanin transaminaz; AST: Aspartat transaminaz.

Yatırılarak izlenen 18 hastaya posterior-anterior akciğer filmi çekildi. Akciğer grafisi çekilen dört hastada (%22.2) pnömonik infiltrasyon saptanmazken, 14 hastanın (%77.7) filminde pnömonik konsolidasyon mevcuttu.

Hastaların dördünün (%18.1) üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile ayaktan izlendiği, 15 hastanın (%68.1) alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı aldığı saptanmıştır. Solunum yolu enfeksiyon bulgusu olmayıp kronik hastalığı olan üç hastanın hastaneye yatışı öncesi kontrol amacıyla nazofaringeal sürüntü örneklerinin alındığı saptandı. Yatırılarak izlenen hastaların yatış süresi ortalama 12 gün (min-max: 2-55) idi. Altta yatan hastalığı olmayan altı hastanın üçünün üst, üçünün alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı aldığı; alt solunum yolu enfeksiyonu olan üç hastanın birinin yenidoğan olduğu görüldü. Ayaktan izlenen dört hastanın (%18.1) antibiyotik tedavisi almadığı, yatırılarak izlenen hastalara antibiyotik başlandığı saptandı. Hastaların 12'sine (%54.5) oksijen, 10'una (%45.5) salbutamol verildiği saptandı. Sekiz (%36.4) hastanın ağır pnömoni olup altı (%27.3) hastanın yüksek akışlı oksijen tedavisine ihtiyaç duyduğu ve üç (%13.6) hastanın entübasyon ihtiyacı olduğu saptandı. Altta yatan hastalığı olan üç hastanın (%13.6) yaşamını yitirdiği saptandı. Yaşamını yitiren hastalardan biri akut myeloid lösemi, biri akut lenfoid lösemi ve biri trizomi 18 tanısı olan hastalardı. Pnömoni şiddeti, yaşamını yitiren hastalarda istatistiksel açıdan daha yüksek bulundu (p=0.036). Yaşamını yitiren hastalar yitirmeyen hastalarla karşılaştırıldığında demografik, klinik ve tedavi özellikleri açısından fark bulunmadı.

Hastaların dokuzu (%40.9) iki yaş altında, 13'ü (%59.1) iki yaş üzerinde idi. İki yaş altı ve üstü hastalar demografik, klinik ve tedavi özellikleri açısından karşılaştırıldığında iki yaş altında hastaların nefes darlığı yakınması daha fazla bulundu (p=0.031). İki yaş altında daha fazla salbutamol kullanımı saptandı (p=0.011).

Hastaların 16'sında (%72.7) altta yatan hastalık mevcuttu. Bu hastaların sekizi (%50) ağır pnömoni olup; altta yatan hastalığı olmayanlarda ağır pnömoni mevcut değildi ($p=0.04$). Altta yatan hastalığı olan hastaların %83.3'ünün, olmayan hastaların ise %16.7'sinin hastaneye yatırıldığı saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.04$). Altta yatan hastalığı olan hastaların ortalama yatış süresi 21 gün (SD: ± 3.78) olup altta yatan hastalığı olmayanlarda ortalama yatış süresi 10 gün (SD: ± 15.8) idi.

TARTIŞMA

Human Bocavirus, çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarında solunum yolu örneklerinde sıklıkla saptanan viral etkenlerden biridir. Kalitatif PZR incelemelerinde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında solunum yolu örneklerinde izole edildiği bildirilmiştir⁽²⁾. Çalışmamızda nazofaringeal sürüntüsünde virüs saptanan örneklerin %10.8'ini HBoV'nun oluşturduğu belirlenmiştir. HBoV'nun solunum yolu örneklerinde saptanmasının her zaman solunum yolu enfeksiyonunda etken olup olmadığı tartışmaları devam etmektedir. Ancak son yıllarda HBoV'nun etken olduğu ağır solunum yolu enfeksiyonları da bildirilmektedir^(2,7,11).

HBoV tip 1 üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında sonbahar ve kış aylarında daha sık saptanan bir etkindir^(2,12). Çalışmamızda da benzer şekilde hastalarımızın en sık kış ve sonbahar aylarında tanı aldığı saptanmıştır.

HBoV solunum yolu enfeksiyonu bulgusu olan ve olmayan çocuklarda beş yaş altında sıklıkla izole edilmektedir⁽²⁾. Üç aydan küçük çocukların annelerinde %90 HBoV seropozitifliği saptanmış olup bu bebeklerin 6-12 ay içerisinde antikör düzeylerinin azaldığı saptanmıştır⁽¹³⁾. Altı yaşa kadar çocukların HBoV'nun dört serotipinden birine karşı seropozitiflik oranının %90-100'e ulaştığı bildirilmektedir. HBoV 1 için bu oran %80 olarak bildirilmektedir^(14,15). Çalışmamızda hastalarımızın medyan yaşı 34.5 ay olup hastaların çoğunluğunun üç yaştan önce enfekte olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda hastalarımız en küçük bir ay, en büyük 197 ay olup bu bulgu her yaş grubunun HBoV ile enfekte olacağını göstermektedir.

Birçok çalışmada solunum yolu enfeksiyonlarının erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir^(12,16,17). Kız cinsiyette daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcut olup bizim çalışmamızda hastaların %54.5'i kız cinsiyet idi^(18,19).

HBoV'nun oluşturduğu solunum yolu enfeksiyonları diğer solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularına benzerdir. En sık yakınmalar; öksürük, ateş, burun akıntısı, solunum sıkıntısı, bulantı ve kusmaydı⁽²⁾. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık yakınmalar ateş (%63.9), nefes darlığı (%59.1), öksürük (%31.8), burun akıntısı (%22.7) ve bulantı-kusma (%18.2) idi. HBoV'nun sıklıkla rinit, akut otitis media, pnömoni, bronşiolit ve astım alevlenmesine neden olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁾. HBoV tek başına ya da diğer etkenlerle birlikte pnömoni, bronşiolit, bronkopnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır^(2,4,7). HBoV'nun alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimi ile yüksek viral yükün ve virüsün tek etken olarak tanımlanmasının ilişkili olduğu bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

Çalışmamızda hastaların %18.2'si üst solunum yolu enfeksiyonu ve %68.1'i alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış olup üç hasta (%13.6) yatış öncesi örnek alınan belirti ve bulgusu olmayan asemptomatik hasta idi. Çalışmamızda daha çok yatan hastalardan solunum yolu örnekleri gönderildiği için alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığının yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu ve hafif seyirli alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu bilinmesine rağmen HBoV' a bağlı olarak gelişen yaşamı tehdit eden ve ölüme neden olan ağır alt solunum yolu enfeksiyonu olguları da bildirilmektedir^(7,21,22). Çalışmamızda sekiz hasta ağır pnömoni olup altı hastanın yüksek akışlı oksijen tedavisine ihtiyaç duyduğu ve üç hastanın entübasyon ihtiyacı olduğu entübe hastaların da yaşamını yitirdiği saptandı.

Altta yatan hastalık varlığı solunum yolu enfeksiyonlarının ağır seyretmesi için önemli risk faktörlerindedir⁽²⁾. Ancak HBoV altta yatan hastalığı olmayan hastalarda da ağır alt solunum

yolu enfeksiyonuna yol açabilir⁽²²⁾. Çalışmamızda hastaların %72.8'inde altta yatan hastalık olup yaşamını yitiren hastaların tamamında altta yatan hastalık vardı. Yaşamını yitiren hastalardan ikisi malign hastalığa sahip olup bu hastaların eşlik eden bakteriyel enfeksiyonları mevcut idi.

HBoV enfeksiyonunun klinik şiddetinde yaş diğer bir risk faktörü olup iki yaş altında daha sık alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir⁽²⁾. Çalışmamızda iki yaş altı hastalarımızda nefes darlığı ve salbutamol kullanımı, iki yaş üstü hastalara göre daha yüksek bulundu. Çalışmamızda yalnızca dört hastada üst solunum yolu enfeksiyonu mevcut idi ve bu hastaların biri iki yaş altında idi. Hasta sayısının az olması nedeniyle iki yaş altı hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonu görülme sıklığı hakkında net yorum yapamamak da nefes darlığı yakınmasının ve salbutamol kullanım oranının iki yaş altında sık olması nedeniyle bu yaş grubunda alt solunum yolu enfeksiyonunun özellikle de bronşiolitin daha sık görüldüğünü çalışma sonucumuzda görmekteyiz.

Human Bocavirus'un neden olduğu ağır ve fatal seyirli alt solunum yolu enfeksiyonu olgularında prematür doğum öyküsü bulunması diğer solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi prematüritenin önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir^(2,21,23). Çalışmamızda prematüre doğum öyküsü olan 2.5 aylık bir hastamız olup alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle 10 gün yatırılarak izlendiği belirlendi.

Human Bocavirus'un neden olduğu enfeksiyondan sonra haftalarca viral yayılımın devam ettiği bildirilmekte olup solunum yolu enfeksiyonu bulgusu olmayan çocuk hastalarda da virüsün tespit edilmesi nedeniyle HBoV'nun solunum yolu örneklerinde saptanması her zaman enfeksiyonu göstermemektedir⁽²⁾. Bizim çalışmamızda kronik hastalığı olan üç hasta (%13.6) asemptomatik olup tedavi öncesi hastaneye yatırılmadan kontrol amacıyla örnek alınan hastalar idi. Ancak bu hastaların daha önce semptomatik olup olmadığına dair veriler hasta dosyalarından elde edilememiştir.

Human Bocavirus enfeksiyonu tanısında beyaz küre sayısı, CRP değerleri hem tekli HBoV hem de HBoV

koenfeksiyonu olan hastalarda ayırt edici değildir. Çalışmamızda hastaların altta yatan hastalıkları ve eşlik eden bakteriyel enfeksiyonları nedeniyle beyaz küre sayısı ve CRP değeri oldukça geniş bir aralıkta idi. Beyaz küre sayısı medyan 7300 /mm³ (min-max: 100-22500), medyan CRP düzeyi 21 gr/dl (min-max: 1-357) idi. Almanya'da yapılan bir çalışmada beyaz küre sayısının medyan 11300/mm³ (min-max: 6700-16700), CRP düzeyinin medyan 12.5 mg/L (min-max: 0.3-114) bildirilmiştir⁽²⁴⁾.

Çalışmamızda yaşamını yitiren hastalarda prokalsitonin ve ALT değerleri yaşamını yitirmeyen hastalara göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak yaşamını yitiren hastaların altta yatan hastalıklarının varlığı, eşlik eden bakteriyel enfeksiyonları nedeniyle ayrıca yaşamını yitiren hastaların sayısının çok az olması nedeniyle bu verilerle net yorum yapılamaz. Bu konuda daha geniş ölçekli prospektif çalışmalarla değerlendirme yapmak gerekir.

Çocuklarda solunum yolunda birden çok etken saptanabilir. HBoV saptanan örneklerin %75'inde bir başka virüs saptanmaktadır^(8,20). HBoV'nun diğer virüslerle birlikteliğinde sinerjistik ya da antagonistik etkisi konusunda veriler net olmayıp geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır⁽²⁾. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde HBoV saptanan hastaların %77.2'sinde diğer virüsler saptanmıştır. Hastalarımızın yalnızca beşinde (%22.7) HBoV tek etken olarak saptanmış olup bu hastaların üçünün tanısı alt solunum yolu enfeksiyonu ikisinin tanısı üst solunum yolu enfeksiyonu idi. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan bu hastalarda ağır pnömoni bulguları saptanmadı. Bizim çalışmamızda tekli HBoV saptanan hastalar ile HBoV ile viral koenfeksiyon olan hastalar karşılaştırıldığında demografik, klinik özellikler, tedavi özellikleri açısından fark saptanmadı.

Çalışmamızda hasta sayısının azlığı ve özellikle yatan hastaların fazla olması en önemli kısıtlılık olup hastalar altta yatan hastalıklar açısından da heterojen idi. Bu nedenle verilerin tüm çocuk hastalara genellemesini yapamayız. Ancak HBoV enfeksiyonu ile ilgili olarak ülkemizde az sayıda çalışma bulunmakta olup çalışmamız solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda

HBoV sıklığı ve enfeksiyonunun demografik, klinik laboratuvar, tedavi özellikleri ile ilgili veriler sunması açısından değerlidir.

Çalışmamızda HBoV'nun daha önceden sağlıklı çocuklarda bile uzun hastane yatışına neden olduğunu özellikle altta yatan hastalığı olan hastalarda ağır pnömoni ve ölüme neden olduğunu saptadık. Sonuç olarak HBoV'nun solunum yolu örneklerinde saptanmasının enfeksiyonda etken olup olmadığı tartışmaları günümüzde halen devam etse de son yıllarda HBoV'nun yaşamı tehdit eden solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu açıkça görülmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma; Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (01.09.2023 tarih ve karar no 15) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Çukurova University, Faculty of Medicine, Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (09.01.2023; 15).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(36):128916. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504666102>
- Christensen A, Kesti O, Elenius V, et al. Human bocaviruses and paediatric infections. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):418-26. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30057-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30057-4)
- Guido M, Tumolo Mr, Verri T, et al. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World J Gastroenterol*. 2016;22(39):8684-97. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i39.8684>
- Martin ET, Kuypers J, McRoberts JP, Englund JA, Zerr DM. Human bocavirus 1 primary infection and shedding in infants. *J Infect Dis* 2015;212(4):516-24. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv044>
- Uršič T, Jevšnik M, Zigon N, et al. Human bocavirus and other respiratory viral infections in a 2-year cohort of hospitalized children. *J Med Virol*. 2012;84(1):99-108. <https://doi.org/10.1002/jmv.22217>
- Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, et al. Community surveillance of respiratory viruses among families in The Utah Better Identification of Germs - Longitudinal Viral Epidemiology (BIG-LoVE) Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1217-24. <https://doi.org/10.1093/cid/civ486>
- Moesker FM, Van Kampen JJA, van der Eijk AA, et al. Human bocavirus infection as a cause of severe acute respiratory tract infection in children. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):964.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.014>
- Calvo C, García-García ML, Pozo F, Carballo D, Martínez-Monteserín E, Casas I. Infections and coinfections by respiratory human bocavirus during eight seasons in hospitalized children. *J Med Virol*. 2016;88(12):2052-8. <https://doi.org/10.1002/jmv.24562>
- Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F, et al. Türk Toraks Derneği Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Turk Toraks Derg*. 2009;10(Ek-3):1-24.
- Yalcin E, Karadag B, Uzuner N, et al. Türk Toraks Derneği Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu 2009. *Turk Toraks Derg*. 2009;10(Ek-3):1-7.
- Schlaberg R, Ampofo K, Tardif KD, et al. Human bocavirus capsid messenger RNA detection in children with pneumonia. *J Infect Dis*. 2017;216(6):688-96. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix352>
- Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: Prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis*. 2006;43(3):283-8. <https://doi.org/10.1086/505399>
- Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *J Clin Microbiol*. 2007;45(10):3218-23. <https://doi.org/10.1128/JCM.02140-06>
- Kantola K, Hedman L, Arthur J, et al. Seroepidemiology of human bocaviruses 1-4. *J Infect Dis*. 2011;204(9):1403-12. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir525>
- Kantola K, Hedman L, Tanner L, et al. B-cell responses to human bocaviruses 1-4: New insights from a childhood follow-up study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0139096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139096>

16. Bastien N, Chui N, Robinson JL, et al. Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year study. *J Clin Microbiol.* 2007;45(2):610-3. <https://doi.org/10.1128/JCM.01044-06>
17. Ma X, Endo R, Ishiguro N, et al. Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.* 2006;44(3):1132-4. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.3.1132-1134.2006>
18. Mackay Im. Human bocavirus: Multisystem detection raises questions about infection. *J Infect Dis.* 2007;196(7):968-70. <https://doi.org/10.1086/521311>
19. Joseph OO, Adeniji JA, Faneye AO. Human bocavirus infection among children with respiratory tract infection in Ibadan, Nigeria. *Access Microbiol.* 2022;4(5):acmi000356. <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000356>
20. Christensen A, Nordbo Sa, Krokstad S, Rognlien Ag, Døllner H. Human bocavirus in children: Mono-detection, high viral load and viraemia are associated with respiratory tract infection. *J Clin Virol.* 2010;49(3):158-62. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.07.016>
21. Ursic T, Krivec U, Kalan G, Petrovec M. Fatal human bocavirus infection in an 18-month-old child with chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(1):111-2. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000509>
22. Eskola V, Xu M, Söderlund-Venermo M. Severe lower respiratory tract infection caused by human bocavirus 1 in an infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:1107-8. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001681>
23. Ursic T, Steyer A, Kopriva S, Kalan G, Krivec U, Petrovec M. Human bocavirus as the cause of a life-threatening infection. *J Clin Microbiol.* 2011;49(3):1179-81. <https://doi.org/10.1128/JCM.02362-10>
24. Völz S, Schildgen O, Klinkenberg D, et al. Prospective study of human bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006. *J Clin Virol.* 2007;40(3):229-35. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.07.017>

Gebelerde Toksoplazmoz Test İstemleri ve Test Sonuçları: Prenatal Tarama Uygulamaları Üzerine Bir Araştırma

Toxoplasmosis Test Requests and Test Results in Pregnant Women: A Research on Prenatal Screening Practices

Selda Kömeç*, Abdurrahman Gülmez*, Güray Tuna**

* Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

** Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Kadın Doğum ve Hastalıkları Bölümü, Perinatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Atf/Cite as: Kömeç S, Gülmez A, Tuna G. Gebelerde toksoplazmoz test istemleri ve test sonuçları: Prenatal tarama uygulamaları üzerine bir araştırma. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(2):110-117.

Öz

Amaç: Amacımız, hastanemizde gebelerde toksoplazmoz seroprevalansını ve konjenital toksoplazmoz sıklığını belirlemek, ayrıca tanı için kullanılan test istem algoritmalarını incelemek, test istemlerinin nasıl yapıldığını, nasıl olması gerektiğini ve gebelerin *Toxoplasma gondii* için taramasının gerekliliğini sorgulamaktır.

Yöntem: Bu çalışmada hastanemizin Kadın Doğum ve Hastalıkları gebe polikliniğine 1 Mayıs 2020-31 Mayıs 2022 arası başvuran gebelere ait *T. gondii* IgM, IgG, IgG avidite ve amniyotik sıvı PCR sonuçları, hastane bilgi sistemi kayıtları incelenerek retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada 3555 gebenin, 590'ında IgG pozitif, 2058'inde IgM ve IgG negatif bulundu. En çok istenen test profilinin, IgM ve IgG birlikteliği (%73.6) olduğu görüldü. Gebelerin %2.25'inde serolojik olarak toksoplazmozdan şüphelenildi, ancak bunların %61.25'inde ilk test isteminden sonra takip edilmediği veya tedavi yapılmadığı görüldü. Toksoplazmoz şüphesi olan gebelerin yedisinde PCR testi çalışıldı, tümünün negatif sonuçlandığı belirlendi. Gebelerin %57.9'unun gebelikleri sırasında toksoplazmoza yakalanma riski altında olduğu görüldü. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi'nde yeri olmamasına rağmen takibe gelen gebelerin %34.88'inde en az bir *T. gondii* ilişkili testin istendiği saptandı. Prenatal toksoplazmoz taramasının nasıl yapılacağı konusunda klinisyenler arasında bir fikir birliği olmadığı, farklı test istem algoritmalarının uygulandığı görüldü. Toksoplazmoz şüphesi olan 80 gebeden 49'unun daha sonra takip edilmediği veya tedavi görmediği saptandı. Toksoplazmoz tanı algoritmasında olduğu gibi şüpheli vaka takibi veya tedavi planlaması için de yerleşik bir algoritma olmadığı düşünüldü.

Sonuç: Fetüs için riskinden dolayı gebelerin önenebilir bu enfeksiyonlar açısından taraması, tanısının konup tedavi planlanması kritiktir. Bu yüzden gebelere toksoplazmoza yönelik prenatal taramaların yapılması gerektiği düşünülebilir. Ülkemizde bölgesel toksoplazmoz seropozitiflikleri dikkate alarak devletin farklı tarama politikaları geliştirmesi ve tedavi algoritmaları oluşturması bu karışıklığa son verebilecektir.

Anahtar kelimeler: *Toxoplasma gondii*, test istem algoritması, prenatal tarama, gebe

ABSTRACT

Objective: Our aim is to determine the seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women and the frequency of congenital toxoplasmosis in our hospital, as well as to examine the test order algorithms used for diagnosis, to question how test orders are made and how they should be, and the necessity of screening pregnant women for *Toxoplasma gondii*.

Methods: *Toxoplasma gondii* IgM, IgG, IgG avidity results and amniotic fluid PCR results of pregnant women who admitted between May 1, 2020 and May 31, 2022 were evaluated retrospectively through the review of the records of hospital information system.

Results: Of the 3555 pregnant women, 590 were IgG seropositive; 2058 were IgM and IgG negative. It was observed that the most requested test profile was the combination of IgM and IgG (73.6%). Toxoplasmosis was suspected serologically in 2.25% of the pregnant women, but it was observed that 61.25% of them were not followed up nor treated after the first test request. PCR was performed in seven pregnant women with suspected toxoplasmosis, all of which were found to be negative. It was observed that 57.9% of pregnant women were at risk of contracting toxoplasmosis during their pregnancy. Although it is not included in the Prenatal Care Management Guide, it was determined that at least one *T. gondii*-related test was requested in 34.88% of the pregnant women who were admitted for follow-up. No consensus was noticed among clinicians on how to perform prenatal toxoplasmosis screening, and therefore different test order algorithms were used. It was determined that 49 of 80 pregnant women with suspected toxoplasmosis were not followed up.

Conclusion: No established algorithm was seen neither for suspicious case follow-up nor for treatment planning, as in the toxoplasmosis diagnostic algorithm. However, it is critical to screen pregnant women for these preventable infections, and prenatal screening of pregnant women is highly essential. Regarding the regional toxoplasmosis seropositivity rates in our country, development of different screening policies and treatment algorithms for toxoplasmosis could end this controversial situation.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, test request algorithm, prenatal screening, pregnant

Alındığı tarih / Received:

21.07.2023 / 21.July.2023

Kabul tarihi / Accepted:

28.02.2024 / 28.February.2024

Yayın tarihi / Publication date:

14.06.2024 / 14.June.2024

ORCID Kayıtları

S. Kömeç 0000-0002-6726-0048

A. Gülmez 0000-0003-3953-5267

G. Tuna 0000-0003-0423-3760

✉ seldakomec@gmail.com

GİRİŞ

Toxoplasma gondii, insanlar da dahil olmak üzere çoğu sıcakkanlı hayvan türünü enfekte eden ve toksoplazmoza neden olan bir protozoan parazittir. Kedigiller kesin konak iken, sıcakkanlı hayvanlar ara konaktır. İnsanlar doku kistlerini barındıran hayvanların az pişmiş etlerini yiyerek, kedi dışkı ile kontamine olmuş yiyecek veya suları tüketerek, kan veya organ nakli ve anneden fetüse transplasental olarak birkaç yoldan enfekte olabilir⁽¹⁾. Ayrıca *T. gondii*, gıda kaynaklı enfeksiyonların en yaygın nedenlerinden biridir. Birçok gıda kaynaklı enfeksiyondan farklı olarak konjenital etkileri açısından önemlidir^(2,3). *T. gondii* ile enfekte olan yetişkinlerin ve çocukların %80'den fazlası asemptomatik olup grip benzeri semptomlarla hafif bir hastalığa neden olabilir⁽⁴⁾. Bununla birlikte, bağışıklığı baskılanmış kişilerde ciddi hastalığa yol açabilir⁽⁵⁾. Kadınlarda, gebelikte veya gebelikten hemen önce *Toxoplasma* enfeksiyonu, düşük, ölü doğum, fetal ölüm veya konjenital bozukluklarla sonuçlanacak şekilde özellikle ciddi olabilir⁽⁶⁾. Konjenital toksoplazmoz subklinik olabilir veya çoklu sistem tutulumu ile ortaya çıkabilir. Konjenital toksoplazmozda prematürite, intrauterin büyüme geriliği, sarılık, hepatosplenomegali, miyokardit, pnömoni, purpura, koryoretinit, hidrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, mikrosefali, nöbetler, mental retardasyon, körlük ve epilepsi gibi klinik belirtiler görülebilir⁽⁴⁾. Bununla birlikte oküler hastalık, tipik olarak korioretinit, doğumdan aylar sonra ve bazen ergenlik döneminde veya sonrasında bile ortaya çıkabilir⁽⁵⁾.

Toxoplasma gondii enfeksiyonundan sonraki ilk haftada *T. gondii* IgA, IgE ve IgM antikorları üretilmeye başlanırken, IgE ve IgA birinci ayda negatifleşir ve IgM birinci ayın sonunda maksimum düzeye ulaşır. Spesifik *T. gondii* IgM antikorlarının seviyeleri genellikle bir ile altı ay sonra azalır (Yedi aydan daha kısa sürede hastaların %25'inde negatifleşir), ancak bazen negatif hale gelmesi iki yılı bulabilir. *T. gondii* IgG antikorları, IgM'nin başlamasından 1-3 hafta sonra pozitifleşmeye başlar, 2-3 ayda maksimum seviyeye ulaşır ve ömür boyu pozitif kalır. Bu nedenle *T. gondii* IgM ve *T. gondii* IgG pozitif olan kişilerde *T. gondii* IgG avidite testi enfeksiyonun erken evrede mi yoksa geç evrede mi olduğunu belirlemek için tavsiye

edilir. Yüksek IgG avidite değerleri, kişinin enfeksiyonu 3-5 ay önce geçirdiğini gösterirken, düşük avidite değerleri yeni bir enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir^(7,8).

Konjenital enfeksiyon, gebelik sırasında anneden edinilen birincil enfeksiyondan kaynaklanır. Vertikal bulaşma sıklığı ve fetal hasarın şiddeti, maternal enfeksiyonun meydana geldiği gebelik dönemine bağlıdır. Plasenta hem fetüsü koruyan bir bariyer hem de paraziter enfeksiyon için bir hedefdir. Plasenta bariyeri ilk trimesterde daha etkilidir ve vakaların %10'undan daha azında parazitlerin geçişine izin verir, ancak gebelik ilerledikçe daha geçirgen hale gelir ve ikinci trimesterde vakaların yaklaşık %30'unda parazit bulaşmasına olanak veririrken, üçüncü trimesterde bu oran vakaların %60-70'ine ulaşır. Vertikal bulaşın, gebelik sırasındaki enfeksiyonların %25'inde meydana geldiği tahmin edilmektedir. Gebelik döneminin ilerlemesiyle birlikte enfeksiyon riski artsa da, tersine, ciddi konjenital toksoplazmoz riski gebeliğin erken döneminde en yüksektir. Bu durumda erken prenatal tedavi, daha düşük maternal-fetal bulaşma riski ve enfekte olan çocuklarda daha az nörolojik etkiler görülmesini sağlayacaktır⁽⁸⁾.

Konjenital toksoplazmoz tanısı *T. gondii* antikorlarının (IgM ve IgG) taranması ile başlayıp, amniyotik sıvı veya plasenta örneğinde PCR ile parazit DNA'sının saptanması gibi metodların kullanımıyla sonlanır. Akut veya geçirilmiş enfeksiyonlar, IgG avidite testleri ile ayırt edilebilir. Tedavi rejimleri, enfekte bir anneden konjenital bulaşı önlemek için spiramisin, enfekte fetüsü tedavi etmek için pirimetamin, sülfadoksin ve folinik asit ile oküler toksoplazmoz tedavisi için pirimetamin, azitromisin ve kortikosteroidlerin bir kombinasyonunu içerir⁽⁴⁾.

Amacımız, hastanemizde gebelerde toksoplazmoz seroprevalansını ve konjenital toksoplazmoz sıklığını belirlerken aynı zamanda tanı için kullanılan test istem algoritmalarını da incelemek, test istemlerinin hangi şekilde yapıldığını ve nasıl olması gerektiğini sorgulamaktır. Bu amaçla Hastane Bilgi Sisteminden (HBS) serum *T. gondii* IgM, *T. gondii* IgG, *T. gondii* IgG avidite test sonuçları, amniyotik sıvı *T. gondii* PCR

test sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Son olarak, gebeler *T. gondii*'ye yönelik taranmalı mı, gebe izlem rutinine bu testler girmeli mi sorusuna bir cevap bulunması hedeflendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma; Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (28.02.2022 tarih ve 2022.02.64 no) onaylanmıştır.

Çam ve Sakura Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 16-48 yaş arası gebelerden 1 Mayıs 2020-31 Mayıs 2022 tarihleri arasında istenen *T. gondii* IgM, *T. gondii* IgG sonuçları ve *T. gondii* IgG avidite sonuçları tarandı ve konjenital toksoplazmoz şüphesi olan olgulardan istenen *T. gondii* PCR test sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. *T. gondii* IgM pozitif vakalarda; akut enfeksiyon tanısı için *T. gondii* IgG, *T. gondii* IgG avidite ve PCR testleri birlikte değerlendirildi; klinisyenlerin takip notları ve kullanılan tedaviler de HBS kayıtlarından elde edildi. *T. gondii* IgM, *T. gondii* IgG testleri Çam ve Sakura Mikrobiyoloji Laboratuvarında Roche Cobas e-801 (Roche Diagnostics, İsviçre) otoanalizöründe kemoluminesans yöntemi ile, *T. gondii* avidite testi ELFA (enzyme-linked fluorescent assay) yöntemi kullanılarak Vidas (bioMérieux, Fransa) ile ve *T. gondii* PCR testi, High Pure PCR şablon DNA ekstraksiyon kiti (Roche Molecular Biochemicals, İsviçre) ve Bosphore Toxoplasma Saptama Kiti v1 (Anatolia Genetwork, Türkiye) kullanılarak hastanemizin anlaşmalı dış laboratuvarı olan Acıbadem Labmed'de çalışıldı.

İstatistiksel analiz: Üç testin sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi. Örneklerin gönderildiği klinik birim, yaş, test sonuçları gibi değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Hasta sonuçları test sonuçlarına göre kategorize edildi. Analizler SPSS 26.0 paket programı ile yapıldı.

BULGULAR

Hastanemize 1 Mayıs 2020-31 Mayıs 2022 tarihleri arasında başvuran 10190 gebeden, herhangi bir *T. gondii* testi istenmiş 3555 (%34.88) gebenin örnekleri

Tablo 1. Klinisyenlerin gebelerdeki test istem profilleri

Test istem profilleri	n	%
IgM, IgG	2618	73.6
IgM	722	20.3
IgG	143	4.0
IgM, IgG, Avidite	58	1.6
IgM, Avidite	3	0.08
IgG, Avidite	1	0.02
Avidite	10	0.28
Total	3555	100.0

IgM: *Toxoplasma gondii* IgM; IgG: *Toxoplasma gondii* IgG; Avidite: *Toxoplasma gondii* IgG avidite.

çalışmaya alındı (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalamaları 28.58 ± 5.43 ve median değeri 28 idi. 3555 gebeden 590'ında *T. gondii* IgG seropozitifliği bulundu (%16.6) (yüksek avidite sonucu veya toksoplazmoz şüphesi olmayan *T. gondii* IgG pozitifliği göz önüne alınarak bakıldığında). Sonuçların analizi ile gebelerin 2058'inde (%57.9) hem *T. gondii* IgM hem de *T. gondii* IgG negatif saptandı. Gebelerin 713'ünde (%20.1) ise *T. gondii* IgM negatif, 516'sında (%14.5) *T. gondii* IgM negatif ve *T. gondii* IgG pozitif şeklinde sonuçlar elde edildi. Yirmisekiz olguda yüksek avidite IgG ve *T. gondii* IgM pozitifliği (%0.8) saptandı. On (%0.3) gebede, sonuçları yüksek, saptanamayan veya sınırda avidite olmak üzere, tek başına avidite testi istendiği görüldü (Tablo 2). Gebelerin %2.25'inde (n=80) serolojik olarak toksoplazmozdan şüphelenildi (Tablo 3), ancak bunların %61.25'inde ilk test isteminden sonra takip veya tedavi yapılmadığı görüldü.

Klinisyenler tarafından en çok istenen test profilleri incelendiğinde; en sık *T. gondii* IgM ve *T. gondii* IgG antikorlarının birlikte istendiği, sonrasında tek tek *T. gondii* IgM ve *T. gondii* IgG antikorları ve *T. gondii* IgM, *T. gondii* IgG, *T. gondii* IgG avidite testlerinin üçünün aynı anda istendiği görüldü (Tablo 1).

Toxoplasma gondii IgG avidite testi sonucu "saptanmadı" bildirilen 29 gebenin altısında avidite tek başına istenmişti. Kalan 23 gebede *T. gondii* IgM, *T. gondii* IgG ve IgG avidite testleri birlikte bakılmıştı.

Tablo 2. Gebelerde *Toxoplasma gondii* IgM, *Toxoplasma gondii* IgG, *Toxoplasma gondii* IgG avidite test sonuçları (En yüksekte en düşüğe)

Sonuç profilleri	n	%
IgM (-), IgG (-)	2058	57.9
IgM (-)	713	20.1
IgM (-), IgG (+)	516	14.5
IgG (-)	102	2.9
IgG (+)	41	1.2
IgM (+), IgG (+), A (↑)	25	0.7
IgM (+), IgG (-)	25	0.7
IgM (+), IgG (-), A (ND)	20	0.6
IgM (+), IgG (+)	19	0.5
IgM (+)	9	0.3
A (ND)	6	0.2
IgM (+), IgG (+), A (↓)	6	0.2
A (↑)	3	0.08
IgM (-), IgG (+), A (↑)	4	0.11
IgM (+), A (↑)	3	0.08
IgM (-), IgG (-), A (ND)	2	0.05
IgM (+), IgG (+), A (ND)	1	0.02
IgG (+), A (↑)	1	0.02
A (Borderline)	1	0.02
Total	3555	100.0

IgM: *Toxoplasma gondii* IgM; IgG: *Toxoplasma gondii* IgG; A: *Toxoplasma gondii* IgG avidite; ND: Saptanmadı.

↑: *Toxoplasma gondii* IgG yüksek avidite; ↓: *Toxoplasma gondii* IgG düşük avidite.

Çalışmada 3555 gebenin 23'ünde *T. gondii* PCR testi çalışıldı. Serolojik testlerin incelenmesi sonucunda toksoplazmoz şüphesi olan 80 gebenin sadece yedisine *T. gondii* PCR testi çalışıldı ve tümünün (%100) negatif sonuçlandı. Bu gebelerin altısında spiramisin tedavisi başlanırken, birinde serokonversiyon gelişmediği için tedavi verilmediği, PCR testi çalışılan geri kalan 16 gebenin ise tamamında *T. gondii* IgM'nin zaten negatif saptandığı belirlendi.

Test sonuçlarına göre *T. gondii* enfeksiyonundan şüphelenilen gruplar (n=80) Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. *Toxoplasma gondii* enfeksiyonundan şüphelenilen test grupları

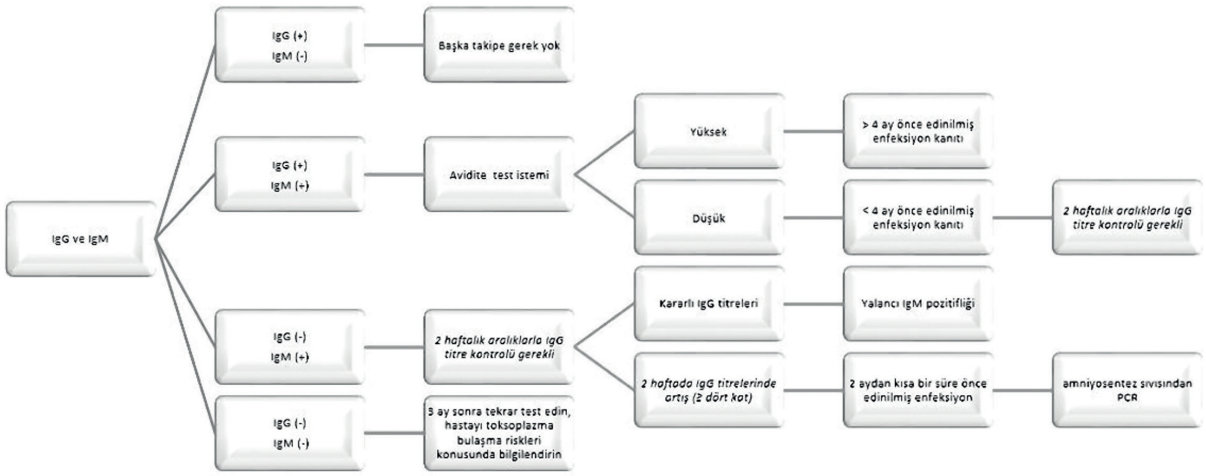
Test grupları	n (%)
IgM ve IgG birlikte pozitif	19 (23.75)
IgM pozitif ve IgG negatif	45 (56.25)
IgM pozitif	9 (11.25)
IgM ve IgG birlikte pozitif ve düşük avidite	6 (5.5)
IgM ve IgG birlikte pozitif ve avidite saptanmadı	1 (1.25)
Toplam	80 (100.0)

Seksen kişilik olası/şüpheli gebe grubuna ait HBS kayıtları incelendiğinde:

- Kırdokuz gebeye tokoplazmoz ile ilgili ilk test isteminden başka bir takip yapılmadığı,
- On üç gebede serokonversiyon (iki haftada *T. gondii* IgG titrelerinde \geq dört kat artış) izlenmediği için *T. gondii* IgM pozitifliğinin yanlış pozitiflik kabul edildiği,
- Yedi gebeye spiramisin tedavisi başlandığı ama başka kayıt olmadığı,
- Beş gebede serokonversiyon için test istendiği ama serokonversiyon gelişmediği halde yine de spiramisin tedavisine başlandığı,
- İki gebede başlanan spiramisin tedavisinin, PCR sonucu negatif çıkması üzerine sonlandırıldığı,
- İki gebede başlanan spiramisin tedavisine PCR sonucu negatif çıktığı halde devam edildiği,
- Bir gebenin düşük yaptığı,
- Bir gebede göz toksoplazmozunu tanısı ile fetüsün tahliye edildiği görüldü.

TARTIŞMA

Yaşamının ilk yılında enfekte bebeklerin tedavi edilmesi klinik sonuçları önemli ölçüde iyileştirir, hamilelik sırasında akut *T. gondii* enfeksiyonu olan bir annenin tedavisi ise dikey bulaşmayı önleyebilir veya enfekte olmuş bir fetüsün tedavisini başlatabilir^(4,9,10). Bu nedenle gebelerde toksoplazmozun erken ve doğru teşhisi fetüsü olası *T. gondii* kaynaklı hastalıklardan koruyacaktır. Şekil 1'de gebe kadınlarda *T. gondii* serolojisinin yorumu özetlenmiştir. Bu açıdan çalışmamızda sadece toksoplazmoz sıklığını araştırmayı değil aynı zamanda



Şekil 1. Gebe kadınlarda *Toxoplasma gondii* serolojisinin yorumu

gebelerde toksoplazmoz tanısı için kullanılan test istem algoritmalarını incelemeyi ve rutin tarama programına eklenmesinin yararlı olup olmayacağını da belirlemeyi amaçladık.

Türkiye’de yapılan birçok çalışmada toksoplazmoz prevalansının %21-38 arasında değiştiği belirlenmiştir^(7,11-15). Çalışmamızda *T. gondii* IgG seroprevalansı %16.6 olarak bulundu. Bu oranın daha düşük olmasının, hayvancılığın azlığı, nispeten iyi hijyen koşulları ve evcil hayvanların aşılınması gibi büyük şehir yaşamının faydalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda yaşamının bu dönemine kadar hiç *T. gondii* ile karşılaşmamış (IgM ve IgG negatif) 2058 gebe (%57.9) saptandı. Bu durum Türkiye’deki kadınların yaklaşık üçte ikisinin ve hastanemize başvuran gebelerin yarısından fazlasının gebelikleri sırasında toksoplazma enfeksiyonuna yakalanma riski altında olduğunu göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) son raporlarına göre, konjenital toksoplazmoz insidansı, popülasyonun seropozitifliğine göre değişmektedir. DSÖ raporu, prevalansın yüksek olduğu durumlarda, konjenital enfeksiyonlu çocuk doğurma oranının düşük olduğunu, çünkü çoğu gebenin zaten enfeksiyona gebelik öncesinde maruz kalmış olması gerektiğini öne sürmektedir⁽⁴⁾.

Türkiye’de Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi’nde (Sağlık Bakanlığı) *T. gondii* için bir tarama programı bulunmamaktadır⁽¹⁶⁾ ancak gebelik takip poliklinikleri sıklıkla rutin gebe takiplerinde *T. gondii* tarama

testlerini istemektedir. Hastanemize başvuran gebelerin %34.88’inde en az bir *T. gondii* ilişkili testin istendiği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda prenatal toksoplazmoz taramasının hangi test algoritması kullanılarak yapılacağı konusunda klinisyenler arasında bir fikir birliğinin olmadığı belirtilmiştir^(13,17). Ne yazık ki, bu test istem profilleri ve algoritması klinikten kliniğe farklılıklar göstermektedir. Çalışmalarda çoğunlukla toksoplazmoz taraması *T. gondii* IgG ve IgM testlerinin birlikte istenmesi ile başlar^(4,8,11). Hastalık Kontrol Önleme Merkezine (CDC) göre hastalar başlangıçta *T. gondii* IgG antikorlarının varlığı açısından test edilmelidir. Pozitif bir IgG titresi elde edilmişse IgM testi yaptırılmalıdır⁽⁹⁾. Düşük Toksoplazmoz seroprevalansına sahip ülkeler için önerilen bu tür bir tarama uygun olabilir, ancak ülkemizde *T. gondii* IgG ile tarama yapmak “IgM pozitif ve IgG negatif” gebelerin gözden kaçırılmasına neden olabilir. Durukan ve ark.⁽¹⁸⁾ gebelerde *T. gondii* taraması için ilk olarak IgM testi istenmesini, pozitiflik saptanan gebelerde IgG ve IgG avidite testinin çalışılmasını ve bu testlerin sonucuna göre PCR testinin çalışılmasını önermişlerdir. Bigna ve ark.’da⁽¹⁷⁾ meta-analizlerinde *T. gondii* IgM’nin yıllarca pozitif kalabildiğini dikkate alarak “Spesifik IgG pozitifliği ve iki hafta içinde titrede belirgin artış (\geq dört kat)” ve “Spesifik IgM pozitifliği” kriterlerinin akut toksoplazmozun göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir.

Aynı araştırmacılar çalışmalarında akut toksoplazmoz teşhisinde farklı test istem algoritmalarının bulunduğunu gözlemlemişler, bu konuda birçok

ülkede fikir birliğinin oluşmadığına dikkat çekmişlerdir⁽¹⁷⁾. Maternal ve neonatal toksoplazmozunu önlemeye ve kontrol etmeye yönelik fikir birliğinin belirsizliğini koruduğu günümüzde, bazı yazarlar sadece sağlık eğitimini önerirken, bazı ülkelerde doğum öncesi tarama ve tedavinin uygulandığı bildirilmiştir. Gebede olası toksoplazmoz enfeksiyonu tanısı için tek başına *T. gondii* IgG veya *T. gondii* IgM testinin istenmesi yetersiz olacaktır. Düşüncemize göre taramada tek başına *T. gondii* IgM istenmesi sonucun "negatif" olması durumunda maliyet etkinliği gibi görünse de, "pozitif" olduğu bir senaryoda, önce *T. gondii* IgG sonra da bu sonuca göre avidite testi istenmesini gerektirecektir. Bu üç basamaktan oluşacak istem, tanıyı geciktirebileceği gibi gebelik takibine devam etmeyen hastalar için de enfeksiyonun tanısı açısından belirsiz bir durum oluşturabilecektir. Taramada sadece *T. gondii* IgG bakılması durumunda ise pozitiflik saptanması akut enfeksiyonu dışlayamaz.

Mumcuoğlu ve ark.⁽¹⁹⁾ yaptıkları bir çalışmada *T. gondii* IgM ve IgG testlerinin birlikte istenilme oranını %77.5 olarak saptamışlardır. Hastanemizde ise test istem profillerini incelediğimizde benzer şekilde en çok *T. gondii* IgG ve *T. gondii* IgM testlerinin birlikte (%73.6) istendiği, ancak %26,4 test isteminin farklı kombinasyon gösterdiği görülmektedir (Tablo 1). Bu da toksoplazmoz taramasında belli bir algoritmaya uyulmadığı anlamına gelmektedir. Yine aynı araştırmacılar 44 gebede *T. gondii* IgM ve IgG pozitifliği saptamışlar, bu 44 gebenin 12'sinde avidite istemi olduğunu (%27.27) ve bunların da dördünde düşük avidite saptandığını belirtmişlerdir. Hastanemizde *T. gondii* IgM ve IgG pozitifliği olan 51 gebenin 32'sinde (%62.74) avidite istemi yapılmış ve dördünde (%12.5) düşük avidite saptanmıştır. *T. gondii* IgM ve/ veya IgG antikoru negatif olan gebelerin %16.2'sinde IgG avidite test istemi yapıldığını ve bu testin red edildiğini bildirmişlerdir⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda ise *T. gondii* IgM ve/ veya IgG antikoru negatif olduğu halde IgG avidite istem oranı %0.73 (n=26) bulunmuştur.

Avusturya'da yapılan bir çalışmada amniyotik sıvının PCR incelemesinde 707 serolojik şüpheli gebenin 34'ünde (%4.8) konjenital toksoplazmoz (KT) tanısının konulduğu ifade edilmiştir. Prusa ve ark.⁽²⁰⁾ Avusturya ulusal perinatal programında toplam 1386

amniyosentez örneğinde PCR çalışıldığını ve bunların yaklaşık yarısında (%49) bu işlem öncesi yapılan testlerde *T. gondii* enfeksiyonuna işaret edebilecek serolojik bulguya rastlanmadığını belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar bu durumun serolojik testlerin yanlış yorumlanmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda serolojik olarak toksoplazmoz şüphesi bulunan 80 gebeden yedisinde *T. gondii* PCR çalışılmış ve hepsinde negatif sonuç elde edilmiştir. Bu iki yıllık çalışma süresinde takipte olan gebelerden *T. gondii* IgM negatif olan 16 gebeye de PCR testi çalışıldığı anlaşılmıştır. Hasta dosyaları incelendiğinde ya ikinci seviye ultrasonografisinde anomalisi olan ya da genetik tarama için amniyosentez yapılmışken *T. gondii*, sitomegalovirus (Cytomegalovirus, CMV) ve rubella PCR testlerinin üçünün birlikte istendiği anlaşılmıştır. Amniyosentez gibi invaziv ve maliyeti yüksek bir testin kullanılmasında daha kısıtlayıcı tanı kriterlerinin uygulanması gerektiği düşünmekteyiz.

Bir çalışmada amniyosentezden sonra, akut enfeksiyon tanısı alan tüm kadınların %96,2'sine tedavi verilmiştir⁽²⁰⁾. Çalışmamızda toksoplazmoz şüphesi olan 80 gebeden 49'unun (%61.25) tedavi görmediği (bazıları takip dışı kalmış, bazıları için ise hastanemizde doğum yapmasına rağmen toksoplazmoz ile ilgili başka kayıt bulunamamıştır) belirlenmiştir. Bu çalışmada 13 gebede serokonversiyon saptandığı için herhangi bir tedavi başlanmadığı, 16 gebeye ise spiramisin verildiği anlaşılmıştır. Bu sonuçlarla ne yazık ki, toksoplazmoz tanı algoritmasında olduğu gibi şüpheli vakada tedavi planlamasının veya takibi için yerleşik bir algoritmanın oluşmadığı anlaşılmıştır.

Boyer ve ark.⁽⁹⁾ sadece detaylı bir anamnezin *T. gondii* ile enfekte gebelerin %48'ini tanımlayabildiğini, uygun tanı yöntemi ve tedaviye yönlendirebileceğini göstermişler, serolojik testlerin geri kalan kısım için kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında gebelerin yalnızca %8'ine toksoplazmoz taraması yapıldığını belirtmişler ve bu oranın Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çalışmalarda gebelerin *T. gondii* için taranma oranları ile uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda HBS'de gebelerin toksoplazmoz açısından sorgulanmasına yönelik detaylı bilgiye ulaşamadığımız için ilgili herhangi

bir analiz yapılamadı. Hasta sayısı fazla olan devlet hastanelerinde bu şekilde kapsamlı bir anamnez alımı ülkemiz için uygulanabilir değildir, ancak yapılabildiği durumda maliyet etkin olması için iyi bir çözüm olabileceği düşünülebilir.

Prusa ve ark.⁽²¹⁾ toksoplazmoz tarama ve tedavisine yönelik Avusturya doğum öncesi programının, devlet sağlık hizmeti sağlayıcıları ve toplum için maliyet etkin olduğunu ifade etmişlerdir. Kadın doğum personelini eğiterek ek maliyet tasarruflarının sağlanabileceğini belirtmişlerdir. Bu ulusal program kapsamında, doğum öncesi tarama uygulanmadan önceki verilere kıyasla *T. gondii*'nin maternofetal bulaşmasında ve etkilenen çocuklarda ortaya çıkan hastalık ağırlığında belirgin bir azalma olmuştur. Amniyosentezin de yalnızca gebelik sırasında kanıtlanmış birincil enfeksiyon gösterildiğinde kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir. Fransa'da da 1978'de toksoplazmoza yönelik ilk trimester taraması başlatılmıştır. Tarama programında seronegatif kadınlar için aylık taramalar yapılmış, hastalığa yakalanmayı önleme tavsiyeleri verilmiş ve enfeksiyon durumunda antenatal tedaviyi içeren konjenital toksoplazmoz önleme programı uygulanmıştır. Robinson ve ark.⁽⁵⁾ Fransa ulusal perinatal araştırmasında; seroprevalansın 1960'larda %80'den 2016'da %31'e düştüğünü, 2007 ile 2018 arasında konjenital enfeksiyon oranının 1.000 canlı doğumda 0,2 ile 0,3 arasına gerilediğini ifade etmişlerdir.

Gebelerin serolojik taraması kural değildir ve toksoplazmoz prevalansı ve sağlık politikalarıyla ilişkili olarak ülkeden ülkeye farklılık gösterebilmektedir. Fransa'da 1970'lerde %70'e ulaşan yüksek prevalans, zorunlu prenatal serolojik tarama ihtiyacını doğurmuştur. Avusturya ve diğer bazı Avrupa ülkelerinde (Belçika, Norveç ve İtalya, en azından bazı bölgelerinde) bir tür tarama programı uygulanırken, diğer ülkelerde (Polonya, Danimarka, İsveç ve Amerika Birleşik Devletleri) doğum öncesi tarama programı bulunmamaktadır⁽⁸⁾. Bu durum maalesef bizim ülkemiz için de geçerlidir. Paschale ve ark.⁽²²⁾ kendi ülkelerinde kanunla belirlenmiş bir tarama programı olduğu halde yaptıkları çalışmada ilk trimesterde gebelerde tarama oranlarını %84.1 bulurken izleyen takiplerde oranların düştüğünü belirtmişlerdir.

Toksoplazmoz asemptomatik bir enfeksiyon olduğu için tanısının konulması zordur. Gebelik sırasında enfeksiyona tanı konulamazsa, parazit fetüste hafif ile şiddetli arasında değişen klinik belirtilerin oluşmasına neden olabilir. Yenidoğanın güvenliği için toksoplazmoz tanı ve tedavisi çok önemlidir. Bu durum bize, doğum öncesi kliniğe başvuran her gebe kadının toksoplazmoz taramasının konjenital bulaşmayı önlemek için zorunlu hale getirilmesi gerektiği sonucunu düşündürmektedir. Bu durum devlete mali bir yük getirecek gibi görünse de uzun vadede maliyet etkin olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır⁽²¹⁾. Ülkemizde bir tarama programı olmamasına rağmen hastanemize başvuran gebelerin %34.88'inden en az bir *T. gondii* ilişkili test istenmiştir. Belki de bölgesel seropozitiflikleri dikkate alarak devletin farklı tarama politikaları geliştirmesinin ve tedavi algoritmaları oluşturmasının bu karışıklığa son verebileceği ve konjenital toksoplazmoz risklerini azaltabileceği kanaatindeyiz. Bu nedenle, ülkemizde IgG seropozitifliğinin düşük olduğu bölgelerde gebelerin taranmasının yanı sıra, enfeksiyondan korunma yolları konusunda toplumu bilinçlendirmenin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma; Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (28.02.2022 tarih ve 2022.02.64 no) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Başakşehir Çam & Sakura City Hospital, Clinical Research Ethics Committee (02.28.2022; 2022.02.64).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. CDC. Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern: Centres for Diseases Control and Prevention; 2020 [https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html] (Erişim Tarihi: Haziran.2023)

2. Havelaar AH, Haagsma JA, Mangen M-JJ, et al. Disease burden of foodborne pathogens in the Netherlands, 2009. *Int J Food Microbiol.* 2012;156(3):231-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.03.029>
3. Torgerson PR, Devleeschauwer B, Praet N, et al. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of 11 foodborne parasitic diseases, 2010: A data synthesis. *PLoS Med.* 2015;12(12):e1001920. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001920>
4. Khan K, Khan W. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. *Parasitol Int.* 2018;67(6):715-21. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2018.07.004>
5. Robinson E, de Valk H, Villena I, Le Strat Y, Tourdjman M. National perinatal survey demonstrates a decreasing seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in France, 1995 to 2016: impact for screening policy. *Euro Surveill.* 2021;26(5):1900710. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.5.1900710>
6. WHO. Toxoplasmosis Fact Sheet: WHO; 2015 [https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/294599/Factsheet-Toxoplasmosis-en.pdf?ua=1](Erişim Tarihi: Haziran.2023).
7. Aydemir Ö, Karakeçe E, Köroğlu M, Altındış M. Kadın doğum polikliniklerine başvuran kadınlarda *Toxoplasma gondii* seroprevalansının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2018;48(2):125-9. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2018.125>
8. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(2):264-96. <https://doi.org/10.1128/CMR.05013-11>
9. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):564-71. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.07.031>
10. Montoya JG. Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy: is the glass half full or half empty? *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(4):315-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.001>
11. Alaşehir EA, Yaman G. İstanbul'da doğurganlık yaş grubu kadınlarda *Toxoplasma gondii* seroprevalansının değerlendirilmesi. *Okmeydanı Tıp Derg.* 2018;34(2):158-62. <https://doi.org/10.5152/eamr.2018.38278>
12. Ceylan AN, Benli A. Muş ilindeki gebelerde *Toxoplasma gondii* seroprevalansının belirlenmesi. *ANKEM Derg.* 2022;36(1):30-3. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1107857>
13. Çökmez H, Aydın Ç. Seroprevalence of toxoplasma antibody in pregnant women: Should we screen? *Ortadoğu Med J.* 2019;11(4):415-21. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.510487>
14. Doğan K, Kafkaslı A, Karaman U, Atambay M, Karaoğlu L, Çolak C. Gebelerde toksoplazma enfeksiyonunun seropozitiflik ve serokonversiyon oranları. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(2):290-4.
15. Obut M, Doğan YB, Hanifi M, et al. Diyarbakır ilindeki gebe kadınlarda toksoplazma, rubella ve sitomegalovirus seroprevalansı. *Dicle Med J.* 2019;46(2):189-94. <https://doi.org/10.5798/dicletip.539888>
16. HSGM. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kadın ve Üreme Sağlığı Dairesi Başkanlığı, Ankara, 2018.
17. Bigna JJ, Tochie JN, Tounouga DN, et al. Global, regional, and country seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in pregnant women: a systematic review, modelling and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):12102. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69078-9>
18. Durukan H, Kılıç MÇ. Türkiye'de 2012-2017 yılları arasında üçüncü basamak sağlık kurumuna başvuran gebe kadınlarda toksoplazmozis seropozitiflik oranının ve klinik sonuçların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg.* 2019;43(3):106. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2019.6373>
19. Mumcuoğlu İ, Toyran A, Çetin F, ve ark. Gebelerde toksoplazmoz seroprevalansının değerlendirilmesi ve bir tanı algoritmasının oluşturulması. *Mikrobiyol Bul.* 2014;48(2):283-91.
20. Prusa A-R, Kasper D, Pollak A, et al. Amniocentesis for the detection of congenital toxoplasmosis: results from the nationwide Austrian prenatal screening program. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(2):191.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.09.018>
21. Prusa A-R, Kasper DC, Sawers L, Walter E, Hayde M, Stillwaggon E. Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(7):e0005648. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005648>
22. De Paschale M, Agrappi C, Manco MT, Cerulli T, Clerici P. Implementation of screening for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. 2010;2(3):112-6. <https://doi.org/10.4021/jocmr2010.05.321w>

Staphylococcus aureus Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranlarını COVID-19 Pandemisi Etkiledi Mi?[§]

Did COVID-19 Pandemic Affect Antibiotic Resistance Rates of Staphylococcus aureus Strains?

Gözde Kahraman*^{ORCID}, Pelin Kamuran Duran*^{ORCID}, Eda Kayabaşı*^{ORCID}, Şükrü Öksüz*^{ORCID}, Emel Çalışkan*^{ORCID}

* Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Atf/Cite as: Kahraman G, Duran PK, Kayabaşı E, Öksüz Ş, Çalışkan E. *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direnç oranlarını COVID-19 pandemisi etkiledi mi? Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2024;54(2):118-125.

Öz

Amaç: Bu çalışmada pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada pandemi ilanından önceki Ekim 2017-Mart 2020 ile pandemi ilan edildikten sonraki Mart 2020-Ağustos 2022 tarih aralığında laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş tüm *S. aureus* suşları retrospektif olarak incelenmiştir. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Pandemi öncesi dönemde gönderilen ve üremesi olan örneklerin %3'ünde (n=404) *S. aureus* üremesi olmuşken, pandemi döneminde bu oran %4 (n=444) idi (p<0.001). Pandemi öncesinde *S. aureus* üreyen izolatlar 65 yaş üzerindeki hastalarda daha çok görülürken, pandemi döneminde 36-65 yaş arasında daha çok olduğu görülmüştür (p<0.001). Pandemi öncesinde metisilin dirençli *S. aureus* oranı %25.2, pandemi döneminde %24.1 olarak bulunmuştur (p=0.698). Antibiyotik direncinin her iki grupta da en yüksek olduğu antibiyotik penisilin olup pandemi sürecindeki direnç oranının (%82.9), pandemi öncesine (%92.6) göre azaldığı görülmüştür. Gentamisin direncinin de %7.9'dan %2.1'e düştüğü saptanmıştır.

Sonuç: Pandemi döneminde orta yaş hastalarda *S. aureus* enfeksiyonuna yakınlığın arttığı, metisilin dirençli *S. aureus* sıklığının değişmediği, penisilin ve gentamisin direncinde azalma olduğu görülmüştür. Primer ya da COVID-19 gibi viral hastalıklara sekonder oluşabilecek bakteriyel enfeksiyon etkenlerini belirlemek ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarını doğru ve hızlı şekilde sonuçlandırmak önemlidir.

Alındığı tarih / Received:
17.11.2023 / 17.November.2023

Kabul tarihi / Accepted:
19.03.2024 / 19.March.2024

Yayın tarihi / Publication date:
14.06.2024 / 14.June.2024

ORCID Kayıtları

G. Kahraman 0000-0002-3279-164X
P. K. Duran 0000-0002-7838-2067
E. Kayabaşı 0000-0003-0461-335X
Ş. Öksüz 0000-0002-4893-5564
E. Çalışkan 0000-0002-9451-7865

✉ drgozdekahraman@gmail.com

[§] Bu araştırma 7. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde (1-5 Kasım 2023, Bodrum-Muğla) SS-55 numaralı sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik direnci, COVID-19, *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare the antibiotic resistance rates of *S. aureus* strains before the pandemic and during the pandemic period.

Methods: In the study, all *S. aureus* strains isolated from various clinical samples sent to our laboratory between October 2017-March 2020 and March 2020-August 2022 were retrospectively examined. Antibiotic susceptibilities of the isolates were evaluated according to EUCAST criteria.

Results: While 404 (3.04%) of the sent and culture-positive samples had growing *S. aureus*, this reached 444 (4.00%) during the pandemic period (p<0.001). While *S. aureus*-producing isolates were more common in patients over the age of 65 before the pandemic, it was observed to be more common in patients aged 36-65 during the pandemic period (p<0.001). The methicillin-resistant *S. aureus* rate was found to be 25.2% and 24.1% before and during the pandemic, respectively (p=0.698). Highest antibiotic resistance was observed in penicillin in both groups, while the resistance rate decreased from 92.6% to 82.9% during the pandemic. It was also determined that gentamicin resistance decreased from 7.9% to 2.1%.

Conclusion: During the pandemic period, it was observed that the susceptibility to *S. aureus* infection increased in middle-aged patients, the frequency of methicillin-resistant *S. aureus* did not change, and there was a decrease in penicillin and gentamicin resistance. It is important to identify bacterial infection agents that may occur primary or secondary to viral diseases such as COVID-19 and to conclude antibiotic sensitivity results accurately and quickly.

Keywords: Antibiotic resistance, COVID-19, *Staphylococcus aureus*

GİRİŞ

Staphylococcus aureus, çok çeşitli klinik hastalıklara neden olabilen gram pozitif bir bakteri olup, hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlarda karşılaşılmaktadır. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, artrit, menenjit, osteomyelit ve septisemi gibi derin dokuları veya organları tutabilen invaziv enfeksiyonlara neden olabilmektedir. *S. aureus*'un birçok antibiyotiğe de direnç oluşturduğu bilinmektedir. Özellikle MRSA (Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*) gibi çoklu ilaca dirençli suşların ortaya çıkması nedeniyle tedavinin yönetilmesinde zorluklar yaşanmaktadır⁽¹⁾.

2019'un sonlarında SARS-CoV-2 olarak tanımlanan yeni bir solunum virüsünün etken olduğu COVID-19 hastalığı bildirilmiştir. Dünya çapında hızla yayılarak Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Tüm dünyada morbidite ve mortaliteye neden olmuştur. Bu küresel sağlık kriziyle mücadele etmek için her sağlık otoritesi, maske takma, iyi el hijyeni uygulama, sosyal mesafe, kalabalık alanlardan kaçınma, yakın temaslıların aktif olarak tanımlanması ve karantinaya alınması ve tecrit stratejileri dahil olmak üzere çok sayıda enfeksiyon kontrol ve önleme uygulamaları geliştirmiş ve uygulamıştır⁽²⁾. COVID-19'a yanıt olarak alınan bu agresif yönetim önlemleri, diğer enfeksiyonların azaltılması açısından ek faydalar sağlayabileceği gibi COVID-19 pandemisinin antimikrobiyal direnç üzerinde bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Antimikrobiyal yönetim ve düzenli olarak takip edilen enfeksiyon önleme programlarının bu dönemde kesintiye uğramasının, ampirik antibiyotik kullanımının yaygın olmasının ilaç direncini artırmış olabileceği veya sıkı tecrit, sosyal mesafe ve kapsamlı el hijyeni uygulaması gibi faktörler ve yüz maskeleri ile ilaç direncini azaltmış olabileceği akla gelmektedir.

Bu çalışmada pandemi öncesi ve pandemi döneminde hastanemize başvuran hastalarda saptadığımız *S. aureus* suşlarının antibiyotik direnç oralarının belirlenerek karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma; Düzce Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından (02.05.2023 tarih ve karar no 2023/76) onaylanmıştır.

Çalışmaya COVID-19 pandemisinden önceki Ekim 2017-Mart 2020 (30 ay) ile pandemi ilan edildikten sonraki Mart 2020-Ağustos 2022 (30 ay) tarih aralığında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden (idrar, derin trakeal aspirat, balgam, bronkoalveolar lavaj, kan kültürü, yara, apse doku vb.) izole edilmiş tüm *S. aureus* suşları dâhil edilmiştir. Yaklaşık 5 yılı kapsayan veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteriler konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler ya da otomatize sistem (Vitek 2, bioMérieux, Fransa; BD Phoenix, Kanada) ile tanımlanmıştır.

Antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve/veya otomatize sistem (Vitek 2, bioMérieux, Fransa; BD Phoenix, Kanada) kullanılarak EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre belirlenmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, örnek türü, örneklerin gönderildiği klinik bilgileri kaydedilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 22.00 paket programı kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik özelliklerinin; bakterilerin antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi ile Fisher's Exact testi, pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş ortalamasının karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Pandemi öncesi dönemde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerin 13284'ünde üreme saptanmıştır ve bunların 404'ünde (%3.04) *S. aureus* üremesi olmuştur. Pandemi döneminde gönderilen örneklerin ise 11095'inde üreme saptanmış olup bu örneklerin 444'ünde (%4.00) *S. aureus* üremesi olmuştur ($p<0.001$; Tablo 1).

Pandemi öncesi dönemde izole edilen *S. aureus* suş sayısı 404 olup hastaların 172'si (%42.6) kadın, 232'si (% 57.4) erkekti. Yaş ortalaması ise 58.19 ± 26 (min-max: 2-97) idi. Yaş dağılımına bakıldığında %50'si 65 yaş üzeriydi.

Pandemi döneminde gönderilen örneklerin ise sayısı 444 olup hastaların 160'ı (%36) kadın, 284'ü (%64) erkekti. Yaş ortalaması ise 52.71 ± 25 (min-max: 0-99) idi. Altmış beş yaş üstü hasta sayısı oranı ise pandemi öncesi dönemden farklı şekilde %36 idi.

Pandemi döneminde *S. aureus* üremesi saptanan hastaların yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı şekilde pandemi öncesi döneme göre düştüğü saptanmıştır ($p<0.001$).

Çalışmaya dâhil edilen pandemi öncesi dönem ve pandemi dönemindeki hastaların yaş ortalaması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde üreme olan tüm örneklerdeki *Staphylococcus aureus* oranı

	n/N	%	p
Pandemi öncesi dönem	404/13284	3.04	<0.001
Pandemi dönemi	444/11095	4.00	

n: *Staphylococcus aureus* üreyen örnek sayısı; N: Bakteri üremesi olan toplam örnek sayısı.

Pandemi öncesinde ve pandemi döneminde gönderilen ve *S. aureus* üreyen örnek türleri incelendiğinde, pandemi döneminde idrar kültüründeki üremenin (%23.9) pandemi öncesi döneme göre (%15) yüksek; pandemi dönemindeki kan kültüründeki üremenin (%17) pandemi öncesi döneme göre (%24.5) düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.013$). Solunum örneklerindeki *S. aureus* üreme oranları arasında ise istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (Tablo 3).

Suşların antibiyotik direnç oranları incelendiğinde pandemi öncesi dönemde MRSA olarak saptanan suş sayısı 102 (%25.2), pandemi döneminde 107 (%24.1) olup yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Direncin her iki grupta da en yüksek olduğu antibiyotik penisilin olarak saptanmıştır. Ancak pandemi öncesi dönemdeki penisilin direnç oranının (%92.6) pandemi dönemindeki penisilin direnç oranından (%82.9) istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.001$).

Gentamisin direncine bakıldığında pandemi öncesi dönemdeki direnç oranı %7.9, pandemi dönemindeki direnç oranı %2.1 olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$).

Örneklerde vankomisin, teikoplanin, linezolid ve tigesiklin antibiyotiklerine karşı direnç saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 2. Pandemi öncesi dönem ve pandemi döneminde, laboratuvara gönderilen örneklerde *Staphylococcus aureus* izole edilen hastaların yaş ortalaması

	ortalama	median	min	max	IQR	p
Pandemi öncesi dönem	58.19	65.50	2	97	36	<0.001
Pandemi dönemi	52.71	59.00	0	99	38	

Tablo 3. Pandemi öncesi dönem ve pandemi döneminde, laboratuvara gönderilen örneklerde *Staphylococcus aureus* izole edilen hastaların demografik özellikleri

		Pandemi öncesi dönem (N=404)		Pandemi dönemi (N=444)		p
		n	%	n	%	
Yaş	0-18 yaş	46	11.4	66	14.9	<0.001
	19-35 yaş	49	12.1	49	11.0	
	36-65 yaş	107	26.5	169	38.1	
	65 yaş üstü	202	50.0	160	36.0	
Cinsiyet	Kadın	172	42.6	160	36.0	0.051
	Erkek	232	57.4	284	64.0	
Örnek	Yara	120	29.7	138	31.1	0.013
	Solunum	108	26.7	105	23.6	
	İdrar	62	15.3	106	23.9	
	Kan	99	24.5	77	17.3	
	Steril sıvı	12	3	14	3.2	
	Konjonktiva	3	0.7	4	0.9	
Örneğin gönderildiği klinik	Dahili poliklinik	114	28.2	147	33.1	0.071
	Dahili servis	79	19.6	101	22.7	
	Cerrahi poliklinik	66	16.3	75	16.9	
	Cerrahi servis	47	11.6	46	10.4	
	Yoğun bakım	98	24.3	75	16.9	

Tablo 4. *Staphylococcus aureus* suşlarının pandemi öncesi dönem ve pandemi dönemindeki antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

	Pandemi öncesi dönem		Pandemi dönemi		p
	n	%	n	%	
Sefoksitin	102/404	25.2	107/444	24.1	0.698
Penisilin	336/363	92.6	300/362	82.9	<0.001
Eritromisin	91/338	26.9	74/333	22.2	0.157
Klindamisin	63/338	18.6	57/331	17.2	0.633
Trimetoprim/ sülfametoksazol	27/400	6.8	24/438	5.5	0.442
Tetrasiklin	54/336	16.1	42/329	12.8	0.225
Teikoplanin	0	0	0	0	-
Vankomisin	0	0	0	0	-
Gentamisin	26/330	7.9	7/334	2.1	0.001
Linezolid	0	0	0	0	-
Tigesiklin	0/57	0	0/70	0	-
Levofloksasin	48/323	14.9	56/409	13.7	0.653
Siprofloksasin	75/399	18.8	53/346	15.3	0.209

Pandemi döneminde direnç oranlarında düşüş saptanan penisilin ve gentamisin antibiyotiklerinin servis, poliklinik ve yoğun bakım ünitelerindeki direnç oranları istatistiksel olarak incelenmiştir. Penisilin direnç oranlarında, poliklinikten gönderilen örneklerin pandemi öncesi dönemde (%90.0) ve pandemi döneminde (%84.6) farklılık olmadığı ($p=0.138$); servisten gönderilen örneklerin pandemi öncesi dönemde %93.0 olan direnç oranının pandemi döneminde istatistiksel olarak anlamlı şekilde %78.5'e düştüğü ($p=0.001$); yoğun bakımdan gönderilen örneklerin pandemi öncesi dönemde %96.6 olan direnç oranının pandemi döneminde yine istatistiksel olarak anlamlı şekilde %86.4'e düştüğü ($p=0.025$) görülmüştür. Gentamisin direnç oranlarında, poliklinikten gönderilen örneklerin pandemi öncesi dönemde (%4.3) ve pandemi döneminde (%1.5) farklılık olmadığı ($p=0.177$); servisten gönderilen örneklerin pandemi öncesi dönemde %9.4 olan direnç oranının pandemi döneminde %3.8'e düştüğü ($p=0.074$) ve yine anlamlı fark olmadığı ($p=0.074$); yoğun bakımdan gönderilen örneklerin ise pandemi öncesi dönemde %10.4 olan direnç oranının pandemi döneminde istatistiksel olarak anlamlı şekilde %0'a düştüğü ($p=0.005$) görülmüştür.

TARTIŞMA

Birçok hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyona sebep olabilen *S. aureus* suşları günümüzde önemini korumaya devam etmektedir. MRSA'nın saptanması ise ekstra önlemlerin alınmasını gerektirmektedir. *S. aureus*'ta metisilin direnci, β -laktamlara azalmış afiniteye sahip edinilmiş bir penisilin bağlayıcı protein (PBP 2a) nedeniyle değiştirilmiş bir hedef bölgeyi içermektedir ve *mecA* geni tarafından bu protein kodlanmaktadır⁽³⁾. Bu genetik element sayesinde, mevcut birçok β -laktam grubu antibiyotiğe karşı bakteri direnç kazanmaktadır. MRSA, birden fazla antibiyotik sınıfına dirençli olduğundan, yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkili majör bir patojendir⁽⁴⁾.

COVID-19 pandemisi özellikle ilk ortaya çıktığı dönemde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmuştur. Bazı çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda ikincil bakteriyel enfeksiyonların

varlığı araştırılmıştır^(5,6). Lai ve ark.⁽⁷⁾ 2019 ve 2020 Ocak-Haziran dönemlerinde yaptıkları çalışmada *S. aureus* sıklığının değişmediğini göstermişler. *Bizim çalışmamızda* pandemi döneminde *S. aureus*'un kültürlerde üreyen etken bakteriler arasındaki sıklığında artış olduğu görülmüştür. Tabah ve Kaupland'ın⁽⁸⁾ yaptığı çalışma *S. aureus*'un COVID-19 hastalarında ko-enfeksiyonlara ve süperenfeksiyonlara neden olan en yaygın patojen olduğunu ve MRSA bakteriyemi oranlarının pandemi sırasında keskin bir şekilde arttığını gösterirken, Wee ve ark.'nın⁽⁹⁾ yaptığı çalışmada ise hastane ve merkezi hat ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında MRSA oranlarının, COVID-19'un sağlık hizmetleriyle ilişkili bulaşmasını önlemek için agresif enfeksiyon önleme kontrol önlemleri sayesinde önemli ölçüde azaldığını göstermişler. López-Jácome ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ yaptığı çalışmada ise 2019'un ikinci yarıyılı ile 2020'nin ikinci yarıyılı karşılaştırmasında, kan örneklerinde oksasilin direncinin %15.2'den %36.9'a çıktığını saptamışlar. Hirabayashi ve ark.⁽¹¹⁾ yaptıkları çalışmada *S. aureus* ve MRSA saptanan hasta sayısı ve izolasyon oranının pandemi döneminde azaldığını gözlemlemişlerdir. Tanrıverdi Çaycı ve ark.'nın⁽¹²⁾ COVID-19 tanısı alan hastalarda yaptığı çalışmada *S. aureus* izolatlarında metisilin direnci %57.1 olarak tespit edilmiştir. Aytaç ve ark.'nın⁽¹³⁾ yaptığı çalışmada, *S. aureus* suşlarındaki metisilin direnci oranı pandemi öncesi dönemde ve pandemi döneminde yoğun bakımlarda sırasıyla %50 ve %75 olarak belirlenmiştir. Yılmaz ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ yaptığı çalışmada *S. aureus* izolatlarının metisilin direncinin 2019-2020 arasında azalıp 2021'de tekrar arttığını ve pandemi öncesi dönemdeki orana döndüğünü görmüşlerdir.

Yine bir çalışmada, COVID-19 pandemisi sırasında yüksek konsantrasyonda ve sık dezenfeksiyon uygulanmasının psikiyatri hastanelerinde MRSA enfeksiyonlarını arttırdığı bildirilmiştir⁽¹⁵⁾.

Bizim çalışmamızda MRSA oranlarının pandemi öncesi dönem (%25.2) ve pandemi döneminde (%24.1) benzer olduğu görüldü. Merkezler arasındaki farklı MRSA oranlarının, pandemi döneminde hastanelerin yoğunluk açısından farklılığı, pandemi servisleri ve yoğun bakımlarının oluşturulması sırasındaki fiziksel değişiklikler, kullanılan antibiyotik

uygulamalarının farklılık göstermesi gibi nedenlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Metisilin dışındaki antibiyotiklerin direnç oranlarının dağılımında diğer ülkelerde ve ülkemizdeki farklı merkezlerde farklılıklar gözlenmektedir. Penisilin direnci pandemi döneminde Aytac ve ark.⁽¹³⁾ çalışmasında %100 olarak saptanmış olup pandemi öncesindeki penisilin direncinden (%86.4) yüksek oranda saptanmıştır. López-Jácome ve ark.⁽¹⁰⁾ pandemi öncesi %25.7 olan *S. aureus* suşlarındaki eritromisin direncinin, pandemi döneminde artarak %42.8 olduğunu bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ yaptığı çalışmada *S.aureus* izolatlarında siprofloksasin, levofloksasin ve gentamisine duyarlılık oranlarının pandemi döneminde arttığı görülmüştür. Çalışmamızda penisilin direncinin pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki oranlar karşılaştırıldığında %92.6'dan %82.9'a; yine gentamisin direncinin %7.9'dan %2.1'e düştüğü saptanmıştır. Eritromisin direncinde ise anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Ayrıca penisilin ve gentamisin direnç oranlarının pandemi öncesi dönem ve pandemi döneminde polikliniklerden gönderilen örneklerde farklı olmadığı, direnç oranlarındaki azalmanın özellikle yoğun bakımdan gönderilen örneklerde saptandığı görülmüştür.

Hastanemizde saptadığımız pandemi öncesi döneme göre, pandemi dönemindeki düşük antibiyotik direnci oranlarının antibiyotik kullanımında klinisyenlerin gösterdiği hassasiyet ve laboratuvarla sağlanan iş birliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Direnç oranlarının çalışmalar arasında farklılık göstermesi, kurumların antibiyotik kullanım politikasındaki farklılıklardan kaynaklanabilmektedir.

COVID-19 hastalarının ventilasyon ve olası antibiyotik uygulaması için yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilmesi gerekebilmektedir. Ek olarak, antibiyotikler viral enfeksiyonlarda bakteriyel solunum yolu hastalıklarını önlemek için profilaktik olarak kullanılabilir⁽¹⁶⁾. Benzer şekilde, antibiyotik profilaksisi COVID-19 yönetiminin bir parçası olarak görülmüştür⁽¹⁷⁾. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlardan muzdarip hastalardaki yüksek ölüm oranlarından esas

olarak sorumlu tutulduğundan, viral enfeksiyonlar sırasında hastaların yakından takip edilerek gerekli durumlarda antibiyotik kullanılması antibiyotik direncini önlemede önemli bir yaklaşımdır⁽¹⁸⁾. Ulusal Sağlık Enstitüleri COVID-19 Tedavi Kılavuzları Paneli, bakteriyel pnömoni veya sepsis şüphesi olan hastalarda orta şiddette hastalık için ampirik antibiyotik profilaksisi önermekte ve günlük izleme sırasında bakteriyel enfeksiyon kanıtı yoksa antibiyotikler azaltılmalı veya durdurulmalı demektedir⁽¹⁹⁾. Dünya sağlık örgütü ayrıca bakteriyel bir enfeksiyondan şüphelenilmedikçe orta dereceli COVID-19 hastalığı için antibiyotik profilaksisi önermemektedir^(20,21). Pandeminin neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonlar, antibiyotik profilaksisi ve kendi kendine ilaç kullanımındaki artış antibiyotik direncine katkı sağlanacağı konusunda endişe oluşturmaktadır.

Bu çalışmada hastaların COVID-19 geçirip geçirmediğinin bilinmemesi çalışmanın kısıtlılığı olarak düşünülmüştür.

Sonuç olarak *S. aureus* enfeksiyonu olan hastalarda uygun antibiyotik tedavisini sağlamak ve aşırı/uygunsuz antibiyotik kullanımından kaçınmak gerekmektedir.

Bu nedenle primer ya da COVID-19 gibi viral hastalıklara sekonder oluşabilecek bakteriyel enfeksiyon etkenlerini belirlemek ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarını doğru ve hızlı şekilde sonuçlandırmak önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma; Düzce Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından (02.05.2023 tarih ve 2023/76 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 Düzce University, Non-invasive Medical Research Ethics Committee (05.02.2023; 2023/76).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Taylor TA, Unakal CG. *Staphylococcus aureus* infection. 2023. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
2. Li Z, Chen Q, Feng L, et al. Active case finding with case management: the key to tackling the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;396(10243):63-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31278-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31278-2)
3. Rolo J, Worning P, Boye Nielsen J, et al. Evidence for the evolutionary steps leading to *mecA*-mediated β -lactam resistance in staphylococci. *PLoS Genet*. 2017;13(4):e1006674. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006674>
4. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):203-18. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>
5. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(10):1395-9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>
6. Fu Y, Yang Q, Xu M, et al. Secondary bacterial infections in critical ill patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(6):ofaa220. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa220>
7. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(4):106324. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106324>
8. Tabah A, Laupland KB. Update on *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28(5):495-504. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000974>
9. Wee LEI, Conceicao EP, Tan JY, et al. Unintended consequences of infection prevention and control measures during COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control*. 2020;49(4):469-77. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.10.019>
10. López-Jácome LE, Fernández-Rodríguez D, Franco-Cendejas R, et al. Increment antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic: Results from the Invifar Network. *Microb Drug Resist*. 2022;28(3):338-45. <https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0231>
11. Hirabayashi A, Kajihara T, Yahara K, Shibayama K, Sugai M. Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance of antimicrobial resistance. *J Hosp Infect*. 2021;117:147-56. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.09.011>
12. Tanrıverdi Çaycı Y, Seyfi Z, Gür Vural D, Bilgin K, Birinci A. COVID-19 tanısı alan hastaların bakteriyel kültür örneklerindeki üremelerin ve antibiyotik duyarlılıklarının incelenmesi. *Sağlık Bilimlerinde Değer*. 2022;12(2):199-202. <https://doi.org/10.33631/sabd.1108525>
13. Aytaç Ö, Şenol FF, Şenol A, Öner P, Toraman ZA. COVID-19 pandemisi öncesi ve sırasında yoğun bakım ünitesi hastalarından alınan kan kültürü izolatlarının tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profillerinin karşılaştırılması. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2022;52(1):39-47. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.42103>
14. Yılmaz N, Altınkanat Gelmez G, Söyletir G. Türkiye’de COVID-19 pandemi döneminde antimikrobiyal direnç değişimi. *Mikrobiyol Bul*. 2023;57(4):507-34. <https://doi.org/10.5578/mb.20239943>
15. Yang M, Feng Y, Yuan L, Zhao H, Gao S, Li Z. High concentration and frequent application of disinfection increase the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in psychiatric hospitals during the COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:722219. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.722219>
16. Liberati A, D’Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(4):CD000022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000022.pub3>
17. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-68. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
18. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Front Microbiol*. 2017;8:1041. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01041>

19. NIH. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection. COVID-19 treatment guidelines. [<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>] (Erişim: 10.Haziran.2023).
20. Subramanya SH, Czyż DM, Acharya KP, Humphreys H. The potential impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance and antibiotic stewardship. *Virusdisease*. 2021;32(2):330-7. <https://doi.org/10.1007/s13337-021-00695-2>
21. Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ*. 2020;98(7):442-A. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.268573>

Ev Sineklerinin *MdaE7* (*Musca domestica*- α -Esteraz-7) Geni İle Vektörlükleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi

Determination of The Relationship Between the *MdaE7* (*Musca domestica*- α -Esterase-7) Gene of House Flies and The Vector Ability

Fadime Eroğlu*^{ORCID}

* Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

Atf/Cite as: Eroğlu F. Ev sineklerinin *MdaE7* (*Musca domestica*- α -Esteraz-7) geni ile vektörlükleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(2):126-134.

Öz

Amaç: *Muscidae* familyasında yer alan, kozmopolit bir dağılım gösteren *Musca domestica*'ların insan ve hayvan patojenleri için önemli bir vektör olduğu bilinmektedir. Ancak, *M. domestica*'ların insektisitlere karşı önemli direnç rolü olan *MdaE7* (*Musca domestica*- α -esteraz-7) gen bölgesindeki aleller ile bu patojenlerin vektörlükleri arasındaki ilişki bilinmemektedir. Bu çalışmada, *M. domestica*'nın *MdaE7* gen bölgesindeki direnç alelleri ile vektörlükleri arasında ilişki olup olmadığını moleküler yöntemler ile belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: İç Anadolu Bölgesindeki Aksaray ilinde yaşayan insanların evlerinden 2023 yılının yaz ayları boyunca toplam 170 erişkin *M. domestica* toplanmıştır. Erişkin *M. domestica*'ların DNA'ları E.Z.N.A® Insect DNA isolation Kiti (Omega Bio-Tek, Georgia, ABD) ile izole edilmiş, *MdaE7* gen bölgesi hedef alınmış, *MdaE49* ve *MdaE50* primerleri kullanılmış, PCR ve DNA dizi analizi yapılmıştır. *M. domestica*'ların vektörlüklerini belirlemek için, DNA izolatlarında bakteri ve parazit türlerine özgü primerler kullanılarak real-time PCR analizi yapılmıştır.

Bulgular: DNA dizi analizi sonuçlarına göre; toplam 170 DNA örneğinin %41.2 (70/170)'sinde iki farklı alel (*Gly137*→*Asp*, *Trp137*→*Ser251*) tespit edilirken, diğer örneklerde (%58,8; 100/170) alel tespit edilmemiştir. *M. domestica*'ların %35.3 (60/170)'ünde *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* saptanmışken, %64.7 (110/170)'inde bu bakteri türleri bulunmamıştır. *M. domestica*'ların %23.5 (40/170)'inde *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia duodenalis*, *Strongyloides stercoralis* parazit türleri tespit edilirken, %76.5 (130/170)'inde bu parazit türleri tespit edilmemiştir. *M. domestica*'larda tespit edilen aleller ile bakteri ve parazit vektörlükleri karşılaştırılmıştır. Alel tespit edilen *M. domestica*'ların %23.5 (40/170)'ünde parazit tespit edilirken, bu alelleri taşıyan *M. domestica*'larda bakteriyel patojenler saptanmamıştır.

Sonuç: Evlerimizde sağlık tehlikesi oluşturan özellikle tarım ve hayvancılığın yaygın olduğu bölgelerde sık görülen *M. domestica*'ların vektörlüklerinden korunmak ve bu sinekler ile mücadele etmek için insektisitler uygun dozlarda kullanılmalıdır. Mücadele sırasında *M. domestica*'ların direnç mekanizmaları ve vektörlükleri arasındaki ilişkinin bilinmesi doğru mücadele uygulaması yapımında önemlidir.

Anahtar kelimeler: *Musca domestica*, *Mda*, *E7* gen alelleri, bakteri, parazit

ABSTRACT

Objective: It is known that *Musca domestica*, which has a cosmopolitan distribution and belongs to *Muscidae* family, is an important vector of pathogens for humans and animals. However, the relationship between the alleles in the *MdaE7* (*Musca domestica*- α -esterase-7) gene region, which plays an important role in insecticide resistance in *M. domestica*, and the vectors of these pathogens is unknown. In this study, it was aimed to determine with molecular methods whether there was a relationship between the resistance alleles in the *MdaE7* gene region of *M. domestica* and their vectors.

Methods: A total of 170 adult *M. domestica* were collected from the houses of residents of Aksaray province in the Central Anatolia Region during the summer months of 2023. DNAs of adult *M. domestica* were isolated using the E.Z.N.A® Insect DNA Isolation Kit (Omega Bio-Tek, Georgia, USA), *MdaE7* gene region was targeted, *MdaE49* and *MdaE50* primers were used, PCR and DNA sequence analysis were performed. To determine the vectors of *M. domestica*, real-time PCR analysis of DNA isolates was performed using primers specific for bacterial and parasitic species.

Results: According to the results of the DNA sequence analysis; while two different alleles (*Gly137*→*Asp*, *Trp137*→*Ser251*) were detected in 41.2% (70/170) of a total of 170 DNA samples, no alleles were detected in the other samples (58.8%, 100/170). While *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pyogenes* were detected in 35.3% (60/170) of *M. domestica*, these bacterial species were not found in 64.7% (110/170). *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia duodenalis* and *Strongyloides stercoralis* were detected in 23.5% (40/170) of *M. domestica*, while these parasite species were absent in 76.5% (130/170). The alleles detected in *M. domestica* were compared with their bacterial and

Alındığı tarih / Received:
10.08.2023 / 10.August.2023

Kabul tarihi / Accepted:
20.02.2024 / 20.February.2024

Yayın tarihi / Publication date:
14.06.2024 / 14.June.2024

ORCID Kayıtları

F. Eroğlu 0000-0003-2179-1326

✉ eroglufadime@hotmail.com

parasitic vectors. While parasites were detected in 23.% (40/170) of *M. domestica* alleles, bacterial pathogens were not detected in *M. domestica* carrying these alleles.

Conclusion: Insecticides should be used in appropriate doses to combat these flies and protect against vectors of *M. domestica*, which poses a health hazard in our homes, and is especially common in regions where agriculture and animal husbandry are common.

Keywords: *Musca domestica*, *Mda*, *E7* gene allele, bacteria, parasite

GİRİŞ

Halk arasında karasinek olarak bilinen *M. domestica*, iki kanatlılar takımının Muscidae familyasından bir böcek türüdür⁽¹⁾. *M. domestica*'lar beslenmek ve üremek için özellikle organik atıklara ihtiyaç duydukları için çöplük, hayvan barınakları, çiftlikler, gıda artıklarının olduğu ortamlarda kozmopolit olarak bulunurlar ve insanların yaşam alanlarına ortak olurlar⁽²⁾.

Musca domestica'lar organik atıklardan patojen olan bakterileri, mantarları, parazitleri ve virüsleri ağız yoluyla alıp vakum etkisiyle bu mikroorganizmaları kursaklarına çekerler. *M. domestica*'lar tükürük salgısını beslediği yüzeylere bırakarak sindirim sistemlerinde bulunan patojen mikroorganizmaları insanlara ve hayvanlara bulaştırarak, enfeksiyon hastalıklarına vektörlük yaparlar⁽³⁾. *M. domestica*'ların vektörlüğü ile ilgili çalışmalarda, *Bacillus spp.*, *Coccobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.* bakteri türleri izole edilmiştir⁽⁴⁾. Bununla birlikte, bazı kaynaklarda *M. domestica*'nın dış yüzeylerinde, kusmuk ve dışıklarında *Ascaris lumbricoides*, *Cryptosporidium spp.*, *Enterobius vermicularis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia duodenalis*, *Taenia spp.*, *Trichuris trichiura* ve *Strongyloides stercoralis* gibi parazitleri taşıdıkları bildirilmiştir^(5,6). Birçok patojen mikroorganizmaya vektörlük yapmaları ve insanların yaşam alanlarına ortak olmaları nedeniyle *M. domestica*'lar her zaman büyük bir halk sağlığı sorunu olmuştur⁽⁷⁾.

Yüzyıllarca, *M. domestica*'lar ile çeşitli kimyasallar kullanılarak mücadele edilmiştir. Ancak, *M. domestica*'lar mücadelede kullanılan insektisitlere karşı davranışsal veya metabolik direnç gösterebilmektedir⁽⁸⁾. *M. domestica*'lardaki glutathion-S-transferaz, asetilkolinesteraz ve monooksijenaz enzimleri insektisitlere karşı

metabolik dirençte önemli rol oynamaktadır⁽⁸⁾. Son yıllarda moleküler yöntemlerin gelişmesiyle *M. domestica*'ların *MdaE7* gen bölgesi hedef alınmış ve bu gen bölgesindeki alellerin insektisitlere karşı direnç ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^(8,9).

Insektisit kullanım stratejilerinin doğru belirlenebilmesi için *M. domestica*'nın farklı gen bölgeleri hedef alınmış, DNA dizi analizi yapılmış ve farklı alellere direnç gösterip göstermediği tespit edilmiştir^(4,10). Ancak insektisitlere karşı direnç gösteren bu aleller ile vektörlük arasında ilişki olup olmadığı araştırılmamıştır. Bu çalışmada, iklimi ve coğrafik özellikleri ile çok sayıda zararlı türe gelişim olanağı sağlayan ve hayvancılığın özellikle büyük baş hayvancılığın yaygın olduğu Aksaray ilindeki *M. domestica*'nın *MdaE7* gen bölgesindeki direnç alelleri ile vektörlükleri arasında, ilişki olup olmadığını moleküler yöntemler ile belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma; Aksaray Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından (16.02.2023 tarih ve karar no 10) onaylanmıştır.

Örneklerin Toplanması, DNA İzolasyonu ve PCR Analizi: Çalışmadaki erişkin *M. domestica*'lar, kuzey yarımkürede 38-39 kuzey paralelleri ile 33-35 doğu meridyenleri arasında yer alan Aksaray iline bağlı Gülağaç ilçesinden toplanmıştır. Gülağaç ilçesi "38.394337 enlem, "34.346133" boylam coğrafi koordinatları arasında yer almaktadır⁽¹¹⁾. Örnekler *M. domestica*'ların vektörlüklerinin kökenlenebileceği, büyükbaş hayvan yetiştiriciliği yapılan ahırlara yakın, etrafında hayvan gübresi olan ancak yakınlarında çöplüklerin ve açık tuvaletlerin olmadığı kırsal bölgelerdeki insanların yaşadıkları evlerin içinden toplanmıştır. Örneklerin tür teşhisi Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji Laboratuvarında Prof. Dr. Fadime Eroğlu tarafından

yapılmıştır. Uzunluğu 5-8 mm arasında olan, yalayıcı-emici ağız organellerine sahip, gri thoraksın dorsalinde dört adet siyah renkli uzunlamasına bantları olan, gri ve siyah renkli sinekler erişkin *M. domestica* olarak tanımlanmış ve çalışmaya dahil edilmiştir. *M. domestica*'lar taksonomik olarak etiketlenmemiş ve herhangi bir yerde saklanmamıştır. Çalışmada, tül atrap kullanılarak 2023 yılının yaz aylarında (Haziran-Temmuz-Ağustos) sıcaklığın 28-32°C'de olduğu günlerde, toplam 170 adet erişkin *M. domestica* toplanmış ve laboratuvara taşınmıştır. Çalışmada *M. domestica*'ların vektörlükleri sadece erişkin sineklerde araştırılmış olup, *M. domestica*'ların vektörlük yapabilecekleri bakteri ve parazit türleri lokasyon bazlı çevresel örneklerde araştırılmamıştır.

Erişkin *M. domestica*'ların DNA'ları E.Z.N.A[®]Insect DNA izolasyon kitinin (Omega Bio-Tek, Georgia, ABD) kullanım talimatlarına uygun olarak izole edilmiştir. *M. domestica*'ların PCR analizi için *MdaE7* gen bölgesi hedef alınmış ve;

Forward: MdaE49

(5'-GGGATTGGCTTTCATTAGGAATTCC-3')

Reverse: MdaE50

(5'-CGGAGGATTGTCTATACCTGAATG-3')

primerleri kullanılmıştır⁽³⁾. PCR işlemi için 10x PCR tamponu (Qiagen, Hilden, Almanya), 10 mM dNTP mix, 1 unit Taq polimeraz, 1.5 mM MgCl₂, 50 pmol forward primer, 50 pmol reverse primer, 5.5 µL steril su ve 5 µL DNA, eklenerek son hacim 25 µL olan reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. PCR reaksiyonu 95°C'de 5 dk, 95°C'de 1 dk, 54°C'de 30 sn, 72°C'de 1 dk olan thermal-cycler programı ile amplifiye edilmiştir. PCR ürünleri %1.5'lik agaroz jelde yürütülüp görüntülenmiştir.

DNA Dizi Analizi ve Filogenetik Analiz: Agaroz jelde yürütülerek görüntülenen PCR ürünleri QIAquick PCR purifikasyon kitinin (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanma talimatlarına göre saflaştırılmıştır. Saflaştırılmış PCR ürünleri ABI Prism BigDye Terminator V3.1 Cycle sequencing kiti (ThermoFisher Scientific, Litvanya) kullanılarak DNA dizisinin belirlenmesi için hazırlanmıştır. Amplifikasyon ürünleri %70'lik etil alkol ile yıkanmış ve cihazda okuma öncesi kuyucuklara 20 µL yükleme çözeltisi eklenmiştir. İşlem sonrası örneklerdeki nükleotit

dizileri ABI 3100 (Applied Biosystems, ABD) dizi analizi cihazı ile değerlendirilmiştir.

DNA dizi analizi sonucunda elde edilen nükleotit dizileri BioEdit 7.0.9.0 bilgisayar programı kullanılarak (<http://www.mbio.ncsu.edu/BioEdit/bioedit.html>) her bir örnek için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. DNA dizilerinden elde edilen sonuçlar FASTA formatında bilgisayara kaydedilmiş ve sonuçlar GenBank'ta bulunan diziler ile karşılaştırılmıştır. Nükleotit dizileri ClustalW çoklu eşleme programı, Multiple Sequence Comparison by Log-Expectation (MUSCLE) ve Multiple Alignment with Fast Fourier Transform (MAFFT) programları ile analiz edilmiş ve nükleotitlerin benzerlik oranları belirlenmiştir. Filogenetik analiz için Molecular Evolutionary Genetics Analysis Ver 7.0 (MEGA7, <https://www.megasoftware.net>) programı kullanılmıştır. MEGA7 programında Neighbor joining method ile 30 nükleotit dizisi, taksonlar ve evrimsel mesafeler maximum composite likelihood yöntemi ile bootstrap değeri 1000 alınarak hesaplanmıştır. Analizlerden sonra nükleotit dizi sonuçları, FigTree v1.3.1 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>) ve TreeView (<https://treeview.co.uk/>) programları ile Filogenetik ağaç görselleştirilmiştir.

Real-Time PCR Analizi ve Vektörlüklerin Belirlenmesi: Çalışmada *M. domestica*'ların bakteri ve parazit vektörlüğünü araştırmak için bakteri ve parazitlere özgü primer-problar kullanılarak real-time PCR analizi yapılmıştır. Her bir mikroorganizma için ayrı ayrı reaksiyonlar hazırlanmış ve referans alınan çalışmalara göre real-time PCR analizi yapılmıştır. DNA izolatlarında *Bacillus cereus* vektörlüğünü araştırmak için, toplam 20 µL olan 2 X real-time PCR tamponu (Invitrogen, Viyana, Avusturya), 800 nM forward primer, 800 nM reverse primer, 400 nM prob, 5 µL DNA ve 3,5 µL steril saf su içeren real-time PCR reaksiyonu hazırlanmıştır. DNA izolatları real-time PCR reaksiyonu yaklaşık 2.5 saat süreli thermal-cycler programı (Tablo 1) ile amplifiye edilmiştir⁽¹²⁾. DNA izolatlarında *Pseudomonas aeruginosa* tespit etmek için 30 µM forward primer, 30 µM reverse primer, 15 µM prob, 5 µL DNA, 4.5 µL steril su ve 2X real-time PCR tamponundan (Quantitect, Qiagen, Almanya) oluşan real-time PCR reaksiyonu kullanılmıştır⁽¹³⁾. *Staphylococcus aureus* bakterini saptamak için DNA izolatları, toplam 25 µL olan real-

Tablo 1. *Musca domestica*'lardan izole edilen DNA izolatlarında bakteri vektörlüğünü tespit etmek için kullanılan primer-prob nükleotit dizileri ve thermal-cycler programı

Bakteri	Gen bölgesi	Primer-Prob Nükleotit Dizilimi	Thermal-Cycler Programı
<i>Bacillus cereus</i>	<i>gyrB</i>	F: GCCCTGGTATGTATATTGGATCTAC R: GGYCATAAATACTTCTACAGCAGGA P: CCATTTTTCTTGATACCAA- FAM	95°C 5 dk, 40 döngü (94°C 15 s, 60°C 30 s, 72°C 15 s) 72°C 5 dk
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>regA</i>	F: TGCTGGTGCCACAGGACAT R: TTGTGCAGCGTTTGTTCATTG P: CAGATGCTTGCCCTCAA- TAMRA	95°C 5 dk, 35 döngü (95°C 30 s, 61°C 60 s, 72°C 30 s) 72°C 5 dk
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>pvl</i>	F: AAATGCTGGACAAAACCTCTTGG R: TTTGCAGCGTTTTGTTTCG P: AAATGCCAGTGTTATCC- HEX	95°C 10 dk, 35 döngü (95°C 15 s, 60°C 45 s, 72°C 15 s) 72°C 10 dk
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>spy</i>	F: GCACTCGCTACTATTCTTACCTCAA R: TCGTGCCTTTAATTCCAGCT P: AACGCTTGATACAGGGAG-	95°C 5 dk, 40 döngü, (95°C 15 s, 60°C 30 s, 72°C 15 s) 72°C 5 dk

F: Forward; R: Reverse; P: gen probu

time PCR reaksiyonu (500 nM forward primer, 500 nM reverse primer, 250 nM prob, 5 µL DNA, 5 µL steril su ve 2X real-time PCR tamponu (Invitrogen, Viyena, Avusturya) thermal-cycler programı (Tablo 1) ile amplifiye edilmiştir⁽¹⁴⁾. *Streptococcus pyogenes* bakterilerini tespit etmek için ise, 600 nM forward primer, 600 nM reverse primer, 300 nM prob, 5 µL DNA, 3.5 µL steril su ve 2 X real-time PCR tamponu (Quantitect, Qiagen, Almanya) içeren 25 µL real-time PCR reaksiyonu hazırlanmıştır⁽¹⁵⁾. *M. domestica*'ların bakteri vektörlüğünü saptamak için kullanılan primer-prob nükleotit dizileri ve thermal-cycler programı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Musca domestica'dan izole edilen DNA'larda *Cryptosporidium parvum*'u tespit etmek için, 2X real-time PCR tamponu (Quantitect, Qiagen, Almanya), 20 µM forward primer, 20 µM reverse primer, 10 µM prob, 2 µL steril saf su, 5 µL DNA içeren toplam 20 µL olan real-time PCR reaksiyonu kullanılarak, yaklaşık 3 saat süren thermal-cycler programı ile DNA'lar amplifiye edilmiştir⁽¹⁶⁾. DNA izolatlarında *Entamoeba histolytica* olup olmadığını tespit için 20 pmol forward primer, 20 pmol reverse primer, 10 pmol prob, 5 µL DNA, 4 µL steril su ve 2X real-time PCR tamponu (Bio-Rad, Dubai) içeren toplam 25 µL'den oluşan real-time PCR reaksiyonu kullanılmıştır⁽¹⁷⁾. *Gierdia duodenalis* parazitlerini tespit etmek için 15 pmol forward primer, 15 pmol reverse primer, 7.5 pmol prob, 2X real-time PCR tamponu (Quantitect, Qiagen, Almanya), 5 µL DNA ve 3.5 µL steril sudan oluşan real-time PCR reaksiyonu hazırlanmıştır⁽¹⁸⁾.

Toplam 25 µL olan real-time PCR reaksiyonu (300 nM forward primer, 300 nM reverse primer, 150 nM prob, 5 µL DNA, 4.5 µL steril su, 2X real-time PCR tamponu (Invitrogen, Viyena, Avusturya) kullanılarak 60°C'de primerlerin amplifiye olduğu thermal-cycler programı ile DNA izolatlarında *S. stercoralis* olup olmadığı araştırılmıştır⁽¹⁹⁾. Çalışmada parazit vektörlüğünü belirlemek için kullanılan primer-problar ve thermal-cycler programları Tablo 2'de gösterilmiştir.

BULGULAR

MdαE49 ve MdαE50 primerleri kullanılarak *M. domestica*'nın MdαE7 gen bölgesi PCR yöntemi ile çoğaltılmış, yaklaşık 700 bç bantlar elde edilmiştir. PCR ürünleri saflaştırıldıktan sonra DNA dizi analizi yapılmıştır. Çalışmadaki bütün DNA örneklerinin dizi analizinde MdαE7 gen bölgesinde intron 1 bölgesinde yaklaşık 7 kb, intron 2-5 bölgeleri arasında 61-64 bç dizilimlerinde olan iki intron saptanmıştır. İntronlar GT-AG kuralını takip etmekte olup, intronlar çıkarıldıktan sonra %95-99 oranında daha önce yayınlanmış Scott ve Zhang'ın⁽¹³⁾ yaptığı GenBank'a kayıtlı (AY244354.1-AY2443556.1) DNA dizi analizi ile benzerlik göstermektedir. Toplam 170 DNA örneğinin %17.6 (30/170)'sinde ülkemizde ve dünya genelinde yaygın olan iki farklı allel (Gly¹³⁷→Asp, Trp¹³⁷→Ser²⁵¹) tespit edilirken, diğer örneklerde (%82.4; 140/170) allel tespit edilmemiştir. Bu allellerin %63.4 (19/30)'ünün Gly¹³⁷→Asp olduğu,

Tablo 2. *Musca domestica*'lardan izole edilen DNA izolatlarında parazit vektörlüğü tespit etmek için kullanılan primer-prob nükleotit dizileri ve thermal-cycler programı

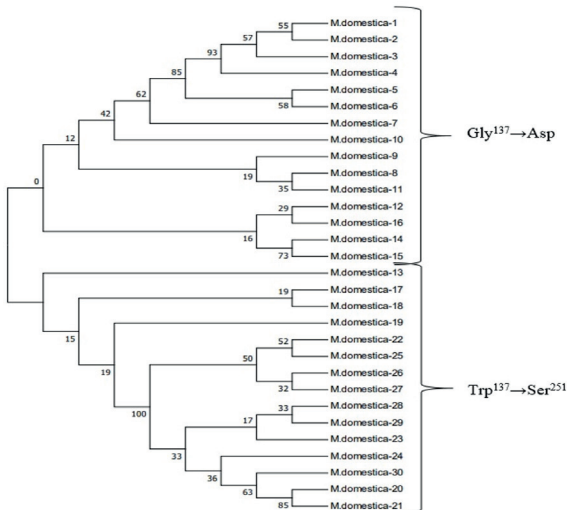
Parazit	Gen Bölgesi	Primer-Prob Nükleotit Dizilimi	Thermal-Cyler Programı
<i>Cryptosporidium parvum</i>	<i>hsp70</i>	F: AACTTTAGCTCCAGTTGAGAAAGTACTC R: CATGGCTCTTACCCTTAAAGAATTCC P: AATACGTGTAGAACCACCAACCAATACAACATC- FAM	95°C 10 dk, 35 döngü, (95°C 15 s, 64°C 30 s, 72°C 15 s) 72°C 10 dk
<i>Entamoeba histolytica</i>	18S rRNA	F: AACAGTAATAGTTTCTTTCTTTGGTTAGTAAAA R: CTTAGAATGTCAATTCTCAATTCAT P: ATTAGTACAAAATGGCCAATTCATTCA- FAM	95°C 10 dk, 40 döngü, (95°C 15 s, 55°C 30 s, 72°C 15 s) 72°C 10 dk
<i>Gierdia duodenalis</i>	18S rRNA	F: GACGGCTCAGGACAACGGT R: TTGCCAGCGGTGGTCCG P: CCCGCGCGGTCCCTGCTAG- TAMRA	95°C 10 dk, 35 döngü, (95°C 15 s, 64°C 30 s, 72°C 15 s) 72°C 10 dk
<i>Strongyloides stercoralis</i>	18S rRNA	F: GAATCCAAGTAAACGTAAGTCATTAGC R: TGCCTCTGGATATTGCTCAGTTC P: ACACACCGCCGCTCGCTGC- TAMRA	95°C 10 dk, 40 döngü, (95°C 15 s, 58°C 30 s, 72°C 15 s) 72°C 10 dk

F: Forward; R: Reverse; P: gen probu

%36,6 (11/30)'ünün ise Trp¹³⁷→Ser²⁵¹ olduğu saptanmıştır. Filogenetik analizde Gly¹³⁷→Asp aleline sahip *M. domestica*'lar bir grupta, Trp¹³⁷→Ser²⁵¹ aleline sahip *M. domestica*'lar ayrı bir grupta toplanmıştır (Şekil 1).

Bakteri ve parazit vektörlüğünü araştırmak için *M. domestica*'ların DNA'larında bakteri ve parazit türlerine özgü primerler kullanılarak real-time PCR çalışılmıştır. Real-time PCR yönteminin sonucuna göre; *M. domestica*'ların %35.2 (60/170)'ünde *B. cereus*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pyogenes* saptanmışken, %64.8 (110/170)'inde bu bakteri türleri bulunmamıştır. *M. domestica*'ların %10.5

(18/170)'inde *B. cereus*, %8.2 (14/170)'inde *P. aeruginosa*, %7.1 (12/170)'inde *S. aureus*, %9.4 (16/170)'ünde *S. pyogenes* bakteri türleri tespit edilmiştir. *M. domestica*'ların %23.5 (40/170)'sinde *C. parvum*, *E. histolytica*, *G. duodenalis*, *S. stercoralis* parazit türleri tespit edilirken, %76.5 (130/170)'inde ise bu parazit türleri tespit edilmemiştir. Parazitlerin dağılımları araştırıldığında, *M. domestica*'ların %5.8 (10/170)'inde *C. parvum*, %7.1 (12/170)'inde *E. histolytica*, %8.2 (14/170)'inde *G. duodenalis*, %2.4 (4/170)'ünde *S. stercoralis* bulunmuştur. *M. domestica*'larda tespit edilen bakteri ve parazit türleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Alel tespit edilen *M. domestica*'ların %23.5 (40/170)'inde parazit tespit edilirken, bu alelleri taşıyan sineklerde bakteriyel

**Şekil 1. Filogenetik analiz sonucunda *Musca domestica*'larda tespit edilen alellerin gruplandırılması****Tablo 3. Çalışmadaki (N=170) *Musca domestica* DNA izolatlarında tespit edilen bakteri ve parazit türleri**

Tür	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
Bakteri		
<i>Bacillus cereus</i>	18 (10.5)	152 (89.5)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	16 (9.4)	154 (90.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (8.2)	156 (91.8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (7.1)	158 (92.9)
Parazit		
<i>Gierdia duodenalis</i>	14 (8.2)	156 (91.8)
<i>Entamoeba histolytica</i>	12 (7.1)	158 (92.9)
<i>Cryptosporidium parvum</i>	10 (5.8)	160 (94.2)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	4 (2.4)	166 (97.6)

patojenlere rastlanmamıştır. Çalışmada tespit edilen bakteri ve parazitler çevresel atıklar üzerinde de görülebilen mikroorganizmalardır. Çalışmaya dâhil edilen erişkin *M. domestica*'ların vücutları alkol ile temizlendikten sonra DNA izole edilmiştir. Ancak bu mikroorganizmaların sineklerin tükrük bezlerinden mi yoksa dış vücutlarından mı izole edildikleri bilinmemektedir.

TARTIŞMA

Yüzlerce sinek türünden sadece birkaçı, insanların evlerinde, çiftliklerinde ve çevrelerinde yaygın olarak görülen zararlılardır. Bu sineklerden *M. domestica*'lar hızlı çoğalmaları, insanların yaşam alanları içerisinde yaşamaları ve mikroorganizmaların bulaşmalarında önemli etkileri olduğu için dünya çapında kontrol altına alınmaya çalışılan böcekler arasında ilk sırayı almaktadır. *M. domestica*'lar ile mücadelede uygulaması kolay, hızlı etkili olması ve maliyetinin düşük olması nedeniyle dünya genelinde en çok insektisitler kullanılmaktadır. İnsektisit kullanımı özellikle tarım ve hayvancılık nedeniyle *M. domestica*'ların yoğun olduğu bölgelerde her geçen yıl artmaktadır. Ancak insektisitlerin bilinçsiz kullanımından kaynaklı olarak teknik hatalar ortaya çıkmakta ve *M. domestica*'lar bu insektisitlere karşı fizyolojik ve biyokimyasal direnç göstermektedir. Bu direnç mekanizmaları sonunda çevremizdeki patojen *M. domestica*'ların sayısı ve tehlikesi artmaktadır^(20,21).

DNA dizi analizi yöntemi ile *M. domestica*'nın *MdaE7* gen bölgesi hedef alınmış Gly¹³⁷→Asp aleline sahip olan *M. domestica*'ların diyazinona ve Trp¹³⁷→Ser²⁵¹ aleline sahip *M. domestica*'ların ise malatyona direnç gösterdiği bildirilmiştir⁽³⁾. Bu gen bölgesinde görülen aleller nedeniyle karboksilesteraz enzimin aktivitesi azalır, organofosfat hidrolaz ve malatyon karboksilesteraz aktivite kazanır, *M. domestica*'lar böylelikle stres faktörünü bulunduğu ortamda hayatta kalır⁽³⁾. Taşkın ve ark.'ları⁽²²⁾ yapmış oldukları çalışmada, diyazinona karşı direnç gösteren Gly¹³⁷→Asp alellerinin, malatyona direnç gösteren Trp¹³⁷→Ser²⁵¹ alelleri göre daha yaygın görüldüğünü rapor etmişlerdir⁽²²⁾. Ülkemizin Akdeniz ve Ege bölgelerinde yer alan 16 farklı ilde yapılan çalışmada ise her ildeki *M. domestica*'larda Gly¹³⁷→Asp ve

Trp¹³⁷→Ser²⁵¹ alellerinin görüldüğü ve bu alellerin görülme sıklığı ile ilgili iller arasında anlamlı bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir⁽³⁾. Bu çalışmada *M. domestica*'larda önceki çalışmalara benzer oranlarda Gly¹³⁷→Asp ve Trp¹³⁷→Ser²⁵¹ alelleri tespit edilmiştir ve çalışma sonuçlarımız önceki çalışmaları desteklemektedir.

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), *M. domestica*'ları pisliğe katkı yapanlar olarak sınıflandırmışlar, mikroorganizmaların mekanik vektörü olduklarını, kolera, şigeloz ve salmonelloz gibi gıda kaynaklı hastalıkların yayılmasında önemli rol oynadıklarını bildirmişlerdir⁽²³⁾. Olsen ve ark.'nın⁽²⁴⁾ çalışmalarında *M. domestica*'larda *Salmonella* türü bakterileri izole etmişler ve bu sineklerin gıda kaynaklı enfeksiyonları yayabileceklerini rapor etmişlerdir⁽²⁴⁾. Hindistan'da yapılan bir çalışmada *M. domestica*'lardan fekal-oral yol ile bulaştığı bilinen ishal etkeni olan *Vibrio cholerae* izole edilmiştir⁽²⁵⁾. Banjo ve ark.⁽²⁶⁾ *M. domestica*'larının canlılığını kültür ortamlarında devam ettirmişler ve bu sineklerden, *B. cereus*, *P. aerruginosa*, *S. aureus* bakterileri tespit etmişlerdir⁽²⁶⁾. Nazni ve ark.⁽⁷⁾ ise *M. domestica*'ların kusmuklarında, dışkılarında, vücut yüzeylerinde *Bacillus spp.*, *Coccobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, bakteri türlerini izole etmişlerdir⁽⁷⁾. Bu çalışmada, diğer çalışmalara benzer şekilde *M. domestica*'lardan *B. cereus*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pyogenes* bakteri türleri saptanmıştır. Çalışma sonucumuz, hayvancılık ve tarımın yaygın olduğu bölgelerde yaşayan insanların *M. domestica*'ların yaygın olması ve bakteri vektörlüklerinden dolayı enfeksiyon hastalıkları riski ile karşı karşıya kaldığını göstermektedir.

Musca domestica'lar sadece hayvancılık ve tarımın yaygın olduğu bölgelerde yaşamayıp, restoranlar, hastaneler, gıda merkezleri ve mezbahaneler gibi insan faaliyetlerinin olduğu alanlarda da yaşarlar. Bu sinek türleri sadece bakterilere değil aynı zamanda *E. histolytica*, *E. vermicularis*, *G. duodenalis*, *T. trichiura* ve *S. stercoralis* gibi parazitlere de mekanik vektörlük yapabilmektedirler⁽²⁷⁾. Almanya'da Förster ve ark.'nın⁽²⁸⁾ yaptıkları çalışmada, *M. domestica*'lardan *Ascaris suum*, *Strongyloides ransomi*, *Metastrongylus*

spp., *Haematopinus suis* parazit türleri izole edilmiş ve *M. domestica*'ların insan sağlığını tehdit eden parazit türlerine vektörlük yaptığı belirlenmiştir⁽²⁸⁾. Bu çalışmada, İç Anadolu Bölgesindeki Aksaray ilinde *M. domestica*'larda *C. parvum*, *E. histolytica*, *G. duodenalis* ve *S. stercoralis* parazit türlerinin tespit edilmesi, daha önceki çalışmalarda olduğu gibi *M. domestica*'nın parazitlere de vektörlük yapabileceklerini desteklemektedir.

Dünyada ve ülkemizde *M. domestica*'ların vektörlükleri ve insektisitlere karşı direnci ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yamanel ve ark.'ları⁽¹⁰⁾ Türkiye'nin 11 farklı yerleşim yerinden topladıkları *M. domestica*'ların metil paration ve diazinona gibi insektisitlere direnç gösterdiklerini rapor etmişlerdir⁽¹⁰⁾. Moleküler yöntemler ile *M. domestica*'ların insektisitlere karşı dirençleri araştırıldığında ise monooksijenazlar sınıfında yer alan sitokrom P450 monooksijenazlarını kodlayan genlerin *M. domestica*'da birden fazla sayıda kopyalanmasından dolayı çok geniş bir substrat grubuna etkili olduğu bildirilmiştir. İnsektisit direnç vakalarında, piretroidler gibi bileşiklerin detoksifikasyonunda yer alan bir P450'nin aşırı ekspresyonuna bağlı olabileceği rapor edilmiştir⁽⁴⁾.

Musca domestica'ların insektisitlere karşı direnci ile ilgili çalışmalar, sineğin direnç mekanizmasında etkili olan *MdaE7* geni aleleri ve vektörlükleri arasındaki ilişkiyi içermemektedir. *M. domestica*'lardaki *MdaE7* geni zengin bir alel havuzuna sahiptir ve bu çalışmada Gly¹³⁷→Asp ve Trp¹³⁷→Ser²⁵¹ alellerinin tespit edildiği *M. domestica*'larda *C. parvum*, *E. histolytica*, *G. duodenalis*, *S. stercoralis* tespit edilmesi bu alelerin parazit vektörlüğü ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Çalışmada tespit edilen aleler *M. domestica*'larda organofosfat insektisit direnç mekanizmalarına bakteri türleri duyarlıyken parazit türlerine direnç gösterebileceğini düşündürmektedir. Ancak, daha fazla örnek içeren gelecek zamanda yapılacak vektör ile ilişkili çalışmaların sayısının artırılması çalışmanın doğrulanmasında önemlidir.

İnsanlar yüzyıllarca birçok sinek türü ile birlikte yaşamışlar ve bu sineklerin zararları ile mücadele etmişlerdir. Son yıllarda sinekler ile mücadele kullanılan kimyasallara karşı insektisit direncinin

geliştiği ve bu durum insan sağlığını korumaktan ziyade tehlikeye atmaktadır. Mücadele edilecek sineklerin genlerinin, yaşam döngülerinin, üreme zamanlarının ve vektörlüklerinin bilinmesi doğru uygulamayı yapmada önemlidir. Vektör kontrolünde de kalıcı insektisitler kullanılmakta ve bu durum vektörlerde direnç oluşturmaktadır. *M. domestica*'ların neden olduğu vektörlüklerin mücadelesinde bölgede bulunan hayvanların ve insanların tedavi edilmesi mücadelede önemli etki yaratmaktadır. Ancak tarım ve hayvancılık yapılan bölgelerde hayvanların tedavi süreçleri uzun ve zor olduğu için *M. domestica*'lar ile bulaşan bakteri ve parazit enfeksiyonlarının sürekli tekrar etme durumları söz konusudur. Bu nedenle belirli dönemlerde *M. domestica* ile risk altındaki bölgelerde *M. domestica*'lara karşı mücadele çalışmalarının yapılmasında fayda vardır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma; Aksaray Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu tarafından (16.02.2023 tarih ve karar no 10) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Bu çalışma Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından ASUBAP.2020.035 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Aksaray University, Experimental Animal Ethics Committee (02.16.2023; 10).

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

Funding: This study was supported by the Aksaray University Scientific Research Office under the Project number ASUBAP.2020.035.

KAYNAKLAR

1. Çakır D. Antalya ilinde ev sineği (*Musca domestica* L.) popülasyonlarının thameboxam'a karşı direnç durumunun belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Antalya: Akdeniz Üniversitesi, 2018.
2. Gołębowski M, Dawgul M, Kamysz W, et al. Antimicrobial activity of alcohols from *Musca domestica*. J Exp Biol. 2012;215(Pt 19):3419-28. <https://doi.org/10.1242/jeb.073155>

3. Gaar F. Ege ve Akdeniz Bölgelerinden toplanan karasinek (*Musca domestica* L) populasyonlarında *MdaE7* geninin kısmi baz dizi analizinin yapılması ve örneklerde karboksilesteraz enzim aktivitesinin belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Muğla: Muğla Üniversitesi, 2008.
4. Scott JG, Zhang L. The house fly aliesterase gene (*MdalphaE7*) is not associated with insecticide resistance or P450 expression in three strains of house fly. *Insect Biochem Mol Bio*. 2003;33(2):139-44. [https://doi.org/10.1016/s0965-1748\(02\)00238-2](https://doi.org/10.1016/s0965-1748(02)00238-2)
5. Liu Y, Chen Y, Wang N, Zhang S. The global prevalence of parasites in non biting flies as vectors: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors*. 2023;23;16(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-05650-2>
6. Otu-Bassey IB, Efretuei GK, Mbah M. Gut parasites of medical importance harboured by *Musca domestica* in Calabar, Nigeria. *Trop Parasitol*. 2022;12(2)99-104. https://doi.org/10.4103/tp.tp_51_21
7. Nazni WA, Seleena B, Lee HL, Jeffery J, Rogayah TAR, Sofian MA. Bacteria fauna from the house fly, *Musca domestica* (L). *Trop Biomed*. 2005;22(2):225-31.
8. Adenusi AA, Adewoga TO. Human intestinal parasites in non-biting synanthropic flies in Ogun State, Nigeria. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11(3):181-9. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2012.11.003>
9. Acevedo GR, Zapater M, Toloza AC. Insecticide resistance of house fly, *Musca domestica* L from Argentina. *Parasitol Res*. 2009;105(2):489-93. <https://doi.org/10.1007/s00436-009-1425-x>
10. Yamanel Ő, akır Ő. Türkiye'nin bazı karasinek (*Musca domestica* L.) populasyonlarında organofosfatlı insektisidlerden metil paration ve diazinona karşı geliŐmiŐ direnç. *Türkiye Parazitol Derg*. 2004;28(4):210-4.
11. İlimizin Konumu. [<https://aksaray.csb.gov.tr/ilimiz-konumu-i-96425> (Erişim tarihi: 13.Aralık.2022)].
12. Dzieciol M, Fricker M, Wagner M, Hein I, Ehling-Schulz M. A novel diagnostic real-time PCR assay for quantification and differentiation of emetic and non-emetic *Bacillus cereus*. *Food Control*. 2013;32(1):176-85. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.11.010>
13. Shannon KE, Lee DY, Trevors JT, Beaudette LA. Application of real-time quantitative PCR for the detection of selected bacterial pathogens during municipal wastewater treatment. *Sci Total Environ*. 2007;382(1):121-9. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.02.039>
14. Dlger D, Ekici S, Albuz , Pakdemirli A. Investigation of nasal *Staphylococcus aureus* carriage in hospital employees and rapid detection of PVL and *mecA* genes by RT-PCR. *Etilik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*. 2020;31(1):47-51. <https://doi.org/10.35864/evmd.731631>
15. Pernica JM, Moldovan I, Chan F, Slinger R. Real-time polymerase chain reaction for microbiological diagnosis of parapneumonic effusions in Canadian children. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2014;25(3):151-4. <https://doi.org/10.1155/2014/757963>
16. Garcés-Sánchez G, Wilderer PA, Munch JC, Horn H, Lebuhn M. Evaluation of two methods for quantification of *hsp70* mRNA from the waterborne pathogen *Cryptosporidium parvum* by reserve transcription real-time PCR in environmental samples. *Water Res*. 2009;43(10):2669-78. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.03.019>
17. Roy S, Kabir M, Mondal D, Ali IK, Petri WA Jr, Haque R. Real-time PCR assay for diagnosis of *Entamoeba histolytica* infection. *J Clin Microbiol*. 2005;43(5):2168-72. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.5.2168-2172.2005>
18. Verweij JJ, Blangé RA, Templeton K, et al. Simultaneous detection of *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, and *Cryptosporidium parvum* in fecal samples by using multiplex real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):1220-3. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.3.1220-1223.2004>
19. Verweij JJ, Canales M, Polman K, et al. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103(4):342-6. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.12.001>
20. Ahmadi E, Khajehali J, Jonckheere W, Van Leeuwen T. Biochemical and insecticidal effects of plant essential oils on insecticide resistant and susceptible populations of *Musca domestica* L. point to a potential cross-resistance risk. *Pestic Biochem Physiol*. 2022;184:105115. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2022.105115>
21. Cossetin LF, Santi EMT, Garlet QI, et al. Comparing the efficacy of nutmeg essential oil and chemical pesticide against *Musca domestica* and *Chrysomya albiceps* for selecting a new insecticide agent against synanthropic vectors. *Exp Parasitol*. 2021;225:108104. <https://doi.org/10.106/j.exppara.2021.108104>
22. TaŐkin V, Kence M. The genetic basis of malathion resistance in housefly (*Musca domestica* L) strains from Turkey. *Genetika*. 2004;40:1475-82.

23. De Jesús AJ, Olsen AR, Bryce JR, Whiting RC. Quantitative contamination and transfer of *Escherichia coli* from foods by houseflies, *Musca domestica* L (Diptera: Muscidae). Int J Food Microbiol. 2004;93(2):259-62.
<https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2003.12.003>
24. Olsen AR, Hammack TS. Isolation of *Salmonella* spp. from the housefly, *Musca domestica* L., and the dump fly, *Hydrotaea aenescens* (Wiedemann) (Diptera: Muscidae), at caged-layer houses. J Food Prot. 2000;63(7):958-60.
<https://doi.org/10.4315/0362-028x-63.7.958>
25. Foterdar R. Vector potential of houseflies (*Musca domestica*) in the transmission of *Vibrio cholerae* in India. Acta Trop. 2001;15;78(1):31-4.
[https://doi.org/10.1016/s0001-706x\(00\)00162-5](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(00)00162-5)
26. Banjo AD, Lawal OA, Adeduji OO. Bacteria and fungi isolated from housefly (*Musca domestica* L.) larvae. African J Biotechnol. 2005;4(8):780-4.
27. Issa R. *Musca domestica* acts as transport vector hosts. Bull Natl Res Cent. 2019;43:73.
<https://doi.org/10.1186/s42269-019-0111-0>
28. Förster M, Klimpe S, Sievert K. The house fly (*Musca domestica*) as a potential vector of metazoan parasites caught in a pig-pen in Germany. Vet Parasitol. 2009;160:163-7.
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.10.087>

Akut Bakteriyel Menenjit Tanılı Hastalarda Etken Bakteriler ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Retrospektif Değerlendirme[§]

Bacteria and Antimicrobial Susceptibilities in the Patients Diagnosed with Acute Bacterial Meningitis: Retrospective Evaluation

Ertuğrul Keskin*[©], Murtaza Öz*[©], Yasemin Çakır*[©], Fatih Çubuk**[©], Mürşit Hasbek***[©], Seyit Ali Büyüktuna*[©]

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

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

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

Atf/Cite as: Keskin E, Öz M, Çakır Y, Çubuk F, Hasbek M, Büyüktuna SA. Akut bakteriyel menenjit tanılı hastalarda etken bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları: Retrospektif değerlendirme. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(2):135-143.

ÖZ

Amaç: Akut bakteriyel menenjit tüm dünyada morbidite ve mortaliteye neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisi ile hastalığın mortalitesi önemli ölçüde azalmaktadır. Bu çalışmanın amacı merkezimizdeki toplum kökenli ve sağlık bakımı ilişkili menenjit etkenlerinin dağılımını ve antimikrobiyal direnç paternini belirleyerek bakteriyel menenjit olguları için ampirik tedaviyi yönlendirecek önerilerde bulunmaktır.

Yöntem: Ocak 2017-Temmuz 2022 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen 1703 beyin omurilik sıvısı (BOS) sonucu retrospektif olarak tarandı ve toplam 53 menenjit olgusu çalışmaya dahil edildi. Etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 1703 BOS kültüründen 155 (%9.1)'inin kültür sonucu pozitif bulundu. Pozitif sonuçlanan BOS kültürlerinin %34.1'i menenjit açısından anlamlı kültür pozitifliği olarak değerlendirilken, üreme saptanan kültür sonuçlarının %43.3'ünde gram negatif bakteri üremesi, %56.7'sinde gram pozitif bakteri üremesi olmuştur. Toplum kaynaklı bakteriyel menenjit olgularında en sık etken *Streptococcus pneumoniae* (%50.0) olarak tespit edilirken, sağlık bakımı ilişkili menenjit olgularında en sık etken *Klebsiella pneumoniae* (%20.5) idi. Çalışmamızın sonucunda akut bakteriyel menenjit etiyolojisinden sorumlu *S. pneumoniae* izolatlarında penisilin direnci %42.9 oranında saptanırken seftriksone direnci saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda bölgemizdeki toplum kaynaklı menenjitlerde sıklıkla *S. pneumoniae*'nin etken olduğunu, sağlık bakımı ilişkili menenjit etkenlerinin ise sıklıkla gram negatif aerob bakteriler olduğunu saptadık. *S. pneumoniae* izolatlarında seftriksone direnci saptanmazken, gram negatif aeroblarda da karbapenem direncinde çok sık olmadığını gösterdik. Çalışmamızın sonuçları bölgemizdeki menenjit olgularının ampirik tedavisine yol göstermesi açısından önemlidir. Her merkezin kendi etken dağılımını ve duyarlılık sonuçlarını belirleyerek buna göre ampirik tedavilerini belirlemesi, gereksiz ilaç maliyeti, antibiyotik direnci ve ilaca bağlı istenmeyen etkileri azaltmada etkili bir yol olacaktır.

Anahtar kelimeler: Bakteriyel menenjit, Pnömonok, Antibiyotik Direnci

ABSTRACT

Objective: Acute bacterial meningitis is an infectious disease that causes morbidity and mortality worldwide. Early diagnosis and appropriate antibiotic treatment reduce the mortality of the disease. This study aimed to determine the distribution and antimicrobial resistance pattern of community-acquired and healthcare-associated meningitis agents in our center.

Methods: Between January 2017 and July 2022, results of cerebrospinal fluid (CSF) analyses in the Medical Microbiology Laboratory of Sivas Cumhuriyet University Hospital were retrospectively screened and a total of 53 meningitis cases were included in the study. The causative microorganisms and their antimicrobial susceptibilities were evaluated.

Results: Of 1703 CSF cultures included in the study, 156 (9.1%) had positive culture results. Of the positive CSF cultures, 34.1% were considered as significant culture positivity in terms of meningitis. Gram-negative and gram-positive bacteria were grown in 43.3% and 56.7% of the positive culture results, respectively. *Streptococcus pneumoniae* was the most common agent in community-acquired bacterial meningitis cases (50.0%), while *Klebsiella pneumoniae* was the most common (20.5%) agent in healthcare-associated meningitis cases.

Conclusion: In conclusion, we found that *S. pneumoniae* was a common causative agent of community-acquired meningitis, whereas gram-negative aerobic bacteria were of healthcare-associated meningitis. While ceftriaxone resistance was not detected in *S. pneumoniae* isolates, we showed that carbapenem resistance was not very common in gram-negative aerobes. The results of our study are important for the guidance of empirical treatment of meningitis. It will be an effective way to reduce unnecessary drug costs, antibiotic resistance, and undesirable drug-related effects if each center determines its own agent distribution and susceptibility results and determines empirical treatments accordingly.

Keywords: Bacterial meningitis, pneumococcus, antibiotic resistance

Alındığı tarih / Received:
18.12.2023 / 18.December.2023

Kabul tarihi / Accepted:
26.03.2024 / 26.March.2024

Yayın tarihi / Publication date:
14.06.2024 / 14.June.2024

ORCID Kayıtları

E. Keskin 0000-0002-8447-7695
M. Öz 0000-0003-3415-5927
Y. Çakır 0000-0001-5510-3216
F. Çubuk 0000-0002-8976-7691
M. Hasbek 0000-0002-5217-8607
S. A. Büyüktuna 0000-0001-6518-7361

✉ yasemincakir2553@gmail.com

[§] Bu araştırmanın bir bölümü, 10. Buhasder Kongresi'nde (10-13 Kasım 2022, Belek-Antalya) sunulmuştur.

GİRİŞ

Menenjit, spinal kordu saran leptomeninkslerin (pia mater ve araknoid) inflamasyonu ile karakterize bir klinik tablodur. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olabilmekle beraber, menenjit etiyojisinden sorumlu enfeksiyöz nedenler sıklıkla virüsler ve bakterilerdir⁽¹⁾. Akut bakteriyel menenjit, leptomeninksler ve subaraknoid aralığın bakteri invazyonu sonucu gelişen akut pürülan enfeksiyonudur. Hastalık tablosu günler, hatta saatler içinde hızla gelişen baş ağrısı, ense sertliği, nörolojik bulgular, beyin omurilik sıvısında hücresel ve biyokimyasal değişiklikler ile karakterizedir⁽²⁾. Viral menenjitler akut bakteriyel menenjite göre daha hafif seyirlidir ve akut bakteriyel menenjitte uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen mortalite oranları %30'lara kadar çıkmaktadır⁽³⁾. Akut bakteriyel menenjit olgularının %30-50'sinde hidrosefali, abse, kranial sinir hasarı, tromboz, enfarkt, ventrikülit, vaskülopati ve ekstra aksiyal koleksiyonlar gibi komplikasyonlar görülebilmektedir⁽⁴⁾.

Akut bakteriyel menenjitler etiyojik ajana göre toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ilişkili olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Menenjit etkeninin toplumdaki edinildiği ve sıklıkla *Streptococcus pneumoniae*'nin etken olduğu, 50 yaş üzeri bireylerde, yenidoğanlarda, diabetes mellitus (DM) ve immünsupresyon durumu olan kişilerde *Listeria monocytogenes*'inde etiyojide yer aldığı menenjit tablosu toplum kaynaklı menenjit olarak tanımlanmaktadır⁽⁵⁾. Sağlık bakımı ilişkili menenjit, hastaneye yatıştan 48 saat sonra veya nöroşirürjikal bir cihazın uygulanmasından sonraki bir yıl içinde ortaya çıkan menenjit tablosu olarak tanımlanmaktadır⁽⁶⁾. Sağlık bakımı ilişkili menenjit olguları sıklıkla kafa travması, kraniotomi, intratekal infüzyon, lomber ponksiyon (LP), spinal anestezi, ventriküler katater yerleştirilmesi gibi nöroşirürjikal bir girişim sonrası görülmektedir⁽⁷⁾ ve etiyojiden sorumlu ajanlar sıklıkla stafilkokklar ve gram negatif basillerdir⁽⁸⁾.

Akut bakteriyel menenjit ön tanısı ile alınan örnekler "acil" örnek olarak tanımlanmaktadır. Örneğin bir an önce işleme alınması, etiyojik ajanı saptamak için mikrobiyolojik tanı sürecinin bir an önce başlatılması temel kuraldır. Menenjit tanısında altın

standart beyin omurilik sıvısı (BOS) kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesi olmakla beraber BOS kültürlerin yaklaşık %70-85'inde pozitiflik saptanabilmektedir⁽⁹⁾. Bu nedenle hastane florasının ve toplumda sık görülen menenjit etkenlerinin bilinmesi uygun ampirik tedavinin başlanması için önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı merkezimizdeki toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ilişkili bakteriyel menenjit olgularındaki etken mikroorganizmaların ve antimikrobiyal direnç paterninin belirlenmesi ve ampirik tedavide kullanılacak antibiyotik tedavileri konusunda yol gösterilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (22.02.2023 tarih ve karar no 2023/02-15) onaylanmıştır.

Ocak 2017-Temmuz 2022 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen 1703 BOS kültür sonucu retrospektif olarak değerlendirildi. Mikrobiyolojik inceleme için gelen 1703 BOS örneğinin 1447 (%85)'si LP ile alınırken, 256 (%15)'si eksternal ventriküler drenaj (EVD) sisteminden alınmıştı. Örneklerin 155 (%9.1)'inde herhangi bir mikroorganizma üremesi saptandı ve üreme olan örneklerin de 121 (%78)'i LP, 34 (%22)'ü EVD örneği idi.

BOS kültüründe üreme olan ve kliniği akut bakteriyel menenjit ile uyumlu olan hastaların üreme sonuçları "etken" olarak değerlendirildi. BOS kültüründe üreme olup, Gram boyamada mikroorganizmanın görülmediği ve/veya hücre sayımında lökosit sayısının $<30/\text{mm}^3$ olduğu, BOS biyokimyasının ve hasta kliniğinin menenjit ile uyumlu olmadığı durumlardaki üreme sonuçları "kontaminasyon" olarak değerlendirildi ve bu örnekler çalışma dışı bırakıldı. Aynı hastaya ait birden fazla örnek varlığında ise sadece ilk mikroorganizma üremesi çalışmaya dâhil edildi.

Sağlık bakımı ilişkili menenjit etiolojisinden sıklıkla insan derisinin normal florasında bulunan ve klasik virülans faktörlerinden yoksun olan koagülaz negatif stafilkoklar (KNS), *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp. gibi mikroorganizmalara sorumludur⁽¹⁰⁾. KNS enfeksiyonları genellikle hafif bir klinik tabloyla karakterize subakut bir seyir ile karakterize edilen, özellikle yabancı cisimle ilişkili olmak üzere sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların ana kaynağı olarak kabul edilmektedirler⁽¹¹⁾. Çalışmamızda nöroşirurjikal bir işlem öyküsü veya ventriküler drenaj kateteri gibi bir yabancı cisimi olan hastalardaki KNS üremeleri "etken" olarak kabul edilirken, multiple skleroz, otoimmün ensefalit gibi nörolojik bir hastalığın araştırılması nedeniyle LP yapılan, Gram ve Giemsa boyamada mikroorganizmanın görülmediği ve hastanın kliniğinin akut bakteriyel menenjit ile uyumsuz olduğu durumlardaki KNS üremeleri "kontaminasyon" olarak değerlendirildi.

Klinik ve mikrobiyolojik olarak akut bakteriyel menenjit tanısı alan 53 hasta çalışmaya dâhil edildi. Akut bakteriyel menenjit ile uyumlu saptanan BOS örneklerinin 35 (%56)'i LP, 18 (%34)'i EVD örneği idi. BOS kültüründe üreme olan 155 hastanın 45 (%29)'i BOS örneği alınmadan önce antibiyotik tedavisi almaktaydı. LP yapılarak veya EVD kateterinden steril şartlarda alınan BOS örnekleri en kısa sürede (maksimum yarım saat içinde) laboratuvarında incelemeye alındı. BOS örnekleri üretici firma önerileri doğrultusunda BD BACTEC Peds Plus/F (Becton Dickinson, Sparks, ABD) kültür şişelerine ekilerek, BD BACTEC 9120 (Becton Dickinson, Sparks, ABD) kültür cihazında inkübe edildi. Örneklerin direk mikroskopik incelemesi Thoma lamı ile yapıldı. Boyalı mikroskopik inceleme için gram boyama yapıldı.

Üreme sinyali alınan örnekler %5 koyun kanlı agar ve çikolata agara aerobik koşullar altında pasaj yapılarak, 24-48 saat etüvde inkübe edildi. Gram boyamada mikroorganizmanın görüldüğü ancak BOS kültüründe üremenin olmadığı örnekler ve kan kültürü şişesine ekilmiş örneklerde üreme sinyali alınıp aerobik inkübasyon şartlarında bakterinin üretilmediği durumda desikatörde mikroaerofil ortamda inkübe

edildi. İnkübasyon işleminin ardından izole edilen mikroorganizmalar, matriks aracılı lazer desorpsiyon/iyonizasyon-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) temelli MALDI Biotyper 2.3 (Bruker Daltonik, Bremen, Almanya) cihazı ile tanımlandı. Antimikrobiyal duyarlılık değerlendirmesi, ilgili döneme ait Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) rehberinde yer alan öneriler doğrultusunda BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, Sparks, ABD) cihazında yapıldı. Kolistin direncine sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile bakıldı. BOS kültürü pasajlarının 24-48 saat inkübe edilmesi nedeniyle brusella gibi daha uzun süre inkübasyon gerektiren bakteriler değerlendirilemedi.

Çalışmanın verilerinin elde edildiği yıllarda EUCAST rehberine bakteri/antibakteriyel eşleşmelerinde antibakteriyel duyarlılık için "yüksek dozda duyarlı" tanımı eklendi. 0.001 minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri ve >50 mm disk difüzyon çapı ile tanımlanan antibakteriyellerin duyarlı olarak rapor edilmesi kısıtlandı ve bu antibakteriyeller için "yüksek dozda duyarlı" teriminin kullanılması önerildi⁽¹²⁾. Bu nedenle her üreme sonucu o yıllara ait EUCAST değerlendirme kriterlerine göre değerlendirildi.

Demografik ve klinik veriler için hastane kayıtları gözden geçirildi. Hastaların demografik verilerine ve klinik bulgularına hastane bilgi sisteminden ulaşıldı. BOS kültür sonuçları, mikroskopik inceleme verileri ve gram boyama özellikleri retrospektif olarak laboratuvar bilgi sisteminden elde edildi. BOS kültüründe üreyen mikroorganizmanın kontamine mi yoksa etken mi kabul edildiği bilgisine ve LP/ventriküler şant drenajı yapılmadan önce antibiyotik verilip verilmediği bilgisine epikriz notlarından ve konsültasyon notlarından ulaşıldı. Üreme sonuçlarının serogrup /serotipleri belirlenmediği ve epikriz notlarında hastaların menenjit aşı bilgisi olmadığı için bu bilgilere ulaşılamadı.

Araştırmanın sosyodemografik değişkenlerine ait verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel analizler (ortalama, standart sapma ve yüzde) kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 1703 BOS kültüründen 155 (%9.1)'inde bakteri üremesi olup, 53 (%3.1)'ü menenjit açısından anlamlı kültür pozitifliği olarak değerlendirilirken 102 (%5.9)'si kontaminasyon olarak değerlendirildi. Üreme saptanan kültür sonuçlarının 67 (%43.3)'sinde gram negatif bakteri üremesi, 88 (%56.7)'inde gram pozitif bakteri üremesi oldu. BOS kültüründe üreme olan hastaların %46.7'si kadın, %53,3'ü erkek, yaş ortalamaları 45.3 idi. Akut bakteriyel menenjit tanısı koyulan 53 hastanın 12 (%22.6)'si bir yaş altında olup yaş ortalaması 37.8 idi. Hastaların 24 (%45.2)'ü kadın, 29 (54.8)'u erkekti. Menenjit olgularının 14'ü (%26.4) toplum kaynaklı ve 39'u (%73.6) sağlık bakımı ilişkili menenjit idi (Tablo 1). Toplum kaynaklı akut bakteriyel menenjit tanılı hastaların %64.3'ü erkek, sağlık bakımı ilişkili bakteriyel menenjit tanılı hastaların ise %51.3'ü erkek idi.

Üreme olan kültürlerin 64 (%41.2)'ü beyin cerrahi yataklı servisi ve yoğun bakım ünitesinden, 31 (%20)'i nöroloji yataklı servisi ve yoğun bakımından, 17 (%10.9)'si acil servisten ve geri kalanları da çeşitli yataklı servis ve yoğun bakım ünitelerinden

gönderilmişti. Menenjit olguları en sık beyin cerrahi (%49), acil servis (%22.6) ve pediatri (%9.4) servisinde görülürken kontaminasyon ile sonuçlanan üremelerin en sık beyin ve sinir cerrahi servisten (%35.9) olduğu görüldü.

Toplum kaynaklı bakteriyel menenjit olgularında en sık etken olarak *S. pneumoniae* (%50) olarak tespit edilirken, iki hastada *L. monocytogenes*, bir hastada *Neisseria meningitidis* ve 1 hastada *Haemophilus influenzae* üremesi olduğu görüldü (Tablo 1). *S. pneumoniae* izolatlarının altısı penisiline duyarlı, ikisi yüksek dozda duyarlı saptanırken altı *S. pneumoniae* izolatında penisilin direnci saptandı. Hiçbirinde seftriakson ve vankomisin direnci görülmedi. Saptanan iki *L. monocytogenes* izolatının da penisiline duyarlı olduğu görüldü (Tablo 2).

Sağlık bakımı ilişkili menenjit olgularında etken mikroorganizmaların %51.3'ünü gram pozitifler, %48.7'si gram negatifler oluşturmaktaydı. Sağlık bakımı ilişkili menenjit olgularında en sık etken *Klebsiella pneumoniae* (%20.4) olarak tespit edilirken, *K. pneumoniae* izolatlarının dördünde ve bir *Escherichia coli* izolatında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitifliği

Tablo 1. Toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ilişkili menenjitlerdeki etken mikroorganizmaların dağılımı (N=53)

Mikroorganizma	Toplum kaynaklı n (%)	Sağlık Bakımı ilişkili n (%)	Toplam N (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 (50.0)	-	7 (13.2)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (7.1)	-	1 (1.8)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (7.1)	-	1 (1.8)
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 (14.2)	-	2 (3.6)
<i>Escherichia coli</i>	1 (7.1)	1 (2.5)	2 (3.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	8 (20.5)	8 (15)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	3 (7.6)	3 (5.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	5 (12.8)	5 (9.4)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	6 (15.3)	6 (11.3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	3 (7.6)	3 (5.6)
<i>Enterococcus spp</i>	-	3 (7.6)	3 (5.6)
Diğer gram negatifler	-	4 (10.2)	4 (7.5)
Diğer gram pozitifler	2 (14.2)	6 (15.3)	8 (15)
Toplam	14	39	53

tespit edildi. *K. pneumoniae* izolatlarının ikisinde, *Acinetobacter baumannii* izolatlarının ikisinde meropenem direnci tespit edilirken; hiçbir *E. coli*, *Enterobacter cloacae* ve *Pseudomonas aeruginosa*

izolatında meropenem direnci saptanmadı. Ayrıca *A. baumannii* izolatlarının hiçbirinde kolistin direnci saptanmazken *Cellulomonas turbata* haricindeki tüm gram pozitif izolatlar vankomisine duyarlı bulundu.

Tablo 2. Toplum kaynaklı menenjit etkenleri ve antimikrobiyal duyarlılık durumları

Etken (n)	Penisilin			Seftriakson		Vankomisin	
	DY	OD	DC	DY	DC	DY	DC
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (7)	3 (42.9)	1 (14.2)	3 (42.9)	7 (100.0)	0 (0)	7 (100.0)	0 (0)
<i>Listeria monocytogenes</i> (2)	2 (100.0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i> (1)	-	-	-	1 (100.0)	0 (0)	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> (1)	-	-	-	1 (100.0)	0 (0)	-	-
<i>Streptococcus constellatus</i> (1)	1 (100.0)	0 (0)	0 (0)	1 (100.0)	0 (0)	1 (100.0)	0 (0)
<i>Streptococcus vestibularis</i> (1)	1 (100.0)	0 (0)	0 (0)	1 (100.0)	0 (0)	1 (100.0)	0 (0)
<i>Escherichia coli</i> (1)	-	-	-	1 (100.0)	0 (0)	-	-
Toplam (14)	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (27.3)	12 (100.0)	0 (0)	9 (100.0)	0 (0)

DY: Duyarlı, OD: Orta duyarlı, DC: Dirençli

Tablo 3. Sağlık bakımı ilişkili menenjit etkenleri ve antimikrobiyal duyarlılık durumu

Etken mikroorganizma			
Gram negatif bakteriler	n (%)	Gram pozitif bakteriler	n (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (20.4)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6 (15.3)
GSBL (+)	4 (50)	Metisilin direnci	5 (83.3)
Seftriakson direnci	4 (50)	<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (12.8)
Meropenem direnci	2 (25)	Metisilin direnci	2 (40)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (7.7)	<i>Corynebacterium afermentans</i>	2 (5.1)
Meropenem direnci	2 (66.7)	<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (5.1)
Kolistin direnci	0 (0.0)	Vankomisin direnci	0 (0.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (7.7)	<i>Enterococcus faecium</i>	1 (2.6)
Seftriakson direnci	2 (66.7)	Vankomisin direnci	0 (0.0)
Meropenem direnci	0 (0.0)	<i>Staphylococcus capitis</i>	1 (2.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (7.7)	<i>Staphylococcus caprae</i>	1 (2.6)
Seftazidim direnci	0 (0.0)	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (2.6)
Meropenem direnci	0 (0.0)	<i>Cellulomonas turbata</i>	1 (2.6)
<i>Escherichia coli</i>	1 (2.6)		
GSBL (+)	1 (100)		
Meropenem direnci	0 (0.0)		
<i>Pseudomonas oryzae</i>	1 (2.6)		
Toplam	19 (48.7)		20 (51.3)

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

Sağlık bakımı ilişkili menenjit olgularında etken kabul edilen altı *Staphylococcus epidermidis* izolatının beşinde ve beş *Staphylococcus aureus* izolatının ikisinde metisilin direnci saptanırken, enterokok izolatlarında glikopeptit direnci saptanmadı (Tablo 3). Sağlık bakımı ilişkili menenjitlerdeki risk faktörleri incelendiğinde ise hastaların %46.1'inde ventriküler şant olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Akut bakteriyel menenjit tüm dünyada ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır⁽¹³⁾. Hastalığın yönetiminde etken mikroorganizmaların en kısa sürede saptanarak antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması mortalitenin azaltılmasında büyük önem arz etmektedir. Akut bakteriyel menenjit tanısında altın standart BOS kültürüdür. Ancak cilt antisepsisinin uygun yapılmadığı durumlarda BOS kültüründe kontaminant bakterilere ait üremeler saptanmaktadır. BOS kültürlerindeki kontaminasyon oranlarının araştırıldığı çeşitli çalışmalarda bu oran %0.9 ile %8.3 arasında değişmektedir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde kontaminasyon oranı %6 olarak sonuçlanmıştır. Bu durum LP yapılırken gerekli asepsi kurallarına uyulması gerektiğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Akut bakteriyel menenjitlerde etken mikroorganizmalar yaş gruplarına ve altta yatan risk faktörlerine göre farklılık göstermektedir. Günümüzde erişkin yaşta en sık akut bakteriyel menenjit etkenleri *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae*'dir. 50 yaş üzeri hastalarda, yenidoğanlarda ve immunsupresif hastalarda (DM, KBY, steroid kullanımı, malignite, siroz, HIV, splenektomi vs) *L. monocytogenes* insidansı artmaktadır. Son 20 yıldır *H. influenzae* tip b, *N. meningitidis* serogrup C ve konjuge pnömokok aşlarının kullanıma girmesiyle birlikte çocuklarda ve erişkinlerin büyük kısmında bakteriyel menenjit insidansında azalma gözlenmiştir^(17,18). Çalışmamız retrospektif olması nedeniyle hastalara ait aşılama öykülerine ulaşılamadığından bu durumun sonuçlarımıza olan etkisi irdelenememiştir.

Çalışmamızda toplum kaynaklı menenjit olgularında literatür ile benzer şekilde en sık saptanan etken *S. pneumoniae* olarak bulunmuştur. Ülkemizden yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur⁽¹⁹⁻²²⁾. İstanbul'dan Pehlivanoğlu ve ark.'nın⁽¹⁹⁾ çalışmasında bizim çalışmamızla benzer şekilde toplum kaynaklı menenjit olgularından en sık izole edilen etken *S. pneumoniae* olarak saptanmıştır. Samsun'dan Yanık ve ark.⁽²⁰⁾ 1995-2002 yılları arasındaki BOS kültür sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmiş ve toplum kaynaklı menenjitlerde en sık etken olarak KNS'leri saptamışlardır. Diyarbakır'dan Öztürk ve ark.'nın⁽²¹⁾ çalışmasında toplum kaynaklı menenjitlerde en sık etken olarak KNS'ler saptanmıştır. Ancak bu çalışmalarda sadece BOS kültür sonuçları değerlendirilmiş olup kontaminasyon açısından bir ayırım yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda kontaminasyon olarak değerlendirilenler sonuçlar çalışma dışı bırakılmış olup farklılığın bundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Sağlık bakımı ilişkili bakteriyel menenjite neden olan mikroorganizmalar, enfeksiyona yol açan predispozan faktörlere göre değişmekle beraber beyin cerrahi operasyonu geçiren veya BOS şanti yerleştirilen hastalarda menenjit etkenleri sıklıkla KNS, *Staphylococcus aureus* ve aerobik gram-negatif basillerdir^(12,22,23). Ülkemizden yapılan çeşitli çalışmalarda sağlık bakımı ilişkili bakteriyel menenjit olgularının %17.1 ile %68.4'ünde gram negatif bakteriler etken olarak izole edilmiştir. En sık olarak; *Acinetobacter spp.*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* hastane kaynaklı menenjit etkeni olarak saptanmıştır⁽²⁴⁻²⁶⁾. Bizim çalışmamızda da sağlık bakımı ilişkili menenjit olgularında etken mikroorganizmaların %48.7'sini gram negatif aerop basiller, %51.3'ünü gram pozitif bakteriler oluşturmuştur. En sık saptanan gram negatif etken *K. pneumoniae* olarak saptanmış ve gram pozitiflerin sıklıkla ventriküler şanti olan hastalarda etken olduğu görülmüştür. Ülkemizden yapılan bir başka çalışmada, bizim çalışmamızla benzer şekilde intrakranial şanti olan hastalarda en sık üreyen mikroorganizma KNS iken, cerrahi girişim sonrası ise en sık *K. pneumoniae* üremesi olduğu bildirilmiştir⁽²⁴⁾.

Son yıllarda pnömokok suşlarında artan penisilin direnci nedeniyle pnömokok infeksiyonlarındaki tedavi başarısızlıkları giderek artmaktadır⁽²⁷⁾. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *S. pneumoniae*'da penisilin direnci %3 ile %38 arasında bildirilmiştir^(19,28). Bizim çalışmamızda *S. pneumoniae* izolatlarında penisilin direnci %42.9 oranında tespit edilirken hiçbir *S. pneumoniae* izolatında seftriakson ve vankomisin direnci görülmemiştir.

Son yıllarda çok ilaca dirençli *Acinetobacter spp.* ve *P. aeruginosa* izolatlarındaki ve GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatlarındaki artış sonucu sağlık bakımı ilişkili infeksiyonların yönetimi giderek zorlaşmaktadır. Ülkemizden yapılan, menenjit etkenlerinin araştırıldığı bir çalışmada, enterik bakterilerden bir *E. coli* ve iki *K. pneumoniae* suşunda GSBL pozitifliği saptanmıştır. Üç *Acinetobacter* ve bir *Pseudomonas* suşunda ise karbapenem direnci saptanmıştır. *P. aeruginosa* suşlarına karşı en etkili antimikrobiyal olarak aminoglikozidler gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Bizim çalışmamızda ise sağlık bakımı ilişkili menenjit olgularında izole edilen dört *K. pneumoniae* izolatında ve bir *E. coli* izolatında GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* izolatlarının ikisinde, *A. baumannii* izolatlarının birinde meropenem direnci tespit edilirken; hiçbir *E. coli*, *E. cloacae* ve *P. aeruginosa* izolatında meropenem direnci saptanmamıştır. Ayrıca *A. baumannii* izolatlarının hiçbirinde kolistin direnci saptanmamıştır.

Dicle Üniversitesi'nden yapılan bir çalışmada beyin cerrahi yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan alınan 73 BOS örneği değerlendirilmiş ve KNS ve *S. aureus* suşlarının oksasilin direnci sırasıyla %42 ve %39 bulunmuştur⁽²⁹⁾. Bizim çalışmamızda KNS'de oksasilin direnci daha yüksek (%83.3) bulunurken, *S. aureus*'da metisilin direnci bu çalışma ile benzer (%40) bulunmuştur. Ayrıca *C. turbata* haricindeki bütün gram pozitif izolatlar vankomisine duyarlı bulunmuştur.

Toplum kaynaklı menenjitin ampirik tedavisinde hastaların yaşı, risk faktörleri ve komorbiditeleri gibi durumların beraberinde yerel direnç profili de göz önünde bulundurulmalıdır. Ampirik tedavide,

S. pneumoniae izolatlarında penisilin duyarlılığında azalmanın olduğu bölgelerde, 1-50 yaş aralığındaki bireyler için seftriakson veya sefotaksim ile vankomisin veya rifampisin kombinasyonu önerilmektedir. Bir yaşımdan küçük bireyler, 50 yaş üzerindeki bireyler ve immunsupresif hastalarda ise bu tedaviye ampisilin, penisilin G veya amoksisilin eklenmesi önerilmektedir. Penisilin duyarlı *S. pneumoniae* izolatlarında tedaviye vankomisin veya rifampisin eklenmesi önerilmemektedir⁽³⁰⁾. van de Beek ve ark.'nın⁽³¹⁾ çalışmasında ise, ampirik tedaviye vankomisin eklenmesinin prognoza bir katkısı olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Örneklem sayısının azlığı da bir diğer kısıtlılığımızdır. Ayrıca hastalara ait aşılama öykülerine ulaşılamadığından bu durumun sonuçlarımıza olan etkisi de irdelenememiştir.

Çalışmamızın sonucunda bölgemizdeki toplum kaynaklı menenjitlerde etkenin sıklıkla *S. pneumoniae*, sağlık bakımı ilişkili menenjitlerde ise gram negatif aerob bakteriler olduğunu saptadık. *S. pneumoniae* izolatlarında seftriakson direnci saptamazken, sağlık bakımı ilişkili menenjit etkeni olan gram negatif aeroblarda karbapenem direncinin çok sık olmadığını da göstermiş olduk. Çalışmamız bölgemizdeki menenjit olgularının ampirik tedavisine yol göstermesi açısından önemlidir. Her merkezin kendi etken dağılımını ve duyarlılık sonuçlarını belirleyerek buna göre ampirik tedavilerini belirlemesi, gereksiz ilaç maliyeti, antibiyotik direnci ve ilaca bağlı istenemeyen etkileri azaltmada etkili bir yol olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (22.02.2023 tarih ve karar no 2023/02-15) 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 (02.22.2023; 2023/02-15).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):467-92. <https://doi.org/10.1128/CMR.00070-09>
- Tülek N, Fışgın NT. Acute bacterial meningitis. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008:1390-422.
- McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet.* 2016;17(388):3036-47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30654-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30654-7)
- Hughes DC, Raghavan A, Mordekar SR, Griffiths PD, Connolly DJ. Role of imaging in the diagnosis of acute bacterial meningitis and its complications. *Postgrad Med J.* 2010;86(1018):478-85. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2010.097022>
- Karabay M, Türkoğlu Kuzu İ, Köroğlu M, Caner İ. Bir Yenidoğanda PCR ile tanı konulan *Listeria monocytogenes* menenjit. *OTSBD.* 2021;6(2):315-7. <https://doi.org/10.26453/otjhs.853879>
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32.
- Costerus JM, Brouwer MC, Bijlsma MW, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(1):135-41. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000335>
- Laxmi S, Tunkel AR. Healthcare-associated bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13(4):367-73. <https://doi.org/10.1007/s11908-011-0190-z>
- Chauhan D, Mokta K, Kanga A, Grover N. Epidemiology, clinical profile and role of rapid tests in the diagnosis of acute bacterial meningitis in children (aged 1-59 months). *Neurol India.* 2018;66(4):1045-9. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.236972>
- Otto M. *Staphylococcus epidermidis* the 'accidental' pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(8):555-67. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2182>
- Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(4):870-926. <https://doi.org/10.1128/CMR.00109-13>
- Nabal Díaz SG, Algara Robles O, García-Lechuz Moya JM. New definitions of susceptibility categories EUCAST 2019: clinic application. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35(3):84-8. <https://doi.org/10.37201/req/s03.18.2022>
- Srihawan C, Castelblanco RL, Salazar L, et al. Clinical characteristics and predictors of adverse outcome in adult and pediatric patients with healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(2):ofw077. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw077>
- Wong PH, Maranich AM, Muench DF. Isolation of bacterial cerebrospinal fluid culture contaminants at a major military medical center. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77(4):357-61. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.08.019>
- Neuman MI, Tolford S, Harper MB. Test characteristics and interpretation of cerebrospinal fluid Gram stain in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(4):309-13. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31815f53ba>
- Boysen MM, Henderson JL, Rudkin SE, et al. Positive cerebrospinal fluid cultures after normal cell counts are contaminants. *J Emerg Med.* 2009;37:251-6. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.09.053>
- Tuomanen EI. Perspective of a pediatrician: shared pathogenesis of the three most successful pathogens of children. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:585791. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.585791>
- Wall EC, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol.* 2021;34(3):386-95. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000934>
- Pehlivanoğlu F, Yaşar Kart K, Şengöz G. Beyin omurilik sıvısından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2011;25(1):1-5. <https://doi.org/10.5222/ankem.2011.1>
- Yanık K, Yılmaz H, Karadağ A, Ünlü E, Günaydın M. Nosokomial ve toplumsal kökenli menenjit şüpheli hastalardan beyin omurilik sıvısından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Int J Basic Clin Med.* 2014;2(3):131-7.
- Öztürk Ü, Asena M, Aydın Öztürk P. BOS kültür antibiyogram sonuçları ve olası enfeksiyon nedenleri. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* 2019;5(3):1688-95. <https://doi.org/10.30569/adiyamansaglik.574198>
- Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect.* 2007;66(1):71-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.02.017>

23. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;15(6):34-65. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>
24. Bulut C, Tekiner A, Yetkin MA, Hatipoğlu CA, Bayar MA, Tulek N. Beyin cerrahi girişimleri sonrası gelişen hastane kokenli menenjitlerin değerlendirilmesi. *Hastane Infeksiyon Derg*. 2005;9(4):218-24.
25. Palabiyikoğlu I, Tekeli E, Cokca F, et al. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *Hosp Infect*. 2006;62(1):94-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.06.010>
26. Saba R, Inan D, Gunseren F, Ozcelik FT, Mamikoğlu L. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde nozokomiyal menenjitler. *Hastane Infeksiyon Derg*. 2000;4(1):47-50.
27. Sadowy E, Skoczyńska A, Fiett J, Gniadkowski M, Hryniewicz W. Multilocus sequence types, serotypes, and variants of the surface antigen PspA in *Streptococcus pneumoniae* isolates from meningitis patients in Poland. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(1):139-44. <https://doi.org/10.1128/CVI.13.1.139-144.2006>
28. Duman Y, Yakupoğulları Y, Tekerekoğlu MS, Guler N, Otlu B. Bir üniversite hastanesi laboratuvarında beyin omurilik sıvısında izole edilen mikroorganizmaların üç yıllık geriye dönük analizi. *Dicle Med J*. 2012;39(1):70-74. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.01.0>
29. Güzel A, Aktaş G, Çelen MK, et al. Beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesi enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Dicle Tıp Derg*. 2009;36(4):252-7.
30. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(3):37-62. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>
31. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;10(380):693-702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61186-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61186-6)

Human Papilloma Virüs Pozitif Servikal Örneklerde *Trichomonas vaginalis* Varlığının Araştırılması[§]

Investigation of *Trichomonas vaginalis* in Human Papillomavirus-Positive Cervical Specimens

Çağla Yıldız Alagöz*, Ahmet Özbilgin*, Sinem Akçalı**, Aslı Göker***, İbrahim Çavuş*, Yener Özel****

* Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

** Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

*** Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

**** Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

Atf/Cite as: Yıldız Alagöz Ç, Özbilgin A, Akçalı S, Göker A, Çavuş İ, Özel Y. Human papilloma virüs pozitif servikal örneklerde *Trichomonas vaginalis* varlığının araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2024;54(2):144-151.

Öz

Amaç: Human papillomavirus tiplerinin dağılımı, HPV DNA pozitif hastalarda *Trichomonas vaginalis* varlığının ve HPV DNA/T. vaginalis pozitif örneklerde metronidazol direncinin moleküler yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran, rutin olarak HPV testi istenip Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında test sonucu pozitif 100 servikal örnek ile negatif 100 örnek olmak üzere toplam 200 hasta örneği çalışmaya alınmıştır. Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında HPV DNA analizleri yapılmış sonrasında bu örnekler Tıbbi Parazitoloji laboratuvarında T. vaginalis varlığı açısından taranmıştır ve pozitif çıkan örnekler T. vaginalis nitroreduktaz gen bölgesine özgü tasarladığımız ntr4 ve ntr6 primerleri ile metronidazol direnci açısından araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 100 HPV DNA pozitif örneğin 20 tanesi HPV 16, 8'i HPV 18, 64'ü HR (diğer yüksek riskli) HPV, 6'sı HPV 16/HR HPV ve 2'si HPV 18/HR HPV olarak tiplendirilmiştir. HPV DNA pozitifliği saptanan ve HR-HPV olarak tiplendirilen hastalardan birinde T. vaginalis DNA pozitifliği saptanmıştır. HPV DNA negatif hastaların hiçbirinde T. vaginalis DNA'sı saptanmamıştır. Metronidazol direnci ile ilişkili olduğu düşünülen tek nokta mutasyonlarının saptanması için yapılan PCR sonucunda T. vaginalis DNA varlığı tespit edilen 1 örnekte ntr4 mutasyonu tespit edilirken ntr6 mutasyonu tespit edilmemiştir.

Sonuç: HPV enfeksiyonunun önlenmesi ve T. vaginalis gibi cinsel yolla bulaşan hastalıkların birlikteliği durumu göz ardı edilmeden taranması, erken ve hızlı tedaviyle cinsel yolla bulaşan hastalık oranlarını azaltmak için önemlidir.

Alındığı tarih / Received:
13.12.2023 / 13.December.2023

Kabul tarihi / Accepted:
11.04.2024 / 11.April.2024

Yayın tarihi / Publication date:
14.06.2024 / 14.June.2024

ORCID Kayıtları

Ç. Yıldız Alagöz 0009-0009-5728-8301

A. Özbilgin 0000-0003-3613-8741

S. Akçalı 0000-0001-7090-2673

A. Göker 0000-0001-8168-2610

İ. Çavuş 0000-0002-3860-0146

Y. Özel 0000-0001-6618-8251

✉ cagla_yildiz_61@hotmail.com

Anahtar kelimeler: Human Papillomavirus, *Trichomonas vaginalis*, PCR

ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate the distribution of Human papillomavirus (HPV) types, the presence of *Trichomonas vaginalis* in HPV DNA-positive patients, and metronidazole resistance in HPV DNA/T. vaginalis-positive samples using molecular methods.

Methods: A total of 200 patient samples, including 100 cervical samples with positive and 100 samples with negative results in the Microbiology laboratory, who applied to Manisa Celal Bayar University, Department of Gynecology and Obstetrics, were routinely asked for an HPV test, included in the study. These remaining samples were taken after the HPV DNA analysis scanned for the presence of T. vaginalis in the Parasitology laboratory, and the samples were investigated for metronidazole resistance with ntr4 and ntr6 primers that we designed specific to the T. vaginalis nitroreductase gene region.

Results: Of the 100 HPV DNA positive samples, 20 were typed as HPV 16, 8 as HPV 18, 64 as HR HPV, 6 as HPV 16/HR HPV and 2 as HPV 18/HR HPV. T. vaginalis DNA positivity was detected in one of the patients with HPV DNA positivity and typed as HR-HPV. T. vaginalis DNA was not detected in any of the HPV DNA negative patients. As a result of the PCR, ntr4 mutation was detected in 1 sample in which the presence of T. vaginalis DNA was detected, while ntr6 mutation was not detected.

Conclusion: Preventing HPV infection, screening for sexually transmitted diseases such as T. vaginalis without ignoring coexistence are important for the reduction of the rates of sexually transmitted diseases with early and rapid treatment.

Keywords: Human papillomavirus, *Trichomonas vaginalis*, PCR

[§] Bu araştırma 23.Ulusal Parazitoloji Kongresi'nde (30 Ekim-3 Kasım 2023, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Dünyanın herbölgesinde sıklıkla görülen enfeksiyonlar arasında olan cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE), önemli sağlık, sosyal ve ekonomik sorunlara yol açarlar. Human immunodeficiency virüs, Herpes simpleks virüs, *Treponema pallidum*, Human papillomavirüs (HPV), *Trichomonas vaginalis* ve diğer CYBE'ler en çok cinsel aktif dönem olan 15-35 yaş grubunda saptanır, çeşitli komplikasyon ve sekellere neden olurlar⁽¹⁾.

Human papillomavirüs, Papillomaviridae ailesinde bulunmaktadır. Papillomaviridae ailesinde 12 cins yer almaktadır. Bu virüsler, 50–55 nm çapında zarfsız, ikozahedral nükleokapsitli, çift sarmallı ve proteinle çevrili DNA genomu içermektedirler. HPV tipleri klinik olarak kanser açısından düşük riskli HPV (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 70, 72, 81) ve yüksek riskli HPV (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68) olarak gruplandırılmaktadırlar. Klinik tablo, virüsün tipine (HPV 16 ve HPV 18 invaziv karsinom ilişkili), lezyon bölgesine (respiratuvar papillomatozis gibi), immünite durumuna (gebelere ve immün yetmezliği olanlarda daha ağır tablo) ve epitel yapısına (serviksin transformasyon bölgesindeki metaplazik skuamöz epitel onkojenik etkiye daha yatkın) bağlıdır. İlk HPV enfeksiyonundan pre malign servikal lezyon aşamaları boyunca serviks kanseri gelişimi 20-30 yıl kadar sürer. Bu durum, rahim ağzı kanserini önlemek için uygun müdahalelerin yapılması için bir fırsat olarak kullanılması gereken uzun bir zaman aralığı sağlar⁽²⁾. HPV enfeksiyonunun prevalansı dünya çapında ülkeler arasında değişmektedir; Orta Doğu ülkelerinde %6'dan, Afrika ve Okyanusya'da neredeyse %50'ye kadar değişmektedir⁽³⁻⁶⁾. Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda HPV prevalansı %2.1 ile %25.7 arasında bulunmuştur⁽⁷⁾.

Trichomonas vaginalis, kamçılı bir protozoon olup, ürogenital sistemde yerleşir ve dünya genelinde görülen önemli bir vajinit etkenidir. Parazitin kist formu yoktur; bulaş trofozoitler aracılığı ile olur. Kuluçka süresi 4-28 gün arasındadır. Kadınlarda sıklıkla klinik şikayetlere neden olmakla birlikte asemptomatik de seyrebilmektedir. Erkekler ise genellikle asemptomatik taşıyıcıdırlar. *T. vaginalis* enfeksiyonu, kadınlarda köpüklü, sarı-yeşil renkli, sulu mukuslu,

krem kıvamında ve kötü kokulu akıntı şeklinde seyreder^(8,9). Tüm dünyada bakteriyel ve viral etkenler dışında, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar arasında en sık görülendir. Trichomoniasis vakalarının sayısı yaklaşık 156 milyon olmasına rağmen, asemptomatik hasta sayısının çokluğu, birçok bölgede kullanılan ve tercih edilen tanı yöntemlerinin duyarlılığının düşük olması ve *T. vaginalis* enfeksiyonunun ihbarı zorunlu bir hastalık olmaması nedeniyle bu epidemiyolojik veriler eksik tahmin edilebilir. Tüm bunlara rağmen trichomoniasis, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından ihmal edilen paraziter enfeksiyonlar (NPI) listesine dahil edilmiştir. Trichomoniasis "rahatsız edici" bir enfeksiyon olarak görülse de, bu CYBE ile ilişkili komplikasyonlar ve riskler, bunun 2022-2030 dönemi için DSÖ CYBE Küresel Sağlık Stratejisine dahil edilmesine yol açmıştır⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Trichomoniasis tedavisinde önerilen ve sıklıkla kullanılan ilaçlar 5-nitroimidazol bileşikleridir ve 1959'dan beri metronidazol ile tedavi edilmektedir. Daha sonra, tinidazolün kullanımı onaylandı ve yakın zamanda da Gıda ve İlaç İdaresi, Amerika Birleşik Devletleri'nde seknidazolün kullanımını onayladı. Son dönemde, daha iyi bir tam kür oranına ulaşmak için enfekte kadınların tedavisinde doza ilişkin yeni fikirler önerilmiştir^(13,14).

Trichomonas vaginalis'in neden olduğu inflamasyon ile servikal epitelin bozulması, HPV'nin epitelin bazal tabakasına girişini kolaylaştırır. Sonuç olarak, viral DNA'nın konakçı DNA'sına entegrasyonuna ve kanserojen mekanizmaların aktivasyonuna katkıda bulunan viral onkogenlerin aşırı ekspresyonuna yol açar⁽¹⁵⁾. Bu çalışmada amaç; HPV tiplendirilmesi, HPV pozitif hastalarda *T. vaginalis* varlığının ve HPV ve *T. vaginalis* pozitif olan hasta örneklerinde *T. vaginalis* için metronidazol direncinden sorumlu olduğu düşünülen *ntr4* ve *ntr6* tek nokta gen polimorfizminin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma; Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (25.10.2021 tarih ve karar no 217) onaylanmıştır.

Human papillomavirüs pozitif hasta DNA'larının elde edilmesi: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve muayene sırasında Digene® HC2 DNA Collection Device (Qiagen, ABD) tüpüne alınan sürüntü örneklerinden, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarında EZ1&2 Virus Mini v2.0 kiti (Qiagen, ABD) kullanılarak EZ1 Advanced (Qiagen, USA) cihazında DNA izolasyonu yapılmıştır. Elde edilen DNA örnekleri QIAScreen HPV PCR Test kiti (Qiagen, ABD) ile Rotor Gene Q (Qiagen, ABD) cihazında HPV DNA varlığı açısından taranmıştır. QIAScreen HPV PCR Test, 15 (muhtemelen) yüksek riskli HPV genotipinin HPV DNA'sının kalitatif saptanması için bir *in vitro* Real-time qPCR temelli bir testtir.

Her bir PCR döngüsü esnasında logaritmik bir şekilde artan floresan sinyal, amplifikasyon eğrisini oluşturur. Hedefin amplifikasyon eğrisi, eşığının üzerine geldiği anda örnek söz konusu hedef için pozitif kabul edilir. Multipleks format reaksiyon başına dört farklı floresan boyanın aynı anda saptanmasına izin verir; burada her bir floresan boya farklı hedefleri temsil eder. Söz konusu dört farklı hedef; (1) HPV 16; (2) HPV 18; (3) bir havuz olarak diğer 13 HR-HPV tipi ve (4) insan β -globin genidir. QIAScreen HPV PCR Test kiti, HPV 16'yı, HPV 18'i ve diğer 13 HR-HPV genotipinden oluşan havuzu ayrı ayrı saptar.

HPV DNA pozitif ve HPV DNA negatif 100'er örnek *T. vaginalis* DNA varlığı açısından taramak için çalışma yapılabildiği kadar -20°C'de saklanmıştır.

Human Papillomavirüs pozitif hasta DNA'larında *Trichomonas vaginalis*'in araştırılması: HPV DNA varlığı açısından taranmış 100 HPV DNA pozitif ve 100 HPV DNA negatif örnek, *T. vaginalis beta-tubulin (btub1)* gen bölgesine özgü tasarlanan primerler (Forward: CAACACAACAGCCTTCCGTG; Reverse: ACCTTCCTCGTCTTCTCGC) kullanılarak PCR ile *T. vaginalis* DNA varlığı açısından araştırılmıştır⁽¹⁶⁾.

Çalışma için hazırlanan toplam reaksiyon hacmi 25 µl; her bir primer için 1 µl, 5X PCR Dye Master Mix II 5 µl, PCR Grade Water 13 µl içermektedir. Reaksiyon karışımı üzerine 5 µl genomik DNA eklenerek PCR çalışması başlatılmıştır.

GeneAmp PCR System 9700 Thermal Cyclers (Perkin Elmer, ABD) cihazı kullanılmıştır. Uygulanan protokol 94°C 5 dk ön denatürasyon devamında 40 döngü (94°C 30 sn denatürasyon, 60°C 30 sn bağlanma, 72°C 45 sn uzama) ve son uzama 72°C 7 dk olacak şekilde programlanarak cihaz çalıştırılmıştır. Çalışma sonunda elde edilen PCR ürünleri %1 agaroz jel elektroforezinde 90 V 45 dk yürütülmüş ve UV ışığı altında görüntülenmiştir.

Human papillomavirüs pozitif ve *Trichomonas vaginalis* pozitif hasta DNA'larında metronidazol direnci ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerinin araştırılması: *T. vaginalis* (TV) DNA varlığı açısından taranan ve pozitif bulunan örneklerin metronidazol direnci ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) araştırılması için tasarlanan primerler kullanılarak tek nokta mutasyonları saptanmıştır.

Metronidazol direnci ile ilişkili olduğu düşünülen tek nokta mutasyonlarının saptanması için;

ntr4 TV F:ATGAGTGCCTTAAGTGCATCCAA

*ntr4*TV R:TTAGTCGGCATAAACTACCTTAGA

ntr6 TV F:CATTGAATTTATTCGTTCAAAT

*ntr6*TV R:TTATTCATGTATGTAACCTTTCT

TVK3: ATTGTGCAACATTGGTCTTACCCTC

TVK7: TCTGTGCCGTCTTCAAGTATGC

kullanılan primer çiftleri kullanıldı⁽¹⁷⁾. *ntr4*, *ntr6* ve TVK primer çiftleri için ayrı ayrı hazırlanan toplam reaksiyon hacmi 25 µl; her bir primer için 1 µl, 5X PCR Dye Master Mix II 5 µl, PCR Grade Water 13 µl içermektedir. Reaksiyon karışımı üzerine 5 µl genomik DNA eklenerek PCR çalışması başlatılmıştır.

GeneAmp PCR System 9700 Thermal Cyclers cihazı (Perkin Elmer, USA) kullanılmıştır. Uygulanan protokol 94°C 5 dk ön denatürasyon devamında 40 döngü (94°C 30 sn denatürasyon, 60°C 30 sn bağlanma, 72°C 45 sn uzama) ve son uzama 72°C 7 dk olacak şekilde programlanarak cihaz çalıştırılmıştır. Çalışma sonunda elde edilen PCR ürünleri %1 agaroz jel elektroforezinde 90 V 30 dk yürütülmüş ve UV ışığı altında görüntülenmiştir.

İstatistiksel analiz Sidak'ın çoklu eşleştirme testi (SPSS, IBM/ABD) ile yapılmıştır.

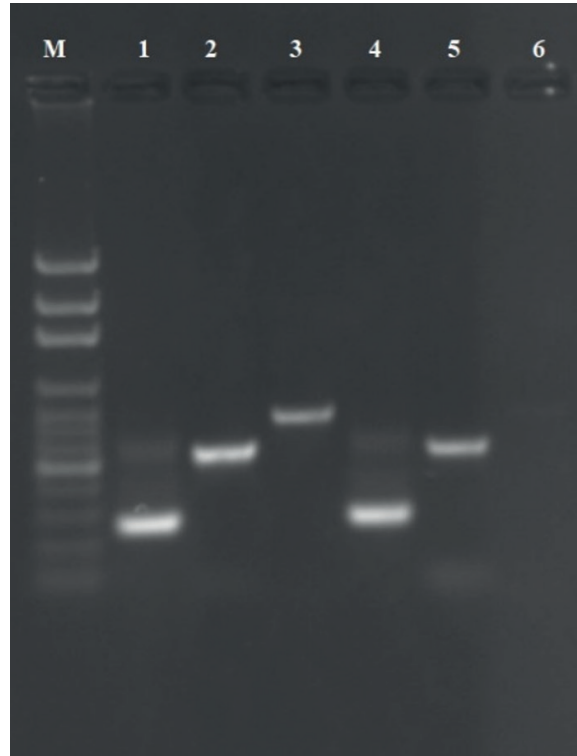
BULGULAR

Çalışmaya alınan 100 HPV DNA pozitif örneğin 20 tanesi HPV Tip 16, 8'i HPV Tip 18, 64'ü diğer yüksek riskli HPV (HR-HPV), altısı HPV Tip 16/HR-HPV ve ikisi HPV Tip 18/HR-HPV olarak tiplendirilmiştir (Şekil 1).

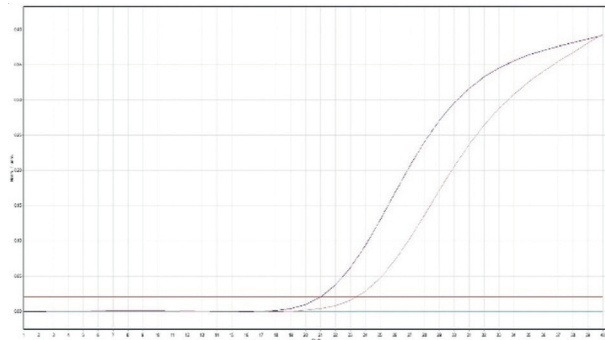
HPV DNA pozitifliği saptanan ve HR-HPV olarak tiplendirilen hastalardan birinde *T. vaginalis* DNA pozitifliği saptanmıştır. HPV DNA negatif hastaların hiçbirinde *T. vaginalis* DNA'sı saptanmamıştır.

Trichomonas vaginalis DNA varlığı tespit edilen örneğin metronidazol direnci ile ilişkili olduğu düşünülen tek nokta mutasyonlarının saptanması için yapılan PCR sonucunda *ntr4* mutasyonu tespit edilirken, *ntr6* mutasyonu tespit edilememiştir (Şekil 2).

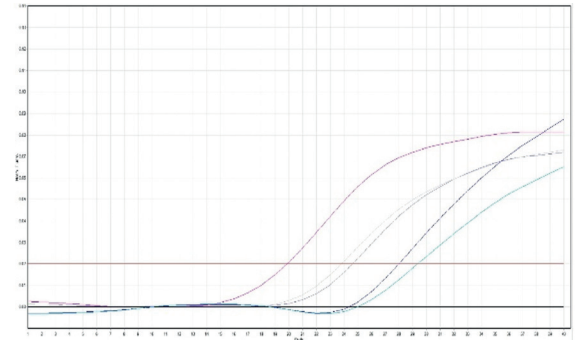
Sidak'ın çoklu eşleştirme testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda HR HPV pozitif olan bir örnekte *T. vaginalis* pozitifliği bulunduğundan dolayı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



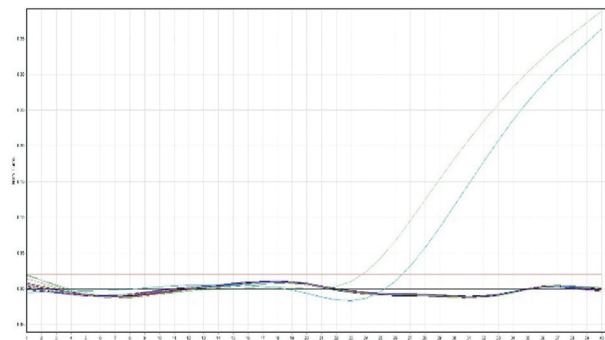
Şekil 2. *Trichomonas vaginalis* DNA elektroforez jel görüntüsü
M: 100 bp marker 1: TV kontrol (ATCCC 50143 *T. vaginalis* dirençli izolat) 2: *ntr4* (ATCCC 50143 *T. vaginalis* dirençli izolat) 3: *ntr6* (ATCCC 50143 *T. vaginalis* dirençli izolat) 4: TV kontrol (Hasta örneği) 5: *ntr4* (Hasta örneği) 6: *ntr6* (Hasta örneği)



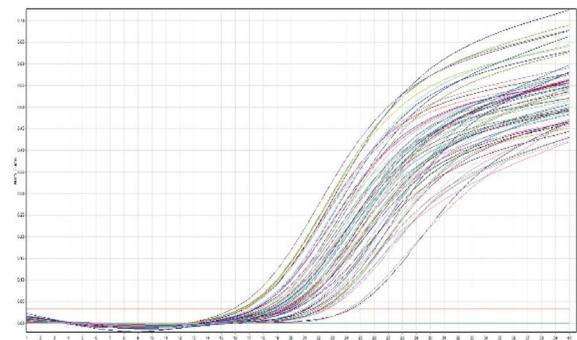
Şekil 1a. HPV tip 18 amplifikasyon eğrileri



Şekil 1b. HR-HPV amplifikasyon eğrileri



Şekil 1c. HPV tip 16 amplifikasyon eğrileri



Şekil 1d. HPV internal kontrol amplifikasyon eğrileri

Şekil 1. Çalışmada saptanan amplifikasyon eğrileri (1a: HPV tip 18; 1b: HR-HPV; 1c: HPV tip-16; 1d: HPV internal control)

TARTIŞMA

Human papillomavirüs ve TV enfeksiyonları, dünya çapında en yaygın CYBE'ler arasındadır. Her ikisi de kadın ve erkeklerde birden fazla sağlık sorununu beraberinde getirir. TV epitelde mikro lezyonların gelişmesine yol açabilir; böylece HPV'nin virülansını arttırır ve DNA'nın konak hücreye entegrasyonuna izin verir. Çeşitli çalışmalar daha önce TV ile enfeksiyon öyküsünün, HPV enfeksiyonu riskinde artışa yol açtığını göstermiştir. Kofaktörler HPV'nin kalıcılığını kolaylaştırabilir ve aracılık ettiği servikal değişiklikleri destekleyebilir^(18,19).

Yang ve ark.'nın⁽²⁰⁾ Çin'de HPV, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve vajinal flora ilişkisini incelemek için yaptıkları geniş popülasyonlu çalışmalarında 310.545 kadından HR-HPV genotiplemesi ve rahim ağzı kanseri taraması için vajinal sürüntüler alınmıştır. Kadınlar eğitim, medeni durum, kullandıkları doğum kontrol yöntemi, seks partneri açısından sorgulanmıştır. Pozitif trikomonas vajiniti, HR-HPV enfeksiyonu ile korele bulunmuştur ($p < 0.0001$). TV ile koenfeksiyonun, HR-HPV ile enfekte kadınlarda CIN-1 riskini artırdığı, HPV 16 ile enfekte kadınlarda ise CIN-2 ve CIN-3 riskini artırdığı saptanmıştır. Tek cinsel partneri olan kadınlarla karşılaştırıldığında, iki veya daha fazla seks partneri olan kadınların HPV ve TV koenfeksiyonu riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca doğum kontrol yöntemi olarak rahim içi araç seçen kadınların daha yüksek enfeksiyon riski olduğu saptanmıştır.

Trichomonas vaginalis, laktobasili önemli ölçüde azaltan ve şiddetli inflamasyona neden olan vajinal florada dengesizliğe yol açmaktadır. İnflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin sürekli aktivasyonu da servikal doku hasarına yol açabilmekte ve dolayısıyla HPV 16'nın duyarlılığını ve kanserojenik potansiyelini artırmaktadır^(21,22).

Cunha ve ark.'nın⁽²³⁾ çalışmasında normal serviksi olan 562 kadın, serviks kanseri tarama programına alınmıştır. Vajen ve serviks örnekleri toplanıp TV ve HPV DNA varlığı açısından test edilmiştir. Kadınların %19'unda TV ve %46.8'inde HPV DNA

tespit edilmiştir. TV pozitif kadınların ise %73.8'inde HPV ile koenfeksiyon bulunmuştur ($p=0.001$). TV enfeksiyonunun, servikal sitolojik anormalliklerin yanı sıra serviks HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Lazenby ve ark.'nın⁽²¹⁾ rahim ağzı kanseri taraması amacıyla Tanzanya'daki çalışmasında ise 30-60 yaş arası 324 kadından servikal ve vajinal örneklerden sitoloji ve HR-HPV PCR testi yapılmıştır. 42 kişide HR-HPV tespit edilmiştir. Çalışmada TV ile enfekte olmuş kadınların HPV tip 16'ya sahip olma olasılığı, enfekte olmayan HPV pozitif kadınlara göre 6.5 kat daha fazla bulunmuştur. TV enfeksiyonu olan kadınlarda bulunan diğer HPV tipleri 31, 52, 56 ve 68 olarak bildirilmiştir. TV pozitif ve TV negatif kadınlarda HR-HPV tiplerine sahip kadınların oranında hiçbir fark bulunmamıştır.

Donders ve ark.'nın⁽²⁴⁾ çalışmalarında 63.251 servikal numuneden TV ve 18 ayrı HPV tipi için gerçek zamanlı PCR, sitolojik anormallikler için ise Pap smear analizi yapılmıştır. TV prevalansının çok düşük olduğu bir ortamda bile CYBE'lerin sıklıkla bir arada bulunduğu gösterilmiştir. TV, hem HPV enfeksiyonu (hem düşük hem de yüksek riskli) hem de anormal serviks sitolojisi ile korele bulunmuştur.

Taku ve ark.'nın⁽²⁵⁾ Güney Afrika'da yaptıkları çalışmada ≥ 30 yaşındaki kadınlardan toplam 205 servikal örnek toplanmış ve numuneler, CYBE etkenleri panel test ile incelenmiştir. Katılımcıların %52.7'sinde (108/205) ≥ 2 patojen ile koenfeksiyon gözlenmiştir. Analizler sonucu HSV-2 ve HIV pozitifliği, HR-HPV enfeksiyonu ile güçlü ilişkide bulunmuştur.

Kone ve ark.'nın⁽²⁶⁾ 2075 kadında HPV pozitifliğini, vajinal koenfeksiyonların prevalansını, koenfeksiyonların HPV ile ilişkisini ve bunların metaplazi veya servikal intraepitelyal lezyonlardaki rollerini araştırdığı çalışmalarında ise HPV sitolojisi pozitif olan kadınların aynı zamanda vajinal koenfeksiyonlardan birine sahip olduğu ve koenfeksiyonu olmayanlara kıyasla metaplazi geliştirme oranının 3.8 kat daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır.

Yapılan çalışmaların çoğunda HPV 16 dünyada ve Türkiye’de en yaygın tip olarak görülmektedir⁽²⁷⁾. Bizim çalışmamızda 100 HPV DNA pozitif örneğin tiplendirilmesi sonucu 20 tanesi HPV tip 16, sekizi HPV tip 18, 64’ü HR-HPV, altısı HPV tip 16/HR-HPV ve ikisi HPV tip 18/HR-HPV olarak bulunmuştur. HPV DNA pozitifliği saptanan ve HR-HPV olarak tiplendirilen hastalardan bir hastada TV DNA pozitifliği saptanmış olup, HPV DNA negatif hastaların ise hiçbirinde TV DNA’sı saptanmamıştır.

CYBE etkenlerinin birlikte olması servikal epitel inflamasyonuna ve sonrasında servikal displaziye neden olmaktadır. CYBE tarafından indüklenen bu inflamatuvar süreç epiteli bozduğunda, HR-HPV bazal tabakaya nüfuz edebilmekte ve çoklu hücre aktivitesini değiştirebilmektedir.

Küresel olarak tek başına HPV pozitifliği veya herhangi bir CYBE etkeniyle koenfeksiyon farklı yaygınlık gösterse de HPV pozitifliğinde koenfeksiyon olma ihtimalini de değerlendirmek hızlı ve etkin tedavi açısından son derece önemlidir^(17,18).

Çalışmamızda HPV genotipleme analizi sonucunda bir HPV pozitif örnekte TV koenfeksiyonu saptandığından, HPV’nin özellikle hangi türleri ile TV arasında ilişki bulunduğu net olarak anlaşılamamıştır. Ancak HPV negatifliğinin hücresel mikro ortam değişiklikleri göz önüne alındığında, TV riskinde artış yapmadığını belirtmek mümkündür.

Günümüzde trichomoniasis tedavisinde önerilen ve sıklıkla kullanılan ilaçlar 5-nitroimidazol bileşikleridir. Protozoonların içine kolayca giren ilaç serbest radikallere dönüşerek hücre DNA’sına bağlanır ve replikasyonu durdurarak hücre ölümüne neden olur. Metronidazole dirençli olguların varlığı ile ilgili klinik ve *in vitro* çalışmalar bulunmaktadır. Direnç mekanizması net olmamakla birlikte hidrogenozom enzimlerinin regülasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Nitroredüktaz genlerinde belirlenen tek nokta mutasyonları ile direnç arasında ilişki bulunmuştur^(13,18,28,29).

Bu konudaki literatür gözden geçirildiğinde moleküler yöntemler kullanılarak metronidazole dirençli TV üzerinde yeterli çalışma yapılmadığı görülmektedir. Paulish-Miller ve ark.⁽¹⁸⁾ çalışmalarında, metronidazole dirençli TV’nin moleküler tanımlamasının SNP yöntemi ile yapılabileceğini göstermiştir. Çeşitli TV klinik izolatlarına SNP analizi uygulanarak nitroredüktaz geninin varlığının metronidazol direncinin bir belirteci olabileceği sonucuna varmışlardır. Ozelik ve ark.⁽¹⁷⁾ çalışmasında geleneksel ve moleküler yöntemler kullanılarak yaptıkları çalışmada toplamda altı örnekten iki örneğin (%33.3) metronidazole dirençli olduğunu bulmuşlardır. Ertağlar ve ark.’nın⁽¹³⁾ çalışmasında klinik TV izolatlarında metronidazol direnci %7.5 (3/40) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda ise metronidazol direnci ile ilişkili olduğu düşünülen tek nokta mutasyonlarının saptanması için yapılan PCR sonucunda, TV DNA varlığı tespit edilen bir örnekte *ntf4* mutasyonu tespit edilirken *ntf6* mutasyonu tespit edilmemiştir. Tek ya da çoklu etken olarak tespit edilen trichomoniasisli olgulardan izole edilen suşlarda *in vitro* ilaç etkinliğinin belirlenmesiyle olguların tedavisinde ve etkili ilacın seçiminde olanak sağlayacaktır⁽¹³⁾.

Bu çalışmada HPV’nin tiplendirilerek TV ile birlikteliği ve metronidazol ilaç direnci gösterilmeye çalışılmıştır. Çalışmada hasta popülasyonu ile ilgili sosyo demografik özellikler, seks partner sayısı, kondom kullanımı vs. veriler olmaması ve ayrıca klinik örneklerin rutinde laboratuvara gönderilen servikal sürüntü örneği olması, *T. vaginalis* etyolojik tanısında değerli olan vajen arka forniks örneği olmaması gibi bazı kısıtlamalar da mevcuttur. Bu sebeple daha geniş ve çok sayıda örneğin dahil edileceği ve her bir mikroorganizma için en uygun örnek yerinden alınan örneğin çalışıldığı çalışmalar, bu iki organizmanın hücresel düzeyde etkileşime girdiği mekanizmaları ve bu paylaşılan davranışsal risklerin kanser öncesi servikal lezyonların incelenmesi için nasıl etki ettiğini ortaya çıkarabilir. Ancak sonuç olarak HPV enfeksiyonunun aşılarla önlenmesi ve TV gibi cinsel yolla bulaşan hastalıkların birlikteliği durumu gözardı edilmeden taranması, erken ve hızlı tedavi açısından önemlidir.

Literatür taramasında çok sayıda hastada ya da çok sayıda etkenin ve tiplerinin bir arada tarandığı çalışmalarda TV gibi farklı birçok etkenin HPV ile birlikteliği gösterilmiştir. Bu anlamda çalışmamız bir pilot çalışma olup daha fazla örnek sayısı ile farklı enfeksiyon etkenlerinin ve tiplerinin de değerlendirildiği çalışmalara temel oluşturacağı düşünülmüştür.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma; Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (25.10.2021 tarih ve karar no 217) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Bu araştırma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2021-128 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Manisa Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee (02.22.2023; 2023/02-15).

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

Funding: This study was supported by the Manisa Celal Bayar University, Scientific Research Coordination Office under the project number 2021-128.

KAYNAKLAR

- Serter D. Türkiye'de ve dünyada cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve HIV/AIDS. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006;2(11):1-5.
- Avcı GA, Bozdayı G. Human Papillomavirus. *Kafkas Tıp Bilim Derg.* 2013;3(3):136-44. <https://doi.org/10.5505/kjms.2013.52724>
- World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 97. France: WHO; 2012.
- Siegler E, Reichman Y, Kugelman N, et al. Low-risk human papillomavirus types in cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and in invasive cervical cancer patients. *J Low Genit Tract Dis.* 2019;23(4):248-52. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000486>
- Babi A, Issa T, Gusmanov A, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection and genotype distribution among Kazakhstani women with abnormal cervical cytology. *Ann Med.* 2024;56(1):2304649. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2304649>
- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e191-203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
- Williams J, Kostiuik M, Biron VL. Molecular detection methods in HPV-related cancers. *Front Oncol.* 2022;27(12):864820. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.864820>
- Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi - İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları. Samastı M, editör. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı; 1995:140-57.
- Altıntaş K. Tıbbi Parazitoloji. Ankara: Nobel Yayınları; 2002:109-14.
- Ibáñez-Escribano A, Nogal-Ruiz JJ. The past, present, and future in the diagnosis of a neglected sexually transmitted infection: Trichomoniasis. *Pathogens.* 2024;13(2):126. <https://doi.org/10.3390/pathogens13020126>
- Kissinger PJ, Gaydos CA, Seña AC, et al. Diagnosis and management of *Trichomonas vaginalis*: Summary of evidence reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment guidelines. *Clin Infect Dis.* 2022;74(Suppl 2):S152-61. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac030>
- Muzny CA, Van Gerwen OT. Secnidazole for Trichomoniasis in women and men. *Sex Med Rev.* 2022;10(2):255-62. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2021.12.004>
- Ertabaklar H, Yaman KS, Malatyalı E, Ertuğ S. *Trichomonas vaginalis* klinik izolatlarında in vitro metronidazol direncinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50(4):552-8. <https://doi.org/10.5578/mb.30140>
- Matini M, Maghsood AH, Mohebbali M, et al. In vitro susceptibility of Iranian isolates of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole. *Iran J Parasitol.* 2016;11(1):46-51.
- Belfort IKP, Cunha APA, Mendes FPB, et al. *Trichomonas vaginalis* as a risk factor for human papillomavirus: a study with women undergoing cervical cancer screening in a northeast region of Brazil. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):174. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01320-6>

16. Dwivedi SP, Husain N, Singh RB, Malla N. PCR based diagnostic assay targeting the beta tubulin gene for the detection of *Trichomonas vaginalis* infection in vaginal swab samples of symptomatic and asymptomatic women in India. *Asian Pacific J Trop Dis.* 2012;2(5):352-7. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(12\)60077-2](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60077-2)
17. Ozcelik S, Ozpinar N, Karakus S, Akyildiz F, Karakaya O. Metronidazole resistance in *Trichomonas vaginalis* determined by molecular and conventional methods. *Trop Biomed.* 2018;35(1):188-94.
18. Paulish-Miller TE, Augostini P, Schuyler JA, et al. *Trichomonas vaginalis* metronidazole resistance is associated with single nucleotide polymorphisms in the nitroreductase genes *ntr4Tv* and *ntr6Tv*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2938-43. <https://doi.org/10.1128/AAC.02370-13>
19. Ghosh I, Muwonge R, Mittal S, et al. Association between high risk human papillomavirus infection and co-infection with *Candida* spp. and *Trichomonas vaginalis* in women with cervical premalignant and malignant lesions. *J Clin Virol.* 2017;87:43-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.12.007>
20. Yang M, Li L, Jiang C, et al. Co-infection with *Trichomonas vaginalis* increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2–3 among HPV16 positive female: a large population-based study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):642. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05349-0>
21. Lazenby GB, Taylor PT, Badman BS, et al. An association between *Trichomonas vaginalis* and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening. *Clin Ther.* 2014;36(1):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.11.009>
22. Doerflinger SY, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner. *J Infect Dis.* 2014;209(12):1989-99. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu004>
23. Cunha APA, Belfort IKP, Mendes FPB, et al. Human papillomavirus and its association with other sexually transmitted coinfection among sexually active women from the northeast of Brazil. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2020;2020:8838317. <https://doi.org/10.1155/2020/8838317>
24. Donders GGG, Depuydt CE, Bogers JP, Vereecken AJ. Association of *Trichomonas vaginalis* and cytological abnormalities of the cervix in low risk women. *PLoS One.* 2013;8(12):e85266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086266>
25. Taku O, Brink A, Meiring TL, et al. Detection of sexually transmitted pathogens and co-infection with human papillomavirus in women residing in rural Eastern Cape, South Africa. *PeerJ.* 2021;9:e10793. <https://doi.org/10.7717/peerj.10793>
26. Kone ES, Balili AD, Papparisto PD, Ceka XR, Petrela ED. Vaginal infections of Albanian women infected with HPV and their impact in intraepithelial cervical lesions evidenced by Pap test. *J Cytol.* 2017;34(1):16-21. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.197592>
27. Findik S, Findik S, Abuoğlu S, Cihan FG, Ilter H, Iyisoy MS. Human papillomavirus (HPV) subtypes and their relationships with cervical smear results in cervical cancer screening: a community-based study from the central Anatolia region of Turkey. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019;12(4):1391-8.
28. Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients- assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;2003(31):29-34. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003478>
29. Meites E, Gaydos CA, Hobbs MM, et al. A review of evidence-based care of symptomatic trichomoniasis and asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(Suppl 8):S837-48. <https://doi.org/10.1093/cid/civ738>

Olgu Sunumu: Ventriküloperitoneal Şant Enfeksiyonundan İzole Edilen *Globicatella sanguinis*'te Antibiyotik Direnci[§]

Antibiotic Resistance in *Globicatella sanguinis* Isolated From A Ventriculoperitoneal Shunt Infection: A Case Report

Zeynep Nazlıkaya Erdem*[©], Ozan Çıvgın**[©], Gökçe Sucuer Akarca*[©], Mesut Mete**[©], Hörü Gazi*[©]

* Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

** Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Atf/Cite as: Nazlıkaya Erdem Z, Çıvgın O, Sucuer Akarca G, Mete M, Gazi H. Olgu sunumu: Ventriküloperitoneal şant enfeksiyonundan izole edilen *Globicatella sanguinis*'te antibiyotik direnci. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(2):152-156.

Öz

Globicatella sanguinis, katalaz negatif, nadir görülen gram pozitif bir koktur. Morfolojik özelliklerinin viridans streptokoklara benzemesi nedeniyle etkenin konvansiyonel fenotipik identifikasyon yöntemleriyle tür düzeyinde tanımlanması zordur. Son yıllarda kütle spektrometresinin yaygın kullanılmaya başlaması ile *G. sanguinis*'in düşünülenden daha fazla sayıda enfeksiyonlara neden olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, *G. sanguinis* kaynaklı ventriküloperitoneal şant enfeksiyonu gelişen bir olgunun sunulması amaçlanmıştır. Yetmiş yedi yaşında kadın hasta idrar kaçırma, unutkanlık ve yürüme güçlüğü şikayetleri ile hastanemize başvurmuştur. Hastaya ventriküloperitoneal şant cerrahisi uygulanmıştır. Hasta taburcu edildikten 18 gün sonra yüksek ateş nedeniyle tekrar hastaneye başvurmuştur. Fizik muayenede batında fistül ve akıntı izlenen hasta operasyona alınmıştır. Ventriküloperitoneal şantının batin ve ventriküler uçlarından beyin omurilik sıvısı örnekleri alınarak şant sistemi çıkarılmış ve eksternal ventriküler drenaj sistemi kurulmuştur. Ventriküloperitoneal şanttan alınan ve eksternal ventriküler drenaj sisteminden kontrol için alınan beyin omurilik sıvısı örnekleri Bakterioloji Laboratuvarı'na gönderilmiştir. Gram pozitif kok morfolojisinde olan bakteriler Bruker IVD MALDI Biotyper 2.3 (Bruker Daltonik GmbH) cihazı ile *G. sanguinis* olarak tanımlanmıştır. E test (BioMeriux, Fransa) ile etkenin seftriksone dirençli, penisiline yüksek dozda duyarlı olduğu belirlenmiştir. Hastaya en uygun tedaviyi verebilmek için etkenin doğru tanımlanması ve klinisyenlerin antibiyotik direnç profili hakkında bilgilendirilmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: *Globicatella sanguinis*, MALDI-TOF MS, antibiyotik duyarlılığı

ABSTRACT

Globicatella sanguinis is a catalase-negative, rare gram-positive coccus. Due to its morphological similarity to viridans streptococci, identification of the pathogen at the species level using conventional phenotypic identification methods is difficult. The recent introduction of mass spectrometry have demonstrated that *G. sanguinis* caused more infections than previously thought.

The aim of this study is to present a case of ventriculoperitoneal shunt infection caused by *G. sanguinis*. A 77-year-old female was admitted to our hospital with complaints of urinary incontinence, amnesia, and difficulty in walking. The patient had underwent ventriculoperitoneal shunt surgery. The patient was discharged in good condition, but was admitted again after 18 days due to high fever. Upon physical examination, an abdominal fistula and discharge were observed, and the patient underwent surgery again. After taking of cerebrospinal fluid from the abdominal and ventricular ends of the ventriculoperitoneal shunt, the shunt system was removed, and an external ventricular drainage system was inserted. The cerebrospinal fluid samples, obtained from the ventriculoperitoneal shunt and the external ventricular drainage system were sent to Bacteriology Laboratory. The bacteria with gram-positive coccus morphology were identified as *G. sanguinis* by the Bruker IVD MALDI Biotyper 2.3 (Bruker Daltonik GmbH) device. By the E test (BioMeriux, France), the agent was found to be resistant to ceftriaxone and susceptible to high-dose penicillin. To provide the most appropriate treatment to the patient, accurate identification of the causative agent and informing the clinicians on the antibiotic resistance profile are needed.

Keywords: *Globicatella sanguinis*, MALDI-TOF MS, antibiotic susceptibility

Alındığı tarih / Received:

15.09.2023 / 15.September.2023

Kabul tarihi / Accepted:

24.12.2023 / 24.December.2023

Yayın tarihi / Publication date:

14.06.2024 / 14.June.2024

ORCID Kayıtları

Z. Nazlıkaya Erdem 0009-0009-1415-1903

O. Çıvgın 0000-0003-3763-4130

G. Sucuer Akarca 0009-0007-7352-3960

M. Mete 0000-0002-7182-2955

H. Gazi 0000-0002-8007-0089

✉ zeynepnazlikaya1997@gmail.com

§ Bu makale 7. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi ve 4. Ulusal Viroloji Günleri etkinliğinde (1-5 Kasım 2023, Muğla) poster bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Globicatella sanguinis, ilk defa 1992 yılında Collins ve ark.'ları⁽¹⁾ tarafından yeni bir tür olarak tanımlanmıştır. Morfolojik özelliklerinin streptokok grubu mikroorganizmalara benzemesi nedeniyle konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlanmasında zorluklar yaşanan bu etkenin doğru tanımlanması antimikrobiyal tedavinin doğru yönetimi için büyük önem taşır^(2,3).

Miller ve ark.'ları⁽²⁾ 2017 yılında, gastrik bandı, lenfödemi ve kalça protezi olan 72 yaşında obez bir kadında gelişen *G. sanguinis* kaynaklı osteomyelit olgusunu ve gastrik bypass öyküsü olan 54 yaşında obez Tip II diyabeti ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu olan kadın hastada gelişen *G. sanguinis* kaynaklı bakteriyemi olgusunu sunmuşlardır. Bu etkenin yaşlı ve altta yatan hastalığı olan kadınlarda daha sık enfeksiyona neden olabileceğini öne sürmüşlerdir⁽²⁾.

Günümüzde, başta kan ve kateter olmak üzere birçok merkezden idrar, beyin omurilik sıvısı, eklem sıvısı ve kornea sürüntüsü gibi çeşitli klinik örneklerinden artan oranda *G. sanguinis* izolasyonu bildirilmiştir⁽²⁻¹⁴⁾. Ancak, etkenin antibiyotik duyarlılık profiline ait bilgiler hala yeterli düzeyde değildir.

Bu çalışmada, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi'ne başvuran, normal basınçlı hidrosefali nedeniyle ventriküloperitoneal şant takılmasını takiben *G. sanguinis* enfeksiyonu gelişen olgunun sunulması ve antibiyotik duyarlılığına ait bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

OLGU

Yirmi yıldır hipertansiyonu olan 77 yaşında kadın hasta idrar kaçırma, unutkanlık ve yürüme güçlüğü şikayetleri ile 03.04.2023 tarihinde Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi acil servisine başvurdu. Beyin bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinin "Dördüncü ventrikül normal konumda ve normalden belirgin geniş, posterior fossa sisternaları, sulkus ve fissürler normalden belirgin geniş" şeklinde

raporlanması üzerine hastaya 10.04.2023 tarihinde ventriküloperitoneal (V/P) şant takıldı. Hastanın servis takibi boyunca kliniğinde düzelme olması üzerine hasta 13.04.2023 tarihinde taburcu edildi. Hasta, taburcu edildikten 13 gün sonra operasyon bölgesinde gelişen şişlik nedeniyle tekrar hastanemize başvurdu. Yapılan batın BT incelemesinde, şantın batın ucunun cilt altında olduğu izlendi. Bu nedenle 27.04.2023 tarihinde operasyona alınan hastada şantın batın ucu, periton altına yerleştirildi ve 28.04.2023 tarihinde hasta taburcu edildi. Taburcu edildikten 18 gün sonra ateş yüksekliği, operasyon bölgesinde akıntı ve kızarıklık şikayetleriyle hastaneye başvuran hasta tekrar nöroşirurji servisine yatırıldı. Yapılan fizik muayenesinde yüksek ateş (39°C), batında fistül, akıntı ve kızarıklık gözlenen hastanın iki ayrı periferik veninden alınan kan örnekleri Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Batın ultrasonografisi olağan olarak raporlanan hastanın enfeksiyon parametrelerinde yükseklik saptanması (Toplam beyaz küre (WBC) $11.87 \times 10^3/\mu\text{L}$, nötrofil sayısı $10.86 \times 10^3/\mu\text{L}$, nötrofil oranı %91.6, C reaktif protein 1.0 mg/dL, prokalsitonin 0.1 ng/mL) üzerine hasta 16.05.2023 tarihinde operasyona alındı. Operasyon sırasında V/P şantının batın ve ventiküler uçlarından beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri alındı ve V/P şant sistemi çıkarılarak eksternal ventriküler drenaj (EVD) sistemi kuruldu (16.05.2023). Alınan BOS örnekleri Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarı'nda incelendi. Örneklerin direkt bakısında 30-100 lökosit/ mm^3 görüldü. Giemsa boyamalı preparatlarında %70 polimorfonükleer lökosit, %30 mononükleer lökosit ve Gram boyamalı preparatlarında gram pozitif koklar görüldü. V/P şantının her iki ucundan ve EVD şantından kontrol için alınan BOS örnekleri %5 koyun kanlı agar (BD, ABD), EMB agar (BD, ABD) ve çikolata agar (BD, ABD) besiyerlerine ekildi. Örnekler 37°C'de 18-20 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası saf kültür şeklinde kanlı ve çikolata agarda üreyen alfa hemolitik kolonilerden hazırlanan Gram boyalı preparatlarda gram pozitif koklar görüldü. Üreyen bakteriler, VITEC-2 Compact (bioMérieux, Fransa) identifikasyon sistemi ile %99 kesinlikle *G. sanguinis* olarak tanımlandı. Bruker Biotyper (Bruker Daltonics, Almanya) cihazı ile etken 2.32 skorla *G. sanguinis* olarak doğrulandı. Hastanın BOS kültürleriyle birlikte laboratuvara gönderilen aerop ve anaerop kan kültürü

Tablo 1. *Globicatella sanguinis* için elde edilen minimuminhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin EUCAST önerileri doğrultusunda yorumlanması

Antibiyotik	EUCAST eşik MİK değerleri (µg/mL) *	Saptanan MİK değerleri (µg/mL)	Yorum
Penisilin	0.25	1.5	Klinik tedavide kullanılmaması önerilmektedir.
Seftriakson	0.25	6	Klinik tedavide kullanılmaması önerilmektedir.
Vankomisin	2	0.25	Klinik tedavide kullanılması önerilmektedir.
İmipenem	2	0.38	Klinik tedavide kullanılması önerilmektedir.

*Bakteri MİK değerinin daha yüksek olması halinde, antibiyotiğin tedavide kullanımından vazgeçilmesini gerektiren eşik değerler⁽¹⁵⁾.

şişeleri BD BACTEC™ FX Kan Kültür Sistemi (BD, ABD) cihazına yerleştirildi. Beş günlük süreyle inkübe edilen kan kültürü örneklerinde üreme saptanmadı. *G. sanguinis*'in penisilin, seftriakson, vankomisin ve imipenemin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri Gradyent test yöntemi (bioMérieux, Fransa) ile belirlendi. Etkenin antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesinde Mueller Hinton Fastidious Agar (BD, ABD) kullanıldı. Elde edilen sonuçlar, standart EUCAST sınır değer tablolarında yer almayan aerop bakterilerin tedavisinde kullanılabilir antibiyotiklerin eşik MİK değerlerine göre yorumlandı (Tablo 1)⁽¹⁵⁾. Klinisyenlere duyarlılık kategorisi kapatılarak, penisilin ve seftriaksonun klinik tedavide uygulanmaması gerektiği, vankomisin ve imipenemin ise klinik tedavide kullanılabilirliği bilgisi verildi⁽¹⁵⁾. Hastaya meropenem 1 gr IV flakon (1x6) ve vankomisin 0.5 gr IV flakon (1x4) kombine medikal tedavi başlandı. İki haftalık medikal tedavi ve EVD takibi sonrası 48 saat aralıklarla üç kez üst üste alınan BOS kültürlerinde üreme olmaması üzerine 01.06.2023 tarihinde hastaya V/P şant cerrahisi uygulandı.

Bu olgu sunumu için hastanın yakınından aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda, *G. sanguinis* VITEK 2 GP ID (bioMérieux, Fransa) kartı ile %99 kesinlik ile tanımlandı ve Bruker Biotyper (RUO; Bruker Daltonics, Germany) ile 2.32 skorla doğrulandı. Son yıllarda rapor edilen çalışmalarda etkenin rutin tanımlanmasında veri tabanlarında *Globicatella* cinsi bakterilerin yer aldığı otomatize sistemlerin

kullanılmasının yeterli olabileceği bildirilmiştir⁽²⁻¹⁴⁾. Ancak, etkenin yüksek kesinlikle tanımlanamadığı durumlarda MALDI-TOF MS ve 16S RNA dizileme ile doğrulama yapılması gereklidir⁽²⁻⁴⁾.

Globicatella sanguinis için standart duyarlılık testi bulunmamaktadır. Özgül duyarlılık sınır değerleri bulunmayan etkenler için güncel EUCAST'ın önerileri ise öncelikle güvenilir bir yöntemle MİK değerinin belirlenmesi ve duyarlılık kategorisi bildirilmekten kaçınılması yönündedir⁽¹⁵⁾. Tedavi başarısızlığını öngörebilmek amacıyla da klinisyene bildirimlerin EUCAST'ın sınır değer tablolarında yer almayan bakterilerin tedavisinde kullanılabilir antibiyotikler ve bu antibiyotiklere karşı direnç olasılığını dışlayan eşik MİK değerleri göz önünde bulundurularak yapılması önerilmektedir⁽¹⁵⁾.

Farklı merkezlerde yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, *G. sanguinis* için elde edilen MİK değerlerinin penisilin için 0.06-64 µg/mL, vankomisin için 0.25-0.75 µg/mL, sefotaksim için 0.5-32 µg/mL, seftriakson için 2-4 µg/mL, meropenem için 0.25-3 µg/mL, imipenem 0.25-0.75 µg/mL, linezolid için 0.5-2 µg/mL, eritromisin için 0.12-256 µg/mL, klindamisin için 0.12-256 µg/mL aralığında olduğu gözlenmiştir^(2-4,6-9). Saptanan MİK değerleri bazı yazarlar tarafından CLSI veya EUCAST tablolarında yer alan *Streptococcus* spp. sınır değerlerine göre "duyarlı veya dirençli" olarak yorumlanırken^(5,7,12), bazı yazarlar tarafından duyarlılık kategorisi bildirilmeksizin sadece MİK değerleri rapor edilmiştir^(2-4,9,13).

Shewmaker ve ark.'ları⁽⁵⁾ 2001 yılında, CLSI'nin *Streptococcus* spp. için yorumlama kriterlerine göre çeşitli klinik örneklerden izole edilen 27 *G. sanguinis*

suşunun tümünün vankomisin ve amoksisiline duyarlı olduklarını, iki izolatta ise penisilin MİK değerlerinin orta duyarlılık kategorisinde yer aldıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca, izolatların %48'ini sefotaksime, %74'ünü sefuroksime, %37'sini meropeneme, %48'ini eritromisine, %52'sini trimetoprim-sülfametoksazole, %30'unu klindamisine dirençli bulmuşlardır ve bu direnç profilinin viridans streptokokların direnç profiline benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir⁽⁵⁾. Bugüne kadar en fazla suşla yapılan bu çalışmada, yazarlar etkenin doğru tanımlanmasının yanı sıra antibiyotik direncinin belirlenmesinin ve izlenmesinin gerekliliğini vurgulamışlardır⁽⁵⁾.

Türkiye'de, Hasbek ve ark.'ları⁽⁴⁾ 2019 yılında lumboperitoneal şanti olan 39 yaşındaki kadın hastada agar gradiyent yöntemi ile penisilin (6 µg/mL), linezolid (0.50 µg/mL), vankomisin (0.75 µg/mL), sefotaksim (>32 µg/mL), imipenem (0.75 µg/mL) ve meropenem (3 µg/mL) için elde edilen MİK değerlerinin Shewmaker ve ark.'nın⁽⁵⁾ bildirdikleri sonuçlarla uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Aktaş ve ark.'ları⁽³⁾ ise penisilin (64 µg/mL) ve sefotaksim (>32 µg/mL) için yüksek MİK değerleri saptadıklarını ve femoral kateter enfeksiyonu nedeniyle yatan hastada, vankomisin 1x1 g intravenöz tedavi ile 72 saat içinde yanıt aldıklarını rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada, vankomisin, eritromisin ve imipenemin MİK değerlerini sırasıyla, 0.38 µg/mL, 1.5 µg/mL, ve 0.38 µg/mL olarak bildirmişlerdir⁽³⁾. Ülkemizde yapılan bu iki çalışmada da *G. sanguinis* için standart duyarlılık testi olmaması nedeniyle yazarlar tarafından duyarlı veya dirençli yorumu yapılmamıştır^(3,4).

Bu çalışmada, antibiyotik duyarlılık sonuçları literatürde yer alan bilgiler ışığında öncelikle EUCAST'in viridans streptokoklar için sınır değerlerine göre yorumlanmıştır^(5,7,12,16). Etkenin agar gradiyent yöntemi ile seftriaksona (6 µg/mL) dirençli, penisiline yüksek dozda duyarlı (1.5 µg/mL), vankomisine (0.25 µg/mL), teikoplanine (0.19 µg/mL) ve imipeneme (0.38 µg/mL) duyarlı olduğu belirlenmiştir⁽¹⁶⁾. Ancak, elde edilen MİK değerlerinin viridans streptokoklardan farklı olması nedeniyle duyarlılık sonuçları ayrıca EUCAST'in standart sınır değer tablolarında yer almayan aerop bakterilerin tedavisinde kullanılabilecek antibiyotiklerin yer

aldığı tabloya göre tekrar değerlendirilmiştir⁽¹⁵⁾. Etkenin penisilin ve seftriakson MİK değerlerinin EUCAST tablolarında yer alan eşik değerlerinden daha yüksek olması nedeniyle de klinisyene bu antibiyotiklerin tedavide kullanılmalarının uygun olmayacağı bilgisi verilmiştir (Tablo 1)⁽¹⁵⁾. Hastaya intravenöz meropenem 1 gr (1x6) ve vankomisin 0.5 gr (1x4) kombinasyonu başlanmıştır ve tedaviye yanıt alınmıştır.

Bu nedenle, *G. sanguinis* enfeksiyonlarında tedavi başarısızlığını önlemek için duyarlılık test sonuçlarının EUCAST önerileri doğrultusunda standart sınır değerleri olmayan etkenler için belirlenen eşik değerlerine göre yorumlanmasının daha uygun bir yaklaşım olacağı düşünülmüştür.

Sonuç olarak, viridans streptokokların aksine penisiline ve üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olduğu gözlenen *G. sanguinis*'in antibiyotik duyarlılık profilini belirlemeye yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Etkenin doğru tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının klinisyene bildirilmesi, riskli hastalarda optimum tedavinin verilmesinin yanı sıra direnci önlemeye yönelik doğru stratejilerin belirlenmesine de katkı sağlayacaktır.

Teşekkür

Bruker Biotyper (RUO; Bruker Daltonics, Germany) ile doğrulama aşamasında destek olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD öğretim üyesi Dr.Aydan Özkütük'e teşekkür ederiz.

Bilgilendirilmiş Onam: Bu olgu sunumu için hastanın yakınından aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Informed Consent: For this case report, an informed consent form was obtained from the patient relative.

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Collins MD, Aguirre M, Facklam RR, Shallcross J, Williams AM. *Globicatella sanguis* gen.nov., sp.nov., a new gram-positive catalase-negative bacterium from human sources. J Appl Bacteriol. 1992;73(5):433-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1992.tb05000.x>
2. Miller AO, Buckwalter SP, Henry MW, et al. *Globicatella sanguinis* osteomyelitis and bacteremia: Review of an emerging human pathogen with an expanding spectrum of disease. Open Forum Infect Dis. 2017;4(1):ofw277. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw277>
3. Aktaş E, Gürsoy NC, Sakacı T, et al. Femoral hemodiyaliz kateteri ile ilişkili *Globicatella sanguinis* bakteremisi: Tür düzeyinde tanımlamada karşılaşılan sorunlar. Mikrobiyol Bul. 2017;51(2):177-82. <https://doi.org/10.5578/mb.53821>
4. Hasbek M, Fırtına Topçu K, Özüm Ü. Lumbo-peritoneal şantlı hastada *Globicatella sanguinis*'e bağlı menenjit olgusu. Mikrobiyol Bul. 2019;53(3):343-7. <https://doi.org/10.5578/mb.68131>
5. Shewmaker PL, Steigerwalt AG, Shealey L, Weyant R, Facklam RR. DNA relatedness, phenotypic characteristics, and antimicrobial susceptibilities of *Globicatella sanguinis* strains. J Clin Microbiol. 2001;39(11):4052-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.11.4052-4057.2001>
6. Héry-Arnaud G, Doloy A, Ansart S, et al. *Globicatella sanguinis* meningitis associated with human carriage. J Clin Microbiol. 2010;48(4):1491-3. <https://doi.org/10.1128/JCM.01299-09>
7. Seegmüller I, van der Linden M, Heeg C, Reinert RR. *Globicatella sanguinis* is an etiological agent of ventriculoperitoneal shunt-associated meningitis. J Clin Microbiol. 2007;45(2):666-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.01774-06>
8. Takahashi S, Xu C, Sakai T, Fujii K, Nakamura M. Infective endocarditis following urinary tract infection caused by *Globicatella sanguinis*. IDCases. 2017;11:18-21. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2017.12.001>
9. Matsunami M, Otsuka Y, Ohkusu K, Sogi M, Kitazono H, Hosokawa N. Urosepsis caused by *Globicatella sanguinis* and *Corynebacterium riegellii* in an adult: Case report and literature review. J Infect Chemother. 2012;18(4):552-4. <https://doi.org/10.1007/s10156-011-0335-x>
10. Yang HS, Kim YJ, Lee MS, Lee HJ. *Globicatella sanguinis* bacteremia in a non-immunocompromised patient identified by 16S rRNA gene sequencing: First case in Korea. Clin Lab. 2012;62(9):1825-7. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.151215>
11. Abdul-Redha RJ, Balslew U, Christensen JJ, Kemp M. *Globicatella sanguinis* bacteraemia identified by partial 16S rRNA gene sequencing. Scand J Infect Dis. 2007;39(8):745-8. <https://doi.org/10.1080/00365540701203527>
12. Jain N, Mathur P, Misra MC. *Globicatella sanguinis* meningitis in a post head trauma patient: First case report from Asia. J Infect Dev Ctries. 2012;6(7):592-4. <https://doi.org/10.3855/jidc.1947>
13. Behera HS, Satavisa S, Padhy SK. *Globicatella sanguinis* endophthalmitis in a patient from India. Ocul Immunol Inflamm. 2023;31(7):1548-50. <https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2118135>
14. Gupta B, Jain AK, Saini M, Sardana M, Soni R, Angrup A. *Globicatella sanguinis* corneal abscess with endophthalmitis. J AAPOS. 2022;26(1):46-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.08.305>
15. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST guidance on when there are no breakpoints in breakpoint tables? [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/When_there_are_no_breakpoints_20230630_Final.pdf] (Erişim tarihi: 19 Mayıs 2023).
16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters Version 13.0. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.pdf] (Erişim tarihi: 19 Mayıs 2023).

Nöroborelyoz Olgu Sunumu: Laboratuvar Testleri Yanıltıcı Olabilir Mi?

A Case Report of Neuroborreliosis: Can Laboratory Tests Be Misleading?

Şükrü Dirik*, Meltem Işıkgöz Taşbakan*

* Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf/Cite as: Dirik Ş, Işıkgöz Taşbakan M. Nöroborelyoz olgu sunumu: Laboratuvar testleri yanıltıcı olabilir mi? Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2024;54(2):157-160.

Öz

Lyme hastalığı *Borrelia burgdorferi sensu lato* genotür kompleksinde yer alan spiroketler tarafından oluşturulan sistemik bir hastalıktır. Deri, santral ve periferik sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, göz gibi birçok organ ve sistem tutulumu görülebilmektedir. Tanı temelde anamnez ve klinik bulgular ile konulmaktadır. Serolojik testler tanıyı doğrulamada yardımcı olmaktadır. Tanı testlerinin belirli bir standardizasyonunun olmaması tanıda klinisyenlere zorluk yaratmaktadır. Bu makalede tanısının laboratuvar testleriyle doğrulanması konusunda zorluk yaşanan bir Lyme hastalığı olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Lyme, nöroborelyoz, polinöropati

ABSTRACT

Lyme Disease is a systemic illness caused by spirochetes within the *Borrelia burgdorferi sensu lato* genospecies complex. It can affect various organs and systems, including the skin, central and peripheral nervous systems, cardiovascular system, musculoskeletal system, and eyes. Diagnosis primarily relies on patient history and clinical manifestations, with serological tests aiding in confirmation. The lack of standardized diagnostic tests poses challenges for clinicians. This article presents a case of Lyme disease where difficulties were encountered in confirming the diagnosis through laboratory tests.

Keywords: Lyme, neuroborreliosis, polyneuropathy

Alındığı tarih / Received:
30.11.2023 / 30.November.2023

Kabul tarihi / Accepted:
20.04.2024 / 20.April.2024

Yayın tarihi / Publication date:
14.06.2024 / 14.June.2024

ORCID Kayıtları

Ş. Dirik 0009-0001-4072-3436
M. Işıkgöz Taşbakan 0000-0002-4689-720X

✉ sukru.dirik@hotmail.com

GİRİŞ

Lyme hastalığı *Borrelia burgdorferi sensu lato* genotür kompleksinde yer alan spiroketler tarafından oluşturulan ve Ixodes cinsi keneler tarafından taşınan sistemik bir hastalıktır⁽¹⁾. *B. burgdorferi* ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde keşfedilmiş olup ilerleyen yıllarda Avrupa'da *Borrelia afzelii* ve *Borrelia garinii*'nin aynı genotür kompleksine ait olduğunun keşfedilmesiyle ilk keşfedilen türe *B. burgdorferi sensu stricto* ismi verilmiş, bu üç türün bulunduğu kompleks ise ortak bir isimle *B. burgdorferi sensu lato* olarak isimlendirilmiştir. Günümüzde *B. burgdorferi sensu stricto* bu nedenle *B. burgdorferi* olarak da anılmaktadır. Bugüne kadar Avrupa'da tanımlanan 5 genotür *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii*, *Borrelia bavariensis* ve *Borrelia spielmannii*'dir. *B. afzelii* ve *B. garinii* hastalığa en sık sebep olan genotürlerdir⁽²⁾. ABD'de ise vakaların

tamamına yakınına *B. burgdorferi* (*B. burgdorferi sensu stricto*) neden olmaktadır. Kene kaynaklı hastalıklar arasından Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da en yaygın görülen hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 476.000 vaka tanımlanırken, Batı Avrupa'da ise yılda 200.000'den fazla vakanın tanımlandığı bilinmektedir⁽³⁾. Ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda Lyme seropozitiflik oranının %0.9-14.5 arasında olduğu gösterilmiştir^(4,5). Tanısal yaklaşımda yardımcı olması amacıyla Lyme hastalığı klinik olarak erken lokalize, erken dissemine ve geç dissemine olarak üç evreye ayrılabilir. İnokulasyondan sonra bir hafta içinde kenenin tutunduğu alanda görülen eritema migrans ile karakterize olan ve non-spesifik semptomların da görülebildiği erken lokalize evre görülür. Erken dissemine evre inokulasyondan haftalar-aylar sonra etkenin sistemik yayılımına bağlı olarak eritema migransa benzeyen ancak daha küçük ve daha çok sayıda olan, kene ısırığından daha uzak yerlerde

görülen lezyonlara ek olarak kardiyak, merkezi sinir sistemi (MSS) ve eklem tutulumunun görüldüğü evredir. Geç dissemine evrede akrodermatitis kronika atrofikans isimli deri lezyonları, kronik aksonal nöropati, kronik ensefalomyelit, Lyme ensefalopatisi gibi çeşitli kliniklerle prezente olabilen nörolojik tutulum ve Lyme artriti görülebilir⁽⁶⁻⁸⁾. Endemik bir bölgeye seyahat öyküsü olan veya mesleki risk faktörü bulunan kişilerde kene tutunma öyküsü ve Lyme hastalığını düşündüren klinik tablo mevcut ise ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Tanı temelde anamnez ve klinik bulgular ile konulur. Serolojik testler tanıyı doğrulamada yardımcı olmaktadır. En sık kullanılan serolojik yöntem *B. burgdorferi* antikorlarının araştırılması yöntemine dayanan ELISA testidir. ELISA testinin duyarlılığı %89 iken özgüllüğü %72'dir⁽⁹⁾. ELISA testi pozitif sonuçlanan hastalarda doğrulama amacıyla Western-Blot testi yapılır. Serolojik testlerin erken dönemde tanıya yardımı kısıtlıdır. Erken evrede ilk lezyon oluştuktan 2-4 hafta sonra IgM, 4-8 hafta sonra ise IgG yanıtı oluşmaktadır⁽¹⁰⁾. ABD ve Avrupa'da farklı türlerin görülmesi ve tanısız testlerin standardizasyonunun çeşitlilik göstermesi tanıda zorluk yaratan faktörlerdir. ABD'de kullanılan testler *B. burgdorferi* sensu stricto'ya yönelik antikor tespitini hedefleyen testler olup, Avrupa'da daha sık görülen diğer türlerin tespitinde nispeten başarısız testlerdir. Bu makalede ilk olarak Norveç'te araştırılıp tanısız testleri negatif saptanan, sonrasında kliniğimizdeki takibi sırasında tanısız testleri pozitif bulunarak tedavisi düzenlenen bir Lyme olgusu sunulmuştur.

OLGU

Norveç'te yaşayan, ek hastalığı olmayan, 39 yaşında erkek hastanın dört ay önce sol elinde hareket kısıtlılığı, karıncalanma, uyuşukluk ve bilgisayar klavyesi kullanırken sol el ikinci parmağını yukarı kaldıramama şikayetleri başlamış. Bir süre sonra ilk olarak aynı elinin diğer parmaklarına, daha sonra da el bileği ve ön kola yayılmış. Yaklaşık 10 yıldır her iki dizinde ve ayak bileğinde ağrı, hareket kısıtlılığı gibi artrit ile uyumlu semptomları olmuş. Hastanın Norveç'te yapılan BOS örnekleme sonucunda Varicella zoster virüs (VZV) IgG ve HSV IgG titreleri klinik korelasyon gereklidir olarak yorumlanmış. BOS'ta *B. burgdorferi* IgM ve IgG negatif, kanda *B.*

burgdorferi IgM ve IgG, Epstein-Barr virüs (EBV) ve sifilis serolojileri negatif olarak sonuçlanmış. Elektromyografisinde (EMG) sol radial sinirde anlamlı derecede düşük amplitüd saptanırken, manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ön planda poliradikülit ile uyumlu olarak yorumlanmış. İlgili branşlar tarafından değerlendirilen hasta, son bir hafta içinde yakınmalarında artış meydana gelmesi ve sabah tutukluğunun eşlik etmesi üzerine Türkiye'ye gelerek nöroloji hekimine başvurmuş. EMG tekrarlanmış ve olağan olarak yorumlanmış. Herhangi bir nörolojik patoloji saptanmaması üzerine tarafımıza yönlendirilen hasta, kene veya sinek ile ısırılma öyküsü olmadığını, iki yıl önce Orta Amerika seyahati öyküsü olduğunu ifade etti. Altı ay önce kayak yaparken düştüğü belirtti. Cilt bakışında görülen penisinin üzerindeki hiperemik plak şeklinde ağrısız kaşıntılı lezyonları balanitis circinata ile uyumlu olarak değerlendirildi. Motor muayenesinde sol el bilek ekstansiyonunda, sol el parmaklarının ekstansiyonu, fleksiyonu ve opozisyonunda değişen oranlarda kusur saptandı. Fizik muayenesinde ek sistemik bulgu saptanmadı. Tam kan sayımında lökosit sayısı normal, hücre dağılımında lenfosit ve eozinofillerde oransal artış saptandı. Hepatit B, hepatit C, brusella, sifilis, VZV, toksoplazmoz serolojileri negatif saptandı. Anti nükleer antikor 1/80 granüler pozitif olarak sonuçlandı. EMG incelemesi sol radial sinirin motor dalının distal etkilenmesi şeklinde yorumlandı. Sakroiliak, lumbosakral, servikal, diz grafileri olağan saptandı. Hastanın dış merkez laboratuvarına gönderilen *B. burgdorferi* IgG testi (Euroimmun, Almanya) pozitif olarak sonuçlandı. (pozitiflik sınır değeri 25 U/ml) Western Blot (Euroimmun, Almanya) yönteminde *B. afzelii* spesifik native proteini olan p83 bandında pozitiflik, *B. afzelii*'nin pürifiye VlsE antijeni olan VlsE-ba ve *B. afzelii* membran lipidi olan Lba bantlarında zayıf pozitiflik görüldü. Halk sağlığı laboratuvarına gönderilen ve ELISA yöntemiyle bakılan *B. burgdorferi* IgM negatif, IgG pozitif saptandı. Hastaya seftriakson 1 gr 2x1 intravenöz ve doksisisiklin 100 mg 2x1 peroral tedavi başlandı. Nöroloji ve romatoloji konsültasyonları sonucunda ek öneri olmadı. Kardit açısından holter elektrokardiyografi ve ekokardiyografi istendi, her iki test de olağan olarak sonuçlandı. On dört günlük tedavinin ardından klinik iyileşme saptanan hasta ayaktan izlenmek üzere doksisisiklin 100 mg 2x1 peroral ile taburcu edildi. Tedavisine iki

hafta daha devam edildi. Tedavi bitiminde hasta değerlendirildiğinde sol elinin hareket kabiliyetinin tamamen geri geldiği, uyuşukluk şikayetinin az da olsa devam ettiği fakat tedavi öncesine göre belirgin düzelme olduğu görüldü. Hastanın ayaktan takibine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Lyme hastalığı ABD’de ve Avrupa’da sık görülmekte olan bir hastalık olup ülkemizde daha az görülmektedir. Klinik olarak deri, santral ve periferik sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, göz gibi birçok organ ve sistem tutulumu görülebilmektedir. Özellikle geç dönemde başvuran hastalarda kene ısırığı ve eritema migrans öyküsü net alınmadığı zaman multisistemik tutulum yapabilen bu hastalıkta tanı konusunda zorluk yaşanabilmektedir. Olgumuzun anamnezi değerlendirilecek olursa kene ısırığı öyküsünün alınmadığı, tipik deri lezyonlarına yönelik bir öykü vermediği görülmektedir. İlk olarak Norveç’te sağlık kuruluşuna başvuran hastanın başvuru sebebi günlük yaşamını etkileyen ve nöropati ile uyumlu olan semptomlarıdır. Hasta ilk olarak değerlendirildiği merkezde BOS örnekleme dahil ileri tetkikler yapılmış ve buna rağmen bir sonuca ulaşılamamıştır. Lyme hastalığı *B. burgdorferi* sensu lato genotür kompleksi tarafından oluşturulmaktadır. Dünyanın farklı bölgelerinde farklı türler baskın olabilir. Örneğin ABD’de *B. burgdorferi* sensu stricto baskın olarak görülmekte iken, Avrupa’da daha çok *B. afzelii* ve *B. garinii* türleri görülmektedir. Tanı testlerinin belirli bir standardizasyonunun olmaması tanıda klinisyenlere zorluk yaratmaktadır, özellikle Western Blot testleri için herhangi bir standardizasyon kriteri mevcut değildir^(11,12). Tanısal testlerin özellikle Lyme hastalığının endemik olmadığı bölgelerde yapılan çalışmalarda gösterilen hatalı pozitiflik oranları da tanıda kısıtlayıcı bir faktör olarak öne çıkmaktadır⁽¹³⁾. Spesifik antikor araştıran testlerin dünyanın farklı bölgelerinde o bölgedeki en sık görülen türe yönelik hazırlanması diğer türlerle oluşabilecek enfeksiyonun tespitinde kısıtlılık yaratma potansiyeline sahiptir^(14,15). ABD ile Avrupa’da kullanılan tanısal testlerin görülmekte olan türlerin farklılığına bağlı olarak çeşitlilik gösterdiği bilinmektedir⁽¹⁶⁾. Norveç’te en sık görülen *Borrelia* türünün yapılan çalışmalarda

B. afzelii olduğu gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışma sayısı kısıtlı olup *Borrelia* tür dağılımının Avrupa ile benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁽¹⁸⁾. Lyme hastalığının dünyada en sık ABD’de görülmekte olduğu düşünülürse tanı testlerini ABD’den ithal eden ülkelerde diğer alt türlerin tespiti sorun oluşturabilir. Olgumuzun ilk olarak Norveç’te yapılan Western Blot testi negatif sonuçlanmış, sonrasında ülkemizde yapılan testte *B. afzelii* spesifik native proteini olan p83 bandında pozitiflik saptanmıştır. Bu durum testlerin farklı olması dışında testi yapan kişi, alınan örneğin kalitesi gibi diğer faktörlere bağlı olarak da gerçekleşmiş olabilir. Lyme hastalığı tanısı esas olarak anamnez ve klinik bulgular ile konulmaktadır. Tanıya yardımcı olan serolojik testlerin birçok faktöre bağlı olarak yetersiz kalabileceği unutulmamalıdır.

Bilgilendirilmiş Onam: Bu olgu sunumu için hastanın yakınından aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Informed Consent: For this case report, an informed consent form was obtained from the patient relative.

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Arslan F, Ergin S, Mete B, et al. Seronegatif Lyme hastalığı: Dokuda PCR ile tanısı doğrulanmış iki olgu sunumu. 3. Ekmud Kongresi (Kongre Kitabı), Ankara; 2010:334.
2. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet. 2012;379(9814):461-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60103-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60103-7)
3. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. FEMS Microbiol Rev. 2018;42(3):233-58. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux047>
4. Gazi H, Özkütük N, Ecemis Ö, et al. Seroprevalence of West Nile virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, *Francisella tularensis* and *Borrelia burgdorferi* in rural population of Manisa, Western Turkey. J Vector Borne Dis. 2016;53(2):112-7.

5. Cora M, Kaklıkkaya N, Topbaş M, et al. Determination of seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* IgG in adult population living in Trabzon. *Balkan Med J.* 2017;34(1):47-52.
<https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2015.0478>
6. Cardenas-de la Garza JA, De la Cruz-Valadez E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Clinical spectrum of Lyme disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(2):201-8.
<https://doi.org/10.1007/s10096-018-3417-1>
7. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med.* 1990;323(21):1438-44.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199011223232102>
8. Özger HS. Lyme Nöroborreliyo. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics.* 2023;16(2):53-62.
9. Mwirigi NW, Rodriguez-Porcel M. 31-year-old man with fever, palpitations, and generalized rash. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(4):e13-6.
<https://doi.org/10.4065/mcp.2008.0728>
10. Bratton RL, Whiteside JW, Hovan MJ, Engle RL, Edwards FD. Diagnosis and treatment of Lyme disease. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):566-71.
<https://doi.org/10.4065/83.5.566>
11. Hauser U, Lehnert G, Lobentanzer R, Wilske B. Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *J Clin Microbiol.* 1997;35(6):1433-44.
<https://doi.org/10.1128/jcm.35.6.1433-1444.1997>
12. Porwancher R, Levin A, Trevejo R. Immunoblot criteria for diagnosis of Lyme disease: A comparison of CDC criteria to alternative interpretive approaches. *Pathogens.* 2023;12(11):1282.
<https://doi.org/10.3390/pathogens12111282>
13. Branda JA, Steere AC. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(2):e00018-19.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00018-19>
14. Nilsson I, von Rosen IA. Serum antibodies against *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and the 41-kiloDalton flagellin in patients from a Lyme borreliosis endemic area: analysis by EIA and immunoblot. *APMIS.* 1996;104(12):907-14.
<https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1996.tb04957.x>
15. Norman GL, Antig JM, Bigaignon G, Hogrefe WR. Serodiagnosis of Lyme borreliosis by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii*, and *B. afzelii* western blots (immunoblots). *J Clin Microbiol.* 1996;34(7):1732-8.
<https://doi.org/10.1128/JCM.34.7.1732-1738.1996>
16. Marques AR, Strle F, Wormser GP. Comparison of Lyme disease in the United States and Europe. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(8):2017-24.
<https://doi.org/10.3201/eid2708.204763>
17. Hvidsten D, Stordal F, Lager M, et al. *Borrelia burgdorferi* sensu lato-infected *Ixodes ricinus* collected from vegetation near the Arctic Circle. *Ticks Tick Borne Dis.* 2015;6(6):768-73.
<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.07.002>
18. Güner ES, Hashimoto N, Takada N, Kaneda K, Imai Y, Masuzawa T. First isolation and characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains from *Ixodes ricinus* ticks in Turkey. *J Med Microbiol.* 2003;52(Pt 9):807-13.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.05205-0>

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 bildirin 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 yapılanaya kadar, söz konusu yazılar yayın programında sırada bekletilir.
- Teslim edilmiş bir metnin tümünün veya bir bölümünün bir başka yerde yayımlanması söz konusu olursa editörlere bilgi verilmesi zorunludur.

Başvuru

- Sadece on-line başvurular kabul edilir.
- Başvurularda, tüm yazarların adları ve adresleri, açık olarak yazılmalıdır. 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: tmcdditor@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 uyuşmalıdır.
- On-line ilgili formlarda tüm aşamalar doldurulmalıdır
- Araştırma daha önce bir bilimsel toplantıda bildiri (sözlü veya poster) olarak sunulmuş ise, bu bilgi toplantının adı ve tarihiyle birlikte belirtilmelidir.
- Olgu sunumu, derleme, editöre mektup gibi diğer metin çeşitlerinde bölümlü özet hazırlamaya gerek yoktur.
- Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı ve kaynak, şekil, tablo ve 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 şekline 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. İnternet 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 floresan 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 zorundadır. 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, çalışmalarını 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 ilkeler 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 gütmeyen 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 cevaplaması 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 değerlendirilmesini 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.

