

Cilt / Volume 54

Sayı / Number 4

Aralık / December 2024

ISSN 0258-2171

e-ISSN 2458-7516



Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi

Journal of Turkish Society of Microbiology

- ✓ Anaerop Bakterilerde Ülkemiz ve Dünyadaki Antimikrobiyal Direnç
- ✓ Çocuk Onkolojisi Hastalarında *Cryptococcus* Antijeninin IMMY CrAg®-LFA Testi İle Araştırılması
- ✓ Delüzyonel Parazitöz Hakkında 1946-2024 Yılları Arasında Yapılan Çalışmaların Bibliyometrik Analizi
- ✓ Diyaliz Tedavisi Alan Hastaların Hepatit B İmmünizasyonuna Yanıtında Etkili Faktörlerin İncelenmesi

ISSN 0258-2171
e-ISSN 2458-7516

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY



Cilt / Volume 54

Sayı / Number 4

Aralık / December 2024



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 54 Sayı / Number 4 Aralık / December 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 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 izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlikeleri'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: Kızılay Mah. GMK Bulvarı No: 23/8 Çankaya/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: İvedik OSB Mah. Melih Gökçek Blv. Yakın Plaza No: 125/E
Yenimahalle/Ankara
Sertifika no: 47644
Tel: +90 312 473 92 97
Web: www.printandsmile.com.tr

Danışmanlar Kurulu / Advisory Board

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

Ayşe Semra Güreşer, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara
0000-0002-6455-5932

Aylin Döğen, Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin
0000-0002-0388-306X

Barış Otlu, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya
0000-0002-6220-0521

Bülent Bozdoğan, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın
0000-0003-2469-9728

Çiğdem Arabacı, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul
0000-0003-0050-3225

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

Engin Kaplan, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak
0000-0001-5705-717X

Esvet Mutlu, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya
0000-0001-8808-9182

Harun Hızlısoy, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni Ve Teknolojisi, Veterinerlik Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kayseri
0000-0003-3391-0185

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

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

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

Mehmet Burak Aksu, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0002-3439-9158

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

Nezahat Akpolat, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır
0000-0002-8653-6046

Osman Sezer Cirit, Gaziantep Dr. Ersin Arslan Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Gaziantep
0000-0003-1064-3766

Özlem Miman, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir
0000-0003-3415-4059

Pınar Çıragil, Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0001-6131-0940

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

Selda Erensoy, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
0000-0002-7052-8359

Selma Gökahmetoğlu, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri
0000-0002-7747-6045

Yeliz Uçar, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni Ve Teknolojisi, Veterinerlik Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kayseri
0000-0001-8783-3889



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

DERLEME / REVIEW

- **Anaerop Bakterilerde Ülkemiz ve Dünyadaki Antimikrobiyal Direnç**
Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria in Our Country and the World
Selahattin Atmaca, Erdal Özbek..... 217-234

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- **Çocuk Onkolojisi Hastalarında *Cryptococcus* Antijeninin IMMY CrAg®-LFA Testi İle Araştırılması**
Investigation of Cryptococcus Antigen with IMMY CrAg®-LFA in Pediatric Oncology Patients
Ahmet Çağrı Bıkmaz, Ayşe Sultan Karakoyun, Ayşe Özkan, Gülay Sezgin, Zeliha Haytoğlu, Ertan Kara, Serhan Küpeli, İbrahim Bayram, Macit Ilkit..... 235-241
- **DNaz I ve Proteinaz K Enzimlerinin *Listeria monocytoges* Bakterisine Ait Serotiplerin Çoklu Kültürlerinde Biyofilm İnhibisyonuna Etkilerinin İncelenmesi**
Investigation of the Activities of DNase I and Proteinase K Enzymes on Biofilm Inhibition in Multiple Cultures of Listeria monocytoges
Hamide Sena Or, Reha Onur Azizoğlu 242-250
- **Edirne İli'nde *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks İzolatlarında Tür Dağılımı ile Rifampisin ve İsoniazid Direncinin Moleküler Yöntemle Araştırılması**
Investigation of Species Distribution and Rifampicin and Isoniazide Resistance in Mycobacterium tuberculosis Complex Isolates by Molecular Methods in Edirne Province
Canan Eryıldız, Ender Çetinkaya..... 251-257
- **Delüzyonel Parazitöz Hakkında 1946-2024 Yılları Arasında Yapılan Çalışmaların Bibliyometrik Analizi**
Bibliometric Analysis of Studies Conducted Between 1946 and 2024 on Delusional Parasitosis
Özlem Ulusan Bağcı 258-266
- ***Stenotrophomonas maltophilia* İzolatlarında Trimetoprim-Sülfametoksazol ve Levofloksasin Direnç Profili**
Trimethoprim-Sulfamethoxazole and Levofloxacin Resistance Profiles in Stenotrophomonas maltophilia Isolates
Nurbanu Yaşar, Şinasi Karvar, Nuran Delialioğlu 267-273
- **Kan Kültüründen İzole Edilen Gram Negatif Çomaklar ve Antimikrobiyal Direnç**
Gram-Negative Bacilli Isolated from Blood Cultures and Antimicrobial Resistance
Sedef Zeliha Öner, İlknur Kaleli, Melek Demir, Ahmet Çalışkan, Ergun Mete, Hande Şenol 274-281
- **Diyaliz Tedavisi Alan Hastaların Hepatit B İmmünizasyonuna Yanıtında Etkili Faktörlerin İncelenmesi**
Investigation of the Factors Influencing the Response to Hepatitis B Immunization in Patients Undergoing Dialysis Treatment
Atay Can Kula, Alper Azak, Alev Çetin Duran, Tuğba Kula Atik..... 282-287



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 54 Sayı / Number 4 Aralık / December 2024

- ***Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Seftazidim-Avibaktam *in vitro* Duyarlılığının Araştırılması**
Investigation of in vitro Ceftazidime-Avibactam Susceptibility in Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa Strains
Salim Yakut, Arjen Ulaba, Ayşegül Alataş Eroğlu, Sümeyye Özel, Firdevs Ronayi Ayçiçek Köse, Fadile Yıldız Zeyrek 288-294
- YAZARLARA BİLGİ VII-VII
- ETİK POLİTİKALAR IX-X
- HAKEMLERE BİLGİ XI

Anaerop Bakterilerde Ülkemiz ve Dünyadaki Antimikrobiyal Direnç

Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria in Our Country and the World

Selahattin Atmaca*^{ORCID}, Erdal Özbek*^{ORCID}

* Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Atf/Cite as: Atmaca S, Özbek E. Anaerop bakterilerde ülkemiz ve dünyadaki antimikrobiyal direnç. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(4): 217-234.

Öz

Anaerop bakterilerin enfeksiyon etkeni olarak belirlenmesi, uygun materyalden etkenin izolasyon ve tanımlanmasına bağlıdır. Bu işlemler, güç, zaman alıcı ve tecrübeli personel gerektiren işlemlerdir. Bunu mutakip izole edilen ve tanımlanan bakterinin antibiyotik duyarlılık testlerinin birçok tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapılmaması ya da uzun zaman alması tedavi yaklaşımında klinisyenleri ampirik tedavi seçeneklerine yönlendirir. Ayrıca tüm bu işlemler için rutinde uygulanan metod farklılıkları küresel anlamda sunulan verilerde oldukça değişken sonuçlarla karşılaşmamıza neden olur. Etiyolojisinde anaerop bakterilerin düşünüldüğü vakalarda ampirik tedavi için antibiyotik seçimi bölgesel süreyans verilerine dayanır. Bu nedenle de antibiyotik duyarlılık sonuçlarının periyodik olarak sunulması önemlidir. Bu derlemede; anaerop bakterilerde antibiyotik duyarlılık test yöntemleri hakkında bilgi sunulması yanı sıra ülkemizde ve dünyada farklı zaman aralıklarında konu ile ilgili elde edilen veriler incelenerek, antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarındaki dönemsel ve bölgesel benzerlik ve farklılıkların sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Anaerop bakteriler, Antimikrobiyal direnç, Duyarlılık testleri

ABSTRACT

Determination of anaerobic bacteria as infectious agents depends on the isolation and identification of the agent from the appropriate material. These processes are difficult, time-consuming and require experienced personnel. Following this, the fact that the antibiotic susceptibility tests of the isolated and identified bacteria are not performed in many medical microbiology laboratories or take a long time leads clinicians to empirical treatment options in the treatment approach. In addition, the differences in the methods routinely applied for all these processes cause us to encounter highly variable results in the data presented globally. The selection of antibiotics for empirical treatment in cases where anaerobic bacteria are considered to be the etiology is based on regional surveillance data. Therefore, it is important to present antibiotic susceptibility results periodically. In this review; in addition to providing information about antibiotic susceptibility test methods in anaerobic bacteria, it is aimed to present the periodic and regional similarities and differences in antimicrobial susceptibility test results by examining the data obtained on the subject at different time intervals in our country and in the world.

Keywords: Anaerobic bacteria, Antimicrobial resistance, Susceptibility tests

Alındığı tarih / Received:

06.03.2024 / 06.March.2024

Kabul tarihi / Accepted:

08.08.2024 / 08.August.2024

Yayın tarihi / Publication date:

10.12.2024 / 10.December.2024

ORCID Kayıtları

S. Atmaca 0000-0002-2730-5790

E. Özbek 0000-0002-8593-224X

✉ satmaca@dicle.edu.tr

GİRİŞ

Anaerop bakterilerin endojen veya ekzojen kaynaklı enfeksiyonları bazen ciddi ve yaşamı tehdit edici boyutlarda olabilmektedir. Etiyolojisinde anaerop bakteri şüphesi olan enfeksiyonlarda, uygun materyalin laboratuvara gönderilip izolasyon, identifikasyon ve antibiyogram testi yapılması, uzun zaman alan ve emek isteyen işlemlerdir. Bu nedenle klinik şüpheli durumlarda anaerob enfeksiyonların tedavisi için sıklıkla ampirik tedavi tercih

edilmektedir. Ancak ampirik tedaviye yanıtız ve/veya nüks gözlenen vakalarda etkenin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerin çalışılması gerekli olabilmektedir. Ancak anaerop bakterilerin izolasyon ve identifikasyonunun rutin olarak uygulandığı Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarlarında dahi antibiyotik duyarlılık testlerinin sıklıkla çalışılmadığı görülmektedir. Bu durum anaerop bakteri enfeksiyonlarında uygun tedavinin oluşturulamaması ve buna bağlı olarak tedavide istenilen klinik yanıtın alınamamasına neden olmaktadır. Anaerop bakterilerde antimikrobiyal ajanlara karşı küresel

ölçekte direnç artışının olduğu ve farklı coğrafik bölgelere göre duyarlılığın değiştiği birçok çalışmada bildirilmektedir. Antibakteriyel duyarlılık sonuçlarındaki bu farklılıklar tercih edilen yöntemlere ve teknik olarak standart uygulamalardaki hatalarla da ilişkili olabilmektedir⁽¹⁻⁴⁾.

Bu derlemede farklı zaman dilimlerinde ülkemiz dahil dünyanın farklı coğrafyalarında anaerob bakteriler için farklı teknikler kullanılarak yapılmış duyarlılık test çalışmalarında elde edilen veriler incelenecektir.

Anaerob Bakterilerde Direnç Sorunu

İkibinli yıllardan bu yana Avrupa genelinde *Bacteroides/Parabacteroides* türlerinde beta laktam/beta laktamaz inhibitörlerine, klindamisin ve karbapenemlere karşı, *Prevotella* türlerinde beta laktamlara, gram pozitif anaerob koklarda klindamisine, *Clostridium difficile* ve *Bacteroides/Parabacteroides* türlerinde ise metronidazole karşı artan bir direnç olduğu bildirilmektedir^(5,6).

Anaerob bakterilerde 5-nitroimidazollere karşı dirençten sorumlu tutulan transfer edilebilir bazı genetik determinantlar saptanmış, bu genler *nim* genleri olarak adlandırılmıştır^(7,8). 1989'da *Bacteroides vulgatus* (BV17) *p1P417* plazmidinin düşük düzeyde metronidazol direncinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Paris Pastör Enstitüsü, 1994 yılında, metronidazol direncinden sorumlu farklı gen bölgelerini (*nimA*, *nimB*, *nimC* ve *nimD*) tanımlanmıştır. 1996 yılında ise, değişmez yapıya sahip *nim3* ve *nim5* gen dizileri klonlanmış ve universal primerler olarak tanımlanmıştır⁽⁹⁾.

Bacteroides fragilis türlerinde *cfiA* geni tarafından kontrol edilen metallo beta laktamaz üretimi bu bakterilerde karbapenemlere karşı gelişen dirence neden olmaktadır⁽¹⁰⁾.

Aerob bakterilerde olduğu gibi anaerob bakterilerde de bazı antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları benzerdir. Bilindiği gibi *cepA* ve *cfxA* genleri penisillin ve sefalosporin direncinde önemlidirler. Kromozomal *cepA*, sefalosporin direncini kodlayarak

sefalosporinlere, aminopenisilin direncini kodlayarak beta laktam /beta laktamaz kombinasyonlarına ve piperasiline karşı direnç sağlar. Buna karşılık *cfxA* ise sefoksitin ve diğer beta laktamlara karşı yüksek düzeyde direnci kodlar. Kromozomal *cfiA* geni tarafından kodlanan metallobetalaktamaz enzimi karbapenem direncini belirler. Klindamisin direnci ise plazmid tarafından kodlanan *erm* geni ile kodlanır ve transfer edilir bir gendir. Bu plazmid aynı zamanda tetrasiklin direncini de taşımaktadır⁽¹¹⁾.

a) Ülkemizde anaerob bakterilerde antibiyotik direnci (Tablo 1): Ülkemizde anaerob bakterilerde antibiyotik direnci ile ilgili önemli bir araştırma Toprak ve ark.'nın⁽¹²⁾ 2011 tarihinde yaptıkları bir çalışmadır. Çalışmada 66 *Bacteroides* izolatında karbapenem ve metronidazole direnç durumu *cfiA* ve *nim* genleri moleküler düzeyde incelenerek tespit edilmeye çalışılmıştır. Araştırmacılar hiçbir izolatta metronidazol direnci ile ilişkili *nim* genlerine rastlamamış, tüm izolatları metronidazole duyarlı olarak saptamışlardır. Ancak izolatların %27'sinin *cfiA* genini %30'unun IS1187 elementini, yine %7.6'sının ikisini birden taşıdığı tespit edilmiştir. Beş izolatin meropeneme, bir izolatin hem meropeneme hem de imipeneme dirençli olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma moleküler düzeyde anaerob bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç durumlarını inceleyen ülkemizdeki nadir çalışmalardan biridir⁽¹²⁾.

Ülkemizde 2018 yılında yapılmış bir uzmanlık tezinde, araştırmacı izole ettiği 16 gram negatif ve 43 gram pozitif toplam 59 anaerob bakteriye E-test yöntemiyle antimikrobiyal duyarlılık testi çalışmıştır⁽¹³⁾. Çalışmada izole edilen dört *Bacteroides fragilis* izolatınının tümü benzilpenisiline, üçü kloramfenikole, biri, metronidazol, sefoksitin ve imipeneme, dirençli bulunmuştur. Bir *Bacteroides thetaiotaomicron* izolatu ise tüm antibiyotiklere duyarlı saptanmıştır. Matris aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) ile tanımlanamayan identifikasyon diskleri ile *Porphyromonas* spp. olarak sınıflandırılan iki izolattan biri tüm antibiyotiklere dirençli bulunmuş, üç *Prevotella* spp. izolatından ikisi kloramfenikole ve benzilpenisiline dirençli, imipenem, metronidazol ve sefoksitine duyarlı bulunmuştur. Yine çalışmada iki *Fusobacterium nechrophorum* izolatından biri

Tablo 1. Ülkemizde yapılan çalışmalarda anaerob bakterilerde antibiyotik direnç oranları (%)

Araştırmacı (Yayın tarihi)	Mikroorganizma (n)	Yöntem	Metronidazol	Karbənisiilin	Meropenem	İmipenem	Sefoksitin	Sefotetan	Sefotaksim	Amoksisilin/Klavulanat	Penisilin	Kloramfenikol	Piperasilin/Tazobaktam	Klindamisin	Tigesiklin	Tetrasiklin	Moksikloksasin
Bozkurt ve ark. ⁽¹⁷⁾ (2004)	(n=39)*	Otomatize sistem	94.9	48.7			33.3		38.4			12.8		56.4		35.9	
Şengöz ve ark. ⁽¹⁸⁾ (2005)	<i>Bacteroides</i> spp, (60)	Otomatize sistem	30			12.8	17	44.6		14.9	87.2	14.9	8.5	48.8			
	<i>B. fragilis</i> (15)		37.5			25	37.5	62.5		37.5	100	37.5	25	50			
	<i>Peptostreptococcus</i> spp (37)		66.6			8.3	12.5	20.8		4.2	50	16.6	8.3	41.6			
Bahar ve ark. ⁽¹⁹⁾ (2005)	<i>P. melaninogenica</i> (19)	Spiral gradient Test					68.4				68.4						
	<i>P. intermedia</i> (18)										38.8						
	<i>P. denticola</i> 16										18.7						
Doğan ve Bayşal ⁽¹⁵⁾ (2010)	(n=22)*	E- test	9			0	5					0	18				
Toprak ve ark. ⁽¹²⁾ (2011)	<i>Bacteroides</i> (66)	Agar dilüsyon	0	7.6	1.5												
Saat ⁽¹³⁾ (2018)	(n=59)*	E-test	71.1			18.6	11.8				45.7	30.5					
Bilden ⁽¹⁴⁾ (2020)	<i>Bacteroides</i> spp, (17)	Mikrodilüsyon	17.7		17.7	5.9				35.3	100	5.9	11.7	41.2			23.6
	<i>Prevotella</i> spp. (22)		17.3	4.5	0					4.5	45.5	0	9	22.8			27.3
	<i>Fusobacterium</i> spp. (4)		0	0	0					0	0	0	0	0			0
	<i>Veillonella parvula</i> (1)		0	0	100					0	100	0	100	0			0
	<i>Dialister pneumosintes</i> (1)		0	0	0					0	0	0	0	0			0
Akgül ve ark. ⁽¹⁶⁾ (2020)	Gram (+) kok (n=100)*	Agar dilüsyon	0	0									14	0	31	24	
Özcan ve Ark. ⁽²⁰⁾ (2020)	(n=69)*	E-test	4.3			0	4.3				30.4	17.4					

* Antibiyogram yapılan izolat sayısı (tüm türler)

metronidazole dirençli, diğer iki izolat imipenem, sefoksitin, kloramfenikol ve benzilpenisiline duyarlı bulunmuştur. Çalışmada saptanan bir *Veillonella* spp. izolatı kloramfenikol ve penisiline dirençli, imipenem, sefoksitin ve benzilpenisiline duyarlı, bir *Capnocytophaga sputigena* imipenem ve sefoksitine duyarlı, metronidazol, kloramfenikol ve benzilpenisiline dirençli, bir *Mobilincus* spp. sefoksitine duyarlı, imipenem, metronidazol, kloramfenikol ve benzilpenisiline dirençli, bir *Dialister pneumosintes*

metronidazol ve benzilpenisiline dirençli imipenem, sefoksitin ve kloramfenikole duyarlı olarak tespit edilmişlerdir. Araştırmacı tez sonucu olarak anaerob bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda ampirik tedavinin etkinliğinin cins ve türler arasındaki direnç farklılıkları nedeniyle bazen yetersiz olabileceğini ve dünya çapında artan direnç oranları nedeniyle etken mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenip raporlanmasının önemli olduğunu bildirmiştir⁽¹³⁾.

2020 yılında Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir uzmanlık tezinde anaerob bakteri enfeksiyonu şüphesiyle laboratuvara gönderilen 197 örneğin 37'sinde (%18.8) anaerob bakteri üremeleri gözlemlenmiş ve bu örneklerden toplamda 46 anaerob bakteri izole edildiği bildirilmiştir. 22 örnekte (%11.2) sadece anaerob bakteri üremesi saptanırken; 15 örnekte (%7.6) anaerob bakterlere ek olarak en az bir fakültatif anaerob bakteri soyutlanmıştır. Örneklerin dokuzunda ise birden fazla anaerob bakteri üremesi saptanmıştır. İzolasyonu yapılan 46 izolatin 44'üne gradient strip test (E-test; bioMérieux, Fransa) yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testi uygulanmıştır. Bu çalışmada izole edilen bakteriler için genellikle en yüksek direncin görüldüğü antibiyotiğin penisilin olduğu bildirmiştir. Çalışmada tüm izolatlarda penisiline duyarlılık oranı %61.4 olarak saptanmıştır. Cins veya tür düzeyinde ise penisiline direnç, *B. fragilis* (n=4) için %100, *Clostridium* spp. (n=9), için % 55.5, *Prevotella* spp. (n=7) için %28.6 ve gram pozitif koklardan, *Peptoniphilus* spp. (n=4) için %50 oranında tespit edilmiştir. *Peptostreptococcus* spp. (n=10) ve *Fusobacterium* spp. (n=1) izolatlarının tamamı penisiline duyarlı bulunmuştur. İzolatların tamamı için, sefoksitin, metronidazol, piperasilin-tazobaktam ve klindamisin direnç oranları sırasıyla %7, %15.9, %7 ve %34.1 olarak belirlenmiştir. Hiçbir izolatta imipenem karşı direnç saptanmamıştır. Metronidazol direnci saptanan yedi klinik izolattan beş'inin doğal metronidazol direnci olan *Actinomyces* türleri iken bir *B. fragilis* izolatu metronidazole dirençli saptanmıştır. Çalışmada, penisilin ve klindamisine karşı yüksek oranda saptanan antibiyotikler iken; izolatlarda en yüksek duyarlılık oranı en yüksek antibiyotikler ise imipenem ve piperasilin-tazobaktam tespit edilmiştir. Araştırmacı duyarlılık profillerinin yakından takip edilmesi gerekliliğini ifade etmiştir⁽¹⁴⁾.

Doğan ve Baysal'ın⁽¹⁵⁾ 2010 yılında, Konya'da yaptıkları çalışmada sekizi apse materyali altısı periton sıvısı olan 14 örnekte 22 anaerob bakteri izole edilmiştir. API20A (bioMérieux, Fransa) yöntemi ile tanımlama testleri çalışılmıştır. İzole edilen bakteriler; *Bacteroides fragilis* (n=6), *Peptostreptococcus* spp. (n=5), *Bacteroides caccae* (n=2), *B. fragilis* dışı *Bacteroides* spp. (n=2), *Clostridium* spp. (n=2), *Peptococcus niger* (n=2), *Fusobacterium necrophorum/nucleatum*

(n=1), *Prevotella intermedia/disiens* (n=1) ve *Lactobacillus acidophilus/lensenii* (n=1) olarak saptanmıştır. Bakterilerin imipenem, klindamisin, metronidazol, piperasilin/ tazobaktam ve sefoksitin duyarlılıkları E-test yöntemi ile çalışılmış, yüzde duyarlılık oranları sırasıyla %100, %82, %91, %100 ve %95 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da gram negatif anaerob basillerden (n=10) altı *B. fragilis*'in beşi, *B. fragilis* dışı iki *Bacteroides* spp. kökenlerinin her ikisi ve iki *Bacteroides caccae*'nin birinde penisilin direncinin olduğu görülmektedir. Araştırmacılar çalışmaları sonucunda ampirik tedavide metronidazol ve sefoksitin ampirik tedavide güvenle kullanılabilirliğini, klindamisin kullanımı için antibiyotik duyarlılık çalışmaları yapılmasının uygun olduğunu, penisilin ise tercih edilmemesi gerektiğini çıkarımında bulunmuşlar, imipenem ve kloramfenikolün ise dirençli izolatlar ve komplike enfeksiyonların tedavisi için saklanması gerektiğini bildirmişlerdir⁽¹⁵⁾.

Akgül ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ 2020 yılında yaptıkları çalışmada, klinik örneklerden izole edilen gram-pozitif anaerob kokların antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. 2013-2015 yılları arasında Marmara Üniversite Hastanesinde yapılan çalışmada araştırmacılar izole ettikleri, 100 patojen gram pozitif anaerob koku, geleneksel yöntemlere ek olarak, MALDI-TOF MS, VITEK MS (v3.0, bioMérieux, Fransa) ve 16S rRNA gen dizi analizi ile tanımlanmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri, Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) önerilerine göre agar dilüsyon yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. İzolatların, penisilin, amoksisilin/klavulonik asit (AMC), sefoksitin, metronidazol, meropenem, klindamisin, eritromisin, tetrasiklin, tigesiklin, kloramfenikol ve moksifloksasine karşı duyarlılıklarının araştırıldığı çalışmada, "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" ın önerdiği minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) sınır değerleri esas alınmıştır. EUCAST rehberinde MİK sınır değerleri bulunmayan sefoksitin, tetrasiklin ve moksifloksasin için CLSI, tigesiklin için ise "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından önerilen sınır değerleri kullanılmıştır. İzole edilen anaerob kokların, *Parvomonas* (%40), *Fingoldia* (%34), *Peptoniphilus* (%14), *Peptostreptococcus* (%10) ve *Anaerococcus*

spp. (%1) türleri olduğu bildirilmiştir. Tüm izolatlar meropenem, tigesiklin ve metronidazole duyarlı bulunmuştur. Penisilin, amoksisilin/klavulanik aside, sefoksitin ve kloramfenikole duyarlılığın yüksek olduğu, tüm izolatlar içinde dirençli izolat oranının ≤ 5 olduğu bildirilmiştir. Klindamisin, tetrasiklin ve moksifloksasine direnç oranları ise sırasıyla; %14, %31 ve %24 olarak belirlenmiştir. İzolatların %11'inin ise birden fazla antibiyotige dirençli olduğunu bildiren araştırmacılar metronidazol ve tigesiklinin gram pozitif anaerob koklara karşı in vitro olarak yüksek aktivite gösterdiğini ve bu nedenle ampirik tedavi amacıyla kullanılabilir uygun antimikrobiyaller olduğunu öne sürmüşlerdir. Yine çalışmada meropenemin duyarlılığının yüksek olarak bulunmuş ancak meropenemin farklı antibiyotiklere karşı direnç potansiyeline sahip diğer mikroorganizmaların eşlik ettiği miks enfeksiyonların tedavisinde kullanılmasının daha uygun bir yaklaşım olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar gram pozitif anaerob kokların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan penisilin ve amoksisilin/klavulanik aside karşı yüksek oranda duyarlılık saptamış olsalar da artan sayıda dirençli izolatın tespit edilmesi nedeniyle, gram pozitif kokların antimikrobiyal direnç durumlarının periyodik olarak izlenmesinin gerekliliğini vurgulamışlardır. Çalışmada dikkat çeken bir diğer sonuç ise, klindamisin, tetrasiklin ve moksifloksasine karşı tespit edilen yüksek direnç oranları olmuştur. Araştırmacılar bu antibiyotiklerin, etkenin antimikrobiyal duyarlılık sonucu belirlenmeden kullanılmaması gerektiğini ifade etmişlerdir. Sonuç olarak anaerob bakteri enfeksiyonlarında başarılı bir tedavinin yapılabilmesi için etken mikroorganizmanın tür düzeyinde tanımlanması ve duyarlılık durumlarının belirlenmesi gerekliliği vurgulanmıştır⁽¹⁶⁾.

Bozkurt ve ark.⁽¹⁷⁾ tarafından 2004 yılında yayımlanan bir makalede, anaerob bakterilerin türleri, izole edildikleri bölgeler ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir. 238 örnek anaerob enfeksiyon açısından incelenmiş, bu örneklerden 67'sinden (%28.2) anaerob bakteriler izole edilmiştir. Tanımlama için, klasik biyokimyasal testler (indol, oksidaz, nitrat, üreaz ve katalaz testleri) uygulanmış ek olarak Sceptor Anaerob MIC/ID (Becton Dickinson, ABD) panellerini kullanılarak tanımlama

ve antimikrobiyal duyarlılıkları araştırılmıştır. 28 izolat (%41.8) *Ruminococcus productus* olarak tanımlanmış ve mikrobiyotaya üyesi elemanı olarak kabul edilmiştir. Geri kalan 39 (%58.2) izolat ise patojen olarak değerlendirilmiş olup, kan (n=11), apse (n=10), vajen (n=6), periton sıvısı (n=4), orta kulak (n=3), plevral sıvı (n=2), endometrium (n=2), akciğer apsesi (n=1) örneklerinden izole edildiği bildirilmiştir. Enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilen 39 izolat, *Actinomyces israelii* (n=14), *Propionibacterium acnes* (n=9), *Propionibacterium granulosum* (n=1), *Bacteroides ovatus* (n=2), *Bacteroides distasonis* (n=2), *Eubacterium rectale* (n=1), *Porphyromonas asaccharolytica* (n=1), *Lactobacillus fermentans* (n=2), *Fusobacterium varium* (n=1), *P. intermedia* (n=2), *Prevotella oralis* (n=1), *Prevotella ruminicola* (n=1), *Peptostreptococcus spp.* (n=2) olarak tanımlanmıştır. İzolatların, kloramfenikole %12.8, sefoksitine %33.3, tetrasikline %35.9, sefotaksime %38.4, karbenisiline %48.7, klindamisine %56.4 ve metronidazole %94.9 oranlarında direnç gösterdikleri tespit edilmiştir. Çalışmada yüksek metronidazol direnci dikkat çekicidir⁽¹⁷⁾.

Şengöz ve ark.'nın⁽¹⁸⁾ çalışmasında toplam 1503 izolat incelenmiş 127 anaerob bakteri, konvansiyonel biyokimyasal testler ve API Rapid ID32A (bioMérieux, Fransa) sistemi ile tanımlanmıştır. İzolatların 60'ı (%47.2) *Bacteroides spp.*, 37'si (%29.1) *Peptostreptococcus spp.*, 6' sısı (%4.7) *Clostridium spp.*, 6' sısı (%4.7) *Propionibacterium spp.*, 6' sısı (%4.7) *Gemella spp.*, 4' ü (%3.2) *Actinomyces spp.*, 4' ü (%3.2) *Prevotella spp.*, 2' si (%1.6) *Veillonella spp.* ve 1' i (%0.8) *Fusobacterium spp.*, 1' i ise (%0.8) *Bifidobacterium spp.* olarak bildirilmiştir. Antibiyotik duyarlılık sonuçları incelendiğinde, *B. fragilis* izolatlarının tamamının, tüm *Bacteroides* izolatlarının ise % 87.2'sinin penisiline dirençli olduğu görülmüştür. *B. fragilis* izolatlarında sefotetan için %62.5, klindamisin için %50, kloramfenikol, amoksisilin-klavulanat, metronidazol ve sefoksitin %37.5, imipenem ve piperasilin tazobaktam için %25 oranında direnç saptanmış olup tüm *Bacteroides* izolatlarında direnç oranının aynı sıra ile %44.6, %48.8, %14.9, %14.9, %30, %17, %12.8 ve %8.5 oranında saptanmıştır. Araştırmacılar çalışmalarında *Peptostreptococcus* izolatlarında ise penisilin için %50, klindamisin için %41.6, metronidazol

için %66.6, sefotetan için %20.8, sefoksitin için %12.5, kloramfenikol için %16.6, imipenem ve piperasilintazobaktam için %8.3, amoksisilin-klavulanat için %4.2 oranında direnç tespit etmişlerdir. Çalışmada *Peptostreptococcus* izolatlarındaki penisilin direncinin yüksekliği dikkat çekicidir. *Bacteroides* ve peptostreptokok izolatlarında penisilin, klindamisin ve metronidazol direncinin artış gösterdiğini bildiren araştırmacılar imipenem ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü ajanları anaerob bakterilere karşı en etkili antibiyotikler olarak bildirmişlerdir⁽¹⁸⁾.

Bahar ve ark.⁽¹⁹⁾ 2005 yılında yayımladıkları çalışmalarında, izole ettikleri anaerob etkenleri API 32 ID (bioMérieux, Fransa) yöntemi ile tanımlamış, 72 *Prevotella* spp. izolatının 19'ünü *Prevotella melaninogenica*, 18'ni *P. intermedia*, 16'sını *Prevotella denticola*, 11'ni *Prevotella ioescheii*, 8'ni *Prevotella bivia*, 48 *Porphyromonas* spp. izolatının 33'ünü *Porphyromonas asaccharolytica* ve 15'ini *Porphyromonas gingivalis* olarak bildirmişlerdir. Araştırmacılar izole ettikleri *Porphyromonas* spp. kökenlerinin hiçbirinde beta-laktamaz enzimi belirleyemezken, *P. melaninogenica* izolatlarının %68.4 oranında beta-laktamaz enzimi ürettiğini saptamışlardır. Çalışmada 19 *P. melaninogenica* izolatı için en yüksek direnç oranı %68.4 ile hem penisilin hem de sefoksitin için bulunmuş, bu oranlar *P. intermedia* için %38.8, *P. denticola* için %18.7 olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar *Prevotella* spp. kökenleri, *Porphyromonas* spp. ile karşılaştıklarında penisilin ve ampisillin direncinin daha yüksek olduğunu ve bu sonucun diğer çalışma sonuçları ile uygunluk gösterdiğini bildirmişlerdir. *P. asaccharolytica*'nın karın içi apselerde (%41.17), *P. denticola* ve *P. gingivalis*'in ise dış apselerinde (%31.37 ve %29.41) baskın türler olarak saptanmıştır. Çalışmada izole edilen *Prevotella* türlerinin %5.5'i, *Porphyromonas* türlerinin ise tamamı klindamisine karşı dirençli olarak tespit edilmiş, *Prevotella* türlerine karşı imipenem ve metronidazolün oldukça etkin olduğu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

Bilden'in⁽²⁰⁾ doktora tezinde 372 örnek anaerob bakteri enfeksiyonu ile incelenmiştir. Bu örneklerden izole edilen anaerob bakterilerin identifikasyonları MALDI-TOF MS, antimikrobiyal duyarlılık testleri ise epsilometre (E-test) yöntemi ile çalışılmıştır.

Çalışmada izole edilen 17 *Bacterioides* izolatında antimikrobiyal direncinin en yüksek olduğu antibiyotikler sırasıyla; penisilin (%100), klindamisin (%41.2) ve amoksisilin-klavulanik asit (%35.3), 22 *Prevotella* izolatında ise; %45.5 oranında penisilin ve %27.3 oranında moksifloksasin olduğu tespit edilmiştir. Bir *D. pneumosintes* izolatında yalnızca metronidazole karşı, bir *Veillonella parvula* izolatında ise penisilin, imipenem ve piperasillin-tazobaktama karşı direnç saptanmıştır. Çalışmada *Fusobacterium* olarak tanımlanan dört izolatta ise antibiyotik direnci tespit edilmemiştir. Araştırmacılar sonuç olarak, gram-negatif anaerob bakterilerde, penisilin, klindamisin, moksifloksasin, metronidazol ve amoksisilin-klavulanik aside karşı artan antibiyotik direncine dikkat çekmişlerdir⁽²⁰⁾.

Özcan ve ark.⁽²¹⁾ 2020 yılında yayımladıkları çalışmalarında, 800 örnekten izole edilen toplam 69 anaerob bakteriyi retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. İzole edilen 69 bakteri VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) cihazı ile identifiye edilmiş, bunların 23'ünün antibiyotik duyarlılık durumlarını E-test yöntemiyle araştırmışlardır. İzolatların 19'u (%27.5) *Prevotella* spp., 14'ü (%20.2) *Veillonella* spp., dokuzu (%13) *Bacterioides* spp., altısı (%8.6) *Peptoniphilus* spp., beşi (%7.2) *Parvimonas* spp., üçü (%4.3) *Fusobacterium* spp., üçü (%4.3) *Actinomyces* spp., ikisi (%2.8) *Parabacteroides* spp., ikisi (%2.8) *Finogoldia magna*, ikisi (%2.8) *Clostridium* spp., biri (%1.4) *Propionibacterium* spp., biri (%1.4) *Peptostreptococcus* spp, biri (%1.4) *Bifidobacterium* spp. ve biri (%1.4) *Lactobacillus* spp. olarak tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda, metronidazol, imipenem, penisilin, klindamisin ve sefoksitine duyarlılık oranlarını sırasıyla %95.7, %100, %69.6, %82.6 ve %95.7 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmada ülkemizdeki diğer çalışmalardan farklı olarak metronidazol duyarlılığının yüksekliği dikkat çekicidir⁽²¹⁾.

Araştırmacılar anaerob enfeksiyonların tedavisinde, klinikte ampirik antibiyotik tedavisinin uygulandığı durumlarda, antibiyotik duyarlılık çalışmalarının periyodik olarak sunulmasının ampirik antibiyotik seçiminde klinisyenlere yol gösterebileceğini vurgulamaktadırlar.

Bacteroides, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* ve *Prevotella* türleri ülkemizde klinik örneklerden en sık izole edilen anaerob bakterilerdir. Bunların aynı zamanda antibiyotiklere en dirençli anaerobik bakteriler olduğu bildirilmektedir. Antibiyotik direnci açısından bakıldığında; direnç oranı bölgesel farklılıklar gösterse de genelde penisilin direncinin çok yüksek olduğu, metronidazol ve karbapenem grubu antibiyotiklerin ise anaerob bakterilere karşı etkili antibiyotikler olduğu görülmektedir.

b) Dünyada anaerob bakterilerde antibiyotik direnci (Tablo 2): Dünyadaki anaerob bakterilerin duyarlılık/direnç durumlarına bakıldığında ülkemizdeki gibi bölgesel farklılıklar gösterdiği görülmektedir.

ABD, Yeni Zelanda, Avrupa, Kanada gibi çok farklı coğrafyalardan çalışmalar incelendiğinde ortak olarak anaerob bakterilerin antibiyotiklere karşı dirençlerinde bir artış olduğunu belirtmektedir. Antimikrobiyal testlerdeki yöntem farklılıkları ve uygulamada bir standardın olmamasının yapılan çalışmalarda direnç oranlarındaki farklılıkların kaynaklarından biri olabileceği düşünülmektedir. Yine yaygın olarak kullanılan EUCAST ve CLSI'nin rehberlerinde örneğin metronidazol için belirlen duyarlılık sınırlarındaki farklılıklar direnç durumlarının farklı yorumlanmasına neden olabilmektedir. Buna rağmen araştırma sonuçlarından ortaya çıkan genel kanı, *B. fragilis* ve diğer *Bacteroides* türlerinin antibiyotiklere karşı en fazla direnç gösteren anaerob bakteriler olduğudur.

Tablo 2. Dünyada yapılan çalışmalarda anaerob bakterilerde antibiyotik direnç oranları (%)

Araştırmacı (Yayın tarihi)	Mikroorganizma (n)	Yöntem	Metronidazol	İmipenem	Ertapenem	Sefoksitin	Sefotetan	Amoksisilin/Klavulanat	Penisilin	Kloramfenikol	Piperasilin/Tazobaktam	Tikarsilin Klavulanat	Klindamisin	Eritromisin	Tigesiklin	Tetrasiklin	Moksikloksasin
Ross ve ark. (24) (2001)	<i>P. acnes</i> (73)	Mikrodilüsyon											50	50		20	
Karlowsky ve ark. (22) (2012)	<i>Bacteroides</i> spp. (387)	Mikrodilüsyon	0.3	0.3	34.1	2.7		0.5	47.8	19.1	44.4						
Tjampakasari ve ark. (26) (2022)	Gram Pozitif (231)	Otomatize sistem	38.1	0	0	0		0	0	0							
	Gram Negatif (209)		25					38.8	5.25	0							
Maraki ve ark. (39) (2020)	<i>B. fragilis</i> (92)	E-Test	2.2	2.2	12	8.7	100	1.1	5.4	38	1.1	16.3					
	Diğer <i>B. fragilis</i> grup (65)		1.5	0	50.8	15.4	100	0	24.6	66.2	0	30.8					
	<i>B.thetaiotaomicron</i> (27)		0	0	70.4	22.2	100	0	18.5	63	0	25.9					
	<i>B. vulgatus</i> (10)		0	0	10	30	100	0	20	70	0	60					
	<i>B. ovatus</i> (13)		0	0	69.2	0	100	0	7.7	61.5	0	23.1					
	<i>Prevotella</i> spp. (62)		4.8	0	3.2	0	64.5	0	0	43.5	1.6	12.9					
	<i>Fusobacterium</i> spp. (30)		0	3.3	3.3	3.3	6.7	0	3.3	6.7	0	26.7					
	<i>Veillonella</i> spp. (17)		0	0	0	0	29.4	0	17.6	11.8	0	5.9					
Kierzkowska ve ark. (40) (2019)	<i>B. fragilis</i> (111)	E-Test	0	0		1.8	100			22.5							
	<i>B.thetaiotaomicron</i> (38)		0	2.6		2.6	100			26.3							
	<i>B. vulgatus</i> (11)		0	0		0	72.7			27.2							
	<i>Parabacteroides distasonis</i> (18)		0	0		22.2	100			50							
	<i>B. ovatus</i> (12)		0	0		8.3	100			50							
	<i>B. uniformis</i> (7)		0	0		0	100			60							
	<i>B. stercoris</i> (2) (10)																
	<i>B. caccae</i> (1)																

Dünyada nadir olsa da *nim* genine bağlı metronidazol dirençli *B. fragilis* izolatları bildirilmektedir. Araştırmacılar bu bakterilerdeki metronidazol direncinin her durumda *Nim* genlerine bağlanmasının yanıltıcı olduğunu vurgulamaktadırlar. *nim* genine sahip olmayıp metronidazol direnci gösteren *B. fragilis* izolatlarına rastlanıldığı da bildirilmiştir. Sôki ve ark.⁽²¹⁾ 2004 yılında yayımladıkları makalede *nim* geni ve metranidazol geni direnciyle aradaki ilişkinin her zaman korelasyon göstermediğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar 206 *B. fragilis* izolatında %24 oranında *nim* genlerini pozitif olarak tespit ederlerken tüm izolatların 1.5 ile >256 mg/ml arasında değişen MİK değerlerine sahip olduğu 24 izolatın (%11.6) 16 mg/L'lik teröpatik sınır noktasının üzerinde olduğu, kalan 26 *nim* geni pozitif izolatları teröpatik sınırlar içerisinde olan 1.5–6.0 mg/L MİK değerleri arasında olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmada moksifloksasinin anaerop bakterilere karşı duyarlılık oranlarının araştırmalarda oldukça değişken bulunduğunu, izolatların ise bu antibiyotige karşı hızla direnç kazandıklarını belirtmişlerdir. Moksifloksasine karşı dirençte *gyrA* mutasyonları, effluks pompa sistemi, topoizomeraz gen modifikasyonlarının önemli olduğu bildirilmiştir⁽²²⁾.

Karlowsky ve ark.⁽²³⁾ 2010-2011 tarihleri arasında Kanada'daki dokuz hastanede 387 farklı *Bacteroides* spp. izolatında CLSI kriterlerine göre broth mikro dilüsyon yöntemi ile 10 antimikrobiyal ajanın duyarlılığını araştırmışlardır. Çalışmada test edilen izolatların %90'nını *B. fragilis* (%59.9), *B. ovatus* (%13.6) ve *Bacteroides thetaiomicron* (%12.7) oluşturmuştur. Tüm izolatların %99.7'si metronidazole, %99.5' si piperasillin/tazobaktama, %99.7'si ertepeneme, %92'si doripeneme, %87.3'ü amoksisilin klavunata, %80.9'u tigesikline, % 65.9'u sefoksitine, %55.6'sı moksifloksasine, % 52.2 klindamisine karşı duyarlı bulunmuşlardır. Çalışmada sefoksitin, klindamisin ve moksifloksasine duyarlılık yüzdeleri sırayla, *B. thetaiotaomicron* (n = 49) %24.5, *Parabacteroides distasonis*/*P. merdae* (n=11) %9.1 ve *B. ovatus* için (n=63) %31.8 olarak bildirilmiştir. Bir *B. thetaiotaomicron* metronidazole, iki *B. fragilis* izolatının hem piperasillin-tazobaktam hem de imipeneme dirençli olarak tespit edilmiştir⁽²³⁾. Kanada'da yaklaşık 20 yıl önce *B. fragilis* grubunun antibiyotik duyarlılık durumlarını bildiren yayınlardaki

sonuçlar karşılaştırıldığında amoksisilin klavunat için 1992 yılında %0.8 iken 2010-2011 yıllarında %6.2' ye klindamisin için ise aynı dönemler arası %9'dan % 34.1'e kadar direnç oranlarının arttığı görülmüştür⁽²⁴⁾.

Ross ve ark.⁽²⁵⁾ yaptıkları çalışmada, *P. acnes* (günümüzde *Cutibacterium acnes* olarak yeniden adlandırılmıştır) izolatlarının eritromisin ve klindamisine direncinin genetiksel mekanizması üzerine çalışmışlardır. Araştırmacılar en yaygın direnç mekanizmasının 3 farklı "V" bölgesini kodlayan genlerdeki nokta mutasyonları, 23S rRNA'nın peptiltransferaz döngüsü ile ilişkilendirmişlerdir. Araştırmacılar Avrupa'da yapılan bir çalışmadan sundukları verilerde *P. acnes* izolatlarında klindamisin ve eritromisine %50, tetrasikline de %20 oranında direncinin varlığını bildirmişlerdir⁽²⁵⁾.

ABD'de 2017 yılında yayımlanan makalede, yedi merkezden üç yıllık bir dönemde (2010-2012) toplanan 779 *B. fragilis* ve ilgili türlerin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık ve değişim durumları incelenmiştir. Çalışmada antibiyotik test panelinde imipenem, ertapenem, meropenem, ampisilin-sulbaktam, piperasillin-tazobaktam, sefoksitin, klindamisin, moksifloksasin, tigesiklin, linezolid ve kloramfenikol yer almıştır. MİK değerleri agar dilüsyon yöntemi ile CLSI kriterlerine göre tespit edilmiştir. Değerlendirmede karbapenem direncinin düşük kaldığı (%1.12.5 aralığı) ve 2008'den itibaren 2010-2012'ye kadar değişmediği, aynı zamanda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına karşı dirençin de düşük kaldığı gözlemlenmiştir (%1.1–4.4). Buna karşılık klindamisin ve moksifloksasin'in *B. fragilis* izolatlarına karşı 2010–2012 yılları arasında direnç oranları sırasıyla %24 ve %19 olurken, bu oranların 2008–2009 dönemlerinde sırasıyla %29 ve %35 gibi daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar izolatlarda hiçbir zaman aralığında metronidazol veya kloramfenikol direncine rastlanmadığını, bu veriler doğrultusunda *Bacteroides* ve *Parabacteroides* türleri arasında antimikrobiyal dirençteki değişkenliğin devam ettiğini buna karşılık karbapenemler ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının *B. fragilis* ve bu grup bakterilere karşı Amerika Birleşik Devletleri'nde hala oldukça etkin olduğunu bildirmişlerdir⁽²⁶⁾.

Endonezya'da 2019-20 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada, Jakarta'daki 13 hastaneden çeşitli örnekler üzerinde iki yıllık bir süre boyunca etken olarak izole edilen anaerop bakteriler Gram boyama ve otomatize sistem (Vitek 2^(R) (bioMérieux, Fransa)) kullanılarak tanımlanmış ve ATBTM ANA (bioMérieux, Fransa) ile antibiyotik duyarlılıkları tespit edilmiştir. Çalışmada çoklu enfeksiyonu olan hastalardan anaerobik kültür için mikrobiyoloji laboratuvarına toplam 440 örnek gönderilmiş, izole edilen anaerop bakterilerin %52.5'sinin gram pozitif ve %47.5'nin ise gram negatif bakterilerden oluşan 18 tür olduğu bildirilmiştir. Gram pozitif anaerob bakterilerden *Clostridium perfringens* (%15) ve gram negatiflerden ise *P. bivia* (%10) en sık izole edilen bakteri türleri olarak saptanmıştır. Çalışmada tüm izolatlar karşı piperasilin-tazobaktam'ın %100, metronidazolün ise yalnızca %75 etkili olduğu tespit edilmiştir. Gram pozitif anaeroplara, piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavunik asit, sefoksitin, sefotetan, imipenem ve kloramfenikol gibi birçok antibiyotiğe %100 duyarlı bulunurken, metronidazol duyarlılığı %61.9 olarak saptanmıştır. Gram negatif anaeroplara ise piperasilin-tazobaktama %100 ve kloramfenikole %94.75 oranında duyarlı bulunmuşlardır. Etken olarak *C. perfringens* ve *P. bivia* en sık izole edilen bakteriler olduğu tespit edilmiştir. Piperasilin-tazobaktamın hem gram pozitif hem de gram negatiflere karşı %100 etkili olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar materyellerin alım ve laboratuvara gönderilme prosedürünün, izolasyon, identifikasyon ve duyarlılık test çalışmalarına ait mikrobiyolojik incelemelerin başarısında önemli olduğunu vurgulamışlardır⁽²⁷⁾.

2020 yılında ESCMID çalışma grubuna bağlı anaerop çalışma ekibinin anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılığı ile ilgili hazırladığı derlemede, antibiyotik duyarlılık profili ile direnç oranları gösterilerek, Avrupa ve çevre ülkelerde izole edilen gram pozitif ve gram negatif anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarına yer verilmiştir. En sık izole edilen anaerobik bakteriler olarak; *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Parabacteroides* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., gram pozitif anaerob kokların farklı cinsleri, *Cutibacterium* spp., *Clostridium* spp., ve *Actinomyces* spp. olduğu bildirilmiştir. Derlemede, gram negatif anaerop bakterilerden *Bacteroides* türlerine karşı penisilin

grubu antibiyotiklere en yüksek direncin Türkiye %90.6 (68/75) ve Kuveyt'te %100 (n=196) gözlemlendiği belirtilmiştir. Penisilin grubundan ampiciline sadece Almanya'da, amoksisiline Hollanda'da ve piperasiline ise yalnızca Kuveyt'te duyarlılık testi yapıldığı, bu üç antibiyotik için *Bacteroides* grubu içindeki direnç yüzdelerinin bu ülkelerde sırayla, %73.4 (138/188), %96.5 (167/173) ve %51.6 (101/196) olduğu bildirilmiştir. Beta laktam/beta-laktam inhibitörü antibiyotiklerden amoksisilin-klavulanik asit direncinin *Parabacteroides* izolatları için Fransa'da %21.7 (5/23), Slovenya'da %17.3 (14/81) olarak saptanırken, *Bacteroides* izolatları için bu oranların Kuveyt ve Belçika'da sırasıyla %32.6 (64/196) ve %21.3 (32/150) olduğu tespit edilmiştir. Klindamisine karşı *Bacteroides* izolatlarında çalışmaya dahil tüm ülkelerde %25'e yakın direnç oranı var iken, Belçika'da bu oran %41.9 (62/148), Kuveyt'te ise %84.2 (165/196) gibi yüksek oranlarda tespit edilmiştir. *Prevotella* izolatları için klindamisine karşı en yüksek direnç oranı Kuveyt'te %89.2 (64/72) saptanırken çalışma grubundaki tüm ülkelerde klindamisine karşı en düşük direnç oranının *Fusobacterium* izolatlarında olduğu görülmüştür. Sefoksitin için Fransa, Kuveyt ve Türkiye'den veriler sunulurken, *Bacteroides* izolatlarında sefoksitine karşı %73.8 ile en yüksek direnç (145/196) Kuveyt'ten bulunmuş, Fransa'da ise bu oran %7.8 (32/409) olarak bildirilmiştir. *Parabacteroides* izolatlarında sefoksitin direnci Fransa da %13(3/23) iken Türkiye'de izole edilen 12 izolatın hiçbirinde direnç görülmemiştir. Anaerop bakteri gruplarında en yüksek metronidazol direnci Kuveyt ve Almanya'da tespit edilmiş olup, Almanya'da *Fusobacterium* izolatları için %4.2 (1/24), *Prevotella* cinsi izolatlar için ise %5.9 (5/85) oranında direnç tespit edilmiştir. Kuveyt'te *Bacteroides* izolatları arasındaki direnç %6.5 (13/196) olarak bulunurken Türkiye ve Hırvatistan'da metronidazole karşı *Bacteroides* izolatlarında dirençli suşa rastlanmadığı bildirilmiştir. Anaerop izolatlarda karbapenem direncini araştırma amaçlı çalışmaya dahil tüm ülkelerde yine E-test yöntemi kullanılırken Fransa'da disk yöntemi ile test edilmiştir. *Bacteroides* grubuna karşı en yüksek direnç oranları meropenem için Kuveyt'te %9.6 (19/196) ve Belçika'da %4 (6/150) olarak belirlenmiştir. Kuveyt ve Slovenya da bir *Prevotella* izolatında karbapenemlere karşı direnç tespit edilmiş, Almanya, Türkiye, Macaristan, Hırvatistan ve Hollanda'da izolatlarda karbapeneme

karşı direnç tespit edilmemiştir. Gram pozitif anaerobik bakterilerde bu ülkelerdeki beta laktam antibiyotiklere karşı direnç durumlarına bakıldığında; Almanya'da izole edilen *Peptostreptococcus* kökenlerinde ampisilin karşı %11.1 (3/27), Hollanda'da *Clostridium* kökenlerinde amoksisiline karşı %2.7 (1/37) oranlarında direnç tespit edilmişken, Kuveyt'te izole edilen *Peptostreptococcus* kökenlerinde penisiline karşı %35 (7/20) gibi yüksek bir direnç oranı rapor edilmiştir. Kuveyt ve Slovenya'da etken *Peptostreptococcus* kökenleri için amoksisilin-klavulanik asit için sırayla %45 ve %8.6, Almanya'da ise *Eggerthella lenta* izolatlarında piperasilin-tazobaktam için %12.5 (2/16) gibi yüksek bir direnç yüzdesi tespit edilmiştir. Karbapenem grubuna bağlı imipenem, meropenem ve ertapenem katılımcı ülkelerin yarısı tarafından anaerob bakterilere karşı test edilmiştir. Kuveyt'te izole edilen *F. magna* ve *Peptostreptococcus* izolatları imipeneme karşı aynı sayı ve oranda %5.5 (1/18), *Peptostreptococcus* kökenleri ise meropeneme karşı %5 (1/20) oranında dirençli tespit edilmişlerdir. Slovenya'da etken olarak saptanan *Clostridium* izolatlarının %1'i (2/208) imipeneme direnç gösterdiği belirlenmiştir. Klindamisin tüm ülkelerde test edilmiş ve yine Kuveyt'ten *F. magna* ve *Peptoniphilus* izolatlarına karşı en yüksek direnç oranları, sırayla %50 (9/18) ve %53.8 (7/13) olarak bildirilmiştir. *Cutibacterium* izolatları için klindamisine karşı en yüksek direnç; Kuveyt'te %36.7 (4/11) ve Türkiye'de %32.8 (21/64) olarak tespit edilmiştir. Avrupa ülkelerinde izole edilen *Clostridium* izolatlarında klindamisine karşı Belçika'da %28.6, Almanya'da %27.9 ve Hollanda'da %29.7 oranında direnç bildirilmiştir. Önemli bir anti-anaerob olan metronidazole karşı Fransa, Belçika, Slovenya, Hollanda ve Türkiye'de direnç tespit edilmemiştir. Buna karşılık Hırvatistan'da izole edilen peptostreptokok izolatların da %50 (6/12), Kuveyt'te izole edilen *Peptoniphilus* izolatları arasında %15.4 (2/13) oranında metronidazol direnci bildirilmiştir. Çalışmayı derleyen araştırmacılar; anaerob bakterilerde antibiyotik direnç oranlarında, bölgesel olarak çok farklı sonuçlar bulunduğunu, bazen beklenilmeyen direnç profilleri ile karşılaşıldığını, tüm ülkelerdeki sınırlı verilerin sınırlı olması ile birlikte, anaerob bakteri izolasyon identifikasyon ve uygulanan antibiyogram yöntemlerinde ülkeler arasında ortak bir standardın olmayışının bir problem olduğunu belirtmişlerdir⁽²⁸⁾.

Snydman ve McDermott⁽²⁹⁾, 2016–2020 yılları arasında izole ettikleri ve tümü *B. fragilis* ve bu gruba ait 341 anaerob bakteriye karşı aztreonam-avibactamın etkinliğini araştırmışlar, bu antibiyotiğin anaeroplara karşı etkisiz olduğunu belirlemişlerdir. Kombinasyonun anaerob bakterilere karşı aktivite eksikliğini, avibaktam'ın *Bacteroides fragilis* grubu tarafından üretilen metaloenzim (*cfiA* geni) ile inhibe edilmesine bağlı olduğunu ifade etmişlerdir⁽²⁹⁾.

Wu ve ark.⁽³⁰⁾ 2022 yılında Çin'nin Tibet bölgesinde yaptıkları çalışmada, *C. perfringens*'in, doğada yaygınlığını, antibiyotik direncini ve genetik çeşitliliğini araştırmışlardır. Çalışmada toplam 744 sığır dışkı örneğinden izole edilen *C. perfringens* izolatlarını toksin genleri, antimikrobiyal duyarlılık durumlarını araştırılmıştır. Sığır dışkı numunelerinin 144'ün de (%19.35) *C. perfringens* varlığı tespit edilmiş ve bu izolatların %75'inde (108/144) *C. perfringens* tip A, %17.36'sında (25/144) *C. perfringens* tip C, %2.78'inde (4/144) *C. perfringens* tip D ve %4.86'sında (7/144) *C. perfringens* tip F toksin belirlenmiştir. İzolatların %2.78'inde (4/144) hücre membran geçirgenliğinde gözenek oluşturup insan ve hayvanlarda nekrotik enteritlere neden olan plazmid kontrolündeki *cpb2* toksin geni tespit edilmiştir. Çalışmada antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına göre izolatların %98.61'inin (142/144) çoklu antibiyotik direnci gösterdiği, bununla birlikte önemli bir genetik çeşitliliğe sahip olan ve Simpson indeksi 0.9754'e kadar çıkan A tipi toksine sahip olduğu tespit edilmiştir⁽³⁰⁾.

Anaerobik enfeksiyonlarda antibiyotik direnci ve klinik sonuç arasındaki ilişki ile ilgili ESCMID Anaerob çalışma grubu tarafından yayımlanan farklı bir çalışmada, anaerobik enfeksiyonlarda klinik başarısızlık ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin belirlenmesinin zor olduğunu pek çok faktörün hastanın iyileşmesinde önemli olduğunu bildirmişlerdir. Miks enfeksiyonlarda bakteriyel sinerjizm, enfeksiyon bölgesinde bakteri yoğunluğu, tedavi zamanlaması, anaerob bakteri kaynaklı enfeksiyon bölgesinde antibiyotik konsantrasyonu ve hastalardaki ek tıbbi durumların tedavide önemli olduğunu ifade etmişlerdir⁽³¹⁾.

Snydman ve ark.⁽³²⁾ direnç oranlarının, coğrafik bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermekle birlikte *B. fragilis* grupta penisilin direncinin yaklaşık %80–90, amoksisilin-klavulanat'a direncinin ise %20 olduğunu, buna karşın karbapenemlere karşı genel direnç oranının çok düşük olduğunu (<%1) bildirmişlerdir.

Paraclostridium sordellii önceki adıyla *Clostridium sordellii*, 2016'da yeniden sınıflandırılmış, toprakta, hayvanların ve insanların gastrointestinal sistemde ve nadiren sağlıklı kadınların vajinal mikrobiyotasında bulunan bir bakteri olarak tanımlanmıştır. *C. perfringens*'te olduğu gibi, *P. sordellii*'de çoğunlukla doğum ve düşük sonrası kadınlarda, travma veya cerrahi girişim sonrası gelişen fulminan toksik şok sendromu, sepsis ve gazlı kangren ile ilişkilendirilmiştir. *P. sordellii* insanlarda nadir enfeksiyonlara neden olur ve *C. perfringens* enfeksiyonlarından daha az yaygındır ancak öldürücülük oranı *C. perfringens*'e göre nispeten daha yüksektir. Enfeksiyon endojen veya eksojen kaynaklanabilir. Taşikardi, hipotansiyon, lökoid reaksiyon, hemokonsantrasyon, ödem ve kanama görülebilir, genellikle enfeksiyon sırasında ateş görülmez⁽³³⁾.

Zeroki ve ark.'nın⁽³⁴⁾ 2022 yılında yayımladıkları bir makalede yoğun bakım ünitesi ve cerrahi servislerdeki yüzeylerden toplanan 500 örneğin 100'ünde (%20) *Clostridium* türleri izole edilmiştir. Bu 100 izolattan 90'ı *P. sordellii*, üçü *Clostridium tertium*, ikisi *C. perfringens*, ikisi *Clostridium irregulare*, ikisi *Clostridium sporogenes*, biri *Clostridium botulinum* (1/100) olduğu tespit edilmiştir. İzolatların %80'i ameliyathane yüzeylerinden izole edilirken diğer izolatlar üç farklı servisteki (ortopedi, acil cerrahi ve genel cerrahi servisleri) mobil tıbbi ekipmanlar, sedyeler ve kuvözlerden alınan örneklerde saptanmıştır. Çalışmada *P. sordellii* izolatlarının %10'unun temizlik ve dezenfeksiyon ekipmanlarından ve steril cerrahi aletlerden izole edilmesi dikkat çekmiştir. *P. sordellii* izolatının 89'u test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı iken sadece bir izolat klindamisine karşı dirençli bulunmuştur⁽³⁴⁾.

Son 50 yılda gram pozitif anaerop koklar taksonomisindeki değişiklikler, antibiyotik duyarlılık

sonuçlarının yorumlanmasını da zorlaştırmaktadır. Yine de literatür verilerine bakıldığında anaerop kokların % 90'nının penisiline duyarlı oldukları, bununla birlikte karbapenemler, beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonları, sefalosporinlerin bu bakteriler üzerinde oldukça etkili olduğu görülmektedir. Anaerop gram pozitif koklarda son dönemlerde klindamisine karşı dikkat çeken direnç artışı olduğu ve karşılaştırmalı çalışmalarda direnç oranının *F. magna* ve *Peptoniphilus* türlerinde %7'lerden, %20'lere kadar çıktığı belirtilmiştir. Yine metronidazolun gram pozitif anaerop koklar üzerindeki etkilerini araştırılan çalışmalarda % 95'e yakın metronidazol duyarlılığı bildirilmesine rağmen özellikle *nimB* genini taşıyan *F. magna* ve *Parvimonas micra* izolatlarında metronidazol direnci sıkça tespit edilmektedir. Tür düzeyinde tanımlama yapılmayan bazı çalışmalarda *Streptococcus anginosus* grup bakterilerin anaerop gram pozitif kok olarak tanımlanmasının yanlış metronidazol direnci bildirimine neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Araştırmalar gram pozitif anaerop koklarda metronidazol direncinin mutlaka konfirme edilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır^(35,36).

ESCMID Anaerobik Enfeksiyonlar Çalışma Grubu, yayımladıkları bir makalede anaerop bakteri kökenli enfeksiyonlarda klinisyenlerin uyguladıkları tedavi protokollerinin başarısızlığına ilişkin çalışmalar yayınlamasının antibiyogram testlerinin yapılmasına katkı sağlayacağını bildirmişlerdi. Araştırmacılar, hızlı çoğalan anaeroblar için disk difüzyon ve E-test yönteminin kullanımının teşvik edilmesi ve heterojen direncin tespiti gibi yöntemlerin referans yöntem olarak değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır. Çalışmada tartışılan bir araştırmaya atfen, aerop ve anaerop bakteri enfeksiyonu saptanan apendisit vakalarında kültür sonucunun sadece %6.7'sinde antibiyotik tedavisi üzerinde değişikliğe neden olduğu, bildirmişlerdir. İntraabdominal aerop ve anaerop enfeksiyonlu hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise ampirik tedavinin kültür sonuçları ile istatistiksel olarak uyumlu olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar anaerop bakteri enfeksiyonlarında ampirik tedavi başarısının en önemli verilerinden birinin tedavi sırasında elde edilen sonuçların retrospektif olarak sunulması ile ilişkilendirmişlerdir⁽³⁷⁾.

Hindistan'da 2021 yılında yapılan ve 150 anaerob bakterinin antibiyotik duyarlılıklarının incelendiği bir çalışmada; klindamisine %42.6, piperasillin/tazobaktam %38, sefoksitine %35.3, metranidazole %32.6, imipenem %0.6 oranında direnç saptanırken tüm izolatlar kloramfenikole duyarlı bulunmuştur⁽³⁸⁾.

Onaltı Avrupa ülkesinde, kan kültürlerinden izole edilen toplam 449 *B. fragilis* izolatının antibiyotik duyarlılık sonuçlarının incelendiği bir derlemede, ortalama en yüksek direnç oranı %20.9 ile (%0–63.6) klindamisine karşı görülmüştür. İzolatların diğer antibiyotiklere karşı ortalama direnç oranları ise sırasıyla, meropenem %13.4 (%0–45.5), piperasillin/tazobaktam %11.1 (%0–54.5), metranidazol %1.8 (%0–20) olarak bildirilmiştir⁽³⁹⁾.

Anaerob Bakterilerde Sürveyansın Önemi

Anaerob bakterilerdeki antibiyotik direncinde, dünyada ve ülkemizde bölgesel farklılıklar olduğu gibi benzer sonuçlarla da karşılaşmaktadır. 30–40 yıl önce anaerob bakteri enfeksiyonlarında uygulanan ampirik antibiyotik tedavisi çoğu kez başarılı iken günümüzde yapılan araştırmalar artan direnç nedeniyle bu durumun değişmekte olduğunu ve ampirik tedavinin her zaman isabetli bir yöntem olmayabileceğini göstermektedir.

Anaerob bakterilerde bulunan *nim* genlerinin 5-nitroimidazolere, *cfi/ccfA* genleri tarafından kodlanan metallo-betalaktamazların karbapenemlere karşı direnç oluşturdukları ve bu genleri taşıyan transpozon ve plazmidlerin hareketliliğinin direnç yayılımında etkin olduğu bilinmektedir. Avrupada ve Amerikada anaerob bakteri enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklerin bazılarında direnç gelişimi net olarak görülmektedir. İki kıtada bazı antibiyotiklerin MİK değerlendirme kriterleri değişse de benzer antibiyotiklerde direnç oranlarının yükseldiği ve etkinliğinin azaldığı görülmektedir⁽⁴⁰⁾.

Bilindiği üzere aminoglikozitler, monobaktamalar, kolistin gibi bazı antibiyotikler anaerob bakterilere karşı etkisizdirler. Fosfomisin, trimetoprim,

aztreonam, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler, aminoglikozitlere benzer şekilde hücre yüzeyine iyonik olarak tutunduktan sonra bakteri hücre içine geçerek ve hedef bölgelerine ulaşabilmeleri için oksijene veya nitrojene bağımlı bir elektron taşıma zincirine gereksinim duyarlar, ancak böyle bir taşıma zinciri anaerob bakterilerde bulunmamaktadır. Bu nedenle bu antibiyotiklerin anaerob bakteri enfeksiyonlarında kullanılmaması gerektiği bilinmektedir⁽⁴¹⁾.

Actinomyces spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. ve *Propionibacterium* türleri metronidazole karşı intrinsek dirençli türlerdir. Makrolid ve rifampisin gibi antibiyotikler *Fusobacterium nucleatum* ve *Fusobacterium mortiferrum*, sefalosporinler ise *C. difficile*'ye karşı etkisiz antibiyotiklerdir. Günümüzde yapılan çalışmalarda, 4-5 dekat öncesine kadar anaerob bakterilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan klindamisine karşı *C. difficile* izolatlarında %70'e, *B. fragilis* grupta % 40'a, *Prevotella* türlerinde % 40'a, *Peptostreptococcus* türlerinde ise % 10'a varan oranlarda direnç bildirilmektedir⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Kloramfenikol, anaerob bakterilerle gelişen merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında kullanılan bir antibiyotiktir. Hemolitik anemi, optik nörit, kemik iliği baskılanması gibi geri dönüşümlü yan etkilerinin yanı sıra geri dönüşümsüz aplastik anemiye yol açabildiği için sık tercih edilmemektedir. Kloramfenikole karşı direnç, antibiyotikğin asetilasyonu ve indirgenmesisonucu ortaya çıkmakta ve plazmid aracılığı ile taşınmaktadır⁽⁴⁵⁾.

Kinolonlar genellikle anaerob bakterilere etkisiz olarak kabul edilmektedir. Direnç gelişimi bakteri içerisine zayıf penetrasyonun yanı sıra, *gyrA-B* (Topoizomeraz 2) ve *parcC* (Topoizomeraz 4) nokta mutasyonlara sonucu hedef enzime bağlanmasının bozulması ve effluks pompası ile hücre dışına atılımın artmasıyla olmaktadır. Bu direnç mekanizmalarının özellikle *B. fragilis* grup, *C. perfringens* ve *C. difficile* izolatlarında daha çok görüldüğü bildirilmiştir. Ancak moksifloksasinin anaeroplara bağlı cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır⁽⁴⁶⁾.

Beta-laktam antibiyotiklere karşı anaerop bakterilerde beta-laktamaz üretimiyle direnç gelişmektedir. Özellikle *B. fragilis* izolatlarındaki kromozomal kökenli beta-laktamaz enzimleri bu bakterilerde beta-laktamlara %100' e yakın oranda karşı direnç kazandırır. Beta-laktam direnci diğer gram negatif anaerop bakterilerden *Provetella* türlerinde %50, *Porphyromonas* türlerinde ise % 7-8 oranında bildirilmektedir. Buna karşılık gram pozitif sporlu basillerden *C. perfringens* (%100) ve non-perfringens olarak tanımlanan *Clostridium butyricum*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium clostridioforme* gibi bakterilere karşı penisilin hala etkili bir antibiyotiktir⁽⁴⁷⁾.

Bacteroides fragilis grupta sefoksitin ve sefotetana karşı direnç, *cepA* ve *cfxA* genleri tarafından kodlanan class 2e sefalosporinase enzimi ile gelişmektedir. Bazı durumlarda ampirik tedavi seçeneği olarak önerilen bu antibiyotiklerin tercih edilmesi durumunda antibiyogram testi yapılmamış ise bölgesel direnç durumlarının bilinmesi önemlidir.

Fusobacterium spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp. kökenlerinde dış membran proteinleri antibiyotikleri içeri almaya direnç gösterir ve antibiyotiğe olan duyarlılığı azaltırlar. Gram pozitif anaerop bakterilerin PBP'lerindeki değişikliklerle antibiyotik duyarlılığını azaltıkları bilinmektedir. Araştırmalar bütün bu direnç mekanizmalarına rağmen klinik uygulamalarda özellikle anaeroplardan dahil olduğu miks enfeksiyonlarda betalaktam/beta-laktamaz inhibitörleri ile karbapenemlerin ilk tercih ilaçlar olarak kullanıldığını göstermektedir⁽⁴⁸⁾.

Metronidazol direnci *Actinomyces* spp., *Propionibacterium* spp. ve *Lactobacillus* türlerinde değişkendir. Gram pozitif anaerop koklarda ise %1'in altındadır. Bilindiği gibi 5-nitroimidazoller ve türevleri anaerop enfeksiyonların tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklerdir. 5-nitroimidazoller (ör. Metronidazol) bakteri hücrelerine pasif difüzyon ile alınır. Bakteri sitoplazmasındaki indirgen ortam metronidazolün hücre içine alınması ile doğrudan ilişkilidir. İndirgen ortam aynı zamanda bir ön ilaç olan metronidazolün hücre içerisinde aktif hale gelmesi için de gereklidir. Bakteri hücreleri içerisinde

aktif hale gelen metronidazol antibakteriyel etkisi, bakteri metabolizmasını kullanarak oluşturduğu radikal anyonların ve bakteri DNA'sı üzerinde yıkıcı etkisi ile ortaya çıkar. Bakteride direnç gelişimi nitroimidazol redüktase (*nim A-j*) enzimi sayesinde olur. En önemli direnç mekanizması bakteriyel *nim* genlerince düzenlenen nitroimidazol redüktaz aktivitesi sonucu metronidazolün yapısında bulunan nitro gruplarının, inaktif 5-amino-imidazole dönüşürmesidir. Bu dönüşüm sonucunda DNA hasarına yol açacak olan radikal anyonların ortaya çıkması engellenir. Ek olarak, nitroimidazol redüktaz enzim aktivitesi anaerop bakteri sitoplazmadaki reduktan ortam oluşumunda belirleyici etkiye sahiptir, bakterinin bu enzim aktivitesini azaltması sonucunda, hücre içi yeterince indirgen bir ortamın oluşmaz ve metronidazolün hücre içine girişi azaltılmış olur. Anaerob bakterilerde metronidazole karşı diğer bir direnç mekanizması bakterinin glukoz metabolizması ile ilişkilidir. Metabolik aktivite sonucunda glukozdan son aşamada da asetil Co-A ve asetat oluşur. Bu yolaktaki kilit enzim piruvat ferrodoksin oksidoredüktaz (PFOR)'dır. Normal koşullarda hücre içerisine giren metronidazol, yukardaki yolağın sonucunda başlayan elektron transport zincirinden bir elektron alarak indirgenir ve radikal anyonlar oluşturur, bunlarda DNA hasarı gibi yollar ile antibakteriyel etki gösterir. Bu yol sonucu gelişen metronidazol direncinde, bakteriler glukoz-asetat yolağı yerine, glukozdan piruvat oluşumu aşamasından sonra salgıladıkları aşırı miktardaki laktatdehidrogenaz (LDH) enzimi sayesinde asetat yerine laktat oluştururlar. Bu sayede bir ön ilaç olan metronidazolün elektron alarak antibakteriyel etkili aktif formuna dönüşmesi engellenmiş olur^(8,9,12).

Anaerop bakterilerde tetrasiklin direnci yüksektir. *Bacteroides* türlerinde %95, *Provetella* spp., *Fusobacterium* spp. ve *Clostridium* türlerinde ise %50 ve daha yüksek oranlarda rapor edilmektedir. Bakterilerin tetrasikline karşı direnç mekanizmaları *tet A-E* geni tarafından kontrol edilen effluks pompa sistemi, *tetM* geni tarafından kontrol edilen ribozomal koruma ve *tetX* geni tarafından kontrol edilen oksidasyon sistemleri aracılığıyla'dır. *Tet genleri* alt inhibitör tetrasin tarafından indüklenir ve transpozanlar tarafından yayılırlar. Effluks

pompa sistemi de hem anaeroplarda hemde aerop bakterilerde bu antibiyotiğe karşı önemli bir direnç mekanizmasıdır⁽⁴⁹⁾.

Tigesiklin anaerop bakterilerin yumuşak doku ve karın içi enfeksiyonlarında FDA tarafından onaylanmış bir antibiyotiktir. Ribozomun 30S alt ünitesine bağlanan tigesiklinin antibakteriyel etkisi, amino-açıl tRNA'nın hedef bölgesine girişini engellenmesi sonucunda protein sentezi ve bakteriyel üremeyi durdurması yolu ile ortaya çıkar⁽⁴⁴⁾.

Zn⁺²-metallo-beta-laktamazenzimi, *cfiA* ve *ccrA* genleri tarafından kodlanan ve etilenediaminotetraasetik asit (EDTA) ile inhibe olan bir karbapenemazdır. Bu geni taşıyan *B. fragilis* izolatları karbapenemlere karşı dirençlidirler. Ancak bazı *B. fragilis* izolatlarında bu gen olmasına karşın fenotipik olarak duyarlı saptanmıştır. Bu izolatlardaki fenotipik direnç oluşturmeyen bu genlere *sessiz genler* ismi verilir. Bu genlere bir intervening sequences (IS) elementleri eklenmesi ile fenotipik direnç ortaya çıkar. Direnç gelişimine katkı sağlayan bu IS elementleri hareketli DNA parçalarıdır ve bir bakteriden diğerine aktarılabilirler. IS elementleri *cfiA* geninin önüne yerleştiğinde, genin yüksek düzeyde ifade edilmesine yol açmaktadır^(44,45).

Karbapenemler aerop ve anaerop bakterilere karşı oldukça etkili geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerdir. Özellikle ciddi anaerobik bir enfeksiyon etkeni olan çoklu dirençli *B. fragilis* enfeksiyonlarında tedavi alternatifleri olarak kullanılır. Başka enfeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin sıklıkla kullanılması mikrobiota üyesi *B. fragilis* kökenlerinde önemli bir direnç artışına sebep olduğunu bildiren Yekani ve ark.⁽¹⁰⁾ karbapenemlerin direnç mekanizmalarının aydınlatılması ve kontrol altına alınmasının *B. fragilis* enfeksiyonlarında daha uzun süre tedavi amaçlı kullanılmasına imkan sağlayacağını ifade etmişlerdir. Bu amaçla hazırladıkları derlemede, ısıya duyarlı metallo-proteine bağlı bir toksin salgılayan izolatların bu toksin sayesinde e-cadherin proteinin çoğalmasını tetiklediğini, bunda barsakta klorid sekresyonunu artırdığını, bunun sonucu kolon bölgesinde epitel

hücrelerin geçirgenliğinin artmasının bakterilerin yayılması üzerinde etkili olduğu bildirmişlerdir. Bakterinin adezyon etkili biyofilm salınımı ve ortamdaki demir konsantrasyonunun bu bölgedeki enfeksiyon riskini artırdığını, bunun sonucu sepsisle karşılaşılabilirliğinin gösteren çalışmaların da mevcut olduğu belirtilmektedir⁽¹⁰⁾. Bazı çalışmalarda, doripenemin *B. fragilis* izolatlarında imipenem ve meropenem kadar etkili buna karşılık ertepemden daha etkili olduğunun belirtildiği bu derlemede, farklı ülkelerdeki sonuçlar karşılaştırıldığında, farklı antibiyogram metodları kullanıldığını, *cfiA* geni sıklığı ve sessiz *cfiA*'ları aktive eden farklı IS sonuçları bildirildiğini sunan araştırmacılar, derleme sonucunda *B. fragilis*'lerde karbapenemlere karşı en önemli direnç mekanizmasının *cfiA* geni tarafından kodlanan Ambler sınıflandırılmasında B grubu metallo-beta-laktamazların etkili olduğunu, effluks pompa sistemi ve sessiz *cfiA* genlerini aktive eden farklı IS elementlerinin de bu dirençte rol oynadığı bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Anaerop Bakterilerde Antimikrobiyal Testler

Anaerop bakterilerin duyarlılık testleri pahalı, zaman alıcı ve deneyimli laboratuvar personeli gerektiren işlemdir. CLSI'nın M56-A dokümanına göre testlerin aşağıda belirtilen durumlarda yapılması önerilmektedir⁽⁵⁰⁾.

- Ciddi, yaşamı tehdit eden anaerop bakterinin etken olduğu enfeksiyonlar (Bakteriyemi, endokarditler, beyin abseleri)
- Tekrarlayan ve ampirik tedaviye yanıt vermeyen enfeksiyonlar
- Tedavinin uzun süre devam etmesi durumunda (Kemik ve eklemleri tutan enfeksiyonlar, implant ve greftleri tutan enfeksiyonlarda)
- Duyarlılığına ilişkin hiçbir veri olmayan ve sınırlı bilgiye sahip anaerop bakteri enfeksiyonlarında
- Etken olarak izole edilen bakterinin vücudun steril bir bölgesinden ve saf olarak izole edilmesi durumlarında.

Bunun yanı sıra CLSI, ampirik antibiyotik seçimine yardımcı olmak amacıyla, bölgesel olarak ve düzenli aralıklarla, sürveyans çalışmalarının yapılması önermektedir.

CLSI M11-A8 dökümanı anaerop bakterilerde antibiyogram testleri için prosedürleri içermektedir. Bu dökümana göre buyyon mikrodilüsyon ve ağar dilüsyon testleri anaerop bakterilerin antibiyogramı için referans yöntemlerdir. CLSI bir anaerop bakteri izolatu için ampirik tedaviye yardımcı olmak amaçlı o gruba ait en az 100 izolatin sonucunun bilinmesi gerektiğini bildirmektedir⁽⁵¹⁾.

Benzer şekilde EUCAST'ın da anaerob bakterilerde antibiyotik duyarlılık test önerileri vardır. Ancak iki kurumun önerileri metronidazol gibi bazı antibiyotiklerde MİK değerleri açısından farklılıklar içermektedir.

a) Disk Diffüzyon Yöntemi;

Disk düffüzyon duyarlılık yöntemi düşük maliyetli ve uygulaması kolay bir tekniktir. Bu yöntem EUCAST tarafından standardize edilmiştir. EUCAST sadece hızlı üreyen anaerop bakteriler için rutin laboratuvarlarda bu yöntemin uygulanmasını önermiştir. Buna karşın, bazı çalışmalar disk difüzyon yöntemini metronidazol, imipenem, moksifloksasinve tigesiklin için MİK değerleri zon çapları ile korelasyon gösterse bile önermemektedir. Ayrıca, disk difüzyon yöntemi ile kolistin, vankomisin, kanamisin, penisilin ve metronidazol duyarlılık durumu anaerop bakterilerin sınıflandırılması amacıyla kullanılmaktadır⁽⁵²⁾.

b) Broth Mikrodilüsyon Yöntemi;

Mikrotitrasyon plaklarında uygulanan bir testir. Antibiyotiklerin seri dilüsyonları ile yapılır. Besiyeri olarak % 5 lize edilmiş at kanı, 5 mg/ml hemin ve 1 mg/ml K1 vitamini bulunan Brucella broth sıvısı kullanılır. Sonuçlar görsel ve fotometrik olarak okunur. Bakteriyel üremeyi durduran en küçük antibiyotik konsantrasyonu MİK değeri olarak tanımlanır. Anca

bazı anaerop bakteriler (*Bacteroides* spp.) homojen bir üreme oluşturmamaları için net olarak gözle görülebilir bir görüntü vermeyebilir. Bunun yanında bazen spor oluşturan anaeroplara MİK değerlerinin okunması da sıkıntılı olabilir. Her iki durumda sonuçlar yanlış yorumlamaya neden olabilmektedir. Tüm uygulamaların anaerop koşullarda yapılması da bu yöntemin ayrı bir zorluğu olarak bildirilmiştir^(53,54).

c) Agar Dilüsyon Yöntemi;

Agar dilüsyon, anaerop bakteriler için yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinde altın standart yöntemdir. Bu yöntem için, içerisinde, 5 mg/ml hemin ve 1 mg/ml K1 vitamini bulunan %5 koyun kanlı agar kullanılır. Her bir plak farklı konsantrasyonda antibiyotik içerir. 0.5 Mc Farland bulanıklığındaki bakteri süspansiyonları anaerop koşullarda hazırlanarak besiyerine ekilir. 48–72 saat sonra değerlendirilir. Besiyerindeki üremeyi engelleyen en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK değeri olarak kabul edilir⁽⁵¹⁾.

d) Gradient Testler;

i) E-test; Anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri için en sık kullanılan yöntemdir. Yöntemde, üzerinde farklı antibiyotik konsantrasyonu bulunan bölgeleri olan kağıt bir şeritler kullanılır. Antibiyotik şeridinin yerleştirilmeden önce besiyerinin kuru bir ortamda tutulması tavsiye edilir. Aşırı nemin sonuçlar üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir.

ii) Spiral Gradient Test; Antibiyotik spiral bir şekilde besiyerine dökülür. Antibiyotiğin konsantrasyonu merkezden uca doğru azalır. Bakteriler radyal bir şekilde çizgi şeklinde enkübe edilir. Üreyen kolonilerin merkeze uzaklığı ölçülerek MİK değerleri belirlenir⁽⁵⁴⁾.

e) Diğer Yöntemler;

Bakterilerin beta-laktamaz enzim üretiminin tespiti için bazı hızlı testler mevcuttur. Nitrosefin diskleri bu amaçla kullanılır. Özellikle tedavide

penisilin ve ampicilin kullanılacaksa bu test hızlı bir şekilde uygulanabilir. Sonuçların yorumlanabilmesi anlamında bakterinin PBP' lerin modifikasyonu gibi (beta-laktam ajanların bağlanma affinitelerinde farklılık gösterir) identifikasyonunda büyük çoğunluğu beta-laktamaz pozitif olan bir grup için bu testin yapılması çok anlamlı olmayabilir. Ayrıca *Bacteroides* kromojenik agar testi gibi bu amaçla geliştirilen kromojenik besiyerleri rutin laboratuvarlarda kullanılabilir (55,56).

PCR ve dizi analizi yöntemleri direnç genlerinin tanımlanmasında güvenilir yöntemlerdir. Metranidazolden sorumlu *nim* genleri, makrolid-linkozamid-streptogramın direncinden sorumlu *erm* geni, karbapenemlerden sorumlu *cfiA* geni, kinolon direncinden sorumlu *gyr* ve *parC* genleri, klormfenikol direncinden sorumlu *cat* geni, tetrasiklinden sorumlu *tet* geni PCR ve dizi analizi yöntemleri ile belirlenebilir. Ayrıca bu yöntemler *B. fragilis* kökenlerindeki *cfiA* gibi sessiz direnci belirleyebilir.

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

- Garner O, Mochon A, Branda J, et al. Multi-centre evaluation of mass spectrometric identification of anaerobic bacteria using the VITEK® MS system. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):335-9. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12317>
- Kiremitçi A, Türkkan AA, Akgün Y, Durmaz G, Kaşifoğlu N. Klinik örneklerden anaerob bakterilerin soyutlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *ANKEM Derg.* 2008;22(3):132-44.
- Reissier S, Penven M, Guérin F, Cattoir V. Recent trend in antimicrobial resistance among anaerobic clinical isolates. *Microorganisms.* 2023;11(6):1474. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061474>
- Brook I. Clinical review: Bacteremia caused by anaerobic bacteria in children. *Crit Care.* 2002;6(3):205-11.
- Nagy E, Urbán E, Nord CE; ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe: 20 years of experience. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(3):371-9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03256.x>
- Niestepski S, Harnisz M, Korzeniewska E, et al. The emergence of antimicrobial resistance in environmental strains of the *Bacteroides fragilis* group. *Environ Int.* 2019;124:408-19. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.056>
- Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: An update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(2):265-79. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx351>
- Breuil J, Dublanchet A, Truffaut N. Transferable 5-nitroimidazole resistance in the *Bacteroides fragilis* group. *Plasmid.* 1989;21(2):151-4. [https://doi.org/10.1016/0147-619x\(89\)90060-7](https://doi.org/10.1016/0147-619x(89)90060-7)
- Trinh S, Reysset G. Detection by PCR of the *nim* genes encoding 5-nitroimidazole resistance in *Bacteroides* ssp. *J Clin Microbiol.* 1996;34(9):2078-84. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.9.2078-2084.1996>
- Yekani M, Rezaee MA, Beheshtirouy S, et al. Carbapenem resistance in *Bacteroides fragilis*: A review of molecular mechanisms. *Anaerobe.* 2022;76:102606. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2022.102606>
- Sood A, Ray P, Archana A. Anaerobic Gram-negative bacteria: Role as a reservoir of antibiotic resistance. *Antibiotics.* 2023;12(5):942. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050942>
- Toprak NU, Uzunkaya OD, Söki J, Soyletir G. Susceptibility profiles and resistance genes for carbapenems (*cfiA*) and metronidazole (*nim*) among *Bacteroides* species in a Turkish University Hospital. *Anaerobe.* 2012;18(1):169-71. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.10.004>
- Saat N. Klinik örneklerden izole edilen anaerob bakterilerin konvansiyonel yöntem ve MALDI-TOF MS ile tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıkları [Tıpta uzmanlık tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, 2018.
- Uğraklı S, Doğan M. Anaerob bakterilerin tanımlanmasında çeşitli yöntemlerin karşılaştırılması ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkların araştırılması. *Flora.* 2022;27:383-394. <https://doi.org/10.5578/flora.20224099>
- Doğan M, Baysal B. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen anaerob bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44(2):211-19.

16. Akgül Ö, Söyletir G, Toprak NÜ. Patojen Gram-pozitif anaerop kokların antimikrobiyal ilaçlara duyarlılıkları: Türkiye'den bir üniversite hastanesi verileri. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(3):404-17.
<https://doi.org/10.5578/mb.69556>
17. Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Bayram Y, et al. Klinik örneklerden izole edilen anaerob bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Van Tıp Derg.* 2004;11(3):85-91.
18. Şengöz G, Kadriye Y, Berzeg D, et al. Klinik örneklerden izole edilen anaerop bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2005;35(2):107-13.
19. Bahar H, Torun MM, Demirci M, Kocazeybek B. Antimicrobial resistance and beta-lactamase production of clinical isolates of *Prevotella* and *Porphyromonas* species. *Chemotherapy.* 2005;51(1):9-14.
<https://doi.org/10.1159/000084017>
20. Bilden A. Klinik örneklerden soyutlanan Gram negatif anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılık paternleri [Doktora tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, 2020.
21. Özcan N, Saat N, Atmaca S. Klinik örneklerden soyutlanan anaerop bakterilerin in vitro antibiyotik duyarlılıkları. *Flora.* 2020;25(2):245-55.
<https://doi.org/10.5578/flora.68705>
22. Sóki J, Gal M, Brazier JS, et al. Molecular investigation of genetic elements contributing to metronidazole resistance in *Bacteroides* strains. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(2):212-20.
<https://doi.org/10.1093/jac/dki443>
23. Karlowsky JA, Walkty AJ, Adam HJ, Baxter MR, Hoban DJ, Zhanel GG. Prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group in Canada in 2010–2011: CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agent Chemother.* 2012;56(3):1247-52.
<https://doi.org/10.1128/AAC.05823-11>
24. Mastrantonio P, Spigaglia P, Sebastianelli A. Susceptibility patterns and characterization of beta-lactamases in clinical isolates of *Bacteroides fragilis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13(6):475-80.
<https://doi.org/10.1007/BF01974637>
25. Ross JI, Snelling AM, Eady EA. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia. *Br J Dermatol.* 2001;144(2):339-46.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.03956.x>
26. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Trends in antimicrobial resistance among *Bacteroides* species and *Parabacteroides* species in the United States from 2010-2012 with comparison to 2008-2009. *Anaerobe.* 2017;43:21-6.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.11.003>
27. Tjampakasari CR, Prasetyo DS, Ningsih I, Kiranasari A. Distribution of anaerobic bacteria and their sensitivity pattern to several antibiotics at the clinical microbiology laboratory of school of medicine, Universitas Indonesia, Jakarta in 2019-2020. *Iran J Microbiol.* 2022;14(1):24-30.
<https://doi.org/10.18502/ijm.v14i1.8797>
28. Veloo ACM, Tokman HB, Jean-Pierre HY, et al. Antimicrobial susceptibility profiles of anaerobic bacteria, isolated from human clinical specimens, within different European and surrounding countries. A joint ESGAI study. *Anaerobe.* 2020;61:102111.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.102111>
29. Snyderman DR, McDermott L. In vitro evaluation of the activity of aztreonam-avibactam against 341 recent clinical isolates of anaerobes. *Microbiol Spectr.* 2021;9(3):e01908-21.
<https://doi.org/10.1128/Spectrum.01908-21>
30. Wu D, Luo R, Gong G, et al. Antimicrobial susceptibility and multilocus sequence typing of *Clostridium perfringens* isolated from yaks in Qinghai-Tibet plateau, China. *Front Vet Sci.* 2022;9:1022215.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1022215>
31. Dubreuil L, Veloo AC, Soki J, et al. Correlation between antibiotic resistance and clinical outcome of anaerobic infections; mini-review. *Anaerobe.* 2021;72:102463.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2021.102463>
32. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Update on resistance of *Bacteroides fragilis* group and related species with special attention to carbapenems 2006-2009. *Anaerobe* 2011;17(4):147-51.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.05.014>
33. Jyothsna TSS, Tushar L, Sasikala C, Ramana CV. *Paraclostridium benzoelyticum* gen. nov., sp. nov., isolated from marine sediment and reclassification of *Clostridium bifermentans* as *Paraclostridium bifermentans* comb. nov. Proposal of a new genus *Paeniclostridium* gen. nov. to accommodate *Clostridium sordellii* and *Clostridium ghonii*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2016;66(3):1268-74.
<https://doi.org/10.1099/ijsem.0.000874>
34. Zerrouki H, Rebiahi SA, Elhabiri Y, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Paeniclostridium sordellii* in hospital settings. *Antibiotics.* 2022;11(1):38.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11010038>

35. Cobo F. Antimicrobial susceptibility and clinical findings of anaerobic bacteria. *Antibiotics*. 2022;11(3):351. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030351>
36. Guérin F, Dejoies L, Degand N, et al. In vitro antimicrobial susceptibility profiles of Gram-positive anaerobic cocci responsible for human invasive infections. *Microorganisms*. 2021;9(8):1665. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081665>
37. Justesen US, Ahman J, Matuschek E, Kahlmeter G. Assessing the quality of the anaerobic environment- a method developed to support EUCAST disk diffusion of anaerobic bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(7):895-8. <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04622-9>
38. Sood A, Ray P, Angrup A. Phenotypic and genotypic antimicrobial resistance in clinical anaerobic isolates from India. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(2):dlab044. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab044>
39. Buhl, MEJ, Sunnerhagen T, Join-Lambert O, et al. Antimicrobial resistance surveillance of *Bacteroides fragilis* isolated from bloodcultures, Europe, 2022 (ReSuBacfrag). *Int J Antimicrob Agents*. 2024;64(3):107241. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107241>
40. Gajdács M, Spengler G, Urbán E. Identification and antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria: Rubik's cube of clinical microbiology? *Antibiotics* 2017;6(4):25. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040025>
41. Brook I, Wexler HM, Goldstein EJ. Antianaerobic antimicrobials: Spectrum and susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):526-46. <https://doi.org/10.1128/CMR.00086-12>
42. Wexler HM. Outer-membrane pore-forming proteins in gram-negative anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis*. 2002;35(Suppl 1):S65-71. <https://doi.org/10.1086/341923>
43. Then RL, Angehrn P. Low trimethoprim susceptibility of anaerobic bacteria due to insensitive dihydrofolate reductases. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1979;15(1):1-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.15.1.1>
44. Bryan LE, Kowand SK, Van Den Elzen HM. Mechanism of aminoglycoside antibiotic resistance in anaerobic bacteria: *Clostridium perfringens* and *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979;15(1):7-13. <https://doi.org/10.1128/aac.15.1.7>
45. Balbi HJ. Chloramphenicol: A review. *Pediatr Rev*. 2004;25(8):284-8. <https://doi.org/10.1542/pir.25-8-284>
46. Stein GE, Goldstein EJ. Fluoroquinolones and anaerobes. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1598-607. <https://doi.org/10.1086/503907>
47. Brazier JS, Hall V, Morris TE, Gal M, Duerden BI. Antibiotic susceptibilities of Gram-positive anaerobic cocci: Results of a sentinel study in England and Wales. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(2):224-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg316>
48. Podglajen I, Breuil J, Collatz E. Insertion of a novel DNA-sequence, 1S1186, upstream of the silent carbapenemase gene *cfiA*, promotes expression of carbapenem resistance in clinical isolates of *Bacteroides fragilis*. *Mol Microbiol*. 1994;12(1):105-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1994.tb00999.x>
49. Nikolich MP, Shoemaker NB, Salyers A. A *Bacteroides* tetracycline resistance gene represents a new class of ribosome protection tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(5):1005-12. <https://doi.org/10.1128/AAC.36.5.1005>
50. CLSI. Principles and procedures for detection of anaerobes in clinical specimens. Approved Guideline, M56-A. Wayne, ABD: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
51. CLSI. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. Approved Standard, CLSI Document M11-A8. Wayne, ABD: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
52. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 7.1. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing, Växjö, İsveç, 2017.
53. Matuschek E, Brown, DF, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(4):255-66. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12373>
54. Pong R, Boost MV, O'Donoghue MM, Appelbaum PC. Spiral gradient endpoint susceptibility testing: A fresh look at a neglected technique. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(9):1959-63. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq239>
55. Ulger Toprak N, Soyletir G, Cakıcı O, Celik C. Antimicrobial susceptibilities of *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotaomicron* strains isolated from clinical specimens and human intestinal microbiota. *Anaerobe*. 2004;10(5):255-9. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2004.05.005>
56. Tierney D, Copsey SD, Morris T, Perry JD. A new chromogenic medium for isolation of *Bacteroides fragilis* suitable for screening for strains with antimicrobial resistance. *Anaerobe*. 2016;39:168-72. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.04.003>

Çocuk Onkolojisi Hastalarında *Cryptococcus* Antijeninin IMMY CrAg®-LFA Testi İle Araştırılması

Investigation of *Cryptococcus* Antigen with IMMY CrAg®-LFA in Pediatric Oncology Patients

Ahmet Çağrı Bıkmaz*, Ayşe Sultan Karakoyun*, Ayşe Özkan**, Gülay Sezgin**, Zeliha Haytoğlu***, Ertan Kara****, Serhan Küpeli**, İbrahim Bayram**, Macit İlkit*

* Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Tıbbi Mikoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

** Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Adana, Türkiye

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

**** Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Atf/Cite as: Bıkmaz AÇ, Karakoyun AS, Özkan A et al. Çocuk onkolojisi hastalarında *Cryptococcus* antijeninin IMMY CrAg®-LFA testi ile araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(4):235-241.

Öz

Amaç: *Cryptococcus neoformans* kapsüllü bir maya mantaridir ve AIDS'li hastalarda meningoensefalit etkeni olması sebebi ile enfeksiyonları dikkat çekmiştir, ancak onkoloji hastalarında *Cryptococcus* enfeksiyonlarına ilişkin bilgiler ve veriler sınırlıdır. Bu sebeple, risk grubunda yer alan onkoloji hastalarında *Cryptococcus* hastalığının önlenmesi veya erken tanısı için antijenemi araştırmaları gereklidir.

Yöntem: Sunulan çalışmada, Çocuk Onkolojisi polikliniğine başvuran, takipte ya da yeni tanı almış 168 çocuk onkoloji hastası ile kontrol grubu olarak seçilen malignitesi olmayan 100 çocuk *Cryptococcus* antijeni (CrAg) yönünden test edildi. *Cryptococcus* antijenini serumda yüksek duyarlılık ve özgüllükte belirleyebilen ve hasta-başı serolojik test olan yanıl akış testi (Lateral flow testi, LFA) tercih edildi. Bu amaçla, IMMY CrAg®-LFA test kiti kullanıldı. Demografik veriler ve hasta öykülerinin ardından katılımcılardan 5 cc kan örneği alındı ve testte kullanılmak üzere serum kısmı ayrıldı.

Bulgular: Hasta grubundaki çocukların anket verilerine göre 26 (%15.5)'sında güvercin, tavuk vb. hayvanlarla ve 12 (%7.1)'sinde ise okaliptüs, meşe vb. ağaç türleri ile temas öyküsü vardı. Ayrıca, katılımcıların %73.8'i (124/168) Akdeniz Bölgesinde ikamet etmekte idi. Her iki grupta da serumda *Cryptococcus* antijeni tespit edilemedi.

Sonuç: Çalışmada, *Cryptococcus* antijeni prevalansı %0 olarak belirlense de başka çalışmalar ile bulgularımızın desteklenmesine ve ülkemizde çocukluk dönemi temsil eden verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Çocuk Onkolojisi hastalarında rutin olarak CrAg®-LFA'nin çalışılma önerisi için daha fazla sayıda hastanın dahil edileceği geniş çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Antijen, Tanı, Yanıl akış testi

ABSTRACT

Objective: *Cryptococcus neoformans* is an encapsulated fungus whose infections have gained importance as it is a causative agent of meningoencephalitis in patients with AIDS. However, information and data regarding *Cryptococcus* infections in oncology patients are limited. For this reason, *Cryptococcus* antigenemia research in relation to oncology patients in the risk group is needed for the prevention or early diagnosis of the infections.

Methods: In the present study, 168 pediatric oncology patients (follow-up or newly diagnosed) who were admitted to the Pediatric Oncology outpatient clinic and 100 children without malignancy, selected as the control group, were tested for *Cryptococcus* antigen (CrAg). A lateral flow antigen (LFA) test, which is a point-of-care serological test that can detect *Cryptococcus* antigen (CrAg) in serum with high sensitivity and specificity, was used. The IMMY CrAg® Lateral Flow Assay was chosen. After demographic information and patient histories were collected, a 5 cc blood sample was obtained from the participants, and the serum portion was separated for use in the test.

Results: According to patient's group survey data, 26 (15.4%) of the children had a history of contact with animals such as pigeons, chickens, etc., and 12 (7.1%) had a history of contact with trees, such as eucalyptus and oak. Additionally, 73.8% (124/168) of the participants resided in the Mediterranean region. However, the presence of *Cryptococcus* antigen was not detected in either group.

Conclusion: In this study, although the prevalence of *Cryptococcus* antigen was determined to be 0%, our data should be supported by other studies on the childhood period in our country. Studies involving a larger number of patients are needed before recommending routine CrAg®-LFA testing in pediatric oncology patients.

Keywords: Antigen, diagnosis, lateral flow assay

Alındığı tarih / Received:
29.12.2023 / 29.December.2023

Kabul tarihi / Accepted:
29.07.2024 / 29.July.2024

Yayın tarihi / Publication date:
10.12.2024 / 10.December.2024

ORCID Kayıtları

A. Ç. Bıkmaz 0009-0004-2798-0261
A. S. Karakoyun 0000-0002-2717-6343
A. Özkan 0000-0003-1181-8169
G. Sezgin 0000-0003-2396-5692
Z. Haytoğlu 0000-0002-8371-5137
E. Kara 0000-0003-2486-8683
S. Küpeli 0000-0001-7271-1803
İ. Bayram 0000-0003-0330-4766
M. İlkit 0000-0002-1174-4182

✉ macitilkit@gmail.com

GİRİŞ

Cryptococcus hastalığı (kriptokokkoz), 20. yüzyılın başlarında küresel insidansı <300 olgu/yıl iken 1970'li yıllardan itibaren HIV/AIDS, organ nakli, immünosupresif tedaviler, lenfoproliferatif hastalıklar ve malignite gibi predispozan faktörlerin artışına bağlı olarak olgu sayıları hızla artmıştır⁽¹⁾. Dünya genelinde 2017 yılı itibarıyla 37 milyon AIDS hastası bulunmakta ve bu hastaların yaklaşık %75'i Afrika'dadır. Özellikle, HIV enfeksiyonlarına bağlı mantar hastalıkları kaynaklı ölümlerin yaklaşık %50'sinin Afrika'da görüldüğü öngörülmektedir⁽²⁾. *Cryptococcus neoformans*'ın etkeni olduğu kriptokokkozun küresel yıllık insidansı 2008 yılı için yaklaşık bir milyon (957.900) olgu olarak hesaplanmış, antiretroviral tedavi (ART) uygulamalarındaki artış ve ilerleme sonucunda, AIDS'na bağlı ölümler aynı süreçte 2 milyondan 1.1 milyona düşmüştür^(1,3,4). HIV ile ilişkili *Cryptococcus* menenjit (CM)'nde 2014'den itibaren azalma kaydedilmiş; bu durum, antiretroviral tedavinin ve kısmen de CrAg testlerinin yaygınlaşmasına ve kolay erişilebilmesine bağlanmıştır. Dünya genelinde 2020'de HIV-pozitif ve CD₄ sayısının 200 hücre/μL altında 4.3 milyon erişkinin olduğu ve CrAg pozitifliğinin prevalansı %4.4 hesaplanmıştır. Ayrıca, *Cryptococcus* ile ilişkili 179.000 antijenemi, 152.000 menenjit ile 112.000 ölüm öngörülmüştür. Hâlihazırda, AIDS ile ilişkili ölümlerin %19'undan (%13–24) kriptokokkoz sorumludur⁽⁵⁾.

Son yıllarda, koruyucu ve destekleyici bakımda ilerleme sağlanmış ve kanserli çocukların sağ kalımında önemli bir iyileşme olmasına karşılık, invazif mantar enfeksiyonları yıkıcı bir sorun olmaya devam etmekte ve hâlâ yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. İnvazif mantar hastalıkları için risk grupları; (i) kanser, (ii) primer ya da sekonder immün yetmezlik ve (iii) hematopoetik kök hücre nakli geçiren çocuklardır^(6,7). Bu invazif mantar enfeksiyonları içerisinde, sıklığa göre, kandidoz ve aspergillozdan sonra üçüncü sırada kriptokokkoz yer alır⁽⁸⁾. Bu sebeple, erken tanı yanında profilaktik ampirik ve önleyici antifungal tedavi, uluslararası pediatrik kılavuzlarda bildirildiği üzere önemlidir⁽⁹⁾.

Son 20 yılda, *Cryptococcus*'ların laboratuvar tanısı; (i) sonuç alınması günler süren ve ilk tanıda verimsiz

olan mantar kültüründen, (ii) teknik olarak daha kolay ve hızlı, ancak duyarlılığı daha düşük olan Çin mürekkebine ve (iii) hastalığının erken tanısını basit, hızlı, ucuz ve pratik bir şekilde mümkün kılan *Cryptococcus* antijenini (CrAg) BOS veya serumda yüksek duyarlılık ve özgüllükte saptayabilen hasta-başı immunokromatografik serolojik test olan LFA (lateral flow assay, yanıl akış testi) ile tespitine evrilmiştir⁽¹⁰⁻¹³⁾. *Cryptococcus* hastalığının tanısındaki bu ilerleme menenjit tanısını geliştirmiş ve etkili tedavinin başlatılmasını hızlandırmıştır. Kısaca, *Cryptococcus* antijenin tespitinde üç serolojik yöntem mevcut olup bunlar; (i) lateks aglütinasyon (LA), (ii) enzim immün testi (EIA) ve (iii) yanıl akış immün testi (LFA)'dir. Dünya Sağlık Örgütü de özellikle laboratuvar altyapısının ve kaynakların sınırlı olduğu ülkelerde *Cryptococcus* antijeninin hızlı tanısında kullanılan LA veya LFA testlerini önermiştir^(14,15). Ancak, 2011'de FDA tarafından onaylanan tek test, IMMY CrAg®-LFA'dır.

Sunulan çalışmada, doğru, çabuk, değerlendirmesi kolay ve ucuz bir test olan IMMY CrAg®-LFA kullanılarak Çocuk Onkolojisi hastalarında *Cryptococcus* antijenemisinin prevalansının belirlenmesi ve asemptomatik *Cryptococcus* enfeksiyonu olan çocuklarda klinik bakımın iyileştirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, aile ve sağlık personelinin bilinçlendirilmesi ile ülkemize ait Çocuk Onkolojisi tedavi rehberlerine CrAg araştırılmasının eklenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (05.06.2020 tarih ve 100/44 sayı) onaylanmıştır.

Çalışma popülasyonu: Hasta grubuna, Temmuz 2021–Aralık 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi Çocuk Onkolojisi polikliniğine başvuran, takipte ya da yeni tanı almış 168 çocuk ve kontrol grubuna malignitesi olmayan 100 çocuk dâhil edildi. Grupların dağılımlarının uygunluğu istatistiksel olarak test edildi. İstatistiksel analizler SPSS 20 paket programında %95 güven

aralığında hesaplandı. Grupların yaş dağılımı arasında fark olmadığı ($p>0.05$), ancak grupların cinsiyetleri arasında fark olduğu ($p<0.05$) ve çalışmamızda cinsiyet bağımsız değişken olduğundan (*Cryptococcus* varlığına cinsiyetin etkisi olmadığından) çalışmaya başlandı.

Klinik örneklerin alınması: Çalışmaya dâhil edilen her hasta için demografik bilgiler (cinsiyet, yaş, yaşadığı yer vb.), klinik tanı, kemoterapi durumu, hastanın mevcut şikâyetlerinin sorgulandığı anket çalışması yapıldı ve hastalığın klinik seyri ve evresi ile fiziksel ve radyolojik muayene bulguları kaydedildi. Hastalardan başvuru sırasında yazılı onamları ve 5 cc kan örneği alındı. Alınan kan 3.500 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek hasta serumu ayrıldı. Serum örneklerinin bir kısmı hemen çalışıldı bir kısmı ise kit tedarik edip çalışılana dek -20°C 'de muhafaza edildi.

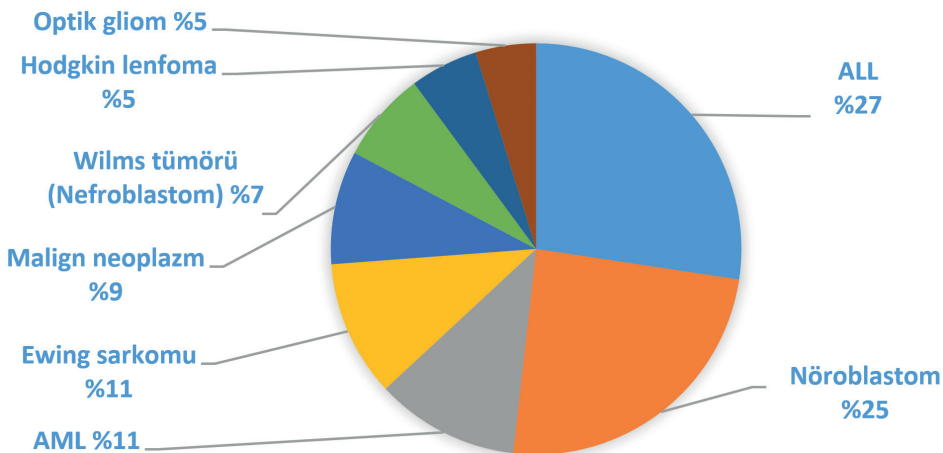
IMMY CrAg®-LFA: Serum örnekleri 26°C 'de 30 dakika boyunca inkübe edilerek CrAg®-LFA kiti (IMMY InC., Norman, Oklahoma, ABD; Ref: 2021-09-02) ile *Cryptococcus* antijeni varlığı yönünden incelendi. Steril kapaklı 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpü içerisine bir damla örnek seyreltici (Ref: GLF025) eklendikten sonra üzerine 40 µL serum örneği yavaşça aktarıldı ve karıştırıldı. CrAg®-LFA test stripleri, beyaz ucu karışıma gelecek şekilde yerleştirildi ve 15 dakika sonunda test sonuçları kaydedildi. Kısaca, (i) test çizgisi (T) ile kontrol çizgisinde (C) kırmızı çizgi belirlenmesi durumunda *Cryptococcus* antijeni varlığı yönünden pozitif; (ii) test kitinde sadece tek bir kontrol çizgisinin (C) görülmesi, ancak kırmızı

test çizgisinin (T) görülmemesi ise, negatif olarak değerlendirildi. Ayrıca, kontrol çizgisinin yokluğunda test geçersiz sayılıp tekrarlandı⁽¹⁶⁾.

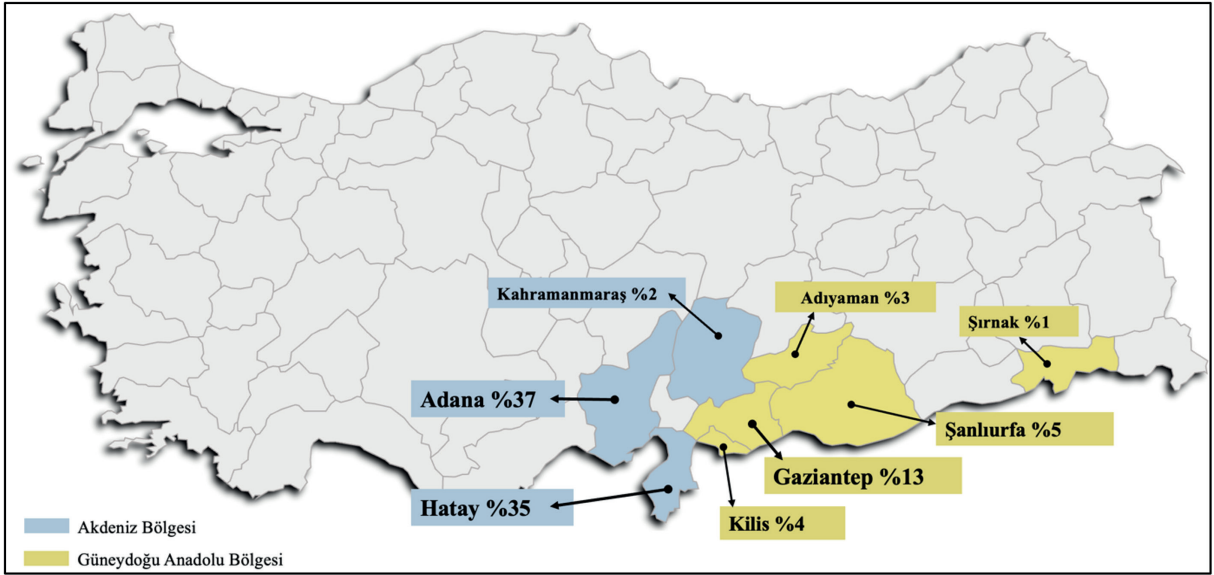
BULGULAR

Hasta grubunda yer alan 168 ve kontrol grubunda yer alan 100 olgunun tamamında CrAg®-LFA sonucu negatif (%0.0) bulundu. Çalışmada, Çocuk Onkolojisi hastalarının 56'sı (%33.3) kadın, 112'si (%66.7) erkek idi. Bu grupta kadınların yaş ortalaması 93.0 ± 40.4 ay (min-maks: 14–183); erkeklerin yaş ortalaması ise 105.1 ± 56.2 ay (min-maks: 27–216) idi. Genel ortalama yaş ise: 101.1 ± 51.7 ay (min-maks: 14–216) olarak hesaplandı. Çalışmamıza kontrol grubu olarak dahil edilen ve malignitesi olmayan 100 çocuğun 59'u (%59) kadın 41'i (%41) erkek idi. Kadınların yaş ortalaması 104.6 ± 35.6 ay (min-maks: 18–171); erkeklerin yaş ortalaması 82.7 ± 34.8 ay (min-maks: 14–148) idi. Kontrol grubunun genel ortalama yaşı ise 95.6 ± 36.7 ay (min-maks: 14–171) idi.

Hasta grubunda bulunan olguların kanser türlerinin dağılımı ise Şekil 1'de verildi. Çalışmada, hasta grubundaki çocuk hastaların 133 (%79.2)'ü en az üç aydır kemoterapi almakta idi. 35 (%20.8) hasta ise yeni tanı konulmuş olup henüz kemoterapi başlanmamıştı. Ayrıca, *Cryptococcus* hastalığının çevresel maruziyet açısından risk durumları da araştırılmış olup 26 (%15.5) hastanın güvercin, tavuk vb. kanatlı ve/veya dışkısı ile teması yanında iki (%7.1) hastanın okaliptus, meşe vb. ağaç türüyle



Şekil 1. Hasta grubunda bulunan 168 olgunun kanser türlerine göre dağılımı



Şekil 2. Hasta grubunda bulunan 168 olgunun yaşadıkları illere göre dağılımı

Tablo 1. Çocuk onkolojisi ve kontrol grubuna ilişkin epidemiyolojik verilerin analizi

	Onkoloji grubu (n=168)	Kontrol grubu (n=100)	P
Yaş ortalaması (ay)	101.1 ± 51.7	95.6 ± 36.7	0.35
Cinsiyet			
Kız	56 (%33.3)	59 (%59)	0.00
Erkek	112 (%66.7)	41 (%41)	
Kemoterapi durumu (≥ 3 ay)			
Var	133 (%79.2)	-	
Yok	35 (%20.8) [§]	-	
Predispozan çevresel faktörlere maruziyet			
Güvercinle temas	26 (%15.5)	-	
Okaliptus, meşe vb. ağaç türleri ile temas	12 (%7.1)	-	
Yok	130 (%77.4)	-	

[§]35 hastada malignite yeni teşhis edildiği ve henüz kemoterapi almadıkları için kemoterapi durumları yok olarak verilmiştir.

teması olduğu tespit edildi. Ancak, kontrol grubunda yer alan çocuklar için bu verilere ulaşamadı (Tablo 1). Hasta grubunda yer alan 168 olgunun yaşadıkları bölgeler Şekil 2'de gösterildi. Katılımcıların %73.8'i (124/168) Akdeniz Bölgesi'nde ikamet etmekte idi. Çocuk Onkolojisi servisine başvuran hastalarda en sık görülen şikayetler; halsizlik, kilo kaybı, baş ağrısı, aşırı öksürük, boyun bölgesinde şişlik, kitle varlığı ve deride kızarıklık idi.

TARTIŞMA

Kriptokokkoz dünya genelinde en önemli sistemik mantar enfeksiyonlarından olmasına karşılık, pediatrik kriptokokkoza ilişkin epidemiyolojik veriler daha sınırlıdır. Bu sebeple, üçüncü basamak hastanelerde pediatrik popülasyonda kriptokokkoz yükünün belirlenmesi önemlidir⁽¹⁷⁾. Güney Afrika'da, CM'lerinin yalnızca %2'sinin 18 yaş altındaki

popülasyonda görüldüğü bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Ülkemizde ulaşabilen literatürde 18 yaş altındaki olgular irdelenmiş ve sınırlı sayıda olguya rastlanmıştır^(19,20). Bağışıklık sistemi sağlam 12 yaşında bir olguda *C. neoformans* var. *grubii* menenjitisi saptanmış; flukonazol, 5-flusitozin ve amfoterisin B ile başarı şekilde tedavi edilmiştir⁽¹⁹⁾. Ayrıca, Prader-Willi sendromu tanılı ve bağışıklık sistemi sağlam beş aylık erkek çocukta *Papiliotrema (Cryptococcus) laurentii* fungemisi bildirilmiş; olgu flukonazol ve amfoterisin B tedavisine iyi yanıt vermiş ve şifa ile taburcu edilmiştir⁽²⁰⁾.

Kaur ve ark.⁽¹⁷⁾, 15 çocuk hastada kültür ile kanıtlanmış kriptokokkoz [BOS (n=10), lenf nodu aspiratı (n=1), kan (n=4)] bildirilmişlerdir. Yazarlar, çocukluk çağında kriptokokkoz prevalansı ve mortalite oranının düşük olarak belirlenmesi yanında mevcut yerel ve küresel literatürün de bunu destekler nitelikte olmasına karşılık, hastaların çoğunluğunun bağışıklığı yeterli olan çocuklarda (10/15) görülmesinin endişe verici olduğu vurgulanmıştır⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda ise çocuklardan elde edilen toplam 268 serum örneğinin tamamı negatif bulundu.

Liu ve ark.⁽²¹⁾, 53 çocukluk dönemi kriptokokkozu bildirmiş, olguların 41'inde (%77.4) altta yatan bir sağlık sorunu olmadığını göstermiş, 37'sinin (%69.8) erkek ve yaş ortalamasının yedi olduğunu kaydetmişlerdir. Olguların 53 (%100)'ünde ateş, 33 (%62.3)'ünde baş ağrısı, 30 (%56.6)'unda kusma, 19 (%35.8)'unda konfüzyon ve 19 (%35.8)'unda öksürük rapor edilmiştir. En sık tutulum bölgesi santral sinir sistemi (42 olgu, %79.2%) olmakla birlikte hastaların yarısında akciğer tutulumu (28 olgu, %52.8) bildirilmiştir. Bu olguların 11'i güvercin ve sekizi tavuk teması olup 19 (%35.8)'unda kümes hayvanları ile temas öyküsü vardır. Hastaların %53.3'ünde (16/30) kan kültürü pozitifliği ile %85.7'sinde (36/42) 1:8 ile >1:1024 arasında değişen titrelerde serum LA pozitifliği bulunmuştur. 42 CM hastasının BOS kültürleri, Çin mürekkebi boyaması ve antijen pozitifliği, sırası ile, %82.9'unda (34/41), %85.7'sinde (36/42) ve %82.4'ünde (28/34) pozitif bulunmuştur⁽²¹⁾.

Luo ve ark.⁽²²⁾, çocukluk dönemi kriptokokkozunu irdeledikleri çalışmalarında 34 olgunun sadece %23.5'inde altta yatan tanımlanabilir bir hastalık olduğunu, %67.6'sının erkek olduğunu ve yaş ortalamasının 5.6 olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, 16 (%47.1) çocukta santral sinir sistemi tutulumu olup 11 olguda dissemine kriptokokkoz (%47.8) görülmüştür. Yukarıda anılan literatür verileri; CM'nin geleneksel olarak bağışıklık sistemi bozukluğu ile ilişkilendirilmesine karşılık, epidemiyolojik verilerin artışı ile bağışıklık sistemi sağlam çocuklarında hastalıktan etkilenebileceğini vurgulamaktadır⁽²²⁾.

Hilmioğlu-Polat ve ark.⁽²³⁾ Türkiye genelinde her yıl en çok 106 CM olgusunun görülebileceğini ve hastalığın insidansını 0.13/100.000 olarak öngörmüşlerdir. Bu düşük orana karşılık, Karaman ve ark.⁽²⁴⁾ Dynamiker CrAg[®]-LFA testi ile 254 HIV-pozitif asemptomatik erişkinin 28'inde (%11) *Cryptococcus* antijenemisini bildirmişlerdir⁽²⁴⁾. Yazarların bildirdiği prevalansın beklenenden yüksek olmasına karşılık, klinik olarak CM bildirilmemesi ülkemizdeki düşük kriptokokkoz insidansı ile örtüşmektedir.

Bu çalışmada, çocuk onkoloji grubundaki hastaların *Cryptococcus* enfeksiyonuna çevresel maruziyeti irdelendiğinde; güvercin ve diğer kuş türleri ile temas yanında okalıptus, meşe vb. ağaç türlerine teması, sırası ile, 26 (%15.5) ve 12 (%7.1) çocukta bulundu (Tablo 1). Ülkemizin Akdeniz'e uzanan kıyı bölgelerinde (Adana, Mersin, Muğla vb.) okalıptus orman alanları 20.000 hektardan fazladır ve yalnızca Tarsus-Karabucak'ta 1.200 hektar orman vardır⁽²⁵⁾. Hastaların yaşadıkları bölge irdelendiğinde; (i) *Cryptococcus*'ların çevrede uzun süre varlığını sürdürmesine olanak sağlayan sıcak ve nemli iklime sahip olması ve (ii) çoğunlukla ülkemizdeki okalıptus dağılımı ile örtüşmesinin yanında⁽²⁵⁾, hiç antijenemini görülmemesi ilgi çekicidir (Şekil 2). Bağışıklığı önemli ölçüde baskılanan bu hasta grubunda antijenemini saptanmaması kuşkusuz ayrı bir araştırmanın da konusu olacaktır. Bu durumun, çalışmamız verileri ile literatür verileri karşılaştırıldığında çalışmamızı sınırlayan iki önemli parametreden kaynaklandığı düşünülmektedir. Şöyle ki; 168 Çocuk Onkoloji hastası ile çalışmanın tamamlanması (pandemi ve

depremin sınırlaması) ve elde edilen %0.0 prevalans oranının daha çok Çocuk Onkoloji hastası ile çalışma sonuçlarının desteklenmesi gerektiğini göstermiştir. Ayrıca, hasta grubu olarak *Cryptococcus* hastalığı için risk oluşturup bağışıklığı baskılayan diğer hasta grupları (kemik iliği transplantasyonu başta olmak üzere çeşitli organ transplantasyonları, tip 2 diyabet, steroid kullanımı ve karaciğer yetmezliği)'de araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, *Cryptococcus* ile ilişkili ölümlerin azaltılabilmesi için (i) tanı testleri, özellikle LFA, yaygınlaştırılmalı, (ii) risk gruplarında CrAg araştırılmalı ve (iii) altta yatan hastalıklar etkin şekilde tedavi edilmelidir. Türkiye genelini temsil eden çalışmanın verileri⁽²³⁾ ve sunulan çalışmada elde edilen bulgular ülkemizde, özellikle çocukluk çağında, kriptokokkozun gerek asemptomatik gerekse klinik olarak üst sıralarda yer alan bir invazif hastalık olmadığını ortaya koymaktadır. Bu çalışma, Çocuk Onkolojisi hastalarındaki *Cryptococcus* prevalansının belirlenmesine yönelik ülkemizdeki öncü çalışma olup daha büyük gruplarla benzer çalışmalar planlanmalı, örneklem sayıları artırılmalı ve bu mantarın etkileyebileceği hastalık gruplarına ilişkin verilerin ortaya konulması amaçlanmalıdır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (05.06.2020 tarih ve 100/44 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TDK-2020-13088 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Çukurova University, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (06.25.2020; 100/44).

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

Funding: This study was supported by Scientific Research Coordination Unit of Çukurova University under the project number TDK-2020-13088.

KAYNAKLAR

1. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(1):179-206. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.006>
2. Denning DW. Minimizing fungal disease deaths will allow the UNAIDS target of reducing annual AIDS deaths below 500.000 by 2020 to be realized. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016;371(1709):20150468. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0468>
3. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. AIDS. 2009;23(4):525-30. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328322ffac>
4. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: An updated analysis. Lancet Infect Dis. 2017;17(8):873-81. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8)
5. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: A modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2022;22(12):1748-55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00499-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00499-6)
6. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infection in patients with hematologic malignancies: The SEIFEM-2004 study. Haematologica. 2006;91(8):1068-75.
7. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017;6(1):3-11. <https://doi.org/10.1093/jpids/pix046>
8. Kidd SE, Hagen F, Tschärke RL, et al. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(49):17258-63. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402981101>
9. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. Lancet Oncol. 2014;15(8):e327-40. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70017-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70017-8)
10. Hansen J, Slechta ES, Gates-Hollingsworth MA, et al. Large-scale evaluation of the immuno-mycology lateral flow and enzyme-linked immunoassays for detection of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid. Clin Vaccine Immunol. 2013;20(1):52-5. <https://doi.org/10.1128/0014-8177.00536-12>

11. Percival A, Thorkildson P, Kozel TR. Monoclonal antibodies specific for immunorecessive epitopes of glucuronoxylomannan, the major capsular polysaccharide of *Cryptococcus neoformans*, reduce serotype bias in an immunoassay for cryptococcal antigen. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(8):1292-6. <https://doi.org/10.1128/CVI.05052-11>
12. Bridge S, Hullsiek KH, Nerima C, et al. Evaluation of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel in and adult and pediatric Ugandan population. *J Med Mycol.* 2021;31(3):101170. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101170>
13. Temfack JJB, Spijker R, Loyse A, et al. Cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid for detecting cryptococcal meningitis in adults living with human immunodeficiency virus: Systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):1268-78. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1243>
14. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(1):45-53. <https://doi.org/10.3201/eid2001.130906>
15. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: Value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 1994;18(5):789-92. <https://doi.org/10.1093/clinids/18.5.789>
16. CrAg®-LFA. Cryptococcal antigen lateral flow assay, 2019. [[https://www.immy.com/package_inserts/cr2003/CR2003%20IFU%20\(Int'l\)%20-%20English.pdf](https://www.immy.com/package_inserts/cr2003/CR2003%20IFU%20(Int'l)%20-%20English.pdf)] (Erişim tarihi: 01.Haziran.2023)
17. Kaur H, Gupta P, Paliana R, et al. Trend of pediatric cryptococcosis in a tertiary care centre and review of literature. *Indian J Med Microbiol.* 2023;43:18-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2022.11.002>
18. National Institute for Communicable Diseases. GERMS-SA Annual Report 2019, 2019. [https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2021/02/GERMS-Annual-Review-2019_.pdf] (Erişim tarihi: 18.Aralık.2023)
19. Eres-Sarıtaş Z, Er H, Erman-Daloğlu A, et al. Bağışıklık sistemi baskılanmamış bir çocukta kriptokokkal menenjit olgusu. XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 16–20 Kasım 2016, Belek, Antalya.
20. Gayretli-Aydın ZG, Özkaya E, Tosun İ. *Papiliotrema (Cryptococcus) laurentii* fungemia in an infant with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Inf.* 2023;17(1):e59-62. <https://doi.org/10.5578/ced.20239911>
21. Liu L, Guo L, Liu Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of pediatric cryptococcosis in Beijing Children's Hospital, 2002–2014. *Eur J Pediatr.* 2017;176(9):1235-44. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2974-0>
22. Luo FL, Tao YH, Wang YM, Li H. Clinical study of 23 pediatric patients with cryptococcosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(20):3801-10.
23. Hilmioğlu-Polat S, Seyedmousavi S, Ilkit M, et al. Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey. *Mycoses.* 2019;62(1):22-31. <https://doi.org/10.1111/myc.12842>
24. Karaman E, Ilkit M, Kuşçu F. Identification of *Cryptococcus* antigen in human immunodeficiency virus-positive Turkish patients by using the Dynamiker® lateral flow assay. *Mycoses.* 2019;62(10):961-8. <https://doi.org/10.1111/myc.12969>
25. Baya S, İvrendi C, Duman B. Tarsus Karabucak (Okalıptüs) Ormanı. *İçel Derg.* 2023;3(1):42-4.

DNaz I ve Proteinaz K Enzimlerinin *Listeria monocytogenes* Bakterisine Ait Serotiplerin Çoklu Kültürlerinde Biyofilm İnhibisyonuna Etkilerinin İncelenmesi

Investigation of the Activities of DNase I and Proteinase K Enzymes on Biofilm Inhibition in Multiple Cultures of *Listeria monocytogenes*

Hamide Sena Or^{*✉}, Reha Onur Azizoğlu^{*✉}

* Akdeniz Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Antalya, Türkiye

Atf/Cite as: Or HS, Azizoğlu RO. DNaz I ve proteinaz K enzimlerinin *Listeria monocytogenes* bakterisine ait serotiplerin çoklu kültürlerinde biyofilm inhibisyonuna etkilerinin incelenmesi. Turk Mikrobiyol Cemiyet Derg. 2024;54(4):242-250.

Öz

Amaç: *Listeria monocytogenes* bakterisinin neden olduğu listeriosis sıklıkla görülmemesine rağmen etkilediği popülasyon grubunda ölümcül enfeksiyonlara neden olabilen bir enfeksiyondur. *L. monocytogenes*'in biyofilm oluşturma özelliği, bu bakterinin çevresel stres koşullarına ve antimikrobiyel ajanlara karşı direnç göstermesinde önemli rol oynamaktadır. Çalışmanın amacı, biyo-filmelerin spesifik enzim grupları ile inhibisyonunun etkinliğinin araştırılmasıdır.

Yöntem: *Listeria monocytogenes*'in farklı suşları ve biyofilm oluşturma yeteneklerine göre seçilmiş üç suşun ikili kombinasyonları ile oluşturulmuş çoklu kültürlerinin oluşturduğu biyofilm yapılar incelenmiş ve DNaz I ve Proteinaz K enzimlerinin *L. monocytogenes*'in biyofilm oluşturma kapasitesini engelleme yetenekleri belirlenmiştir. Seçilen suşların ikili kombinasyonlarının biyofilm oluşturma kapasiteleri OD (595 nm) değeri ile belirlenmiş ve suşlar arası olası sinerjistik etki araştırılmıştır. Son aşamada çoklu kültürlerle DNaz I ile Proteinaz K enzimleri, biyofilm inhibisyonundaki etkinliği test etmek amacıyla uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışma sonucunda, NCTC 5345- 4b ve 1/2b-4b kültür karışımları için 50 µg/ml Proteinaz K enziminin en etkili biyofilm inhibisyonunu sağladığı belirlenmiştir. NCTC 5345-1/2b çoklu kültüründe inhibisyon için benzer olarak 50 µg/ml Proteinaz K oldukça etkili iken 48 saatlik inkübasyon sonrasında yapılan testlerde 200 µg/ml konsantrasyonda Proteinaz K enziminin de etkisinin yadsınamaz olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç: Yapılan çalışmada, tüm enzim uygulamalarından elde edilen verilerin karşılaştırılmasıyla en etkili inhibisyon sağlayan enzimin 50 µg/ml konsantrasyonda Proteinaz K olduğu sonucuna varılmıştır. Elde edilen bu neticenin, oluşmuş biyo-filmelerde inhibisyona dair süregelen çalışmalara benzer olarak literatüre katkı sağlaması ve kontaminasyon risklerini azaltıcı yeni yöntemler geliştirilmesinde rol oynaması hedeflenmektedir.

Anahtar kelimeler: Biyofilm İnhibisyonu, Enzim, *Listeria monocytogenes*

ABSTRACT

Objective: Although listeriosis caused by *Listeria monocytogenes* is not frequently encountered, it leads to fatal infections in affected population. The ability of *L. monocytogenes* to form biofilms plays a significant role in its resistance to environmental stress conditions and antimicrobials. The aim of this study is to investigate the effectiveness of inhibiting biofilm formation with specific groups of enzymes.

Methods: Biofilm structures formed by mixed-cultures created with combinations of three selected strains of *L. monocytogenes*, based on their abilities to form biofilms, were examined. The abilities of DNase I and Proteinase K enzymes to inhibit the capacity of *L. monocytogenes* to form biofilms were determined. The biofilm formation capacities of selected strain combinations were determined by OD (595 nm) value, and possible synergistic effects between strains were investigated. In the final stage, DNase I and Proteinase K enzymes were applied to multi-cultures to test their effectiveness in inhibiting biofilms.

Results: It was determined that 50 µg/ml ProteinaseK enzyme provided the most effective inhibition for NCTC 5345-4b and 1/2b-4b culture mixes. Similarly, 50 µg/ml ProteinaseK was very effective for inhibition in NCTC 5345-1/2b mix-culture.

Conclusion: In this study, it was concluded that Proteinase K enzyme at a concentration of 50 µg/ml was the most effective inhibitor compared to all enzyme applications. This outcome, similar to ongoing studies on inhibition in formed biofilms, will contribute to the literature and play a role in the development of new methods to reduce contamination risks.

Keywords: Biofilm inhibition, Enzyme, *Listeria monocytogenes*

Alındığı tarih / Received:

07.05.2024 / 07.May.2024

Kabul tarihi / Accepted:

02.08.2024 / 02.August.2024

Yayın tarihi / Publication date:

10.12.2024 / 10.December.2024

ORCID Kayıtları

H. S. Or 0009-0008-4954-7564

R. O. Azizoğlu 0000-0001-7857-1821

✉ ronur3@gmail.com

GİRİŞ

Biyofilmler, bünyesinde eksopolisakkarit (EPS), protein, lipid, su ve çeşitli nükleik asitleri barındıran, yoğun ve jelse yapılarıdır⁽¹⁾. Yapının kimliklendirilmesinde rol alan ve koruyucu etkinin ana unsuru olan EPS yapısı olgun bir biyofilmde %75–90 arasındadır⁽²⁾. Biyofilm yapıları mikroorganizmalara dış etkenlere karşı koruma sağlar ve bu nedenle dezenfeksiyon ve antimikrobiyal prosedürlerinin etkinliğini azaltır. Bu nedenle biyofilm oluşumu sağlık ve gıda endüstrisi olmak üzere farklı sektörlerde problem teşkil etmektedir⁽³⁾. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) verilerine göre, insan sağlığını tehdit eden bakteriyel enfeksiyonların %60'undan fazlasına biyofilmler tarafından oluşturulan enfeksiyonlar sebep olmaktadır⁽⁴⁾. Biyofilmler, cerrahi implant enfeksiyonları, diş eti hastalıkları, kateter kaynaklı idrar yolları ve akciğer enfeksiyonlarına neden olmaktadır⁽⁵⁾.

Gram-pozitif bir bakteri olan *Listeria monocytogenes*, son on yılda çeşitli gıda kaynaklı hastalık salgınlarında etken organizma olarak ortaya çıkmıştır. Bu bakteriden kaynaklanan Listeriyoz, öncelikle hamile kadınları, ileri yaşlardaki hastaları veya bağışıklık sistemi zayıflamış bireyleri etkileyen enfektif bir hastalıktır. *L. monocytogenes* ile kontamine olmuş gıdaların tüketilmesi en yaygın enfeksiyon kaynağıdır⁽⁶⁾. Bu nedenle bu patojen için biyofilm inhibisyonu ile kontaminasyon riskinin ortadan kaldırılması önemlidir. Biyofilmlerin komplike yapısı ve organizasyon yeteneklerinin gelişmiş olması nedeniyle planktonik durumlarına göre yüzeylerden giderilmesi oldukça zordur⁽⁷⁾. Yapılan bir çalışmada, biyofilmdeki bakteri sayısını azaltmak için 1000 ppm'den fazla aktif klorin konsantrasyonu gerekli olduğu belirtilmiş iken; planktonik hücreler için 10 ppm konsantrasyonun yeterli olduğu sonucuna varılmıştır⁽⁸⁾.

Mikroorganizmaların oluşturduğu biyofilm yapıları bakterilerin türü ve gelişim ortamı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır⁽⁹⁾. Biyofilmin yapısı, saf kültürler için türe; çoklu kültürler için ise substrata özgüdür⁽¹⁾. Oluşumun ilk aşaması olan ve uygun bir yüzey etkileşimi ile gerçekleşen tutunma sonrasında

kolonizasyon, mikrokoloni oluşumu, organizmaların olgunlaşması ve biyofilmden planktonik hücrelerin ayrıldığı kopma aşaması gelir⁽¹⁰⁾. Oluşumdaki temel mekanizma çoğunluk algılama yani quorum sensing (QS) mekanizmasıdır. Bu mekanizma, temel olarak bir iletişim aracıdır. Her bir mikroorganizma çok küçük QS molekülleri salgılar ve bu moleküller diğer bakterilerin hücrelerine sızarak onları kendi varlıklarından haberdar eder; böylece bakteriler birbirlerinin aktivitelerini koordine edebilirler⁽¹¹⁾.

Biyofilmlerin inhibisyonu, süregelen çalışmaların konusu olmuş, özellikle oluşumlarının önlenmesine dair kesin bir çözüm geliştirilememiştir. Oluşumun önlenmesinde çoğunluk algılama mekanizmasının quorum quenching (QQ) mekanizması gibi sistemlerle engellenmesi bir alternatiftir. QQ enzimleri, QS sinyallerinin taşıyıcısı olan moleküllerin hidrolizi veya parçalanması yoluyla bakteriler arası haberleşmeyi engelleyerek kolonizasyonu önler ve biyofilm oluşumunu engellebilir^(12,13).

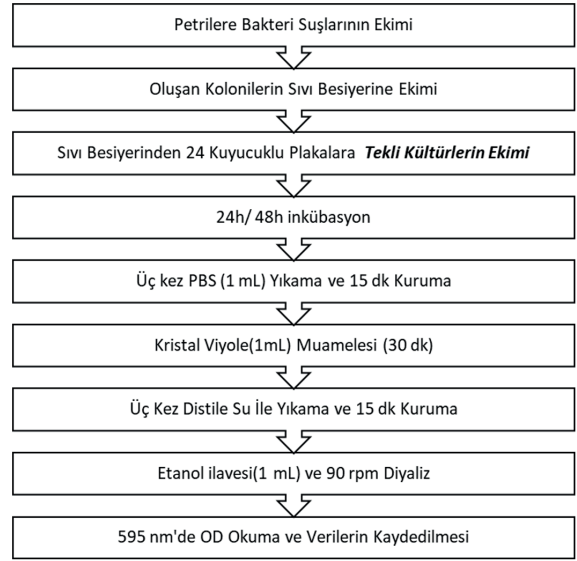
Olgun biyofilmlerin inhibisyonunda ise pratikte uygulaması olan çeşitli yöntemler kullanılabilmektedir. Li ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ yaptığı çalışmada *Vibrio parahaemolyticus* üzerinde biyofilm inhibisyonuna yönelik DNaz I ve Proteinaz K enzimlerinin etkinliğini incelemiş ve bu iki enzimin kombine uygulaması ile önemli ölçüde biyofilm inhibisyonunun sağlandığı bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada ise lizozim ve nisin *Staphylococcus aureus* üzerine inhibe edici etkisi araştırılmış ve nisin inhibisyonunda daha etkili olduğu görülmüştür⁽¹⁵⁾. Benzer olarak, marul üzerindeki *Pseudomonas aeruginosa* biyofilmlerinin inhibisyonu amacıyla timokinon ve nisin sinerjistik etkisinin araştırıldığı çalışmada, bileşenlerin inhibisyonunda sinerjistik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir⁽¹⁶⁾.

Bu çalışmada gıda kaynaklı ölümcül bir patojen olarak halk sağlığını tehdit eden *L. monocytogenes* bakterisinin farklı serotiplerine ait suşlarının biyofilm oluşturma kapasiteleri belirlenmiş ve en yüksek biyofilm oluşturma kapasitesine sahip suşların biyofilm oluşturmalarını engellemek amacıyla DNaz I ve Proteinaz K enzimleri test edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Listeria monocytogenes suşlarının biyofilm oluşturma kapasitelerinin belirlenmesi: Bu çalışmanın ilk aşamasında Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi bakteri koleksiyonunda bulunan *L. monocytogenes* suşlarının biyofilm oluşturma kapasiteleri belirlenmiştir. Bu merkezden elde edilen *L. monocytogenes* suşları: ATCC 15115, NCTC 5345, serotip 1/2b, serotip 1/2c, serotip 4b, serotip 4c, serotip 5, serotip 6b suşlarını kapsamaktadır. Bakteriler -80°C dondurucuda Brain Heart Infusion (BHI, BD, Sparks, MD, ABD) besiyeri ile karışım halinde olan %30 gliserol içerisinde saklanmıştır. Çalışma aşamalarında serotiplerin gelişmesi için gerekli besinleri içerisinde barındıran BHI besiyeri, oluşumları görünür kılmak için kullanılan kristal viyole çözeltisi ve plakalardaki biyofilm oluşturmamış hücrelerin uzaklaştırılmasında ise PBS çözeltisi kullanılmıştır. Her deney öncesi bakteriler BHI agar üzerine ekilmiştir ve 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Daha sonra tek bir koloni BHI sıvı besiyere inoküle edilerek 37°C'de inkübe edilmiştir. Bu prosedür her biyofilm deneyi öncesi bakterilerin deney koşullarına adaptasyonu için tekrar edilmiştir. Katı besiyerine ekim sonrasında 24 saatlik inkübe edilen bakteriden alınan koloni, sıvı BHI besiyerine ekildikten sonra da 24 saatlik inkübasyona bırakılmış ve biyofilm oluşturma kapasitelerinin belirleneceği 24 kuyucuklu plakalara ekimi gerçekleştirilmiştir.

Bu plaklarda 24 ve 48 saat sürelerince biyofilm oluşturmak üzere 37°C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyondan alınan plakalarda biyofilm oluşturmamış hücrelerin kuyucuktan uzaklaştırılması için üç kez PBS yıkaması gerçekleştirilmiş ve ardından plaka, 15 dakika kurumaya bırakılmıştır. Daha sonra plakalarda oluşan biyofilmlere görünürlük kazandırması amacı ile kristal viyole boyası muamele edilmiş ve 30 dakika boyunca boya, hücrelere nüfuz etmiştir. Distile su ile yıkama ve kurutma işlemlerinin sonrasında %96'lık saf etanol ilavesi ile diyalizde 30 dakika süresince kristal viyolenin hücre içine nüfuz etmesi sağlanmıştır⁽¹⁴⁾. İşlemler sonrasında, plaka okuyucuda (SpectraMax ID3, Molecular Devices, San Jose, CA, ABD) OD 595 nm değerinde okutulmuş ve veriler kaydedilmiştir.



Şekil 1. Biyofilm oluşturma kapasitelerinin tespiti işlem basamakları

Şekil 1'de biyofilm oluşumlarının tespiti için takip edilen işlem basamakları verilmiştir. Her bir deney üç kez birbirinden bağımsız olarak tekrarlanmıştır.

Seçilen *Listeria monocytogenes* suşlarının çoklu kültür ortamında biyofilm oluşturma kapasiteleri:

Çalışmanın ikinci aşamasında, ilk aşamada seçilen NCTC 5345, 1/2b ve 4b serotipleri ve bu serotiplerin çoklu kültürlerinde biyofilm oluşumları izlenmiştir. Çoklu kültürler, bir kuyucuğa eşit hacimlerde iki farklı serotipin ekimi ile oluşturulmuştur. İlk aşamadaki analiz adımlarına benzer şekilde katı besiyerinden sıvı besiyerine ve daha sonra plakalara serotiplerin ekimi yapılmıştır. İki farklı inkübasyon süresi için test edilmek üzere hazırlanmış her bir 24 kuyucuklu plakada NCTC 5345, 1/2b, 4b serotiplerine ek olarak NCTC 5345-1/2b, NCTC 5345- 4b ve 1/2b-4b kültür karışımları her bir plaka sütununa bir kültür veya çoklu kültür olacak şekilde ekilmiştir.

İnkübasyon süreleri dolan plakalar önce PBS ile yıkanmış ve 15 dakika süresince kurumaya bırakılmış; daha sonra %0.1'lik kristal viyole boyası her bir kuyucuğa 1 mL hacimde eklenmiş ve 30 dakika süresince beklenmiştir. Daha sonra ilk aşamadaki adımlar ile paralel olarak distile su ile yıkama ve etanol ilavesi ile diyaliz gerçekleştirilerek plaka okuyucuda 595 nm dalga boyunda OD değerleri ölçülmüştür.

Seçilen *Listeria monocytogenes* suşlarının çoklu kültür ortamında biyofilm inhibisyonu: Son aşamada, seçilen çoklu kültür kombinasyonları ikinci aşamadan farklı olarak her bir plakanın tamamına ekilerek 24 ve 48 saatlik inkübasyon sürelerince plaka üzerinde biyofilm oluşturmaları sağlanmıştır. Daha sonra, inkübasyon süresini dolduran plakalar PBS ile yıkanmış; her bir enzim 50, 100 ve 200 µg/ml konsantrasyon değerlerinde plakalarda üçer kuyucuk kaplayacak şekilde ve her bir kuyucuğa 0.5 mL hacimde eklenerek 30 dk muamele edilmiştir. Sonrasında %0.1'lik kristal viyole uygulaması ile diğer işlem basamaklarındaki adımlar izlenerek inhibisyon sonrasındaki biyofilm miktarlarını tespit etmek için 570 nm'de OD değerleri kaydedilmiştir.

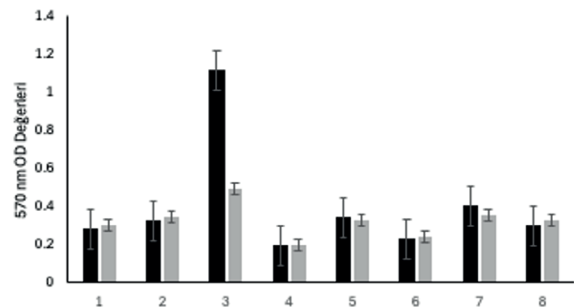
Enzimlerin Hazırlanması: DNaz I ve Proteinaz K enzimleri 50 µg/ml, 100 µg/ml ve 200 µg/ml konsantrasyonlarında ve 10 ml hacimde hazırlanmıştır. DNaz I hazırlamak için ilk olarak 17.5 ml steril distile suya 3.5 mg toz enzim eklenmiştir ve 200 µg/ml konsantrasyon enzim stoğu hazırlanmıştır. Daha sonra kademeli olarak dilüsyon yapılarak enzimler hazırlanmıştır. Proteinaz K hazırlamak için de aynı adımlar takip edilmiş, farklı olarak sıvı formu Proteinaz K'dan 189 µl 20ml steril distile suya eklenmiştir ve bu aşamadan sonra işlemler aynı şekilde tekrarlanmıştır. Her bir enzim konsantrasyonu bir plakada üç kuyucuğa uygulanmak üzere her bir kültür karışımı için üç plakaya uygulanmış ve enzimler, kuyucuklardaki serotiplere 30 dakika süre ile muamele edilmiştir.

İstatistiksel analiz: İstatistik analizleri SPSS® Statistics (Ver 23, IBM, ABD) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Student's iki yönlü çiftli t-testi kullanarak p değerleri belirlenmiştir. Hata çubukları, testin maksimum ve minimum değerleri olarak gösterilmiştir ve 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Listeria monocytogenes suşlarının biyofilm oluşturma kapasiteleri: Bu aşamada, BHI besiyerinde geliştirilen genotipik olarak birbirinden farklı sekiz *L. monocytogenes* suşunun 37°C'de 24 ve 48 saat inkübasyonları sürecinde biyofilm oluşturma kapasiteleri belirlenmiştir. Genel olarak test edilen suşların test edilen çevresel koşullar altında biyofilm oluşturma kapasiteleri birbirine benzerlik göstermektedir (Tablo 1, Şekil 2). Farklı olarak, test edilen *L. monocytogenes* NCTC 5345 suşunun diğer suşlardan belirgin olarak fazla biyofilm oluşturma özelliğine sahip olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$). Bu suş, 24 saatlik inkübasyon sonrasında en yakın biyofilm oluşturma kapasitesine sahip *L. monocytogenes* 5 suşundan yaklaşık üç kat daha fazla oranda biyofilm oluşturmuştur. Biyofilm oluşturma kapasiteleri açısından *L. monocytogenes* NCTC 5345 suşunu *L. monocytogenes* 4b ve *L. monocytogenes* 1/2b suşları takip etmektedir. Bu nedenle çalışmanın diğer aşamalarında bu üç suş daha detaylı olarak incelenmiştir.

Seçilen *L. monocytogenes* suşlarının çoklu kültür ortamında biyofilm oluşturma kapasiteleri:



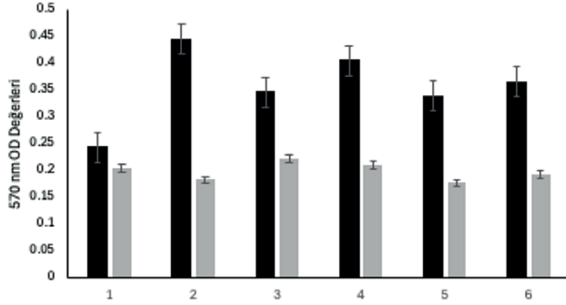
Şekil 2. Çalışmada test edilen suşların 24 (siyah) ve 48 (gri) saatlik 37°C'lik inkübasyon sonrası biyofilm oluşturma kapasiteleri (1: ATCC 15115, 2: 1/2b, 3: NCTC 5345, 4: 1/2c, 5: 4b, 6: 4c, 7: 5, 8: 6b).

Tablo 1. *Listeria monocytogenes* suşlarında biyofilm oluşumlarına dair ortalama OD değerleri

İnkübasyon	ATCC 15115	1/2b	NCTC 5345	1/2c	4b	4c	5	6b
24 saat	0.28	0.33	1.12	0.20	0.34	0.23	0.40	0.30
48 saat	0.31	0.35	0.50	0.20	0.33	0.25	0.35	0.33

Tablo 2. *Listeria monocytogenes* suşlarında ve çoklu kültürlerde ortalama OD değerleri

İnkübasyon	NCTC 5345	1/2b	4b	NCTC 5345- 1/2b	NCTC 5345- 4b	1/2b-4b
24 saat	0.24	0.44	0.35	0.41	0.34	0.37
48 saat	0.20	0.18	0.22	0.21	0.18	0.19

**Şekil 3. Çalışmada test edilen suşların 24 (siyah) ve 48 (gri) saatlik 37°C'lik inkübasyon sonrası biyofilm oluşturma kapasiteleri (1: NCTC 5345, 2: 1/2b, 3: 4b, 4: NCTC 5345 ve 1/2b, 5: NCTC 5345 ve 4b, 6: 1/2b ve 4b).**

Çalışmanın bu kısmında, ilk aşamada seçilmiş olan *L. monocytogenes* bakterisine ait 1/2b, 4b ve NCTC 5345 suşlarının ikili kombinasyonları olan NCTC 5345-1/2b, NCTC 5345-4b ve 1/2b-4b kombinasyonları ile çoklu kültürler oluşturulmuştur. Oluşturulan çoklu kültürlerin biyofilm oluşturma kapasiteleri incelenirken aynı plakada paralel olarak suşların tekli oluşumları da incelenmiştir (Tablo 2; Şekil 3). Suşların tekli ve ikili kültürlerindeki biyofilm oluşumlarına bakıldığında NCTC 5345 serotipinin 24 saatlik inkübasyon süresinde 1/2b ve 4b serotipleri ile kombinasyonunda biyofilm kütlelerinin arttığı yani bu suşlar ile biyofilm oluşumunda sinerjistik etki gösterdiği görülmüştür. Farklı olarak, 1/2b suşunun aynı inkübasyon süresinde ikili kültürlerinde tespit

edilen biyofilm kütlelerinin tekli kültürdeki miktarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Biyofilm yapılarının 24 saat inkübasyon ve 48 saatlik inkübasyon sürelerinde daha uzun süren inkübasyonda oluşumların daha yüksek OD değerlerinde seyredeceği öngörülmesi 24 saatlik inkübasyon süresinde oluşumlar daha fazla olarak tespit edilmiştir (Tablo 2; Şekil 3). Yapılan araştırmalar sonrası analizde herhangi bir hata olmadığı ve beklenmeyen durumun kaynağının biyofilmin fizyolojisi veya biyofilmleri görünür kılan ve OD değerinin okutulması için uygulanan kristal viyole boyasının biyofilmler tarafından hücre içine alınma durumlarının farklı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Seçilen *Listeria monocytogenes* suşlarının çoklu kültür ortamında biyofilm inhibisyonu: Araştırmanın son ve kritik basamağı olan üçüncü aşamada, oluşturulmuş çoklu kültürlerde farklı konsantrasyonlarda olmak üzere DNaz I ve Proteinaz K enzimleri uygulanmış ve oluşmuş biyofilmlerin inhibisyonunda en etkili enzim ve konsantrasyonu tespit edilmiştir. Bu aşama, üç deneme şeklinde gerçekleştirilip verilerin ortalama değerleri üzerinden değerlendirme yapılmıştır (Tablo 3). Enzimlerin inhibe edici etkisi biyofilmlerin yüzdesel inhibisyon oranları ile karşılaştırılmıştır (Tablo 4). Biyofilm inhibisyon oranlarının 48 saat

Tablo 3. Suşlara enzim uygulandıktan sonraki ortalama OD değerleri

Suşlar	İnkübasyon Süresi (saat)	Kontrol	50 µg/ml		100 µg/ml		200 µg/ml	
			DNaz	Proteinaz	DNaz	Proteinaz	DNaz	Proteinaz
NCTC-1/2b	24	0.20	0.16	0.14	0.15	0.21	0.17	0.15
	48	0.21	0.15	0.14	0.14	0.19	0.15	0.13
NCTC-4b	24	0.21	0.16	0.14	0.16	0.19	0.18	0.17
	48	0.21	0.15	0.13	0.15	0.19	0.15	0.13
1/2b- 4b	24	0.20	0.16	0.15	0.16	0.22	0.17	0.16
	48	0.21	0.17	0.16	0.17	0.21	0.17	0.15

Tablo 4. Enzimlerce sağlanan biyofilm inhibisyonu (%)

Suşlar	İnkübasyon süresi (saat)	Biyofilm inhibisyonu (%)					
		Dnaz I (µg/ml)			Proteinaz K (µg/ml)		
		50	100	200	50	100	200
NCTC-1/2b	24	19.30	22.03	16.08	28.93	-4.99	22.88
	48	28.23	30.99	28.28	32.74	7.41	35.06
NCTC-4b	24	20.00	21.54	10.58	31.64	5.97	16.98
	48	27.40	28.93	27.50	37.78	10.38	37.06
1/2b- 4b	24	17.29	18.30	13.12	23.69	-13.93	18.35
	48	20.67	20.77	20.25	25.71	1.71	26.90

inkübasyon sonrasındaki her bir suş ve enzim için 24 saat verilerine göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. NCTC 5345-1/2b çoklu kültürü için maksimum inhibisyon 24 ve 48 saatlik inkübasyon süreleri için sırasıyla 50 µg/ ml Proteinaz K (% 28.9) ve 200 µg/ ml Proteinaz K (% 35) ile sağlanmıştır. NCTC 5345- 4b çoklu kültürüne bakıldığında her iki inkübasyon değeri için de optimum inhibisyonun 50 µg/ml Proteinaz K (%31.6 ve % 37.8) tarafından sağlandığı görülmüş; 1/2b-4b ikili kültürü için ise 24 ve 48 saat inkübasyon için sırasıyla 50 µg/ml Proteinaz K (%25.7) ve 200 µg/ml Proteinaz K (% 26.9) enziminin en iyi inhibisyon oranlarını verdiği tespit edilmiştir. Üçüncü aşama sonrasında çalışma tamamlanmış olup, elde edilen veriler her bir çoklu suş kombinasyonu için tüm denemeler baz alınarak incelenmiş ve grafik halinde sunulmuştur. Oluşmuş olan biyofilmlerin inhibisyonunda net bir şekilde Proteinaz K'nın etkileri belirlenmiş, araştırma sonucuna dair değerlendirmeler ise kapsamlı olarak tartışma kısmında ele alınmıştır.

TARTIŞMA

Üç aşamada gerçekleştirilen çalışmada amaç, *L. monocytogenes* bakterisine ait suşlarda ve bu suşların çoklu kültürlerinde biyofilm oluşumlarının tespiti; sonrasında ilk aşamada sekiz serotipten biyofilm oluşturma kapasiteleri yüksek olan NCTC 5345, 1/2b ve 4b suşlarının seçilmesi ve bu serotiplerle oluşturulan biyofilmlere DNaz I ve Proteinaz K enzimlerinin üç farklı konsantrasyonlarda uygulanması ile biyofilm inhibisyonu sağlanmasıdır. Böylece ilk olarak bakteri suşlarının biyofilm

oluşturma yetkinlikleri tespit edilerek yüksek optik yoğunluk değerlerine sahip serotiplerin ikinci aşamada denemeye alınması sağlanmıştır. Daha sonra, seçilen suşların ve bu suşların ikili kombinasyonları ile oluşturulan çoklu kültürlerinde biyofilm oluşum düzeyleri belirlenerek serotipler arasında biyofilm oluşumunu destekleyici bir sinerjistik etkinin varlığı araştırılmıştır. Son kısımda ise çoklu kültürle üç farklı konsantrasyonda DNaz I ve Proteinaz K enzimleri uygulanarak biyofilm inhibisyonunda hangi çoklu kültürde inhibisyonun yüksek olduğu ve bu inhibisyonu sağlayan enzim ve enzim konsantrasyonunun optimum parametreleri belirlenmiştir.

Bakterilere ait serotiplerde biyofilm oluşumları, her bir serotip için farklı bir fizyoloji ve bileşen kompozisyonu söz konusu olduğundan farklı düzeylerde seyredir. Yapılan bir çalışmada *L. monocytogenes* bakterisine ait 1/2a, 1/2b ve 4b serotiplerini içeren toplamda 98 adet suşun biyofilm oluşturma kapasiteleri incelenmiş; çalışma sonucunda, farklı *L. monocytogenes* suşlarının, serotipleriyle tam olarak ilişkili olmayan farklı yoğunluklarda biyofilm oluşturduğu ve hücre sayısı, hidrofobiklik ve belirli yağ asitlerinin miktarının biyofilm oluşumunu etkilediği bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Yapılan başka bir çalışmada da *L. monocytogenes* bakterisine ait farklı kaynaklardan izole edilen 80 adet 3a, 1/2a, 1/2b, 1/2c, 4c ve, 4b serotipleri biyofilm oluşumu, filojenik bölünme ve çevrede kalıcılık arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek için biyofilm oluşumu açısından değerlendirilmiş ve OD değerleri ile tanımlanan biyofilm biyokütellerinin her serotip için farklı düzeylerde seyrettiği belirtilmiştir⁽¹⁸⁾. Yapılan

çalışmanın ilk aşamasında da *L. monocytogenes* bakterisine ait sekiz farklı serotipte biyofilm oluşumları, optimum biyofilm oluşumu gösterenlerin ayrımı yapılmak üzere karşılaştırılmıştır. Daha sonra, biyofilm oluşumları gözlenen serotiplerden biyofilm oluşumları yüksek değerlerde seyreden NCTC 5345, 1/2b ve 4b serotipleri seçilmiştir. Suşların genel olarak 24 ve 48 saatlik inkübasyon sürelerinde gösterdiği gelişim benzer olsa da NCTC 5345 suşu için 24 saatlik inkübasyondaki gelişim 48 saat inkübasyona göre oldukça fazla olarak gözlemlenmiştir. Bunun sebebinin, biyofilmleri görünür hale getirmek üzere eklenen kristal viyole boyasının kültür tarafından absorbe edilmesinin kısıtlı olmasından kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır. Başka bir fikir olarak da yapılan çeşitli çalışmalarda *L. monocytogenes* bakterisinin biyofilm oluşturma süresinin farklı inkübasyon sürelerinde değişkenlik gösterebileceği kanısına varılmıştır. Bu yorumu destekler nitelikteki bir çalışmada, *L. monocytogenes* bakterisinin paslanmaz çelik yüzeyde biyofilm oluşturma kapasitesi incelenmiş ve 24, 48, 72 saat inkübasyon süreleri için optimum biyofilm oluşumunun 48 saat olduğunu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

İkinci aşamada, 24 kuyucuklu plakalara üç farklı suş ve bu suşların ikili kombinasyonlarının ekimi gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada bakteriye ait kültürlerinin biyofilm oluşturma kapasitelerine paralel olarak bakterilerin, birbirlerinin biyofilm oluşturma durumunu nasıl etkiledikleri de gözlemlenmiştir. Farklı bakteriler ve bu bakterilerin serotiplerinden oluşturulan çoklu kültürlerde biyofilm oluşumu kültür karışımını oluşturan bakteri veya serotiplerin birbiri ile etkileşiminden etkilenir. Chen ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ yaptığı çalışmada, *Vibrio parahaemolyticus* bakterisine ait VP802 ve VP24 ile *L. monocytogenes* bakterisine ait LM115 ve LM5 serotiplerinin çoklu kültürlerinde biyofilm oluşumları incelenmiş; çalışmanın sonucunda, VP802 -LM115 ve VP24-LM5 suşlarını içeren çoklu kültürlerin daha düşük konsantrasyonda EPS yapısı içermesi sebebiyle biyofilm oluşumunun tekli kültürdeki oluşumuna oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Çoklu kültürleri oluşturan bakteri serotipleri de biyolojik yapılarına göre birbirinin biyofilm oluşturma yeteneğini destekler veya baskılar nitelikte olabilir. Yapılan başka bir çalışmada, *L. monocytogenes* bakterisinin

1/2a ve 4b suşlarının tekli ve çoklu kültürlerinde biyofilm oluşturma kapasiteleri incelenmiş ve 1/2a suşlarının biyofilm oluşturmada genellikle daha verimli olduğunu ve 4b ile oluşturulan çoklu kültür biyofilmlerinde bu suşun daha baskın olduğu bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Bakteri suşlarının sinerjistik etkisinin araştırıldığı benzer bir çalışmada da *Microbacterium phyllosphaerae*, *Shewanella japonica*, *Dokdonia donghaensis*, ve *Acinetobacter lwoffii* bakterileri ve çoklu kültürlerinde biyofilm oluşumları gözlemlenmiş ve çalışma sonucunda 96 kuyucuklu plakalarda oluşan biyofilmlerde bakterilerin birbiri ile sinerjistik olarak etkileşime girdiği belirtilmiştir. Çalışma sonucunda dört suşun oluşturduğu biyofilmlerde, tek suşlardan oluşan biyofilmlere kıyasla biyofilm biyokütlesinin yaklaşık iki kat arttığı bildirilmiştir⁽²¹⁾. Serotipler arası etkileşimi incelemek için çalışmanın ikinci aşamasında serotiplerin olası sinerjistik etkileri de araştırılmıştır. İnkübasyonlar için yapılan denemelerin ortalamalarına bakıldığında 24 saatlik inkübasyon süresi için NCTC 5345 serotipi, 1/2b ve 4b suşları ile kombine edilerek biyofilm oluşumları gözlemlendiğinde suşun bireysel haline göre biyofilm oluşturma kapasitesinin arttığı sonucuna varılmıştır. Farklı olarak 1/2b serotipi için, NCTC 5345 ve 4b suşları ile biyofilm oluşturma kapasitesinin bireysel haline göre azaldığı söylenebilir. Bir diğer suş olan 4b serotipinde ise NCTC 5345 ve 1/2b suşları ile oluşturduğu biyofilm yapısının bireysel haline benzer olduğu görülmüştür. Diğer 48 saatlik inkübasyon sürelerinde yapılan denemelerde ise genel olarak bireysel oluşumlarla kombine oluşumların benzer miktarlarda seyrettiği görülmüştür.

Üçüncü aşamada, biyofilm oluşturma kapasiteleri tespit edilen çoklu kültürlere farklı konsantrasyonlarda Proteinaz K ve DNaz I enzimleri uygulanmış ve bu enzimlerin inhibe edici etkisi araştırılmıştır. Üç farklı konsantrasyonda hazırlanan DNaz I ve Proteinaz K enzimleri her bir kültür karışımına uygulanmış ve daha sonra önceki kısımlardaki işlemler ile OD değerleri okutularak oluşumlarındaki azalma tespit edilmiştir. Araştırmanın sonucunda, çoklu kültürlerde gözlemlenen biyofilm oluşumlarının karmaşık fizyolojileri olduğu ve biyofilm oluşturmuş çoklu kültürlere uygulanan enzimlerden DNaz I enziminin beklenen etkiyi sağlamadığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada, *Staphylococcus aureus* bakterisine

ait RN6390 serotipinin biyofilm inhibisyonu için rekombinant lizostafin ve DNaz I enzimleri ve bu enzimlerin kombine uygulaması gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda, tek başına lizostafinin iyi bir inhibe edici unsur olduğu belirtilmiş olsa da lizostafin ve DNaz I enziminin birlikte uygulandığı biyofilmdeki inhibisyonun daha fazla olduğu ve bunun olası nedeninin DNaz I'in hücre dışı DNA'yı uzaklaştırması ve olgun biyofilmleri dağıtması ile Lizostafinin penetrasyonunu kolaylaştırması olduğu bildirilmiştir⁽²²⁾. Bahsedilen araştırmaya bakıldığında, DNaz I enziminin diğer inhibe edici unsurları destekleyici özelliği olsa da *L. monocytogenes* suşları ile oluşturulan biyofilmlerin inhibisyonunda tek başına uygulandığında yetersiz kaldığı sonucuna varılmıştır. Nguyen ve Burrows'un⁽²³⁾ çalışmasında ise, *L. monocytogenes'* e ait 568 suşunda DNaz I, Proteinaz K ve ampisilin kullanarak biyofilm inhibisyonları gerçekleştirilmiş ve Proteinaz K enziminin inhibisyonunda daha etkili olduğu bildirilmiştir. Benzer bir araştırmada, selüloz, DNaz I ve Proteinaz K'nın paslanmaz çelik yüzeydeki *Salmonella enterica* Enteritidis biyofilmleri üzerindeki enzimatik etkisi incelenmiştir. Çalışmada, işletme dezenfeksiyonunda klor uygulaması öncesi Proteinaz K enziminin uygulanmasının biyofilm inhibisyon verimini artırdığı bildirilmiştir⁽²⁴⁾. Literatürdeki inhibisyon çalışmalarına bakıldığında, Proteinaz K enziminin farklı bakteri suşlarında biyofilm inhibisyonundaki etkisinin yadsınamaz olduğu ve bu durumun çalışmamızın bulgularını da destekler nitelikte olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmada, tüm enzim uygulamalarından elde edilen verilerin karşılaştırılmasıyla en etkili inhibisyon sağlayan enzimin, literatürdeki çalışmalara benzer olarak, 50 µg/ml konsantrasyonda Proteinaz K olduğu sonucuna varılmıştır. Elde edilen bu neticenin, oluşmuş biyofilmlerde inhibisyona dair süregelen çalışmalara benzer olarak literatüre katkı sağlaması ve kontaminasyon risklerini azaltıcı yeni yöntemler geliştirilmesinde rol oynaması hedeflenmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 2209-A - Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında desteklenmiştir.

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

Funding: This study was supported by The Scientific and Technological Research Council of Türkiye (TÜBİTAK) under the program 2209-A.

KAYNAKLAR

1. İlhan G, Ekinci FY. Biyofilmler: Yüzeylelerdeki mikrobiyal yaşam. *Gıda*. 2009;34(3):165-73.
2. Padera RF. Infection in ventricular assist devices: The role of biofilm. *Cardiovascular Pathology*. 2006;15(5):264-70. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2006.04.008>
3. Ali A, Zahra A, Kamthan M, et al. Microbial biofilms: Applications, clinical consequences, and alternative therapies. *Microorganisms*. 2023;11(8):1034. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081934>
4. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(4):999-1007. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.999-1007.2001>
5. Motta JP, Wallace JL, Buret AG, Deraison C, Vergnolle N. Gastrointestinal biofilms in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(5):314-4. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00397-y>
6. Valenti M, Ranganathan N, Moore LS, Hughes S. *Listeria monocytogenes* infections: Presentation, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2021;82(10):1-6. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0107>
7. Kam Hepdeniz Ö, Seçkin Ö. Dinamik mikrobiyal bir yaşam: Oral biyofilm. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;8(3):47-55. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.294953>
8. Meyer B. Approaches to prevention, removal and killing of biofilms. *Int Biodeterior Biodegrad*. 2003;51(4):249-53. [https://doi.org/10.1016/S0964-8305\(03\)00047-7](https://doi.org/10.1016/S0964-8305(03)00047-7)
9. Allison DG. The biofilm matrix. *Biofouling*. 2003;19(2):139-50. <https://doi.org/10.1080/0892701031000072190>
10. Arar D. Bakteriyal biyofilm oluşumu [yüksek lisans tezi]. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2015.
11. Cámara M. Quorum sensing: A cell-cell signalling mechanism used to coordinate behavioral changes in bacterial populations. In: Hoogeboom HJ, Păun G, Rozenberg G, Salomaa A, editors. *Membrane Computing. WMC 2006. Lecture Notes in Computer Science*. 2006;4361:42-8. https://doi.org/10.1007/11963516_3

12. Vashistha A, Sharma N, Nanaji Y, et al. Quorum sensing inhibitors as therapeutics: Bacterial biofilm inhibition. *Bioorg Chem.* 2023;136:106551. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106551>
13. Odularu AT, Afolayan AJ, Sadimenko AP, Ajibade PA, Mbese JZ. Multidrug-resistant biofilm, quorum sensing, quorum quenching, and antibacterial activities of indole derivatives as potential eradication approaches. *BioMed Res Int.* 2022;2022:9048245. <https://doi.org/10.1155/2022/9048245>
14. Li W, Wang JJ, Qian H, et al. Insights into the role of extracellular DNA and extracellular proteins in biofilm formation of *Vibrio parahaemolyticus*. *Front Microbiol.* 2020;11:813. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00813>
15. Sudağından M, Aydın A. Lizozim ve nisinin gıda kaynaklı *Staphylococcus aureus* suşlarında gelişim ve biyofilm oluşumu üzerine etkileri. *İstanbul Univ Vet Fak Derg.* 2013;39(2):254-63. <https://doi.org/10.16988/iuvfd.27546>
16. Chen H, Ji PC, Qi YH, et al. Inactivation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by thymoquinone in combination with nisin. *Front Microbiol.* 2023;13:1029412. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1029412>
17. Doijad SP, Barbuddhe SB, Garg S, et al. Biofilm-forming abilities of *Listeria monocytogenes* serotypes isolated from different sources. *PloS One.* 2015;10(9):e0137046. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137046>
18. Borucki MK, Peppin JD, White D, Loge F, Call DR. Variation in biofilm formation among strains of *Listeria monocytogenes*. *Appl Environ Microbiol.* 2003;69(12):7336-42. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.12.7336-7342.2003>
19. Ripolles-Avila C, Hascoët AS, Guerrero-Navarro AE, Rodríguez-Jerez JJ. Establishment of incubation conditions to optimize the in vitro formation of mature *Listeria monocytogenes* biofilms on food-contact surfaces. *Food Control.* 2018;92:240-8. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.04.054>
20. Pan Y, Breidt Jr F, Kathariou S. Competition of *Listeria monocytogenes* serotype 1/2a and 4b strains in mixed-culture biofilms. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(18):5846-52. <https://doi.org/10.1128/AEM.00816-09>
21. Burmølle M, Webb JS, Rao D, Hansen LH, Sørensen SJ, Kjelleberg S. Enhanced biofilm formation and increased resistance to antimicrobial agents and bacterial invasion are caused by synergistic interactions in multispecies biofilms. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72(6):3916-23. <https://doi.org/10.1128/AEM.03022-05>
22. Lin Q, Sheng M, Tian Y, et al. Antibiofilm activity and synergistic effects of DNase I and Lysostaphin against *Staphylococcus aureus* biofilms. *Food Qual Saf.* 2024;8:fyae024. <https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyae024>
23. Nguyen UT, Burrows LL. DNase I and proteinase K impair *Listeria monocytogenes* biofilm formation and induce dispersal of pre-existing biofilms. *Int J Food Microbiol.* 2014;187:26-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2014.06.025>
24. Kim MJ, Kim JS. Enhanced inactivation of *Salmonella enterica* Enteritidis biofilms on the stainless steel surface by proteinase K in the combination with chlorine. *Food Control.* 2022;132:108519. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108519>

Edirne İli'nde *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks İzolatlarında Tür Dağılımı ile Rifampisin ve İsoniazid Direncinin Moleküler Yöntemle Araştırılması

Investigation of Species Distribution and Rifampicin and Isoniazide Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Complex Isolates by Molecular Methods in Edirne Province

Canan Eryıldız*^{ORCID}, Ender Çetinkaya*^{ORCID}

* Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Atf/Cite as: Eryıldız C, Çetinkaya E. Edirne ili'nde *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarında tür dağılımı ile rifampisin ve izoniazid direncinin moleküler yöntemle araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2024;54(4):251-257.

ÖZ

Amaç: Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) üyelerinin etken olduğu, hava yoluyla bulaşan ve önemli bir halk sağlığı sorunu olan enfeksiyon hastalığıdır. Çalışmamızın amacı, laboratuvarımızda izole edilen MTBC izolatlarında tür tayininin yapılması ve ilaç direnci ile ilişkili mutasyonların araştırılmasıdır.

Yöntem: Klinik izolatlardan elde edilen 55 MTBC izolatında; tür tayini için GenoType MTBC (Hain-Lifescience, Almanya), izoniazid ve rifampisin direnci ile ilişkili mutasyonların tespiti için GenoType MTBDRplus (Hain-Lifescience, Almanya) kitleri üretici önerileri doğrultusunda kullanıldı.

Bulgular: 55 MTBC izolatının 39'u (%70.9) *M. tuberculosis* / *M. canettii*, 11'i (%20) *M. bovis*, 5'i (%9.1) *M. caprae* olarak belirlendi. Üç izolatta *rpoB* MUT3, iki izolatta *katG* MUT1 ve iki izolatta *inhA* MUT1 mutasyonu saptandı.

Sonuç: Bölgenizde, insan tüberküloz olgularının çoğunluğu *M. tuberculosis* / *M. canettii* kaynaklı olmakla birlikte, zoonotik türler olan *M. bovis* ve *M. caprae* de önemli oranda görülmektedir. İlaç direnci ile ilişkili olarak, izolatlarımızda *rpoB* MUT3, *katG* MUT1 ve *inhA* MUT1 mutasyonları bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae*, ilaç direnci

ABSTRACT

Objective: Tuberculosis is an airborne infectious disease caused by the members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) and is a significant public health problem. Our study aims to determine the species of MTBC isolates obtained from our laboratory and investigate mutations associated with drug resistance.

Methods: We analyzed 55 MTBC isolates obtained from clinical samples. We used the GenoType MTBC assay (Hain-Lifescience, Germany) for species determination and the GenoType MTBDRplus assay (Hain-Lifescience, Germany) to detect mutations associated with isoniazid and rifampicin resistance, following the manufacturer's recommendations.

Results: Out of the 55 MTBC isolates, 39 (70.9%) were identified as *M. tuberculosis* / *M. canettii*, 11 (20%) as *M. bovis*, and 5 (9.1%) as *M. caprae*. We detected the *katG* MUT1 mutation in two isolates and the *inhA* MUT1 mutation in two isolates. The *rpoB* MUT3 mutation was found in three isolates.

Conclusion: In our region, the majority of human tuberculosis cases are caused by *M. tuberculosis* / *M. canettii*. However, zoonotic species like *M. bovis* and *M. caprae* are also significantly present. Our isolates contain *rpoB* MUT3, *katG* MUT1 and *inhA* MUT1 mutations associated with drug resistance.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis* complex, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae*, drug resistance

Alındığı tarih / Received:
31.01.2024 / 31.January.2024

Kabul tarihi / Accepted:
07.08.2024 / 07.August.2024

Yayın tarihi / Publication date:
10.12.2024 / 10.December.2024

ORCID Kayıtları

C. Eryıldız 0000-0002-9095-4590
E. Çetinkaya 0000-0002-1705-4828

✉ cananeryildiz@gmail.com

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), primer olarak akciğerleri enfekte eden ve klasik pulmoner TB'ye yol açan *Mycobacterium tuberculosis* basilinin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır⁽¹⁾. Tüberküloz tedavi edilebilir ve önlenilebilir bir bulaşıcı hastalık olmasına karşın dünya genelinde ölümlerin önde gelen nedenleri arasında olmaya devam etmektedir⁽²⁾. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, her yıl 10 milyon kişi tüberküloza yakalanmakta ve 1.5 milyon kişi tüberkülozdan ölmektedir⁽³⁾. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksinde (MTBC) bulunan mikobakteriler, nükleotid düzeyinde %99.9 benzerlik göstermelerine ve özdeş 16S rRNA dizilerine sahip olmalarına karşın konak tropizimleri, fenotipleri ve patojeniteleri açısından önemli farklılıklar göstermektedirler⁽⁴⁾. MTBC'de bulunan türler *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedii* ve *Mycobacterium caprae*'dir. Ayrıca yaygın olan bu türlerin yanı sıra iki yeni tür (*Mycobacterium orygis* ve *Mycobacterium mungi*) de MTBC'de yer almaktadır. Hastalığa neden olan MTBC türlerinden bazıları çeşitli hayvanlara adapte olmuşlardır. Bunlar arasında *Mycobacterium bovis* (sığır), *Mycobacterium caprae* (keçi ve koyun), *Mycobacterium pinipedii* (deniz aslanları veya fok), *Mycobacterium microti* (tarla fareleri) ve *Mycobacterium orygis* (oriks) bulunmaktadır⁽⁵⁾.

Aktif, ilaca duyarlı TB için önerilen rejim; ilk 2 ay rifampisin (RIF), izoniyazid (INH), pirazinamid ve etambutol (ETM), ardından dört ay INH ve RIF'in yer aldığı en az altı aylık tedavidir⁽⁶⁾. İlaça dirençli TB, hastalığın tedavisinde ve kontrolünde güçlükler neden olmaktadır⁽⁷⁾. DSÖ global tüberküloz raporunda, 2021 yılında çok ilaca dirençli (ÇİD) veya RIF dirençli tüberküloz insidansının bir önceki yıla göre artış göstererek, tahmini olarak 450000 olduğu ifade edilmiştir. Aynı yıl dünya genelinde bakteriyolojik olarak doğrulanmış akciğer tüberkülozu tanısı alan hastaların %71'inin (2.4/3.4 milyon)

RIF direnci açısından test edildiği ve %6.9 (166991 olgu) oranında RIF direnci saptandığı belirtilmiştir. İlaça dirençli TB'yi etkili bir şekilde kontrol etmek ve tedavi etmek için ilaç direncinin mekanizmasının araştırılması, hızlı ve etkili tespit yöntemlerinin geliştirilmesi önemlidir⁽⁸⁾. INH dirençli TB vakalarının oranı küresel olarak artmaktadır ve TB tedavisinin sonucu üzerinde önemli etkiler oluşturmaktadır. INH dirençli TB'nin yaygınlığının ortaya konması, INH direncinin yalnızca tedavi başarı olasılığını azaltmayıp, aynı zamanda ÇİD-TB'nin yayılmasına olanak vermesi ve koruyucu tedavinin etkinliğini azaltabilmesi nedeniyle önemlidir⁽⁹⁾. Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu'nda; 2020 yılında INH, RIF, ETM ve streptomisin (SM) direnç oranlarının sırasıyla %10.7, %2.9, %2.8 ve %9.1, ÇİD TB'nin ise %2.6 olduğu belirtilmiştir⁽¹⁰⁾.

Çalışmamızın amacı, laboratuvarımızda izole edilen ve birinci seçenek ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılan MTBC izolatlarında tür tayininin yapılması ve ilaç direnci ile ilişkili mutasyonların araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (18.04.2022 tarih ve 09/09 sayı) onaylanmıştır.

Trakya Üniversitesi, Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümü Tüberküloz Laboratuvarı'nda Ocak 2020 – Ocak 2023 tarihleri arasında izole edilen 55 MTBC izolatu çalışmaya dahil edildi. BACTEC 960 Mycobacteria-Growth Indicator Tube (MGIT) ve Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerlerine kültürü yapılan klinik örneklerde *Mycobacterium* cinsi bakterilerin üreme ve fenotipik yöntem (BACTEC MGIT 960, Becton Dickinson, ABD) ile yapılan birinci seçenek İDT sonuçları laboratuvar kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi.

Kültürde üreyen ve stoklanan, farklı hastalara ait 55 MTBC izolatu sıvı (MGIT) ve/veya katı (LJ) besiyerine pasajlandı. Alınan pasajlarda üreme gözlenmeyen 19 izolatu DNA'sı direkt olarak stoklanan sıvı besiyerinden elde edildi. Tür tayini için GenoType MTBC (Hain-Lifescience GmbH, Almanya) ve ilaç direnci için GenoType MTBDRplus (Hain-Lifescience GmbH, Almanya) kitleri üretici önerileri doğrultusunda kullanıldı. Bu amaçla, besiyerlerinde üreyen izolatların DNA'sı FluoroLyse (Hain Lifescience GmbH, Almanya) kiti kullanılarak ekstrakte edildi. GenoType MTBC ve GenoType MTBDRplus kitleri ile hedef bölgeler amplifiye edildi. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünleri denatüre edildikten sonra, membran şeritlerde bulunan özgül problemler ile hibridize edildi. Hibridizasyon sonrasında konjugat ve ardından substrat eklendi. Oluşan bant paternleri her bir kit içeriğindeki değerlendirme kartına göre incelenerek MTBC türü ve ilaç direnci ile ilişkili mutasyonlar belirlendi. GenoType MTBDRplus kiti ile yapılan çalışmalarda, herhangi bir "wild type" (WT) bandında hibridizasyon olmaması veya bir mutant gende hibridizasyonun olması, mutasyon varlığı şeklinde yorumlandı. Tüm çalışmalarda *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra suşu kontrol olarak kullanıldı.

GenoType MTBC kiti ile *M. tuberculosis* / *M. canettii*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. bovis*, *M. caprae* ve BCG suşu ayırımı yapılabilmektedir. GenoType MTBDRplus kiti ile ise INH direnci ile ilişkili olarak *katG* ve *inhA*

gen mutasyonları, RIF direnci ile ilişkili olarak da *rpoB* gen mutasyonları araştırılabilmektedir.

BULGULAR

Trakya Üniversitesi, Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümü Tüberküloz Laboratuvarı'nda Ocak 2020 – Ocak 2023 tarihleri arasında 4047 klinik örneğin kültürü yapıldı ve 95 hastaya ait toplam 220 örnekte MTBC üremesi saptandı. Belirtilen tarih aralığında farklı hastalardan izole edilen ve çalışmaya dahil edilen 55 MTBC izolatu'nun klinik örnek türüne göre dağılımları Tablo 1'de gösterilmektedir. Buna göre örneklerin 53'ü (%96.4) solunum sistemine ait örneklerden oluşmakta idi. İzolatların tür dağılımına bakıldığında ise; 39'unun (%70.9) *M. tuberculosis* / *M. canettii*, 11'inin (%20) *M. bovis*, 5'inin (%9.1) *M. caprae* olduğu belirlendi.

İzolatların geriye dönük olarak laboratuvar kayıtlarından birinci seçenek fenotipik İDT sonuçları incelendi. Buna göre SM ve RIF'e %5.5 (3/55), INH'a %7.3 (4/55) oranında direnç saptandı. ETM'e dirençli izolata ise rastlanmadı.

GenoType MTBDRplus kiti ile üç izolatta *rpoB* WT8 bant kaybı ve *rpoB* MUT3 (S531L mutasyonu) probunda hibridizasyon, iki izolatta *katG* WT bant kaybı ve *katG* MUT1 (S315T1 mutasyonu) probunda

Tablo 1. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks türlerinin klinik örnek türüne göre dağılımı

Klinik örnek	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> / <i>Mycobacterium canettii</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>	<i>Mycobacterium caprae</i>	Toplam (%)
Balgam	31	10	4	45 (81.8)
Selektif lavaj	3	-	-	3 (5.5)
Bronş lavajı	2	-	-	2 (3.6)
Periton sıvısı	2	-	-	2 (3.6)
Mide açlık sıvısı	-	1	1	2 (3.6)
Plevra sıvısı	1	-	-	1 (1.8)
Toplam (%)	39 (70.9)	11 (20)	5 (9.1)	55 (100)

Tablo 2. Mutasyon saptanan izolatların direnç geni paternleri ve fenotipik ilaç duyarlılık test sonuçları

İzolasyon no.	Tür	MTBDRplus		Fenotipik İDT	
		RIF	INH	RIF	INH
9	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	WT	<i>inhA</i> WT1 (-), <i>inhA</i> MUT1	S	R
15	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	<i>rpoB</i> WT8 (-), <i>rpoB</i> MUT3	WT	R	S
16	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	<i>rpoB</i> WT8 (-), <i>rpoB</i> MUT3	WT	R	S
40	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	<i>rpoB</i> WT8 (-), <i>rpoB</i> MUT3	WT	R	S
43	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	WT	<i>inhA</i> WT1 (-), <i>inhA</i> MUT1	S	R
53	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	WT	<i>katG</i> WT (-), <i>katG</i> MUT1	S	R
59	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	WT	<i>katG</i> WT (-), <i>katG</i> MUT1	S	R

RIF: Rifampisin; INH: İsoniyazid; İDT: İlaç duyarlılık testi

hibridizasyon ve iki izolatta *inhA* WT1 bant kaybı ile *inhA* MUT1 (C-15T) mutasyonu saptandı (Tablo 2). Mutasyon saptanan tüm izolatlarda fenotipik olarak da o ilaca direncin olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Mycobacterium tuberculosis kompleks içerisinde yer alan türler, genetik olarak yakın ilişkili olmalarına karşın epidemiyoloji, patojenite, coğrafi dağılım, konak tercihi ve insanlarda tüberküloz hastalığının ciddiyeti açısından farklılık göstermektedir. İnsanlarda tüberküloza esas olarak çeşitli genetik soylardan oluşan *M. tuberculosis* neden olmakla birlikte MTBC'nin diğer üyeleri de bu hastalığa yol açabilmektedir^(11,12). MTBC içerisinde yer alıp zoonotik TB ile ilişkili türler arasında *M. bovis*, *M. caprae*, *M. canetti*, *M. pinnipedii*, *M. orygis*, *M. microti* ve *M. mungi* bulunmaktadır⁽¹³⁾. İnsan TB olguları içinde zoonotik tüberkülozun ortalama oranı Avrupa'da %0.4, Amerika'da %0.3, Afrika'da ise %2.8 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

2009–2014 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde klinik örneklerden soyutlanan 482 MTBC izolatının %2.7'sinin *M. bovis* olduğu belirlenmiştir⁽¹⁵⁾. Düzce'de gerçekleştirilen bir çalışmada MTBC izolatlarının 217 (%98.6)'sinin *M. tuberculosis* / *M. canettii*, üçünün (%1.4) ise *M. bovis* olduğu tespit edilmiştir⁽¹⁶⁾. Elazığ'da PCR-RFLP ile MTBC türlerinin belirlendiği bir çalışmada, 44 MTBC suşunun 34'ü (%77.3) *M. tuberculosis*, sekizi

(%18.2) *M. bovis*, biri (%2.3) *M. microti* ve biri (%2.3) *M. africanum* olarak saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda MTBC izolatlarının %70.9'u *M. tuberculosis* / *M. canettii*, %20'si *M. bovis* ve beşi (%9.1) *M. caprae* olarak belirlenmiştir. Bir başka ifadeyle izolatların %29.1'inin zoonotik MTBC türü olduğu belirlenmiştir. Pastörize edilmemiş süt veya süt ürünlerinin tüketimi ve enfekte hayvanlara hava yoluyla maruz kalma *M. bovis*'in önemli bulaş yollarıdır. *M. bovis*, ayrıca mukoza ve bütünlüğü bozulmuş deri aracılığıyla doğrudan temas sonucu da insanlara bulaşabilmektedir⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda *M. bovis* oranının ülkemizde yapılan benzer çalışmalara göre yüksek olduğu görülmüş olup, bu durumun bölgemizde hayvancılığın yaygın şekilde yapılıyor olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Mycobacterium caprae (eski adıyla *Mycobacterium bovis* ssp. *caprae*/*Mycobacterium tuberculosis* ssp. *caprae*), keçilerde tüberkülozun ana etkenidir, bununla birlikte diğer evcil ve vahşi hayvanları da enfekte edebilmektedir. *M. caprae*, rutin mikrobiyolojik tanıda tanımlanmasını sağlayacak herhangi bir benzersiz özellik sunmamaktadır. Bu nedenle çoğu tanı laboratuvarında yalnızca MTBC'ye kadar test yapıldığından *M. caprae* tür düzeyinde tanımlanamamaktadır. Bu türü kesin olarak tanımlamak için özgül yaklaşımlar uygulandığında özellikle Avrupa ülkelerinde önemli oranda saptandığı görülmüştür^(19,20). Bayraktar ve ark.⁽¹¹⁾ 188 MTBC suşunu dahil ettikleri çalışmalarında izolatların 177'sini (%94.1) *M. tuberculosis*, sekizini (%4.3) *M. bovis*, üçünü (%1.6) *M. caprae* olarak belirlemiştir. Bir izolatın *M. bovis* BCG olduğunu saptamışlardır.

Bu çalışmada yazarlar *M. bovis* ve *M. caprae*'nin Türkiye'deki coğrafi dağılımlarının farklı olduğunu; *M. caprae* vakalarının Türkiye'nin Avrupa kısmında, *M. bovis* vakalarının ise Asya kısmında görüldüğünü belirtmişlerdir. Bununla birlikte, vaka sayılarının az olduğunu da yorumlarına eklemişlerdir. Trakya bölgesinde yer alan Edirne ilinde %9.1 oranında saptadığımız *M. caprae*, bu türün Türkiye'deki coğrafi dağılımı hakkındaki verilere katkı sunmaktadır. Bununla birlikte, tür dağılımlarının belirlenmesinde *M. tuberculosis* / *M. canettii* ayırımının yapılamamış olması ve izolat sayısının düşüklüğü çalışmamızın kısıtlılıkları olarak değerlendirilmektedir.

Mycobacterium tuberculosis, genetik mutasyonlar yoluyla antitüberküloz ilaçlara direnç geliştirmektedir. Dirençle ilişkili genlerde ilaç direncinin iki ana mekanizması; hedef modifikasyonu ve bir ön ilacı aktif ilaca dönüştüren enzimin kusurlu olmasıdır⁽²¹⁾. Rifampisin *M. tuberculosis*'teki etki şekli, RNA polimerazın β -alt ünitesine bağlanarak haberci RNA'nın uzamasını inhibe etmesidir. RNA polimerazın β -alt ünitesinde yapısal değişikliklere yol açan mutasyonlar sonucunda RIF'in, bu bölgeye bağlanması güçleşebilir veya engellenebilir, bu da RIF direncine neden olabilir. *M. tuberculosis*'in RIF'e dirençli klinik izolatlarının çoğunluğu, RNA polimerazın β -alt birimini kodlayan *rpoB* geninde mutasyonlar barındırır^(22,23). Çalışmamızda, üç izolatta *rpoB* MUT3 mutasyonu saptanmış ve bu mutasyonların fenotipe de yansıdığı görülmüştür.

Bir ön ilaç olan INH'nin basil üzerinde toksik etki oluşturabilen aktif forma dönüşmesi için *katG* geninin kodladığı katalaz/peroksidaz enzimi KatG tarafından aktive edilmesi gerekmektedir. *M. tuberculosis*'in tüm INH-R izolatlarının yarısından fazlasında *katG*'de mutasyon bulunmakta ve bu mutasyonlar genellikle yüksek düzeyde INH direncine yol açmaktadır. *inhA* geni, aktif INH için bir hedef görevi gören hücre duvarı mikolik asit sentezinde rol oynayan bir enzim olan InhA'yı kodlamaktadır. *inhA* promotörünün aktivitesini artıran mutasyonlar, INH'nin tamamen inhibe edebileceğinden daha fazla InhA proteininin sentezine ve dolayısıyla düşük seviyeli INH direncine yol açmaktadır^(9,22,23).

Sağlık ve ark.'nın⁽²⁴⁾ 84 klinik örneği dahil ettikleri çalışmalarında GenoType MTBDR testi ile sekiz izolatta *katG* S315T1 ve yedi izolatta *rpoB* gen mutasyonu saptamışlardır. İstanbul'da yapılan bir çalışmada, INH direnci için en sık görülen mutasyonlar *katG* MUT1 (%61.3) ve *inhA* MUT1 (%56.7) olarak belirlenirken RIF'e dirençli izolatların %78.7'sinde (137/174) *rpoB* gen bölgelerinde MUT3 mutasyonları tespit edilmiştir⁽²⁵⁾. Çalışmamızda, benzer şekilde *rpoB* MUT3, *katG* MUT1 ve *inhA* MUT1 mutasyonlarına rastlanılmıştır. Fenotipik olarak RIF direnci saptanan izolatların tamamında *rpoB* MUT3 mutasyonu görülürken INH direnci saptanan izolatlarda da *katG* MUT1 ve *inhA* MUT1 mutasyonları eşit oranda görülmüştür. Bununla birlikte, düşük izolat sayısının mutasyon dağılımlarının belirlenmesinde çalışmamızın bir kısıtlılığı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bölgemizde, insan tüberküloz olgularının çoğunluğu *M. tuberculosis* / *M. canettii* kaynaklı olmakla birlikte, zoonotik türler olan *M. bovis* ve *M. caprae*'ye de TB olgularında önemli oranda rastlanmaktadır. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalardan izole edilen MTBC izolatlarında fenotipik direnç oranının SM, INH ve ETM için, Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu verilerine kıyasla bir miktar düşük olduğu görülmektedir. İlaç direnciyle ilişkili genlere bakıldığında, RIF dirençli izolatlarda *rpoB* MUT3 mutasyonu ve INH dirençli izolatlarda ise *katG* MUT1 ve *inhA* MUT1 mutasyonlarının olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, tür dağılımı ve ilaç direnci ilişkili mutasyonların belirlenmesinde farklı merkezlerden elde edilen çok sayıda izolata dahil edildiği ve ileri moleküler tekniklerin kullanıldığı geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (18.04.2022 tarih ve 09/09 sayılı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Bu araştırma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından finansal olarak desteklenmiştir (TÜBAP-2022/198).

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Trakya University, School of Medicine, Non-Interventional Scientific Research Ethics Committee (04.18.2022; 09/09).

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

Funding: This study was supported by Scientific Research Coordination Unit of Trakya University under the project number TUBAP-2022/198.

KAYNAKLAR

- Rahlwes KC, Dias BRS, Campos PC, Alvarez-Arguedas S, Shiloh MU. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. Virulence. 2023;14(1):2150449. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2150449>
- Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. Lancet. 2016;387(10024):1211-26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00151-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00151-8)
- World Health Organization (WHO). Tuberculosis. [https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1] (Erişim tarihi: 24.Kasım.2023)
- Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(6):3684-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.052548299>
- Kanabalan RD, Lee LJ, Lee TY, et al. Human tuberculosis and *Mycobacterium tuberculosis* complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. Microbiol Res. 2021;246:126674. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126674>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129, Ankara; 2019.
- Xu G, Liu H, Jia X, Wang X, Xu P. Mechanisms and detection methods of *Mycobacterium tuberculosis* rifampicin resistance: The phenomenon of drug resistance is complex. Tuberculosis (Edinb). 2021;128:102083. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102083>
- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO; 2022.
- Unissa AN, Subbian S, Hanna LE, Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Infect Genet Evol. 2016;45:474-92. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.09.004>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1274, Ankara; 2023.
- Bayraktar B, Bulut E, Bayri Barış A, et al. Species distribution of the *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical isolates from 2007 to 2010 in Turkey: A prospective study. J Clin Microbiol. 2011;49(11):3837-41. <https://doi.org/10.1128/JCM.01172-11>
- Bajaj AO, Saraswat S, Knuutila JEA, Freeke J, Stielow JB, Barker AP. Accurate identification of closely related *Mycobacterium tuberculosis* complex species by high resolution tandem mass spectrometry. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:656880. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.656880>
- Kock R, Michel AL, Yeboah-Manu D, et al. Zoonotic tuberculosis – the changing landscape. Int J Infect Dis. 2021;113(Suppl 1):S68-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.091>
- Müller M, Dürr S, Alonso S, et al. Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans. Emerg Infect Dis. 2013;19(6):899-908. <https://doi.org/10.3201/eid1906.120543>
- Çavuşoğlu C, Yılmaz FF. Ege Bölgesi'nde insan *Mycobacterium bovis* enfeksiyonlarının moleküler epidemiyolojisi. Mikrobiyol Bul. 2017;51(2):165-70. <https://doi.org/10.5578/mb.53963>
- Öztürk CE, Şahin İ, Öksüz Ş, et al. Düzce ilinde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarında *Mycobacterium bovis* subsp. *bovis* varlığının araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2016;50(3):392-400. <https://doi.org/10.5578/mb.27784>
- Ağaçayak A, Bulut Y, Seyrek A. Elazığ yöresinde tüberkülozlu hastaların balgam örneklerinde mikobakteri tür dağılımının PCR-RFLP yöntemi ile belirlenmesi. Mikrobiyol Bul. 2007;41(2):203-9.
- de la Rua-Domenech R. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. Tuberculosis (Edinb). 2006;86(2):77-109. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2005.05.002>
- Aranaz A, Cousins D, Mateos A, Domínguez L. Elevation of *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *caprae* Aranaz et al. 1999 to species rank as *Mycobacterium caprae* comb. nov., sp. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2003;53(Pt 6):1785-9. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.02532-0>
- Martínez-Lirola M, Herranz M, Buenestado Serrano S, et al. A One Health approach revealed the long-term role of *Mycobacterium caprae* as the hidden cause of human tuberculosis in a region of Spain, 2003 to 2022. Euro Surveill. 2023;28(12):2200852. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.12.2200852>

21. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
22. Palomino JC, Martin A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. Antibiotics (Basel). 2014;3(3):317-40. <https://doi.org/10.3390/antibiotics3030317>
23. Alame Emame AK, Guo X, Takiff HE, Liu S. Drug resistance, fitness and compensatory mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis (Edinb). 2021;129:102091. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102091>
24. Saglik I, Oz Y, Kiraz N. Evaluation of the GenoType MTBDR assay for detection of rifampicin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. Indian J Med Microbiol. 2014;32(3):318-22. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.136587>
25. Yazisiz H, Hircin Cenger D, Uçarman N, Altin S. The molecular patterns of resistance to antituberculosis drugs: An analysis from Istanbul, Turkey. J Chemother. 2020;32(2):66-74. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2020.1716477>

Delüzyonel Parazitöz Hakkında 1946-2024 Yılları Arasında Yapılan Çalışmaların Bibliyometrik Analizi

Bibliometric Analysis of Studies Conducted Between 1946 and 2024 on Delusional Parasitosis

Özlem Ulusan Bağcı*^{ORCID}

* Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Atf/Cite as: Ulusan Bağcı Ö. Delüzyonel parazitöz hakkında 1946-2024 yılları arasında yapılan çalışmaların bibliyometrik analizi. Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2024;54(4):258-266.

Öz

Amaç: Delüzyonel parazitöz, delüzyonel enfestasyon veya Ekbom sendromu kişilerin parazitlerle enfekte olduğuna dair sabit inanışlarının olduğu, en az altı aydır devam eden kaşıntı, döküntü, batma şikayetleri ile seyreden psikiyatrik bir bozukluktur. Çalışmamızda 1946-2024 yılları arasında Web of Science'da (WOS) indekslenen, delüzyonel parazitözle ilgili çalışmaların bibliyometrik analizinin yapılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Delüzyonel parazitözle ilgili WOS'ta indekslenen çalışmaların analizi VOSviewer programının 1.6.20 versiyonu kullanılarak yapıldı. Görseller WOS ve VOSviewer programı ile oluşturuldu.

Bulgular: Belirtilen tarihler arasında 787 yayın saptanmıştır. En fazla yayın yapılan yıl, 41 yayın ile 2019 yılı olmuştur. En fazla yayın yapan üç yazar sırasıyla Anthony Bewley, Peter Lepping ve Roland Wolfgang Freudemann'dir. ABD 198 yayın (%25.16) ile ilk sıradayken, ABD'yi sırasıyla, İngiltere (%14.10) ve Almanya (%8.64) izlemiştir. Türkiye 16 yayın (%2.03) ile 14. sırada yer almıştır. En çok atıf alan ülkelerde ABD (%30.36) yine ilk sıradayken, ABD'yi, Almanya (%20.78) ve Galler (%14.39) takip etmiştir. En fazla yayın dermatoloji ve psikiyatri bölümlerinden yapılmıştır.

Sonuç: Delüzyonel parazitöz hastalar tıbbi yardım almak için dermatoloji, psikiyatri, aile hekimliği, dahiliye, mikrobiyoloji/parazitoloji gibi birçok bölüme başvurmaktadır. Hastalığın psikolojik boyutuna ve tedaviye hastayı ikna etmek oldukça zordur. Hastaların tanı alması ve takibinde dermatoloji, psikiyatri ve mikrobiyoloji/parazitoloji uzmanlarının işbirliği içinde ve bir ekip halinde çalışması ve hastalıkla ilgili ayrıntılı epidemiyolojik veri sağlamak için multidisipliner çalışmalar yapılmasının oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Delüzyonel parazitöz, Ekbom sendromu, Bibliyometrik analiz

ABSTRACT

Objective: Delusional parasitosis, delusional infestation or Ekbom syndrome is a psychiatric disorder in which people have fixed beliefs that they are infected with a parasite and accompanied by complaints of itching, rash and stinging that continue for at least six months. In our study, we aimed to conduct a bibliometric analysis of studies on delusional parasitosis indexed in Web of Science (WOS) between 1946 and 2024.

Methods: Analysis of studies indexed in WOS on delusional parasitosis was performed using version 1.6.20 of the VOSviewer program. Images were created with WOS and VOSviewer programs.

Results: A total of 787 publications were detected between the specified dates. The year with the most publications was 2019 with 41 publications. The three most published authors were Anthony Bewley, Peter Lepping and Roland Wolfgang Freudemann. The USA ranked first with 198 publications (25.16%), followed by the UK (14.10%) and Germany (8.64%). Turkey ranked 14th with 16 publications (2.03%). The USA (30.36%) ranked first in terms of citations, followed by Germany (20.78%) and Wales (14.39%). Most of the publications were from dermatology and psychiatry departments.

Conclusion: Patients with delusional parasitosis apply to many departments such as dermatology, psychiatry, family or internal medicine, microbiology/parasitology. It is very difficult to convince the patient of the psychological dimension of the disease and treatment. We think that it is very important for dermatology, psychiatry and microbiology/parasitology specialists to work as a team in the diagnosis and follow-up of patients, and to conduct multidisciplinary studies to provide detailed epidemiological data about the disease.

Keywords: Delusional parasitosis, Ekbom syndrome, Bibliometric analysis

Alındığı tarih / Received:

08.06.2024 / 08.June.2024

Kabul tarihi / Accepted:

12.08.2024 / 12.August.2024

Yayın tarihi / Publication date:

10.12.2024 / 10.December.2024

ORCID Kayıtları

Ö. Ulusan Bağcı 0000-0002-9695-5703

✉ drozlemulusan@gmail.com

GİRİŞ

Delüzyonel parazitöz, kişilerin parazitlerle enfekte olduğuna dair gerçeği yansıtmayan sabit fikirlerinin bulunduğu psikiyatrik bir hastalıktır. Delüzyonel enfestasyon veya Ekbom Sendromu olarak da isimlendirilen hastalık, psikiyatride DSM V psikotik bozukluklar altında sınıflandırılmaktadır. 1894 yılında Fransız dermatolog Thiberge tarafından akrofobinin tanımlanmasıyla temelleri atılan hastalık, 1938 yılında sendromu tanımlayan nörolog Karl-Axel Ekbom'un adıyla isimlendirilmiştir^(1,2). Delüzyonel parazitöz insidansı çok yüksek olmayıp, literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde görülme sıklığının 100000'de 1.9 ile 27.3 arasında değiştiği göze çarpmaktadır⁽³⁾. 50 yaşın üzerinde ve yalnız yaşayan kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir⁽⁴⁾.

Delüzyonel parazitöz hastaların, en az altı aydır devam eden kaşıntı, döküntü, batma gibi şikayetleri vardır⁽⁵⁾. Hastalar kendilerinde paraziter bir enfeksiyon olduğuna dair cilt, saç örnekleri veya evden topladıkları böcek, akar, sinek larvası gibi etkenleri kibrit kutusu, plastik kutu veya çantalarda biriktirirler ve bu durum "kibrit kutusu fenomeni" olarak isimlendirilir. Bir sağlık kuruluşuna başvuran delüzyonel parazitöz hastaların %26'sının, parazitoloji uzmanlarına başvuranların ise %70'inin yanında mikroskopik bir materyal getirdiği saptanmıştır⁽⁶⁾. Delüzyonel parazitöz kişilerin aile bireylerinin ve arkadaşlarının %15–25'inde benzer bir tablo ortaya çıkabilmektedir ve bu duruma *folie à deux* adı verilmektedir⁽⁷⁾. Delüzyonel parazitöz, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer delüzyonel parazitözde altta yatan başka bir hastalık bulunmamakta olup, hastadaki tek bulgu parazitlerle enfekte olduğuna dair sanrılardır. Primer delüzyonel parazitöz, aile üyesinin kaybı, doğal afet yaşanması gibi stresli yaşam olayları ile tetiklenebilir. Daha sık görülen formu olan sekonder delüzyonel parazitöz ise; şizofreni, madde bağımlılığı, vitamin B12-folik asit eksikliği, diyabet, demans, enfeksiyon gibi altta yatan başka bir hastalığa bağlı gelişmektedir⁽⁸⁾. Sekonder delüzyonel parazitözde, öncelikle altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. Delüzyonel parazitözde en zor durum, hastanın hastalığını kabul etmesi ve tedaviye ikna edilmesi gibi durmaktadır. Hastalara semptomların beyindeki bazı kimyasal maddelerin seviyelerinin değişmesinden kaynaklandığı ve tedaviyle düzeltilebilir bir durum

olduğu ifade edilmelidir⁽⁵⁾. Antipsikotik ajanların veya seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmaktadır⁽⁹⁾. Yapılan çalışmalar antipsikotik tedavi başarısının %60-100 arasında değiştiğini ifade etmektedir⁽¹⁰⁾.

Bu çalışmanın amacı, nadir görülen ancak yaşam kalitesini önemli oranda etkileyen ve sürekli tıbbi yardım almak için farklı kliniklere başvuran hastaları tedaviye ikna etmenin zor olduğu önemli bir psikiyatrik hastalık olan delüzyonel parazitözle ilgili 1946-2024 yılları arasında Web of Science'da (WOS) indekslenen çalışmaların bibliyometrik analizinin yapılması ve delüzyonel parazitözle ilgili farkındalık oluşturulmasının sağlanmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

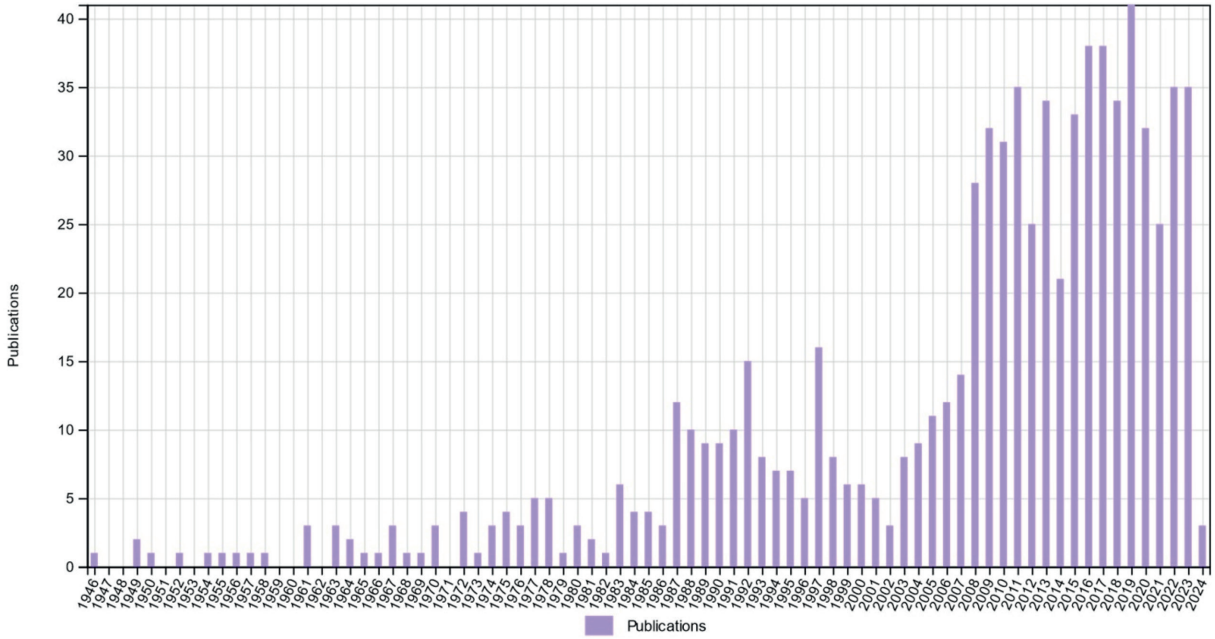
Çalışmamıza WOS'ta 1946–2024 yılları arasında indekslenen ve başlığında "delusional parasitism", "delusions of parasitosis", "delusional infestation", "delusional parasitosis" "folie à deux", "delusory parasitosis", "ekbom syndrome", "parasitic delusion" anahtar kelimelerini içeren tüm yayınlar dahil edildi. Yayınlar bilgisayara indirildikten sonra WOS ve VOSviewer programının 1.6.20 versiyonu kullanılarak, en çok yayın yapan ülkeler, yazarlar, dergiler; en çok atıf alan dergiler, yayınlar, yazarlar ile yayınlarda en çok geçen anahtar kelimeler bakımından analiz edildi. Şekiller VOSviewer ve WOS programları kullanılarak oluşturuldu. Verilerin hesaplanmasında ve tabloların oluşturulmasında ise MS Office Excel 2017 programı kullanıldı. Araştırmada insan ya da hayvan kaynaklı herhangi bir örnek kullanılmadığı için etik kurul onayı alınmadı.

BULGULAR

Web of Science veri tabanında yapılan arama sonucunda 649'u (%82.47) Science Citation Index Expanded dergilerde yayınlanan toplam 787 yayın saptanmıştır. Yayınların 346 tanesi (%43.96) araştırma makalesi, 171 tanesi (%21.73) kongre özeti ve 137 tanesi (%17.41) mektuptur. En fazla yayın yapılan yıl 41 yayın ile 2019 olurken, 2019'u 35 yayın ile 2022 ve 2023 yılları takip etmiştir. Yapılan yayınların yıllara göre dağılımı Şekil 1'de verilmiştir.

En fazla yayın yapan üç yazar sırasıyla 42, 40 ve 32 yayın ile Anthony Bewley, Peter Lepping ve Roland Wolfgang Freudenmann'dır. Delüzyonel parazitöz ile ilgili en fazla yayın yapan 10 yazar Şekil 2'de verilmiştir. Delüzyonel parazitözle ilgili yayınlar toplam 36 ülkede yürütülmüş olup, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 198 yayın (%25.16) ile ilk sıradayken, ABD'yi sırasıyla, İngiltere (%14.10), Almanya (%8.64), Hindistan (%6.23) ve Galler (%5.08) izlemiştir. En çok

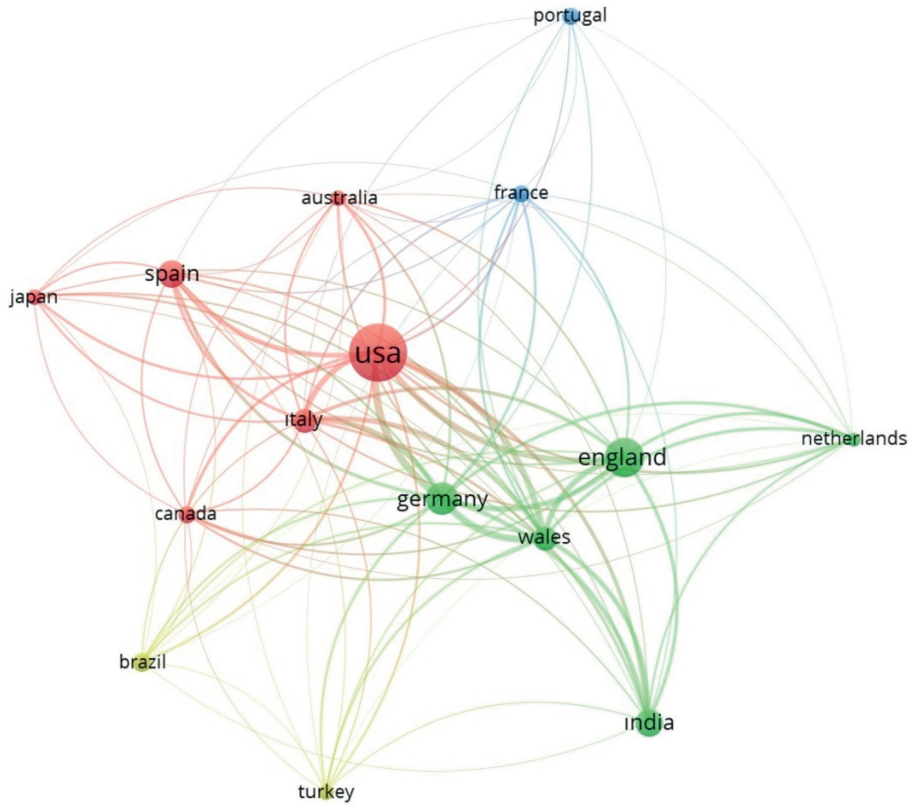
atıf alan ülkelerde ABD (%30.36) yine ilk sıradayken, ABD'yi, Almanya (%20.78), Galler (%14.39), İngiltere (%14.14) ve İtalya (%4.06) takip etmiştir. Delüzyonel parazitöz konusunda en fazla yayın yapan ülkeler ve ülkelerin birbiriyle olan işbirlikleri Şekil 3'te gösterilmiştir. Delüzyonel parazitöz konusunda en az 16 yayın yapan 14 ülkenin yayın sayıları, atıf sayıları, yayın başına yapılan ortalama atıf sayıları ve h-indeksleri ise Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Delüzyonel parazitöz ile ilgili yapılan yayınların yıllara göre dağılımı



Şekil 2. Delüzyonel parazitözle ilgili en fazla yayın yapan 10 yazar ve yayın sayıları



Şekil 3. Delüzyonel parazitöz hakkında en fazla yayının yapıldığı ülkeler ve ülkelerin işbirlikleri

Tablo 1. Delüzyonel parazitözle ilgili en az 16 yayın yapmış 14 ülkenin yayın ve atıf sayıları, yayın başına ortalama atıf sayıları ve h-indeksleri

Sıra	Ülke	Yayın		Atıf		Yayın başına ortalama atıf sayısı	h-indeks
		n	%	n	%		
1	ABD	198	25.16	2059	30.36	10.4	27
2	İngiltere	111	14.10	959	14.14	8.64	18
3	Almanya	68	8.64	1409	20.78	20.72	21
4	Hindistan	49	6.23	259	3.82	5.29	8
5	Galler	40	5.08	976	14.39	24.4	17
6	İtalya	33	4.19	275	4.06	21.15	8
7	İspanya	33	4.19	95	1.4	2.88	5
9	Fransa	24	3.05	163	2.4	6.79	6
10	Portekiz	23	2.92	5	0.07	0.22	1
11	Avustralya	19	2.41	139	2.05	7.32	7
12	Kanada	18	2.29	229	3.38	12.72	7
13	Japonya	16	2.03	149	2.2	9.31	9
14	Türkiye	16	2.03	66	0.98	4.13	5

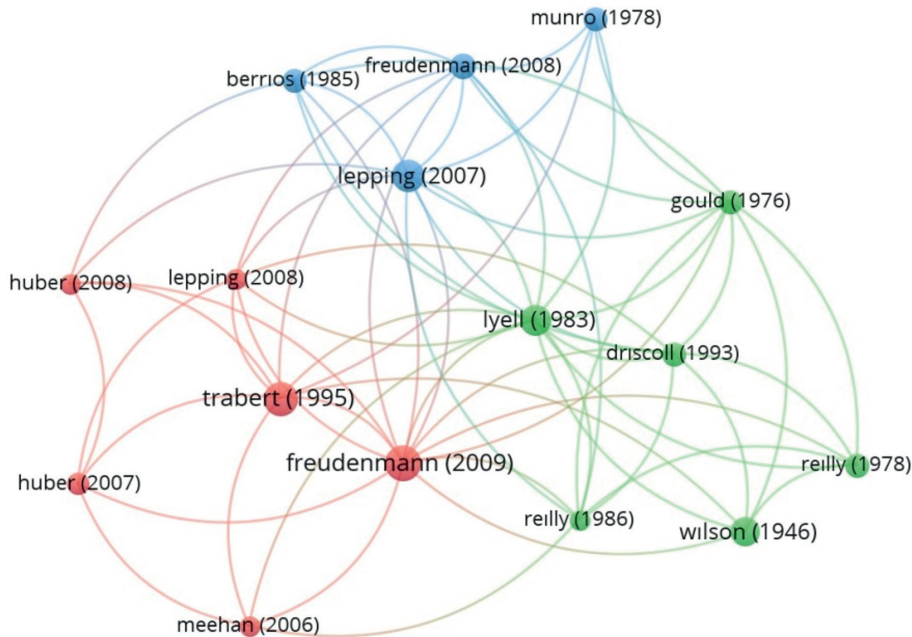
Konu ile ilgili en fazla yayının yapıldığı üç dergi sırasıyla European Psychiatry, Acta Dermato Venereologica ve British Journal of Dermatology'dir. Konuyla ilgili en fazla yayının yapıldığı dergiler Tablo 2'de verilmiştir. Delüzyonel parazitozla ilgili en çok atıf alan çalışma 2009 yılında Freudenmann RW ve Lepping P⁽¹¹⁾ tarafından yapılan "Delusional Infestation" yayınıdır ve toplamda 183 atıf almıştır. Atıf sayıları bakımından, 1995 yılında Trabert W⁽⁶⁾ tarafından yapılan "100 Years of Delusional Parasitosis- Metaanalysis of 1,223 Case-Reports" ve 2007 yılında Lepping ve ark.⁽¹⁰⁾ tarafından

yapılan "Antipsychotic Treatment of Primary Delusional Parasitosis - Systematic Review" yayınları sırasıyla 2. ve 3. çalışmalardır. Delüzyonel parazitozla ilgili yapılan çalışmalardan en çok atıf alanlar Tablo 3 ve Şekil 4'te verilmiştir.

Delüzyonel parazitozla ilgili yayınlarda en çok geçen anahtar kelimeler sırasıyla delüzyonel parazitoz, delüzyonel enfestasyon, folie à deux, ekbom sendromu ve paylaşılmış psikotik bozukluktur (Şekil 5).

Tablo 2. Delüzyonel parazitozla ilgili en fazla yayın yapılan 10 derginin yayın ve atıf sayıları

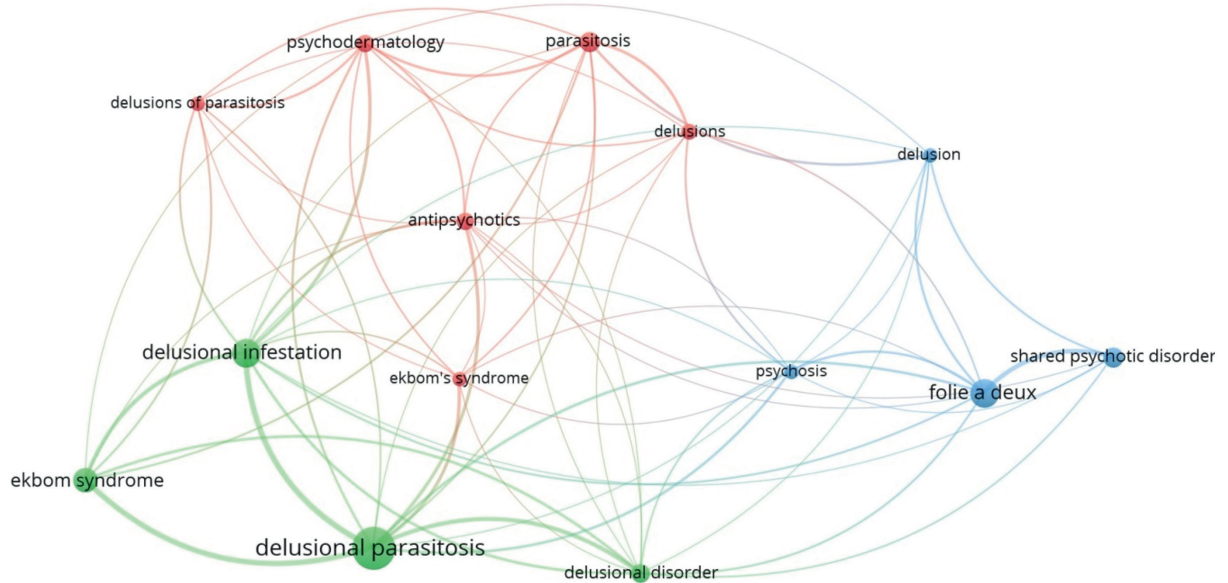
Sıra	Dergi Adı	Yayın		Atıf		Toplam bağlantı gücü
		n	%	n	%	
1	European Psychiatry	47	5.97	15	0.22	2
2	Acta Dermato Venereologica	46	5.85	121	1.78	60
3	British Journal of Dermatology	44	5.59	556	8.2	118
4	British Journal of Psychiatry	30	3.81	588	8.67	77
5	Journal of The American Academy of Dermatology	26	3.3	368	5.43	73
6	Indian Journal of Psychiatry	15	1.91	6	0.09	5
7	Clinical and Experimental Dermatology	14	1.78	207	3.05	57
8	American Journal of Psychiatry	13	1.65	112	1.65	10
9	Psychosomatics	12	1.4	212	3.13	47
10	Cureus Journal of Medical Science	11	1.27	21	0.31	22



Şekil 4. Delüzyonel parazitozla ilgili en çok atıf yapılan yayınlar

Tablo 3. Delüzyonel parazitözla ilgili en çok atıf yapılan yayınların künyeleri

Sıra	Yayın başlığı	Yazarlar	Dergi adı	Yayın yılı	Atıf sayısı	Yıllık ortalama atıf sayısı	Kaynaklar
1	Delusional Infestation	Freudenmann RW, Lepping P	Clinical Microbiology Reviews	2009	183	11.44	11
2	100 Years of Delusional Parasitosis- Metaanalysis of 1,223 Case-Reports	Trabert W	Psychopathology	1995	162	5.4	6
3	Antipsychotic Treatment of Primary Delusional Parasitosis - Systematic Review	Lepping P, Russell I, Freudenmann RW	British Journal of Psychiatry	2007	148	8.22	10
4	Delusions of Parasitosis	Lyell A	British Journal of Dermatology	1983	127	3.02	12
5	Delusion of Parasitosis	Wilson JW, Miller HE	Archives of Dermatology and Syphilology	1946	115	1.46	13
6	Second-Generation Antipsychotics in Primary and Secondary Delusional Parasitosis : Outcome and Efficacy	Freudenmann RW, Lepping P	Journal of Clinical Psychopharmacology	2008	93	5.47	14
7	Delusional Parasitosis - A Dermatological, Psychiatric, and Pharmacological Approach	Driscoll MS, Rothe MJ, Grant-Kels JM, Hale MS	Journal of the American Academy of Dermatology	1993	85	2.66	15
8	Monosymptomatic Hypochondriacal Psychosis Manifesting as Delusions of Parasitosis. A Description of Four Cases Successfully Treated with Pimozide	Munro A	Archives of Dermatology	1978	85	1.81	16
9	Delusions of Parasitosis An Approach to the Problem	Gould WM, Gragg TM	Archives of Dermatology	1976	81	1.65	17
10	Delusional Parasitosis and Physical Disease	Berrios GE	Comprehensive Psychiatry	1985	80	2	18



Şekil 5. Delüzyonel parazitözla ilgili yayınlarda en çok geçen anahtar kelimeler

Türkiye delüzyonel parazitozda 16 yayın ile 14. sırada bulunmaktadır. Yayınların 13'ü araştırma makalesidir. 14 tanesi psikiyatri kliniklerinden yapılmıştır. Yayınlar 2007-2020 yılları arasında yapılmış olup, 12 tanesinin yayın dili İngilizce, dördü Türkçedir. En fazla atıf alan yayın 2007 yılında Mercan ve ark.⁽¹⁹⁾ tarafından yapılan "Atypical antipsychotic drugs in the treatment of delusional parasitosis" olup, toplam 24 atıf almıştır.

TARTIŞMA

Delüzyonel parazitoz nadir görülen, ancak hastaların yaşam kalitesini belirgin ölçüde etkileyen önemli bir psikiyatrik bozukluktur. Hastalar tıbbi yardım almak için farklı merkezlere başvururlar ve genellikle semptomlarının bir paraziter enfeksiyona bağlı olarak geliştiğini kanıtlamak için deliller toplarlar. Antipsikotiklerle kolaylıkla tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen, hastaları semptomlarının psikiyatrik bir bozukluktan kaynaklandığına inandırmak zor olduğu için hastalar genellikle tedavi olmayı reddederler. Bu nedenle hastalarla iyi bir ilişki kurulması ve ilişkinin devam ettirilmesi oldukça önemlidir. Delüzyonel parazitozlu hastayla karşılaşan bir doktor hastasına yeterli vakit ayırmalı ve dikkatli bir anamnez almalıdır. Hastaların semptom ve duygularını iyi analiz etmeli, hastalık kaynaklı bozulan yaşam kaliteleri ile ilgili empati yapabilmeli ve kesinlikle etiketlemelerden kaçınmalıdır. Aksi halde hastalar, kendilerini anlamadıklarını düşündükleri doktorların yanında güvensiz hissederek, yeni doktor arayışına girebilirler. Ailede başka bireylerde benzer bir öykü olup olmadığı, evcil hayvan besleme ve yurt dışı seyahat öyküsü sorgulanmalıdır. Mutlaka paraziter enfeksiyon veya dermatolojik hastalık olup olmadığı ayrıntılı olarak araştırılmalı ve gerekli görüldüğünde hasta dermatoloji, psikiyatri, enfeksiyon, mikrobiyoloji/parazitoloji bölümlerine konsülte edilmelidir^(5,20). Doktorlar hastalarını anlamalı; ancak bulgular ile ilgili de objektif yorumlar yapmalıdır. Eğer altta yatan bir hastalık bulunamamışsa, muayene anında bahsedilen şikayetlere yol açabilecek bir etkenin saptanmadığını; ancak bu etkenin geçmişte bulunmuş olabileceğini ifade edebilirler. Böylece hem bulgular ile ilgili objektif kalmış olurlar hem de hastanın güvenini zedelemesler⁽⁵⁾. Hastalara

stresli yaşam olaylarının anlatılan bulgulara neden olabileceği ve profesyonel yardım almanın faydalı olacağı söylenebilir. Eğer altta yatan başka bir hastalık bulunamamışsa hastanın kaşınma ve ağrılarına yönelik semptomatik tedavi verilebilir; ancak kesin bir paraziter enfeksiyon tanısı konulmadan plasebo etkisi olsa bile antiparaziter tedavi vermekten kaçınılmalıdır⁽²⁰⁾. Literatür tarandığında delüzyonel parazitozla ilgili dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalara rağmen, bu hastaların tanı ve tedavisinde halen sıkıntılar yaşandığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda delüzyonel parazitozla ilgili yayınların bibliyometrik analizini yapmak ve hastalığa dikkat çekmek amaçlanmıştır ve bildiğimiz kadarıyla literatürde delüzyonel parazitozla ilgili yayınların bibliyometrik analizinin yapıldığı ilk çalışmadır.

Delüzyonel parazitozla ilgili yayınlarda en çok geçen beş anahtar kelime sırasıyla delüzyonel parazitoz, delüzyonel enfestasyon, folie à deux, ekbom sendromu ve paylaşılmış psikotik bozukluk olmuştur. "Delüzyonel enfestasyon"un ikinci sırada yer alması, delüzyonel parazitozlarda hastaların çoğunlukla ektoparazitleri sorumlu tuttuğunu göstermektedir. Folie à deux ve paylaşılmış psikotik bozukluk da sık rastlanan anahtar kelimelerdir. Paylaşılmış psikotik bozukluk, ilk defa Lasegue ve Falret tarafından 1877 yılında tanımlanan ve folie à deux olarak da isimlendirilen bir hastalık olup, delüzyonel düşüncelerin bireyler arasında aktarılmasını ifade etmektedir. Fransızcadan tercüme edilen folie à deux, ikili delilik anlamına gelmektedir. Aktarım çoğunlukla eş, kardeş, anne, çocuk gibi yakın ilişkide olan iki kişi arasında olmaktadır. Psikotik bozukluğu olan primer veya indükleyen birey dominant karakterlidir. İkinci kişinin psikolojik durumu aktarımın tamamlanmasından önce iyidir; ancak aktarımın tamamlanmasından sonra birinci birey ile benzer delüzyonları paylaşırlar. İki birey fiziksel olarak ayrıldıktan sonra sanrısız fikirler hızla gerilemekte olup, bu durum tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır^(21,22). Folie à deux'un nadir görülen bir klinik tablo olmasına rağmen, yayınlarda sıkça adının geçmesi, vakaların ilginç bulunması nedeniyle, görüldüğünde yayın olma yüzdesinin yüksek oluşuyla ilişkilendirilebilir.

Delüzyonel parazitözle ilgili en fazla yayının dermatoloji ve psikiyatri dergilerinde olduğu göze çarpmaktadır (Tablo 2). Ancak bu hastalar tıbbi yardım arayışı içinde birçok kliniğe başvurmakta ve hatta kanıt niteliğinde olduğunu düşündükleri örnek serileriyle birlikte süreç içerisinde defalarca mikrobiyoloji ve parazitoloji uzmanlarına da başvurmaktadır. Ayrıca mikrobiyoloji/parazitoloji uzmanlarına ayırıcı tanı da oldukça fazla iş düşmektedir. Bu hastalardaki ana semptomlardan biri kaşıntıdır ve kaşıntıya neden olabilecek psöriyazis, ekzema, dermatitis herpetiformis gibi dermatolojik cilt hastalıklarının yanında; uyuz, bit, pire enfestasyonları da bulunmaktadır. Bu nedenle tanı esnasında mikrobiyoloji/parazitoloji uzmanı-klinisyen işbirliği oldukça önemlidir.

Hastalar laboratuvar uzmanları ile olan görüşmelerinde parazitlerin morfolojileri ve yaşam döngüleri ile ilgili kapsamlı bilgi vermekte ve bu durum onların bu konuya kafa yorduğuna ve konu ile ilgili ayrıntılı bir araştırma süreci içinde olduklarına işaret etmektedir⁽²¹⁾. Oldukça fazla sayıda poliklinik ve laboratuvar başvuruları bulunmaktadır. Schrut and Waldron isimli iki entomolog, beş yıl içinde 100 kez delüzyonel parazitöz şüphesi olan hasta ile görüştiklerini ifade ederken, diğer bir grup entomolog 10 yıl içinde 77 kez başvuru olduğunu ifade etmiştir^(23,24). Bu konu ile ilgili yayınlar genellikle vaka serisi, derleme veya metaanaliz olduğu için, hastalıkla ilgili ayrıntılı bir epidemiyolojik veriye ulaşmak güçtür. Ancak İngiltere’de yapılan bir çalışmada dermatologların %85’inin hayatları boyunca en az bir delüzyonel parazitöz hasta gördüğü ve %20’sinin çalışma anında aktif olarak en az bir hastası olduğu bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Bizim çalışmamızda bu durumla uyumlu olarak, delüzyonel parazitöz konusunda en fazla katkı yapan iki yazar İngiltere’denidir. Anthony Bewley bir dermatolog iken, Peter Lepping bir psikiyatristtir. Bu durum delüzyonel parazitözün İngiltere’de daha çok görülmesinden ziyade, orada doktorların hastalık ile ilgili farkındalığının daha yüksek oluşu ve konuya ilgisinin daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir. En fazla yayın yapan ülkeler olarak 198 yayın ile ABD ilk sırada yer alırken, İngiltere ikinci sırada yer almaktadır. Türkiye ise bu listede 16 yayın ile 14. sırada bulunmaktadır. Türkiye’den yapılan yayınların daha çok psikiyatri servislerinden yapılan,

tedavi ile ilgili yayınlar olduğu göze çarpmaktadır. Ancak delüzyonel parazitöz hastalarının çok az bir kısmı tedavi olmaya ikna edilebilen hastalardır. Hastalar daha çok tıbbi yardım arayışı içinde dermatoloji, aile hekimliği, dahiliye poliklinikleri ve laboratuvarlara başvurmaktadır. Bu nedenle bu bölümlerden multidisipliner çalışmaların yapılması, hastalığın gerçek oranının belirlenmesi ve hastalığa dikkat çekilmesi bakımından önemlidir.

Delüzyonel parazitözde, hastalığın psikolojik boyutuna ve tedaviye hastayı ikna etmek oldukça zordur. Bu aşamalar geçildiğinde psikoterapi ve medikal tedavilerle hasta kısa süre içinde iyileşebilmektedir. Hastaların tanı alması ve takibinde dermatoloji, psikiyatri ve mikrobiyoloji/parazitoloji uzmanlarının işbirliği içinde ve bir ekip halinde çalışması oldukça önemlidir. Psikiyatri anabilim dalları içinde bulunan konsültasyon liyezon bölümleri bu hastaların takip edilmesinde uygun olacaktır. Ülkemizde ve dünyada bu konuya daha fazla önem verilmesi, görülen ilginç vakaların yayınlanarak hastalığa dikkat çekilmesi ve epidemiyolojik veri sağlanmasının hastaların tanı ve tedavisinde yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Teşekkür: Şekillerin dizaynı ve görsellerin oluşturulmasındaki katkılarından dolayı Op. Dr. Uygur Bağcı’ya 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. Thibierge G. Les acarophobes. Rev Gen Clin Ther. 1894;8:373-6.
2. Moriarty N, Alam M, Kalus A, O’Connor K. Current understanding and approach to delusional infestation. Am J Med. 2019;132(12):1401-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.06.017>

3. Kohorst JJ, Bailey CH, Andersen LK, Pittelkow MR, Davis MDP. Prevalence of delusional infestation - A population-based study. *JAMA Dermatol.* 2018;154(5):615-7.
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.0004>
4. Romiti F, Magliano A, Del Lesto I, et al. Delusional parasitosis: An entomological perspective after a 20-years-experience in two public medical and veterinary entomology laboratories. *Acta Trop.* 2022;234:106614.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106614>
5. Ansari MN, Bragg BN. *Delusions of Parasitosis.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541021/>] (Erişim tarihi: 04.Haziran.2024)
6. Trabert W. 100 years of delusional parasitosis. Meta-analysis of 1,223 case reports. *Psychopathology.* 1995;28(5):238-46.
<https://doi.org/10.1159/000284934>
7. Sawant NS, Vispute CD. Delusional parasitosis with folie à deux: A case series. *Ind Psychiatry J.* 2015;24(1):97-8.
<https://doi.org/10.4103/0972-6748.160950>
8. Alves CJM, Martelli ACC, Fogagnolo L, Nassif PW. Secondary Ekblom syndrome to organic disorder: Report of three cases. *An Bras Dermatol.* 2010;85(4):541-4.
<https://doi.org/10.1590/s0365-05962010000400018>
9. Lu JD, Gotesman RD, Varghese S, Fleming P, Lynde CW. Treatments for primary delusional infestation: Systematic review. *JMIR Dermatol.* 2022;5(1):e34323.
<https://doi.org/10.2196/34323>
10. Lepping P, Russell I, Freudenmann RW. Antipsychotic treatment of primary delusional parasitosis: Systematic review. *Br J Psychiatry.* 2007;191:198-205.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.029660>
11. Freudenmann RW, Lepping P. Delusional infestation. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(4):690-732.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00018-09>
12. Lyell A. Delusions of parasitosis. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8(6):895-7.
[https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(83\)80024-3](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(83)80024-3)
13. Wilson JW, Miller HE. Delusion of parasitosis (acarophobia). *Arch Derm Syphilol.* 1946;54:39-56.
<https://doi.org/10.1001/archderm.1946.01510360043006>
14. Freudenmann RW, Lepping P. Second-generation antipsychotics in primary and secondary delusional parasitosis: Outcome and efficacy. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(5):500-8.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318185e774>
15. Driscoll MS, Rothe MJ, Grant-Kels JM, Hale MS. Delusional parasitosis: A dermatologic, psychiatric, and pharmacologic approach. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(6):1023-33.
[https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70284-z](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70284-z)
16. Munro A. Monosymptomatic hypochondriacal psychosis manifesting as delusions of parasitosis. A description of four cases successfully treated with pimozide. *Arch Dermatol.* 1978;114(6):940-3.
17. Gould WM, Gragg TM. Delusions of parasitosis. An approach to the problem. *Arch Dermatol.* 1976;112(12):1745-8.
18. Berríos GE. Delusional parasitosis and physical disease. *Compr Psychiatry.* 1985;26(5):395-403.
[https://doi.org/10.1016/0010-440x\(85\)90077-x](https://doi.org/10.1016/0010-440x(85)90077-x)
19. Mercan S, Altunay IK, Taskintuna N, Ogutcen O, Kayaoğlu S. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of delusional parasitosis. *Int J Psychiatry Med.* 2007;37(1):29-37.
<https://doi.org/10.2190/M8M5-H1G2-1257-2017>
20. Mumcuoglu KY, Leibovici V, Reuveni I, Bonne O. Delusional parasitosis: Diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J.* 2018;20(7):456-60.
21. Schopfer Q, Eshmaewy M. Shared psychotic disorder in old age: Syndrome of Folie à Deux. *Case Rep Psychiatry.* 2022;2022:8811140.
<https://doi.org/10.1155/2022/8811140>
22. Balducci PM, Gobbicchi C, Moretti P, Tortorella A. Delusional sharing: A history focus-on and case report of folie à deux. *Riv Psichiatr.* 2017;52(4):168-71.
<https://doi.org/10.1708/2737.27910>
23. Schrut AH, Waldron WG. Psychiatric and entomological aspects of delusory parasitosis. Entomophobia, acarophobia, dermatophobia. *JAMA.* 1963;186:429-30.
<https://doi.org/10.1001/jama.1963.63710040008018b>
24. Doehring E. Zur Häufigkeit des Syndroms Wahnhafter Ungezieferbefall. *Muench Med Wochenschr.* 1960;102:2158-60.
25. Reilly TM, Batchelor DH. The presentation and treatment of delusional parasitosis: A dermatological perspective. *Int Clin Psychopharmacol.* 1986;1(4):340-53.
<https://doi.org/10.1097/00004850-198610000-00009>

Stenotrophomonas maltophilia İzolatlarında Trimetoprim-Sülfametoksazol ve Levofloksasin Direnç Profili

Trimethoprim-Sulfamethoxazole and Levofloxacin Resistance Profiles in Stenotrophomonas maltophilia Isolates

Nurbanu Yaşar*, Şinasi Karvar**, Nuran Delialioğlu*

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

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Van, Türkiye

Atf/Cite as: Yaşar N, Karvar Ş, Delialioğlu N. *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarında trimetoprim-sülfametoksazol ve levofloksasin direnç profili. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(4):267-273.

Öz

Amaç: *Stenotrophomonas maltophilia*, özellikle immün sistemi baskılanmış ve uzun süre hastanede yatan hastalarda önemli bir fırsatçı patojendir. Çeşitli antibiyotiklere ve kemoterapötik ajanlara karşı yaygın direnci nedeniyle, *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisi zordur. Bu çalışmada bir üçüncü basamak üniversite hastanesinde *S. maltophilia* izolatlarının antibiyotik direnç oranları ve risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2013 ile Aralık 2023 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 1784 *S. maltophilia* izolatı çalışmaya dahil edilmiştir. Bakteri identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemlerle birlikte otomatize sistemlerde (Microscan Beckman, Coulter, ABD ve VİTEK 2 BioMerieux, Fransa) çalışılmıştır. İzolatların direnç oranları ve hasta verileri retrospektif olarak taranmıştır.

Bulgular: *S. maltophilia* izolatlarının %13'ü poliklinik, % 87'si yatan hastalara ait örneklerden izole edilmiştir. Yatan hastalara ait izolatların %29.7'sinin erişkin yoğun bakım ünitesinden olduğu gözlenmiştir. Bunu sırası ile dahili servisler (%20.3) hematoloji-onkoloji servisi (%14.6), cerrahi servisler (%8.6) ile yenidoğan yoğun bakım ünitesi (%8.4) takip etmiştir. İzolatlar en fazla solunum yolu örneklerinden (%50.5) elde edilmiştir. Antibiyotik direnç oranları trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT) için %2.1 ve levofloksasin için %5.1 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Yoğun bakım ünitesinde yatış ve immünsupresyon *S. maltophilia* enfeksiyonları için önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Kısıtlı antibiyotik tedavi seçeneğine sahip olan *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde hala etkin olan TMP-SXT ve levofloksasine karşı direnç gelişiminin önlenmesi için antibiyotik duyarlılık testi sonucuna göre tedaviye başlanması uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: *Stenotrophomonas maltophilia*, antibiyotik direnci, trimetoprim-sülfametoksazol, levofloksasin

ABSTRACT

Objective: *Stenotrophomonas maltophilia* is a significant opportunistic pathogen, especially in immunocompromised and long-term hospitalized patients due to its extensive resistance to various antibiotics and chemotherapeutic agents. Treatment of *S. maltophilia* infections is challenging. In the present, it is aimed to investigate the antibiotic resistance rates and risk factors of *S. maltophilia* isolates in a tertiary-care university hospital.

Methods: A total of 1784 *S. maltophilia* isolates collected from various clinical samples between January 2013 and December 2023 were included in the study. Bacterial identification and antibiotic susceptibility testing were performed using conventional methods as well as automated systems (Microscan Beckman Coulter, USA, and VITEK 2 BioMerieux, France). Resistance rates of isolates and patient data were retrospectively analyzed.

Results: Thirteen percent of *S. maltophilia* isolates were from outpatient clinics, while 87% were from hospitalized patients. Among the isolates from hospitalized patients, 29.7% were from adult intensive care units. This was followed by internal medicine wards (20.3%), hematology-oncology services (14.6%), surgical wards (8.6%), and neonatal intensive care units (8.4%). The majority of isolates were obtained from respiratory samples (50.5%). Antibiotic resistance rates were determined as 2.1% for trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SXT) and 5.1% for levofloxacin.

Conclusion: Hospitalization in intensive care units and immunosuppression are significant risk factors for *S. maltophilia* infections. Antibiotic susceptibility testing should be performed before prescribing antibiotics to prevent the development of resistance to TMP-SXT and levofloxacin, which are still effective in the treatment of *S. maltophilia* infections with limited antibiotic treatment options.

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

Alındığı tarih / Received:

09.08.2024 / 09.August.2024

Kabul tarihi / Accepted:

20.09.2024 / 20.September.2024

Yayın tarihi / Publication date:

10.12.2024 / 10.December.2024

ORCID Kayıtları

N. Yaşar 0000-0001-8461-6723

Ş. Karvar 0000-0003-3174-9674

N. Delialioğlu 0000-0001-8535-3291

✉ nurbanukurnaz@mersin.edu.tr

GİRİŞ

Stenotrophomonas maltophilia nonfermantatif, aerobik, hareketli, gram negatif bir basildir⁽¹⁾. Dünya genelinde insanlarda önemli bir fırsatçı patojendir. Sınırlı patojeniteye sahip olduğu düşünülse de özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde, hastane veya toplum kaynaklı çeşitli enfeksiyonlara neden olur⁽²⁾. *S. maltophilia*'nın çevrede yaygın olarak bulunması, nemli yüzeylerde yaşayabilmesi ve hastane ortamında kateter, endoskop, lavabo giderleri, hemodiyaliz ve ventilatör devrelerine yerleşebilmesi, hem canlı hem de cansız yüzeylere yapışma eğilimi ve biyofilm oluşturma yeteneği, konak savunmasından, antimikrobiyal tedaviden ve enfeksiyon kontrol önlemlerinden korunmasını sağlar. Ayrıca, Ambler B ve A sınıfından gelen 2 intrinsik, indüklenebilir β -laktamaz enzimi (L1 ve L2) varlığı, hemen hemen tüm β -laktam grubu antibiyotikleri tedavi seçenekleri arasından çıkarmaktadır⁽³⁾. *S. maltophilia* enfeksiyonları için uzun süreli hastanede yatış, Yoğun Bakım Ünitesine (YBÜ) yatış, mekanik ventilasyon, kalıcı kateterler, antibiyotik maruziyeti, bağışıklığı baskılayıcı ilaç tedavisi, HIV enfeksiyonu, malignite, kistik fibrozis ve organ nakli risk faktörlerini oluşturmaktadır^(4,5).

Stenotrophomonas maltophilia'nın neden olduğu en yaygın invaziv enfeksiyonlar arasında pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kateter ilişkili enfeksiyonlar, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, göz enfeksiyonları, endokardit, kemik ve eklem enfeksiyonları ve menenjit yer almaktadır^(4,5). *S. maltophilia* kaynaklı enfeksiyonların yaygınlığı, 1997-2003 döneminde %0.8–1.4'ten 2007–2012 döneminde %1.3–1.7'ye artmıştır. Aynı şekilde, *S. maltophilia*'nın neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının yaygınlık oranı da 1997'de %3.3–3.5'ten 2009–2012 döneminde %4.4'e artmıştır⁽⁴⁾. *S. maltophilia* bakteriyemisi olan hastalarda ölüm oranı %18–69 arasında değişmektedir⁽⁶⁾. Dünyada *S. maltophilia* kaynaklı enfeksiyonların yaygınlığı artmaktadır. ABD'de karbapeneme dirençli Gram-negatif bakteriler arasında en yaygın kan dolaşımı enfeksiyon etkeni ve yoğun bakım hastalarında görülen pnömoninin altıncı en yaygın nedeni olarak rapor edilmektedir⁽⁶⁾.

Ülkemizde ise hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri arasında kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif non-fermantatif bakteriler arasında ilk üç etkenden biri olduğu bildirilmektedir⁽⁷⁾.

Stenotrophomonas maltophilia florokinolonlar, aminoglikozitler ve β -laktam antibiyotikler dahil olmak üzere antibakteriyel ajanlara karşı yüksek düzeyde doğal ve edinilmiş direnç göstermesi nedeniyle, son on yılda hastane ortamında çoklu ilaç dirençli (MDR) organizmalar arasında önde gelen etkenlerden biri olarak kabul edilmektedir⁽⁸⁾. *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisi, antibiyotik seçeneklerinin kısıtlı olması ve bakterinin doğal direnci nedeniyle zordur. Bu nedenle, antibiyotik duyarlılık testlerinin standartlara uygun şekilde yapılması ve değerlendirilmesi önemlidir.

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. maltophilia* izolatlarının antibiyotik direnç oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Mersin Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (25.10.2023 tarih ve 2023/697 sayı) onaylanmıştır.

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ocak 2013 ile Aralık 2023 tarihleri arasında hastaneye başvuran yatan ve ayakta tedavi edilen hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen toplam 1784 *S. maltophilia* izolatu dahil edilmiştir. Birden fazla örneğinde üreme olan hastaların yalnızca bir izolatu çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik örnekler %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agar besiyerlerine ekilmiş ve 37°C'de 24–48 saat inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda üreme olan plaklarda *S. maltophilia* izolatlarının tanımlanma ve antimikrobiyal duyarlılıklarının saptanmasında konvansiyonel yöntemlerle birlikte otomatize sistemler (Microscan Beckman, Coulter, ABD ve VİTEK 2, bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Kan kültür örnekleri uygun şişelere alınarak otomatize kan kültür cihazında takip edilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları Ocak 2013- Aralık

2015 yılları arasında trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT) ve levofloksasin duyarlılıkları otomatize sistem ile çalışılmış ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre değerlendirilmiştir⁽⁹⁾. Ocak 2016–Aralık 2023 yılları arasında ise otomatize sistem veya disk difüzyon testi ile çalışılmış ve Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)) standartlarına göre değerlendirilmiştir⁽¹⁰⁾. Levofloksasin için ise 2016–2021 yılları arasında klinik sınır değerler EUCAST standartlarında bulunmadığı için CLSI standartlarına göre çalışılmış ve değerlendirilmiştir⁽⁹⁾. *S. maltophilia* izolatlarının on yıllık direnç oranları retrospektif olarak taranmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 1784 *S. maltophilia* izolatının 1132 (%63.4)'si erkek hastalardan, 652 (%36.5)'si kadın hastalardan izole edilmiştir. Demografik verilere bakıldığında yaş ortalaması 51±25.9 olarak bulunmuştur. İzolatların 1554 (%87)'ü yatan hastalara

ait örneklerden, 230 (%13)'ü ise poliklinik hastalarına ait olan örneklerden elde edilmiştir. Bu izolatların 530'u (%29.7) erişkin yoğun bakım ünitesi, 362'si (%20.3) dahili servisler, 260'ı (%14.6) hematoloji-onkoloji servisi, 154'ü (%8.6) cerrahi servisler ve 149'u (%8.4) yenidoğan yoğun bakım ünitesinden gelen örneklerden izole edilmiştir (Tablo 1).

Stenotrophomonas maltophilia en sık solunum yolu örneklerinden (n=901, %50.5) izole edilmiştir. Bunu sırası ile idrar (n=263, %14.5) ve kan (n=223, %12.5) örnekleri takip etmiştir. İzolatların en az izole edildiği klinik örnekler ise; BOS (n=4, %0.2), plevra sıvısı (n=4, %0.2), rektal sürüntü (n=4, %0.2) ve konjunktiva (n=4, %0.2) olarak tespit edilmiştir. *S. maltophilia* izolatlarının klinik örneklere göre dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Stenotrophomonas maltophilia izolatlarında TMP-SXT'e %2.1, levofloksasine ise %5.1 oranında direnç saptanmıştır. İzolatların direnç oranları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1. *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının demografik özellikleri ve kliniklere göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı (%)
Kadın	652 (34.5)
Erkek	1132 (63.4)
Bölüm	
Ayaktan	230 (%12.8)
Yatan	1554 (%87.1)
Yoğun Bakım Üniteleri	
EYBÜ	530 (%29.7)
YYBÜ	149 (%8.35)
ÇYBÜ	44 (%2.47)
Servisler	
Dahili Servisler	362 (%20.3)
Hematoloji-Onkoloji Servisi	260 (%14.6)
Cerrahi Servisler	154 (%8.6)
Çocuk Servisi	55 (%3.08)
Toplam	1784

EYBÜ: Erişkin Yoğun Bakım Ünitesi, YYBÜ: Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesi, ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi.

Tablo 2. *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının demografik özellikleri ve klinik örneklere göre dağılımı

Klinik Örnekler	Sayı (%)
Solunum yolu örnekleri	901 (%50.5)
İdrar	260 (%14.6)
Kan	223 (%12.5)
Yara	133 (%7.5)
Doku	75 (%4.2)
Katater	70 (%3.9)
Safra	37 (%2.1)
Dren	21 (%1.2)
Ağız içi sürüntü	17 (%1.0)
Abse	16 (%0.9)
Periton sıvısı	14 (%0.8)
Rektal sürüntü	4 (%0.2)
Konjunktiva	4 (%0.2)
BOS	4 (%0.2)
Plevra sıvısı	4 (%0.2)
Toplam	1784

Tablo 3. *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının antibiyotik direnç oranları (%)

Antibiyotik	İzolat Sayısı (N)	Dirençli [n (%)]
Trimethoprim-Sülfometoksazol	1784	38 (2.1)
Levofloksasin*	1039	53 (5.1)

*2021 yılı ve sonrası Levofloksasin için antibiyotik duyarlılık testi çalışılmamıştır.

TARTIŞMA

Stenotrophomonas maltophilia, insanlarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olduğu bilinen tek *Stenotrophomonas* türü olması nedeniyle son yirmi yıldır kapsamlı araştırmalara konu olan Gram negatif bir basildir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olan bu mikroorganizmanın birçok antimikrobiyal ajana karşı doğal direnç göstermesi hastalarda tedavi başarısızlığı ve mortalite ile sonuçlanmaktadır⁽¹¹⁾.

Yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal ve ventilator ilişkili pnömonilere en sık neden olan etkenlerden biri *S. maltophilia*'dir. Mekanik ventilatöre bağlı pnömoni gelişen vakalarda hastane enfeksiyonu etkeni olması, bakterinin plastik yüzeylere yapışma yeteneği, özellikle solunum yolu içine yerleştirilen cihazlarda olduğu gibi hastane cihazları üzerinde biyofilm oluşturma kabiliyeti *S. maltophilia* enfeksiyonlarının gelişimini kolaylaştırmaktadır⁽¹²⁾. Çalışmamızda *S. maltophilia*'nın en fazla izole edildiği klinik erişkin yoğun bakım ünitesi (% 29.7) olarak tespit edilmiş bunu dahili servisler ve hematoloji onkoloji servisi takip etmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda yoğun bakım ünitesinden gelen örneklerden %46 ile %70 oranında izole edildiği bildirilmiştir⁽¹³⁻¹⁶⁾. Bu veriler doğrultusunda yoğun bakım ünitelerinin diğer kliniklerle karşılaştırıldığında *S. maltophilia* enfeksiyonlarının gelişimi için önemli bir risk faktörü oluşturduğu görülmektedir.

Yurt dışında yapılan sistematik bir meta-analiz çalışmasında farklı klinik örnekler arasında *S. maltophilia* en sık solunum yolu örnekleri (%67, n=3.434)'nden izole edilmiş, bunu kan örnekleri (%24, n=1.223)'nin takip ettiği bildirilmiştir⁽¹¹⁾.

Paopradi ve ark.⁽¹⁷⁾ tarafından yapılan çalışmada ve Gales ve ark.'nın⁽¹⁸⁾ yaptığı surveyans çalışmasında *S. maltophilia*'nın genellikle solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirildiği ve bunu kan dolaşımı enfeksiyonlarının izlediği gözlemlenmiştir. Ancak, başka bir sistematik çalışmada *S. maltophilia* izolasyonunun en fazla kan örneklerinde olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁾. 2012 yılında ABD'de ve Avrupa ülkelerinde solunum yolu enfeksiyonlarından elde edilen izolatların %6.3'ü *S. maltophilia* olarak tanımlanmıştır⁽¹⁹⁾. Ülkemizde de benzer şekilde *S. maltophilia*'nın en sık izole edildiği klinik materyaller; solunum yolu, kan ve idrar örneklerinden oluşmaktadır^(7,13-15,20). Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada da *S. maltophilia* sıklıkla solunum yolu örnekleri (%50.5), idrar (%14.5) ve kan (%12.5) kültürlerinden izole edilmiştir.

Stenotrophomonas maltophilia kaynaklı enfeksiyonların tedavisi, karbapenemler, aminoglikozidler, β -laktamlar ve kinolonlar dahil olmak üzere bir çok antibakteriyel ajana doğal ve edinilmiş direnç nedeniyle klinisyenler için büyük zorluk oluşturmaktadır⁽²¹⁾. *S. maltophilia* enfeksiyonlarında TMP-SMX, yüksek iyileşme oranıyla en sık kullanılan antibiyotik olarak tercih edilmektedir. Ancak son zamanlarda TMP-SMX'e direncin sürekli olarak arttığı gözlenmiştir. Küresel bulaşıcı hastalık surveyansı verilerine göre *S. maltophilia* izolatlarında TMP-SMX, tikarsilin-klavulanik asit, levofloksasin ve minosiklin için direnç oranlarının sırasıyla %4.7, %16.1, %6.5 ve %5'ten az olduğu belirtilmiştir⁽²²⁾.

SENTRY Antimikrobiyal Gözetim Programı'nın raporuna göre Latin Amerika, Kuzey Amerika ve Avrupa verileri incelendiğinde *S. maltophilia* izolatlarının %3.8'inin TMP-SMX'e dirençli olduğu belirlenmiştir⁽²³⁾. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada ise bu oran %11.1 olarak bildirilmiştir⁽²⁴⁾. Banar ve ark.'nın⁽¹¹⁾ yaptıkları meta-analiz çalışmasında TMP-SMX'ye karşı en düşük direnç oranı Doğu Akdeniz bölgesinde (%4.5) ve Amerika'nın bölgelerinde (%13.1) gözlemlenirken, diğer coğrafi bölgelerde direnç oranının %20'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir. Çin'de, 2005–2009 ve 2010–2014 yıllarını kapsayan iki dönem arasında *S. maltophilia* izolatlarının antibiyotik direnç profilini karşılaştıran bir çalışmada TMP-SMX'e %29.7 tespit edilen direnç

oranının ikinci dönemde %47.1'e yükseldiği ve önemli direnç artışlarının gözlemlendiği belirtilmiştir⁽²⁵⁾. Yapılan çalışmalarda dünyanın çeşitli bölgelerinde TMP-SMX'e %2 ile %40 arasında değişen direnç oranları bildirilmiştir. Bu yüksek ve farklı direnç oranları özellikle kanser ve kistik fibrozis hastalarında bildirilmiştir⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Ülkemizde de önceki yıllarda yapılan çalışmalarda TMP-SMX 'e direnç %2–7 oranlarında bildirilirken⁽²⁹⁻³¹⁾ ilerleyen yıllar içinde %11-20 arasında artan direnç oranları bildirilmiştir^(7,32,33). Çalışmamızda TMP-SMX 'e on yıllık süreçte %2.1 oranında direnç tespit edilmiştir. Bu sonucun Türkiye genelinde bugüne kadar bildirilen direnç oranları aralığında (%0–20) olduğu tespit edilmiştir.

Florokinolonlar, TMP-SMX'e dirençli *S. maltophilia*'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisi ve bu ilaca yan etki geliştiren hastalar için kullanılmaktadır. Florokinolonlar ve TMP-SMX ile yapılan tedavileri karşılaştıran çalışmalar, levofloksasinin TMP-SMX'e göre benzer etkinlikte olduğunu ancak daha az yan etkiye sahip olduğunu göstermektedir^(6,11). Sarzynski ve ark.'nın⁽³⁴⁾ ABD'de 154 hastanenin veri tabanlarını tarayarak yaptıkları çalışmada *S. maltophilia*'ya bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde levofloksasin ve TMP-SMX kullanımının benzer mortalite riski gösterdiği tespit edilmiştir. Levofloksasine karşı direnç oranları Doğu Akdeniz bölgesinde %6, Avrupa, Amerika ve Batı pasifik bölgelerinde %15–22 ve Güneydoğu Asya bölgesinde %26 olmakla birlikte bu oranlar Macaristan'da %10, Hindistan, Çin, Meksika ve ABD'de %15–20 ve Çin'de çocuk hastalarda %40 olarak bildirilmiştir. Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi levofloksasine karşı direnç oranlarının coğrafi olarak değiştiği görülmektedir^(6,11). Ülkemizde levofloksasine direnç oranları %6–23.8 arasında bildirilmiştir^(14-16,20,32,33). Arslan ve ark.'nın⁽¹³⁾ çalışmasında ise %0.7 olarak Türkiye ortalamasından daha düşük tespit edilmiştir. Çalışmamızda %5.1 oranında saptanan levofloksasin direnci genel olarak ülkemizde bildirilen oranlardan düşük olmakla birlikte tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde antibiyotiklere karşı gelişen direncin hastaneler arasında değiştiğini de göstermektedir.

Stenotrophomonas maltophilia'nın hastane ortamlarında özellikle immün yetmezliği olan hastalarda çoklu ilaca dirençli (MDR) fırsatçı patojenler arasında hızla yer aldığı belirtilmektedir. TMP-SMX, *S. maltophilia*'ya karşı hala en etkili antibakteriyel ajandır ve bu antibiyotikğin antibakteriyel özelliklerinin korunması için önemli bir çaba gerekmektedir⁽⁸⁾. Diğer bir önemli nokta ise, TMP-SMX'a kıyasla, levofloksasinin direnç gelişme oranının daha yüksek olmasıdır. Son raporlarda, *S. maltophilia* pnömonisi olan hastaların yaklaşık %20'sinin mikrobiyolojik eradikasyon elde edemediği ve levofloksasin maruziyetinden sonra kinolon direnci geliştirebileceği belirtilmiştir. Yüksek direnç oranları özellikle kistik fibrozisli hastalarda, kinolon maruziyeti olan sirozlu hastalarda ve antibiyotik tedavi süresinin 1–2 haftadan uzun olduğu diğer kronik enfeksiyonlarda yaygın görülmektedir⁽⁶⁾.

Sonuç olarak, günümüzde *S. maltophilia* çeşitli nedenlerle hastaneye yatırılan hastalarda ciddi invaziv enfeksiyonlarla daha fazla ilişkilendirilmektedir; özellikle yoğun bakım hastalarında ve immünsupresif hastalarda önemli bir patojendir. Ancak hakkında az sayıda çalışma mevcuttur. Bu bakteri ile ilgili verilerin toplanması ve yorumlanması enfeksiyonlarla mücadeleye yardımcı olabilir. Farklı bölgelerdeki *S. maltophilia* izolatlarının antibiyotik dirençlerindeki değişimler, farklı tedavi protokollerinin uygulanmasının bir sonucu olabilir. Antibiyotiklerin uygun olmayan kullanımları, direncin artmasında önemli bir etkidir ve tedavi başarısızlığına neden olmaktadır. Bu yüzden standartlara uygun antibiyotik duyarlılık testleri yapılarak tedavi buna göre düzenlenmelidir. Ayrıca hastanelerde akılcı antibiyotik kullanım politikaları uygulanmalı ve gerekli enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Mersin Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (25.10.2023 tarih ve 2023/697 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 Mersin University,

Clinical Research Ethics Committee (10.25.2023; 2023/697).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Gibb J, Wong, DW. Antimicrobial treatment strategies for *Stenotrophomonas maltophilia*: A focus on novel therapies. *Antibiotics*. 2021;10(10):1226. <https://doi.org/10.3390/antibiotics101012266>
- Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Dimopoulos G. Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: A systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(7):719-30. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0709-5>
- Kullar R, Wenzler E, Alexander J, Goldstein EJ. Overcoming *Stenotrophomonas maltophilia* resistance for a more rational therapeutic approach. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(5):ofac095. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac095>
- Andelković MV, Janković SM, Kostić MJ, et al. Antimicrobial treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* invasive infections: Systematic review. *J Chemother*. 2019;31(6):297-306. <https://doi.org/10.1080/1120009x.2019.1620405>
- Dadashi M, Hajikhani B, Nazarinejad N, et al. Global prevalence and distribution of antibiotic resistance among clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2023;34:253-26. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.02.018>
- Mojica MF, Humphries R, Lipuma JJ, et al. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: An update. *JAC Antimicrob Resist*. 2022;4(3):dlac040. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac040>
- Hazırolan G, Gür H. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif ID Gram negatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi. *ANKEM Derg*. 2019;33(2):49-57. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2018.134>
- Bostanghadiri N, Ghalavand Z, Fallah F, et al. Characterization of phenotypic and genotypic diversity of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from selected hospitals in Iran. *Front Microbiol*. 2019;29(10):1191. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01191>
- CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 22nd informational supplement. CLSI Document M100-S22. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
- EUCAST. EUCAST Clinical Breakpoint Table Version 6.0, Valid From 2016-01-01. Basel: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2016.
- Banar M, Sattari-Maraji A, Bayatinejad G, et al. Global prevalence and antibiotic resistance in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1163439. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1163439>
- Chi SY, Kim TO, Park CW, et al. Bacterial pathogens of ventilator associated pneumonia in a tertiary referral hospital. *Tuberc Respir Dis*. 2012;73(1):32-7. <https://doi.org/10.4046/trd.2012.73.1.32>
- Arslan GK, Taşbent FE, Doğan M. Sınırlı antibiyotik seçeneği olan *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonlarında antibiyotik direnç profili. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2021;51(4):334-40. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.2681>
- Bahçeci İ, Kostakoğlu U, Duran ÖF, Esen Yıldız İ, Dilek AR. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları: 8 yıllık çalışma. *Dicle Med J*. 2021;48(1):147-52. <https://doi.org/10.5798/dicletip.887633>
- Güzelant A, Kaya M, Güvenç Hİ, et al. Çeşitli klinik örneklerden beş yılda izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2014;44(2):75-9. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2014.075>
- Kandemir İ, Özcan N, Alanbayı Ü, Bozdağ H, Akpolat N, Gül K. Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Dicle Med J*. 2016;43(2):237-40. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2016.02.067>
- Paopradit P, Srinithiwawong K, Ingviya N, Singkhamanan K, Vudhakul V. Distribution and characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from environmental and clinical samples in Thailand. *J Hosp Infect*. 2017;97(2):185-91. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.06.006>

18. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Liñares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: Geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis*. 2001;(2):104-13. <https://doi.org/10.1086/320183>
19. Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *Int J Antimicrob Agents*. 2014;(43):533-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.01.032>
20. Arabacı Ç, Yanılmaz Ö, Uzun B. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 2019;33(2):58-64. <https://doi.org/10.5222/ankem.2019.198>
21. Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibilities of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2735-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.01774-09>
22. Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric Gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25(2):95-109. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.10.002>
23. Fedler KA, Biedenbach DJ, Jones RN. Assessment of pathogen frequency and resistance patterns among pediatric patient isolates: Report from the 2004 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program on 3 continents. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;56(4):427-36. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.07.003>
24. Cho SY, Kang CI, Kim J, et al. Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim-sulfamethoxazole for treating *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):581-3. <https://doi.org/10.1128/AAC.01682-13>
25. Hu LF, Xu XH, Li HR, et al. Surveillance of antimicrobial susceptibility patterns among *Stenotrophomonas maltophilia* isolated in China during the 10-year period of 2005–2014. *J Chemother*. 2018;30(1):25-30. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1378834>
26. Valenza G, Tappe D, Turnwald D, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from sputa of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7(2):123-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.06.006>
27. Shahla M, Mozhddeh R, Fatemeh N, Sasan GN. Prevalence of β -lactamase production and antimicrobial susceptibility of multidrug resistant clinical isolates of non-fermenting Gram negative bacteria from hospitalized patients in Kerman/Iran. *Jundishapur J Microbiol*. 2012;5(2):405-10. <https://doi.org/10.5812/jjm.3399>
28. Nicodemo A, Araujo M, Ruiz A, Gales AC. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: Comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution methods. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(4):604-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh128>
29. Caylan R, Kaklikkaya N, Aydın K, et al. An epidemiological analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* strains in a university hospital. *Jpn J Infect Dis*. 2004;57(2):37-40
30. Zer Y, Karaoğlan İ, Çevik S, Erdem M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi. *Klimik Derg*. 2009;22(1):21-4.
31. Çaycı Y, Karadağ A, Yılmaz H, Yanık K, Günaydın M. *Stenotrophomonas maltophilia* klinik suşlarında antimikrobiyal direnç. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2013;43(1):22-5. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2013.022>
32. Çıkman A, Parlak M, Bayram Y, Gündüçüoğlu H, Berktaş M. Antibiotics resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from various clinical specimens. *Afr Health Sci*. 2016;16(1):149-52. <https://doi.org/10.4314/ahs.v16i1.20>
33. Taşçılar MO, Habip Z, Özekinci T, Koçoğlu ME. Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antimikrobiyal direnci açısından incelenmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2020;50(1):44-8. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.044>
34. Sarzynski SH, Warner S, Sun J, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus levofloxacin for *Stenotrophomonas maltophilia* infections: A retrospective comparative effectiveness study of electronic health records from 154 US hospitals. *Open Forum Infect Dis*. 2022;17(9):ofab644. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab644>

Kan Kültüründen İzole Edilen Gram Negatif Çomaklar ve Antimikrobiyal Direnç

Gram-Negative Bacilli Isolated from Blood Cultures and Antimicrobial Resistance

Sedef Zeliha Öner*, İlnur Kaleli*, Melek Demir*, Ahmet Çalışkan*, Ergun Mete*, Hande Şenol**

* Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

** Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Atf/Cite as: Öner SZ, Kaleli İ, Demir M, Çalışkan A, Mete E, Şenol H. Kan kültüründen izole edilen gram negatif çomaklar ve antimikrobiyal direnç. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2024;54(4):274-281.

Öz

Amaç: Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Nisan 2023-Nisan 2024 tarihleri arasında gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyogram duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem: Bakteriler 01.04.2023-10.07.2023 tarihleri arasında BD Phoenix 100 Bakteri identifikasyon sisteminde, 11.07.2023-01.04.2024 tarihleri arasında ise matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) ile tanımlandı. Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" önerilerine uyularak değerlendirildi.

Bulgular: İzolatların 485'i (%75.3) Enterobacteriales takım üyesi, 152'si (%23.6) nonfermantan gram negatif basil (NFGNB) ve yedisi (%1.1) diğer gram negatif basil olarak saptanmıştır. NFGNB'lerin kliniklerde görülme oranları değerlendirildiğinde; yoğun bakım hastalarında görülme oranı yataklı servis ve poliklinik hastalarında görülme oranlarına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0.001). İzole edilen bakterilerin en yaygın olanları; *Escherichia coli* (%35.6), *Klebsiella pneumoniae* (%24.8), *Pseudomonas aeruginosa* (%13.5), *Acinetobacter baumannii* (%5.9) olarak tespit edilmiştir. *E. coli* izolatlarında en yüksek direnç seftazidim (%60.3) ve levofloksasin (%66.7)'e karşı saptanmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarında değerlendirilen tüm antibiyotiklere karşı direnç oranı %30'un üstünde bulunmuştur. *P. aeruginosa* izolatlarında en yüksek antibiyotik direnci imipenem (%32.2) ve meropenem (%29.9) görülmüştür. *A.baumannii*'nin antibiyotik direnç oranı %60'ın üstünde saptanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak; gram negatif basiller arasında en yaygın saptanan grup Enterobacteriales takım üyeleri olmuş ve bu grup içinde en sık izole edilen bakteriler *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları olmuştur. *E. coli* için amikasin, imipenem ve meropenem ampirik tedavide kullanılabilir, ancak çalışmamızda değerlendirdiğimiz antimikrobiyaller içinde *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* için kullanılacak ampirik tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Ulusal ve uluslararası çalışmalar değerlendirildiğinde *K. pneumoniae*'nin antibiyotiklere karşı direnç oranları kaygı vericidir.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal direnç, Gram negatif bakteriler, kan kültürü

ABSTRACT

Objective: Gram negative bacteria isolated from blood culture samples sent to Microbiology Laboratory between April 2023 and April 2024 and their antibiogram susceptibilities were evaluated retrospectively.

Methods: Bacteria were identified by BD Phoenix 100 Bacterial identification system between 01.04.2023-10.07.2023, and by MALDI-TOF MS between 11.07.2023-01.04.2024. Antibiotic susceptibilities were determined by Kirby Bauer disc diffusion method and evaluated according to the recommendations of "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing".

Results: Of the isolates, 485 (%75.3) were members of the order Enterobacteriales, 152 (%23.6) were nonfermentary gram negative bacilli (NFGNB) and seven (%1.1) were other gram negative bacilli. When the incidence rates of NFGNBs in clinics were evaluated; the incidence rate in intensive care unit patients was found to be significantly higher than the incidence rates in inpatient ward and outpatient clinic patients (p=0.001). The most common bacteria isolated were *Escherichia coli* (%35.6), *Klebsiella pneumoniae* (%24.8), *Pseudomonas aeruginosa* (%13.5) and *Acinetobacter baumannii* (%5.9). The highest resistance was observed in ceftazidime (%60.3) and levofloxacin (%66.7) in *E. coli* isolates. The resistance rate to all antibiotics evaluated in *K. pneumoniae* isolates was found to be above 30%. The highest antibiotic resistance was observed in imipenem (%32.2) and meropenem (%29.9) in *P. aeruginosa* isolates. The antibiotic resistance rate of *A.baumannii* was above 60%.

Conclusion: In conclusion, the most common group among GNBs was found to be members of the Enterobacteriales and the most common bacteria were *E. coli* and *K. pneumoniae*. Amikacin, imipenem and meropenem can be used in empirical treatment for *E. coli*.

Keywords: Antimicrobial resistance, Gram negative bacteria, blood culture

Alındığı tarih / Received:

01.07.2024 / 01.July.2024

Kabul tarihi / Accepted:

20.09.2024 / 20.September.2024

Yayın tarihi / Publication date:

10.12.2024 / 10.December.2024

ORCID Kayıtları

S. Z. Öner 0000-0002-9964-2526

İ. Kaleli 0000-0001-9689-8297

M. Demir 0000-0002-1551-9265

A. Çalışkan 0000-0002-1156-3787

E. Mete 0000-0002-0854-2440

H. Şenol 0000-0001-6395-7924

✉ soner@pau.edu.tr

GİRİŞ

Bakteri kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE), kanda en az bir gram pozitif veya bir gram negatif bakterinin laboratuvar tarafından etken olarak izole edilmesi olarak tanımlanmıştır⁽¹⁾. Aynı zamanda kanda canlı mikroorganizmaların bulunması olarak da tanımlanabilir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarının tanısı, kan kültürü pozitifliği ile konulmaktadır⁽²⁾. Yüksek mortalite oranları KDE'lerini önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir. Doğru ve hızlı patojen tanımlaması, tedavinin erken başlanmasında önemlidir ve gecikmiş tedavi hastalığın gidişatını değiştirir⁽³⁾.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda KDE'lerinden en sık izole edilen bakteri grubunun gram negatif bakteriler olduğu görülmektedir. İzole edilen bakterilerden *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'nin, antibiyotiklere karşı direncindeki artış dikkat çekicidir⁽⁴⁾. Aynı zamanda gram negatif bakterilerin etken olarak izole edilme oranı yıldan yıla artış göstermektedir⁽⁵⁾. KDE'lerinin tansında kullanılan birçok farklı yöntem bulunmaktadır. Kan kültürü; tanıda altın standarttır ancak bazı kısıtlamaları mevcuttur. Bu kısıtlamalardan en önemlisi moleküler yöntemler kadar hızlı olmamasıdır. Ancak moleküler yöntemlerde rutin kullanımda yaygın biçimde kullanılamamaktadır⁽⁶⁾. Ayrıca kan kültürü üremelerinin yaklaşık üçte biri kontaminasyon olarak değerlendirilmektedir. Kontaminasyona en sık deri mikrobiyotasında bulunan koagülaz negatif stafilkoklar, *Corynebacterium* türleri (*Corynebacterium jeikeium* hariç), *Bacillus* türleri (*Bacillus anthracis* hariç), *Micrococcus* türleri, *Aerococcus* türleri ve *Cutibacterium* türleri neden olmaktadır⁽²⁾.

Kan kültürü sonucu işlemi sonuçlanana kadar hastaların etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için, epidemiyolojik verilerden yararlanılarak belirlenmiş ampirik tedavi kullanılmalıdır⁽⁷⁾.

Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık testi verileri, mikroorganizmanın spesifik antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları raporlanana kadar ampirik antimikrobiyal tedavi olanağı sağlamaktadır⁽⁸⁾. Çalışmamızda Nisan 2023–Nisan 2024 tarihleri arasında kan kültüründen izole edilen gram negatif bakteri dağılımının ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (02.05.2024 tarih ve E.521217 sayı) onaylanmıştır.

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Nisan 2023–Nisan 2024 tarihleri arasında gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İki kan kültürü setinde; aynı etkenin tanımlanması ve antibiyogram sonucunun aynı olması durumunda izole edilen bakteri etken kabul edilirken, tür düzeyinde tanımlama veya antibiyogram sonucu farklı olan örnekler kontaminant olarak değerlendirilmiştir⁽²⁾. Aynı hastaya ait tekrarlayan örnekler çalışmaya dâhil edilmemiştir ve tekrarlayan örneklerin laboratuvara gönderilen ilk izolatları çalışmaya alınmıştır. Kan kültürü şişeleri, BD BACTEC™ FX tam otomatize kan kültürü sisteminde beş gün süre ile inkübe edilmiştir. Bu süre içinde üreme sinyali veren örneklerden Gram boyama yapılmıştır. Eş zamanlı olarak örnekler %5 koyun kanlı agar, Eosin Methylene Blue (EMB) ve çikolatamsı agara ekilmiştir ve 37°C'de 24–48 saat inkübe edilmiştir. Kültürde üreyen bakteriler 01.Nisan.2023–10.Temmuz.2023 tarihleri arasında BD Phoenix 100 Bakteri identifikasyon (Becton, Dickinson and Company, ABD) sisteminde, 11.Temmuz.2023–01.Nisan.2024 tarihleri arasında ise matriks destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi MALDI-TOF MS

cihazı ile (MALDI Biotyper® MBT-HT-IVD Sirius, Bruker, Almanya) tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle saptanmıştır ve “The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) önerilerine uygun olarak değerlendirilmiştir^(9,10). Gram negatif basiller Enterobacteriales takım üyeleri, nonfermantatif gram negatif basiller ve diğer gram negatif basiller olarak gruplandırılmıştır^(11,12). Otuzun altında izolata sahip bakterilerin dirençleri sayı ile belirtilmiş ve yüzdeleri verilmemiştir. Veriler SPSS 25.0 [(IBM SPSS Ver 25 (Armonk, NY: IBM Corp.), ABD] istatistik programıyla analiz edilmiştir. Minimum ve maksimum değerler ile kategorik değişkenler, sürekli değişkenler ve ortalama \pm standart sapma, sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar Ki kare analizi ve Fisher’s Exact test ile incelenmiştir. Değerlendirmede $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 51770 kan kültürü değerlendirilmiş ve örneklerin 6844’ünde (%13.2) üreme tespit edilmiştir. Gramnegatifbakteri üremesi olan 644örnekçalışmaya dahil edilmiştir. Bu bakterilerin 282’si (%43.8) kadın, 362’si (%56.2) erkek hastalardan izole edilmiştir. Yaş ortalaması 60.79 ± 21.41 (min=0–maks=98) olarak tespit edilmiştir ve 18 yaş ve altı 47 (%7.3), 18 yaş

üstü 597 (%92.7) izolat değerlendirilmiştir. İzolatların 485’i (%75.3) Enterobacteriales takım üyesi, 152’si (%23.6) nonfermantatif gram negatif basil ve yedisi (%1.1) diğer gram negatif basil olarak saptanmıştır (Tablo 1). 35 farklı bakteri türü üremiştir (Tablo 2–4).

Enterobacteriales takım üyelerinin yoğun bakım hastalarında görülme oranı yataklı servis ve poliklinik hastalarında görülme oranlarına göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.001$) (Tablo 1).

Nonfermantatif gram negatif basillerin yoğun bakım hastalarında görülme oranı yataklı servis ve poliklinik hastalarında görülme oranlarına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.001$) (Tablo 1).

İzole edilen bakterilerden görülme sıklığı sırasıyla; *E. coli* (%35.6), *K. pneumoniae* (%24.8), *P. aeruginosa* (%13.5), *A. baumannii* (%5.9), *Proteus mirabilis* (%3.1), *Enterobacter cloacae* (%2.5) olarak tespit edilmiştir (Tablo 2–4). Bakterilerin antimikrobiyal direnç oranları Tablo 2-4’de gösterilmiştir. 30’dan fazla izolatu olan gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılık yüzdeleri değerlendirildiğinde >90 oranında duyarlılığa sahip antimikrobiyaller *E. coli* için amikasin, imipenem ve meropenem olarak tespit edilmiştir. *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* için >90 oranında duyarlılığa sahip antimikrobiyal ajan bulunmamaktadır (Tablo 5).

Tablo 1. Klinik ve yaşa göre Gram negatif basil gruplarının dağılımı, n (%)

	Klinikler				p
	Toplam	Poliklinik	Yataklı servis	Yoğun Bakım	
Enterobacteriales	485 (%75.3)	108 (%81.2)	225 (%79.5)	152 (%66.7)	0.001* (kk=14.324)
NFGNB	152 (%23.6)	23 (%17.3)	56 (%19.8)	73 (%32.0)	0.001* (kk=14.174)
Diğer	7 (%1.1)	2 (%1.5)	2 (%0.7)	3 (%1.3)	0.694 (kk=0.73)
Toplam	644 (%100.0)	133 (%100.0)	283 (%100.0)	228 (%100.0)	

NFGNB: Nonfermantatif gram negatif basiller; * $p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı; kk: Pearson Ki-Kare.

Tablo 2. Enterobacterales takım üyesi bakterilerin antimikrobiyal dirençleri, n/N (%)

Bakteri	N	AK	GN	SAM	CAZ	FEP	CIP	LEV	IMP	MEM	TZP	SXT
<i>Escherichia coli</i>	229	10/229 (4.4)	65/219 (29.7)	7/25 (28)	47/78 (60.3)	40/78 (51.3)	118/212 (55.7)	52/78 (66.7)	5/228 (2.2)	4/229 (1.7)	29/78 (37.2)	38/78 (48.7)
<i>Klebsiella spp.</i>	171	50/171 (29.2)	56/168 (33.3)	-	50/62 (80.6)	48/62 (77.4)	118/164 (72)	42/62 (72)	78/171 (45.6)	80/170 (47)	38/62 (61.3)	32/62 (51.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	160	50/160 (31.3)	56/157 (35.7)	-	48/57 (84.2)	46/57 (80.7)	118/153 (77.1)	42/57 (73.7)	78/160 (48.8)	79/159 (49.7)	38/57 (66.7)	32/57 (56.1)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	11	0/11	0/11	-	2/5	2/5	0/11	0/5	0/11	1/11	0/5	0/5
<i>Enterobacter spp.</i>	28	1/28	2/27	1/2	3/10	2/10	3/25	1/10	2/28	2/27	2/10	1/10
<i>Enterobacter cloacae</i>	16	0/16	2/16	-	2/7	2/7	3/16	1/7	2/16	2/15	1/7	1/7
<i>Enterobacter aerogenes</i>	7	1/7	0/7	-	0/2	0/2	0/6	0/2	0/7	0/7	0/2	0/2
<i>Enterobacter hormaechei</i>	4	0/4	0/3	1/2	-	-	0/2	-	0/4	0/4	-	-
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1	0/1	0/1	-	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
<i>Proteus spp.</i>	22	3/22	8/21	0/3	0/6	1/6	9/21	1/6	2/22	0/22	0/6	3/5
<i>Proteus mirabilis</i>	20	2/20	7/19	0/3	0/6	1/6	8/19	1/6	2/20	0/20	0/6	3/5
<i>Proteus penneri</i>	1	0/1	0/1	-	-	-	0/1	-	0/1	0/1	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1/1	1/1	-	-	-	1/1	-	0/1	0/1	-	-
<i>Serratia spp.</i>	13	1/13	1/13	-	0/3	0/3	0/12	0/3	1/13	1/13	1/3	0/3
<i>Serratia marcescens</i>	11	1/11	1/11	-	0/2	0/2	0/10	0/2	1/11	1/11	1/2	0/2
<i>Serratia odorifera</i>	1	0/1	0/1	-	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
<i>Serratia rubidaea</i>	1	0/1	0/1	-	-	-	0/1	-	0/1	0/1	-	-
<i>Salmonella spp</i>	9	1/4	1/3	0/1	0/1	0/1	0/7	0/1	0/4	0/4	0/1	0/5
<i>Morganella morganii</i>	5	0/5	2/5	-	0/2	1/2	1/5	1/2	0/5	0/5	0/2	1/2
<i>Pantoea agglomerans</i>	4	0/4	0/4	-	0/1	0/1	0/4	0/1	0/4	0/4	0/1	0/1
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0/1	0/1	-	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
<i>Providencia rustigianii</i>	3	0/3	0/3	-	0/2	0/2	0/3	0/2	2/3	0/3	0/2	0/2

SAM: ampicillin/sulbactam, AK: amikasin, GN: gentamisin, CAZ: seftazidim, FEP: sefepim, CIP: siprofloksasin, LEV: Levofloxacin, IMP: imipenem, MEM: meropenem, TZP: piperasilin/tazobaktam, SXT: Trimethoprim/ Sülfamethoksazol -: Test edilmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada; kan kültüründen izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranları değerlendirilmiştir. Gram negatif çomaklarda artan antimikrobiyal direncin yüksek morbidite ve mortaliteye yol açmasından dolayı bu konu çalışılmıştır. Çalışmamızda gram negatif bakterileri değerlendirme sebebimiz; artan antimikrobiyal direncin yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmasıdır^(4,13).

Yaşla beraber kan dolaşımı enfeksiyonu oranının arttığı bilinmektedir⁽¹⁴⁾. Yaş ilerledikçe immun sistemin zayıflaması ve komorbidite sıklığının artması bunun nedeni olabilir^(14,15). Çalışmamızda gram negatif basiller arasında en sık izole edilen grubunun Enterobacterales olduğu görülmüştür ve bunu nonfermenter gram negatif bakteriler (NFGNB) izlemiştir. Enterobacterales takım üyeleri poliklinik ve yataklı serviste, NFGNB'ler yoğun bakımda daha fazla oranda izole edilmiştir. Çalışmamızın verileri Çeken ve ark.⁽¹⁶⁾ verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Tablo 3. Nonfermantatif gram negatif bakterilerin antimikrobiyal dirençleri, n/N (%)

Bakteri	N	AK	GN	CAZ	FEP	CIP	LEV	IMP	MEM	TZP	SXT
<i>Pseudomonas spp.</i>	89	14/89 (15.7)	3/19 (15.8)	1/25 (4)	6/25 (24)	24/83 (28.9)	7/25 (28)	29/89 (32.6)	27/89 (30.3)	5/25 (20)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	87	14/87 (16.1)	3/19 (15.8)	6/23 (26.1)	5/23 (21.7)	23/81 (28.4)	6/23 (26.1)	28/87 (32.2)	26/87 (29.9)	4/23 (17.4)	-
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0/1	-	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	-
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	0/1	-	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	42	25/42 (59.5)	22/40 (55)	-	-	27/39 (69.2)	9/13 (69.2)	27/42 (64.3)	29/42 (69)	-	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	38	25/38 (65.8)	22/36 (61.1)	-	-	26/35 (74.3)	9/11 (81.8)	26/38 (68.4)	28/38 (73.7)	-	-
<i>Acinetobacter ohnsonii</i>	1	0/1	0/1	-	-	0/1	0/1	0/1	0/1	-	-
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	3	0/3	0/3	-	-	1/3	0/1	1/3	1/3	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/11
<i>Moraxella osloensis</i>	5	0/1	0/1	0/1	-	1/4	1/2	0/1	0/1	-	0/1
<i>Burkholderia spp.</i>	3	0/1	0/1	0/2	-	0/1	-	0/1	0/3	-	0/2
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	-	-	0/2	-	-	-	-	0/2	-	0/2
<i>Burkholderia gladioli</i>	1	0/1	0/1	-	-	0/1	-	0/1	0/1	-	-
<i>Brevundimonas spp.</i>	2	0/2	0/2	-	-	2/2	-	0/2	1/2	-	-
<i>Brevundimonas diminuta</i>	1	0/1	0/1	-	-	1/1	-	0/1	1/1	-	-
<i>Brevundimonas vesicularis</i>	1	0/1	0/1	-	-	1/1	-	0/1	0/1	-	-

AK: amikasin, GN: gentamisin, CAZ: seftazidim, FEP: sefepim, CIP: siprofloksasin, LEV: Levofloxacin, IMP: imipenem, MEM: meropenem, TZP: piperasilin/ tazobaktam, SXT: Trimethoprim/ Sülfamethoksazol -: Test edilmedi.

Tablo 4. Diğer gram negatif bakterilerin antimikrobiyal dirençleri, n/N

Bakteri	N	AK	GN	CAZ	FEP	CIP	LEV	IMP	MEM	ERY	SXT	AZM
<i>Aeromonas spp*</i>	6	0/3	0/3	0/3	0/3	1/6	0/1	0/3	0/3	-	0/3	-
<i>Campylobacter jejuni</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	-	0/1

AK: amikasin, GN: gentamisin, CAZ: seftazidim, FEP: sefepim, CIP: siprofloksasin, LEV: Levofloxacin, IMP: imipenem, MEM: meropenem, SXT: Trimethoprim/ Sülfamethoksazol ERY: Eritromisin AZM: Azitromisin -: Test edilmedi. *: *Aeromonas caviae* (1), *Aeromonas hydrophila* (3), *Aeromonas media* (1), *Aeromonas veronii* (1).

Tablo 5. Otuzdan fazla izolatu olan gram negatif çomaklarda antibiyotik duyarlılık yüzdeleri, % (n/N)

Bakteri	N	AK	GN	CAZ	FEP	CIP	LEV	IMP	MEM	TZP	SXT
<i>Escherichia coli</i>	229	95.6 (219/229)	70.3 (154/219)	39.7 (31/78)	48.7 (38/78)	44.3 (94/212)	33.3 (26/78)	97.8 (223/228)	98.3 (225/229)	62.8 (49/78)	51.3 (40/78)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	160	68.7 (110/160)	64.3 (101/157)	15.8 (9/57)	19.3 (11/57)	22.9 (35/153)	26.3 (15/57)	51.2 (82/160)	50.3 (80/159)	33.3 (19/57)	43.9 (25/57)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	87	83.9 (73/87)	16/19	17/23	18/23	71.6 (58/81)	17/23	67.8 (59/87)	70.1 (61/87)	9/23	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	38	34.2 (13/38)	38.9 (14/36)	-	-	25.7 (9/35)	2/11	31.6 (12/38)	26.3 (10/38)	-	-

AK: amikasin, GN: gentamisin, CAZ: seftazidim, FEP: sefepim, CIP: siprofloksasin, LEV: Levofloxacin, IMP: imipenem, MEM: meropenem, TZP: piperasilin/ tazobaktam, SXT: Trimethoprim/ Sülfamethoksazol.

Kan kültürlerimizde en sık izole edilen gram negatif çomaklar sıklık sırasına göre *E. coli* (%35.6), *K. pneumoniae* (%24.8), *P. aeruginosa* (%13.5) ve *A. baumannii* (%5.9) susları olmuştur. Çin ve Moğolistan'da yapılan çalışmalarda farklı oranlar saptanmış ama en sık saptanan bakteriler benzer olmuştur^(4,15). Suudi Arabistan'da 2019 yılında yapılan bir çalışmada ise *K. pneumoniae*'nin en yaygın patojen olduğu raporlanmıştır⁽¹⁴⁾. Bunun nedenin çalışmanın yapıldığı zaman aralığı ve coğrafi farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda çalışmamız verileriyle uyumlu olarak; Bolu ilinde 2018–2021 yılları arasında, Balıkesir ilinde 2015–2020 yılları arasında, İstanbul ilinde 2018–2021 yılları arasında en yaygın görülen patojenlerin sırasıyla *E. coli* ve *K. pneumoniae* olduğu belirlenmiştir. Farklı coğrafik konumlarda ve zamanlarda yapılan bu çalışmalarda görülme oranları değişiklik göstermektedir⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Çalışmamızda *E. coli* izolatlarında en düşük antibiyotik direnci meropenem (%1.7), imipenem (%2.2) ve amikasin (%4.4) karşı, en yüksek antibiyotik direnci ise seftazidim (%60.3) ve levofloksasine (%66.7) karşı saptanmıştır. Karbapenemlere (imipenem, meropenem) direnç Türkiye'de %1–<%5 arasında saptanmıştır⁽²⁰⁾. *E. coli*'nin florokinolonlara direnç oranı; Türkiye, Kuzey Makedonya, Rusya ve Güney Kıbrıs'da %50 ve üzeri, üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı; Türkiye, Makedonya, Rusya ve Ukrayna'da %50'nin üzerinde direnç saptanmıştır⁽²⁰⁾. Verilerimiz ülkemiz ve yakın coğrafik yapıya sahip birçok ülkenin sonuçları ile uyumludur.

Ülkemizin 2017–2021 yılları arası antimikrobiyal direnç verileri değerlendirildiğinde, *K. pneumoniae* izolatlarının 3. kuşak sefalosporinlere, karbapenemlere ve florokinolonlara karşı direncinin arttığı görülmektedir⁽²⁰⁾. *K. pneumoniae* izolatlarında en düşük antibiyotik direnci amikasin (%31.3) ve gentamisine (%35.7), en yüksek antibiyotik direnci ise seftazidim (%84.2), sefepim (%80.7) ve siprofloksasine (%77.1) karşı saptanmıştır. Çalışılan tüm antibiyotikler değerlendirildiğinde *K. pneumoniae*'nin antibiyotiklere direnç oranı %30'un üstündedir. Çin, Moğolistan, Güney İtalya ve ülkemizde yapılan birçok çalışmada bildirilen oranlara göre *K. pneumoniae* suşlarımızda daha yüksek

oranda direnç saptanmıştır^(4,5,17,21,22). Çalışmamızda seftazidim, sefepim ve siprofloksasine karşı direnç oranları diğer antibiyotiklere göre daha yüksek bulunmuştur. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında sıklıkla tercih edilen toplumda kullanımı yüksek oranda olan oral antibiyotikler olması nedeniyle seftazidim, sefepim ve siprofloksasine karşı direnç oranları daha yüksek bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında görülen en düşük antibiyotik direnci gentamisine (%15.8), amikasin (%16.1) ve piperasilin/tazobaktam (%17.4), en yüksek antibiyotik direnci imipenem (%32.2) ve meropenem (%29.9) karşı saptanmıştır. Say Coşkun US'un yaptığı çalışmada çalışmamızdaki aminoglikozit direnci hariç diğer antibiyotiklere direncin daha yüksek olduğu görülmüştür⁽²³⁾. Çeken ve ark.⁽¹⁶⁾ araştırmalarının 2019 yılı antibiyotik direnç verileri değerlendirildiğinde siprofloksasin direnci hariç çalışmamız antibiyotik direncinin daha yüksek oranda olduğu görülmektedir. Bunun nedeni, hastaların demografik yapıları ve öncelikle kullanılan antibiyotik seçiminin farklılığından olabilir.

Çalışmamızda *A. baumannii*'nin değerlendirilen tüm antibiyotiklere karşı direnç oranı %60'ın üstünde saptanmıştır. En düşük antibiyotik direnci gentamisine (%61.1) ve amikasin (%65.8) karşı görülürken en yüksek antibiyotik direnci levofloksasin (%81.8), siprofloksasin (%74.3) ve meropenem (%73.7) karşı bulunmuştur. Yakın zamanlı ulusal çalışmalar değerlendirildiğinde çalışmamızdaki antibiyotik direnç oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir^(16,24).

Çalışmamızın kısıtlılığı; retrospektif bir çalışma olmasıdır. Güçlü yönleri ise gram negatif bakterilerin gruplara (Enterobacteriales takım üyeleri, nonfermanter gram negatif basiller ve diğer gram negatif basiller) ayrılarak değerlendirmesi ve izole edilen 35 farklı bakteri türünün antibiyotik dirençlerinin raporlanmasıdır.

Sonuç olarak; Gram negatif bakteriler arasında en sık izole edilen grup Enterobacteriales takım üyeleri ve bu grup içinde *E. coli* ve *K. pneumoniae* en çok üreyen bakteriler olmuştur. Ampirik tedavi

için kümülatif antibiyogram verilerine göre seçili bakteri için >%90 oranında duyarlı olan antibiyotik yada antibiyotiklere önerilebilmektedir⁽⁸⁾. *E.coli* için amikasin, imipenem ve meropenem ampirik tedavide kullanılabilir. Ancak çalışmamızda değerlendirdiğimiz antimikrobiyaller içinde *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* için kullanılacak ampirik tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Ulusal ve uluslararası çalışmalar değerlendirildiğinde *K. pneumoniae*'nin antibiyotiklere karşı direnç oranları kaygı vericidir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (02.05.2024 tarih ve E.521217 sayılı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Pamukkale University, Non-interventional Clinical Researchs Ethics Committee (05.02.2024; E.521217).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Ibanes-Gutiérrez C, Villamar-Ramírez A, Vilar-Compte D, Cornejo-Juárez P. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis*. 2018;71:59-64. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.03.022>
- Bal Aksu G, Eren Topkaya A, Gözalan A, et al. Kan dolaşımı örneklerinin laboratuvar incelemesi rehberi. 2. baskı. Ankara: Klimud Yayınları; 2022.
- Lamy B, Sundqvist M, Idelevich EA, et al. Bloodstream infections - Standard and progress in pathogen diagnostics. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(2):142-50. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.017>
- Feng Y, Wang Z, Hao Z, Du J, Jiang H. Rising drug resistance among gram-negative pathogens in bloodstream infections: A multicenter study in Ulanhot, Inner Mongolia (2017-2021). *Med Sci Monit*. 2023;29:e940686. <https://doi.org/10.12659/MSM.940686>
- Shi N, Kang J, Wang S, et al. Bacteriological profile and antimicrobial susceptibility patterns of gram-negative bloodstream infection and risk factors associated with mortality and drug resistance: A retrospective study from Shanxi, China. *Infect Drug Resist*. 2022;15:3561-78. <https://doi.org/10.2147/IDR.S370326>
- Iyer V, Castro D, Malla B, et al. Culture-independent identification of bloodstream infections from whole blood: Prospective evaluation in specimens of known infection status. *J Clin Microbiol*. 2024;62(3):e0149823. <https://doi.org/10.1128/jcm.01498-23>
- Calvo M, Stefani S, Migliorisi G. Bacterial infections in intensive care units: Epidemiological and microbiological aspects. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(3):238. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030238>
- CLSI. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; Approved guideline, 2014. 4th ed. CLSI document M39-A4, 2014. Wayne, PA, ABD: Clinical and Laboratory Standards Institute. [https://clsi.org/media/1454/m39a4_sample.pdf] (Erişim tarihi: 13.Ağustos.2024)
- EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 13.0, valid from 2023-01-01. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.pdf] (Erişim tarihi: 14.Ağustos.2024)
- EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.pdf] (Erişim tarihi: 3.Mayıs.2024).
- Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, S Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': Proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(12):5575-99. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001485>
- Su SC, Vanechoutte M, Dijkshoorn L, Wei YF, Chen YL, Chang TC. Identification of non-fermenting Gram-negative bacteria of clinical importance by an oligonucleotide array. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 5):596-605. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.004606-0>

13. Yamba K, Lukwesa-Musyani C, Samutela MT, et al. Phenotypic and genotypic antibiotic susceptibility profiles of Gram-negative bacteria isolated from bloodstream infections at a referral hospital, Lusaka, Zambia. *PLOS Glob Public Health*. 2023;3(1):e0001414. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001414>
14. Bandy A, Almaeen AH. Pathogenic spectrum of blood stream infections and resistance pattern in Gram-negative bacteria from Aljouf region of Saudi Arabia. *PLoS One*. 2020;15(6):e0233704. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233704>
15. Xi J, Jia P, Zhu Y, et al. Antimicrobial susceptibility to polymyxin B and other comparators against Gram-negative bacteria isolated from bloodstream infections in China: Results from CARVIS-NET program. *Front Microbiol*. 2022;13:1017488. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1017488>
16. Çeken N, Duran H, Kula Atik T. Kan kültüründen izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranları. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2022;79(3):451-60. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2022.57983>
17. Kalaycı Çekin Z, Behçet M, Avcioğlu F, Afşar Y, Şentürk E, Kurtoğlu M. Kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç profillerinin incelenmesi. *Sağlık Bil Değer*. 2023;13(1):80-6. <https://doi.org/10.33631/sabd.1133713>
18. Kula Atik T, Özel Y, Yılmaz U, Ünlü M, Vardar Ünlü G. Kan kültürlerinden soyutlanan bakterilerinin tanımlanması ve antimikrobiyal direnç oranlarının saptanması. *ANKEM Derg*. 2021;35(2):53-62. <https://doi.org/10.5222/ankem.2021.053>
19. Çetin Ş, Özekinci T, Özmen M, Sarmış A, Koçoğlu ME. 2018-2021 yılları arasında Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin tür dağılımı ve gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2023;53(4):237-44. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2023.61224>
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>] (Erişim tarihi: 15.Mayıs.2024).
21. Della Rocca MT, Panetta V, Durante A, et al. Pathogens distribution and antimicrobial resistance pattern of blood stream infections in Southern Italian hospital, 2016-2021 surveillance. *New Microbiol*. 2023;46(1):29-36.
22. Mirza HC, Sancak B. Bir üniversite hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen enterobacterales takımı üyelerinin dağılımının ve antimikrobiyal duyarlılıklarının incelenmesi. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2021;51(4):348-53. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.96658>
23. Şay Coşkun US. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 2018;32(2):45-52. <https://doi.org/10.5222/ankem.2018.045>
24. Gür H, Hazırolan G. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi. *ANKEM Derg*. 2019;33(2):49-57. <https://doi.org/10.5222/ankem.2019.1915>

Diyaliz Tedavisi Alan Hastaların Hepatit B İmmünizasyonuna Yanıtında Etkili Faktörlerin İncelenmesi

Investigation of the Factors Influencing the Response to Hepatitis B Immunization in Patients Undergoing Dialysis Treatment

Atay Can Kula*, Alper Azak**, Alev Çetin Duran***, Tuğba Kula Atik****

* Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

** Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Balıkesir, Türkiye

*** Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Balıkesir, Türkiye

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

Atıf/Cite as: Kula AC, Azak A, Çetin Duran A, Kula Atik T. Diyaliz tedavisi alan hastaların hepatit B immünizasyonuna yanıtında etkili faktörlerin incelenmesi. Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2024;54(4):282-287.

Öz

Amaç: Hepatit B virüsü (HBV), asemptomatik vakalardan ciddi karaciğer hastalıklarına kadar geniş bir klinik yelpazede izlenen DNA virüsüdür. Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) hastaları, kan transfüzyonları ve kontamine ekipmanlar gibi faktörler nedeniyle HBV etkenine maruz kalabilmektedir. Bu hasta grubunda korunma amacıyla aşılama programı oldukça önemli olmakla birlikte, aşı yanıtının yetersizliği mortalite ve morbidite artışına sebep olmaktadır. Bu çalışmada SDBY hastalarında Hepatit B immünizasyonunda etkili faktörlerin incelenmesi ve aşı yanıtının mortalite ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışma kesitsel ve retrospektiftir. Balıkesir ilinde 2015 Ocak-2020 Aralık tarihleri arasında kronik hemodiyaliz programına alınan, hasta dosyalarından ve bilgi işlem merkezinden anonim verilerine erişilebilen 367 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar aşı yanıtına göre, aşı yanıtı geliştiren (anti-HBs ≥ 10 IU/mL) ve geliştirmeyen (anti-HBs < 10 IU/mL) olarak gruplara ayrıldı.

Bulgular: Hastalarda kronik hepatit B seroprevalansı %4.08; kronik hepatit C seroprevalansı %2.17 olarak saptandı. Aşı yanıtı geliştiren grupta 284; aşı yanıtı geliştirmeyen gruptaysa 60 kişi görüldü. Aşı yanıtı geliştiren hasta grubunda, serum albumin düzeyleri istatistiksel olarak yüksek izlendi ($p=0.046$). Aşı yanıtı geliştirmeyen grupta kronik hemodiyaliz programına alınmalarından üç yıl sonraki mortaliteleri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p=0.653$).

Sonuç: SDBY hastalarında albumin seviyesi düşüklüğü ile hepatit B aşısının bağışıklık yanıtında kısıtlılık görülmesi malnütrisyonun gelişiminin engellenmesinin önemini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, Hemodiyaliz, İmmünizasyon

ABSTRACT

Objective: Hepatitis B virus (HBV) is a DNA virus with a broad clinical spectrum ranging from asymptomatic cases to severe liver disease. Patients with end-stage renal disease (ESRD) are often exposed to HBV. Although a vaccination programme is very important for prevention in this patient group, inadequate vaccine response leads to increased mortality and morbidity. In this study, we aimed to investigate the factors affecting hepatitis B vaccination in ESRD patients and to evaluate the relationship between vaccine response and mortality.

Methods: This was a cross-sectional and retrospective study. A total of 367 patients enrolled in the chronic haemodialysis programme in Balıkesir province between January 2015 and December 2020, whose anonymised data could be accessed from the patient files and the data processing centre, were included in the study. Patients were divided into groups according to vaccine response, as those who developed a vaccine response (anti-HBs ≥ 10 IU/mL) and those who did not (anti-HBs < 10 IU/mL).

Results: Chronic hepatitis B seroprevalence was 4.08% and chronic hepatitis C seroprevalence was 2.17%. There were 284 patients in the vaccine response group and 60 patients in the non-response group. Serum albumin levels were statistically higher in the vaccine response group ($p=0.046$). Although mortality three years after initiation of chronic haemodialysis was higher in the group that did not develop a vaccine response, it was not statistically significant ($p=0.653$).

Conclusion: The low albumin levels in ESRD patients and the limited immune response to the hepatitis B vaccine highlight the importance of preventing the development of malnutrition.

Keywords: Hepatitis B, Hemodialysis, Immunization

Alındığı tarih / Received:

23.04.2024 / 23.April.2024

Kabul tarihi / Accepted:

23.09.2024 / 23.September.2024

Yayın tarihi / Publication date:

10.12.2024 / 10.December.2024

ORCID Kayıtları

A. Can Kula 0000-0002-1873-338X

A. Azak 0000-0001-6228-8829

A. Çetin Duran 0000-0002-1681-8240

T. Kula Atik 0000-0002-2433-1977

✉ ataycankula@gmail.com

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), DNA virüs ailesinden olup akut ve kronik enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Asemptomatik hastalıktan, fulminan hepatik yetmezliğe kadar oldukça geniş bir klinik yelpazede izlenebilmektedir⁽¹⁾. Kronik hepatit B enfeksiyonu, kanda veya serumda HBsAg pozitifliğinin altı aydan uzun sürmesi ile tanımlanır. Dünya genelinde 290 milyondan fazla kişide kronik HBsAg pozitifliği olduğu tahmin edilmektedir. HBV kaynaklı ölümlerin dünyada yaklaşık olarak 1.1 milyon olduğu, 2034 yılında bu sayının 1.14 milyon seviyelerine ulaşacağı düşünülmektedir⁽²⁾. Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) hastaları HBV enfeksiyonlarına sık sık kan transfüzyonları, kontamine diyaliz ekipmanları gibi faktörler nedeni ile daha yatkın hale gelmektedir.

SDBY sıklığı gittikçe artmakta ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir. SDBY hastalarında mortalite oranı normal popülasyona göre oldukça yüksek izlenmektedir. İleri yaş, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, genetik faktörler, obezite gibi durumlar SDBY için risk faktörlerindedir⁽³⁾. SDBY hastalarında humoral ve hücrel immunitedeki yetersizliklere bağlı enfeksiyonlar daha sık izlenmekte, mortalite ve morbidite artışına neden olmaktadır. Bu immunité yetersizliğine bağlı olarak SDBY hastalarının enfeksiyon etkenlerine daha duyarlı hale gelmesi nedeni ile bu hasta grubunda primer koruma amaçlı aşı takvimleri uygulanmaktadır. Hepatit B aşı şeması bunlardan biri olarak SDBY hastalarında kronik hemodiyaliz programı öncesinde sıfır, bir, iki ve altıncı aylarda uygulanmaktadır. Her ne kadar aşı şeması uygulansa da aşı yanıtı normal popülasyona göre oldukça düşük izlenmekte, yeterli antikor düzeyi sağlansa da zamanla antikor seviyesinde azalma görülebilmektedir. Bu düşüşün ve yetersizliğin nedeni tam olarak anlaşılammıştır. Ön planda üremi, ileri yaş, malnütrisyon, hemodiyaliz tedavisi düşünülse bile net cevap hala bulunamamıştır⁽⁴⁾.

Bu çalışmada SDBY hastalarında Hepatit B immünizasyonunda etkili faktörlerin incelenmesi ve aşı yanıtının mortalite ile olan ilişkisinin değerlendirilmesini amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (11.11.2020 tarih ve 2020/201 sayı) onaylanmıştır.

Bu çalışma kesitsel ve retrospektif bir tasarıma sahiptir. Balıkesir ilinde 2015 Ocak–2020 Aralık tarihleri arasında kronik hemodiyaliz programına alınan, hasta dosyalarından ve bilgi işlem merkezinden anonim verilerine erişilebilen 367 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda dışlama kriteri olarak kronik karaciğer yetmezliği, malignite tanısı nedeni ile tedavi görmüş ya da görüyor olmak, HIV ile ko-enfeksiyon, immunsupresif tedavi almak belirlendi. Ayrıca tüm aşılama programını tamamlayamayan, verilerine erişilmekte kısıtlılık yaşanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hepatit B için serolojik belirteçler (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc total, HBeAg, anti-Hbe) ve HBV-DNA; Hepatit C için anti-HCV ve HCV-RNA kullanılarak tespit edilen Kronik Hepatit B ve Hepatit C vakalarında seroprevalans hesaplandı. Hepatit B aşılama programını tamamlayanlar sıfır, bir, iki ve altıncı aylarda olmak üzere toplam dört doz aşı alan hastalardı. Her doz 40 µg hepatit B aşısı (Engerix-B, GlaxoSmithKline Biologicals veya Genhevac-B, Sanofi Pasteur SA) intramusküler olarak uygulandı. Aşı serisi tamamlandıktan bir ay sonra yapılan kontrollerde, eğer anti-HBs düzeyi 10 IU/mL'nin altındaysa, hastalara başlangıçtaki aşı programına göre aynı dozda aşı yeniden uygulandı. İlk aşılama şemasından sonra koruyucu yanıt gelişmeyip, ikinci şemadan sonra koruyucu yanıt gelişen hasta sayısı 32 olarak izlendi. Bir ay sonrasında bakılan anti-HBs düzeyine göre aşı yanıtı geliştiren (anti-HBs ≥10 IU/mL) ve geliştirmeyen (anti-HBs <10 IU/mL) şeklinde hastalar iki gruba ayrıldı. Kronik Hepatit B ve Hepatit C tanısı olmayan hastalarda Hepatit B immünizasyonuna yanıt oranı ve immünizasyonuna yanıtı etkileyen faktörler incelendi. Faktör olarak yaş, cinsiyet, üç yıl sonraki mortalite, tip 2 diabetes mellitus varlığı, hipertansiyon varlığı ve hemoglobin (Hgb), açlık kan şekeri, albumin, ürik asit, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), magnezyum, fosfor, kalsiyum, potasyum, klor değerleri incelendi.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorov-Smirnov testiyle bulundu. İki grubun karşılaştırılmasında; normal dağılımdaki sayısal veriler Student t testi ile değerlendirildi; dağılımı normal olmayan sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ veya %95 güven aralığı anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızda toplamda 367 hasta değerlendirildi. On beş hastada kronik hepatit B; sekiz hastadaysa kronik hepatit C tespit edildi. Hemodiyaliz programına

alınan hastalarda kronik hepatit B sıklığı %4.08, kronik hepatit C sıklığı %2.17 olarak saptandı.

Kronik hepatit B ve hepatit C hastaları dışlandıktan sonra toplamda 344 hasta saptandı. Anti-HBs düzeyine göre aşı yanıtı geliştiren (anti-HBs ≥ 10 IU/mL) grupta 284; aşı yanıtı geliştirmeyen (anti-HBs < 10 IU/mL) gruptaysa 60 kişi görüldü. Aşı yanıtı geliştiren grupta serum albumin seviyesi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.046$). Ayrıca, trigliserid yüksekliği ile aşı yanıtının gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p=0.007$). Aşı yanıtının geliştirilmesiyle, hastaların kronik diyaliz programına alınmalarından üç yıl sonraki mortaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.653$). Hastaların demografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri ve ilave bilgiler Tablo 1’de gösterildi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri ve ilave bilgiler

	anti-HBs<10 IU/mL (N=60)	anti-HBs \geq 10 IU/mL (N=284)	p değeri
Cinsiyet E/K (%)	38/22	164/120	0.424
Yaş (%)	60.26 \pm 14.86	60.80 \pm 16.12	0.490
Tip 2 diabetes mellitus tanısı (%)	22	108	0.843
Hipertansiyon tanısı (%)	48	203	0.177
Üç yıl sonrası mortalite (%)	38	171	0.653
Hg (g/dL)	10.68 \pm 1.87	10.66 \pm 1.87	0.657
Açlık kan şekeri (mg/dL)	132.05 \pm 61.12	149.64 \pm 88.27	0.349
Albumin (g/dL)	3.47 \pm 0.75	3.66 \pm 0.76	0.046*
Ürik asit (mg/dL)	5.55 \pm 1.62	5.67 \pm 1.69	0.816
Trigliserid (mg/dL)	145.42 \pm 105.72	188.29 \pm 137.14	0.007*
Total kolesterol (mg/dL)	151.03 \pm 44.88	164.90 \pm 55.80	0.098
HDL (mg/dL)	43.25 \pm 13.47	41.41 \pm 17.15	0.233
LDL (mg/dL)	78.08 \pm 36.80	84.87 \pm 39.06	0.295
AST (IU/L)	16.40 \pm 9.93	16.81 \pm 19.61	0.379
ALT (IU/L)	12.30 \pm 7.47	14.44 \pm 16.04	0.345
Magnezyum (mg/dL)	2.30 \pm 0.51	2.29 \pm 0.36	0.624
Na+ (mEq/L)	136.15 \pm 4.50	136.52 \pm 8.64	0.188
K+ (mEq/L)	4.75 \pm 0.70	4.77 \pm 0.86	0.864
Ca+ (mg/dL)	8.86 \pm 1.08	8.71 \pm 0.94	0.283

Hg: Hemoglobin; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; Na+: Sodyum; K+: Potasyum; Ca+: Kalsiyum; *: $p < 0.05$.

TARTIŞMA

Kronik hepatit B enfeksiyonu dünyada ve ülkemizde de önemli sağlık problemlerinden biridir. Bu önemli sağlık sorununun karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser gibi komplikasyonlara neden olması ile ölüm oranını arttırdığı görülmüştür⁽⁵⁾. Ülkemizde 1998 yılında yürürlüğe giren aşılama programı sonrasında kronik hepatit B enfeksiyonu sıklığında düşme izlense de hala yüksek oranda görülmektedir. Dünya sağlık örgütü (WHO), Türkiye'yi kronik hepatit B enfeksiyonu için orta düzeyde endemik ülkeler arasında göstermiştir⁽⁶⁾. SDBY nedeniyle kronik hemodiyaliz programına alınan hastalar, normal popülasyona göre kronik hepatit B enfeksiyonu açısından risk altındadır. 2023 yılında yapılan bir meta-analizde kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda kronik hepatit B sıklığı %6.09 olarak görülmüştür⁽⁷⁾. 2021 yılında Afrika kıtasında yapılan bir meta-analizde ise kronik hepatit B sıklığı kronik hemodiyaliz alan hastalarda %9.88 olarak izlenmiştir⁽⁸⁾. 2024 yılında Suriye'de yapılan bir çalışmada HBsAg pozitifliği %3.2 saptanmıştır⁽⁹⁾. Ülkemizde yapılan 2007 tarihli bir çalışmada HBsAg pozitifliği %8.7; 2016 tarihli bir çalışmada ise %2.4 olarak görülmüştür^(10,11). Bizim çalışmamızda da kronik hepatit B sıklığı %4.08 olarak görülmüştür.

SDBY hastalarında HBV için aşılama programı bağışıklamanın önemli basamaklarından biridir. Bu hasta popülasyonunda aşı yanıtının artırılması için çabalara rağmen (çift doz aşılama vb.), hala önemli miktarda hastada yeterli yanıt elde edilememektedir⁽¹²⁾. Bizim çalışmamızda 284 hastada aşı yanıtının geliştiği, 60 hastadaysa aşı yanıtının gelişmediği görülmüştür. Aşı yanıtının gelişmesini engelleyen faktörlerin detaylı şekilde tanımlanması gerekmektedir. Malnutrisyonun düşük aşı yanıtı gelişimi ve immunsupresyonla ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur⁽¹³⁾. SDBY hastaları malnütriyon açısından risk altındadır⁽¹⁴⁾. Malnütrisyona göstergelerinden biri olan serum albumin düzeyinin düşüklüğü ile aşı yanıtı gelişiminin olmaması arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁽¹⁵⁾. Yapılan bir meta-analizde de serum albumin düzeyi düşüklüğü ve aşı yanıtının gelişmesindeki kısıtlılık arasında ilişki bulunmuştur⁽¹⁶⁾.

Tip 2 diabetes mellitus SDBY etiolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu hastalarda antijen sunumunda kısıtlılık ve T hücre fonksiyonlarında bozulmaya bağlı immun sistemlerinde zayıflama izlenmektedir. Tip 2 diabetes mellitus tanılı hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda hepatit B aşısı yanıtının kötü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁽¹⁷⁾. Al Saran ve ark.'nın⁽¹⁸⁾ 2014 yılında yaptıkları çalışmada aşı yanıtı ile tip 2 diabetes mellitus varlığının arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da tip 2 diabetes mellitus varlığı ile aşı yanıtının gelişimi arasında önemli bir bağlantı görülmemiştir. Çalışmamızda ek olarak hastalarda hipertansiyon tanısı olması ile aşı yanıtının gelişimi arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hipertansiyon tanısı olması ve aşı yanıtının gelişiminin arasındaki ilişkiyi gösteren literatürde yeterli çalışma bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet gibi faktörlerin aşı yanıtını etkilemediği görüldü. Yapılan bir çalışmada da aşı yanıtı ve yaş, cinsiyet arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmüştür⁽¹⁹⁾. Bazı yapılan araştırmalarda ise kadın cinsiyetin aşı yanıtı geliştirmede etkili olduğu görülmüştür⁽²⁰⁾.

Çalışmamızda aşı yanıtı geliştiren hastaların tüm nedenlere bağlı üç yıl sonraki mortalite oranı, yanıtız bireylere oranla daha düşük olmakla birlikte anlamlı bulunmadı. Bu durumun sebebi olarak ön planda aşı yanıtının geliştiği popülasyondaki immunitenin güçlü oluşu ve genel sağlık durumunun iyiliği düşünülmüştür. İki çalışmanın incelendiği 2019 yılındaki bir meta-analizde aşı yanıtının geliştiği SDBY hastalarında sonraki yıllardaki mortalite oranının daha düşük olduğu görülmüştür⁽²¹⁾. Fakat bu çalışmada da belirttiği gibi aşı yanıtının gelişimi ile mortalitenin azalması arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısı kısıtlıdır ve bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli olması, bazı biyolojik parametrelerin eksik olması kısıtlılıklarımız olarak görülmüştür. Bu kısıtlılıklar çalışmamızda saptanan bulgularımızın genel literatüre olan katkısını da azaltmaktadır.

Sonuç olarak SDBY hastalarında albumin seviyesi düşük olanlarda hepatit B aşısının bağışıklık yanıtında kısırlılık görülmüştür. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitus varlığı gibi faktörlerle aşı yanıtının sağlanması arasında ilişki görülmemiştir. Aşı yanıtının yetersiz geliştiği bireylerde tüm nedenlere bağlı üç yıl sonraki ölüm daha yüksek saptanmasına rağmen anlamlı bulunmadı. Bu konuda daha büyük ölçekli ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz ve bu çalışmanın, yapılacak çalışmalara önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (11.11.2020 tarih ve 2020/201 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Balıkesir University, School of Medicine, Clinical Research Ethics Committee (11.11.2020; 2020/201).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Dusheiko G, Agarwal K, Maini M. New approaches to chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2023;388(1):55-69. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2211764>
- WHO. Global hepatitis report 2024: Action for access in low- and middle-income countries. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2024. [<https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>] (Erişim tarihi:09.Nisan.2024)
- Hannan M, Ansari S, Meza N, et al. Risk factors for CKD progression: Overview of findings from the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(4):648-59. <https://doi.org/10.2215/CJN.07830520>
- Tsouchnikas I, Dounousi E, Xanthopoulou K, Papakonstantinou S, Thomoglou V, Tsakiris D. Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. *Clin Nephrol.* 2007;68(4):228-34. <https://doi.org/10.5414/cnp68228>
- Al-Busafi SA, Alwassief A. global perspectives on the hepatitis B vaccination: Challenges, achievements, and the road to elimination by 2030. *Vaccines (Basel).* 2024;12(3):288. <https://doi.org/10.3390/vaccines12030288>
- Toy M, Önder FO, Wörmann T, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2011;11:337. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-337>
- Khalesi Z, Razizadeh MH, Javadi M, et al. Global epidemiology of HBV infection among hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* 2023;179:106080. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106080>
- Adane T, Getawa S. The prevalence and associated factors of hepatitis B and C virus in hemodialysis patients in Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(6):e0251570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251570>
- Altinawe J, Akkawi ME, Kharrat Helu N, Hassan Q, Nattouf AH. Seroprevalence and risk factors of HBV, HCV and HIV among hemodialysis patients: A multicenter cross-sectional study from Damascus Syria. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):289. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09177-4>
- Kaygusuz Öztürk T. Kronik hemodiyaliz hastalarında HBsAg ve anti-HBs seroprevalansı. *FÜ Sağ Bil Derg.* 2007;21(2):55-7.
- Eser Karlıdağ G, Küçüksu M, Demir M. HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV and HIV seroprevalence in hemodialysis patients in Elazığ province. *Viral Hep J.* 2018;24(2):53-6. <https://doi.org/10.4274/vhd.2018.0004>
- Khedmat H, Izadi M, Alavian SM. Hepatitis B virus vaccination in hemodialysis Patients: A necessity for individualizing of immunization? *Int J Travel Med Glob Health.* 2013;1(2):37-8.
- Prendergast AJ. Malnutrition and vaccination in developing countries. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1671):20140141. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0141>
- Teixeira Nunes F, de Campos G, Xavier de Paula SM, et al. Dialysis adequacy and nutritional status of hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2008;12(1):45-51. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2008.00239.x>
- Brown CM, Donlon S, O'Kelly P, et al. A prospective study of hepatitis B vaccination - a comparison of responders versus nonresponders. *Ren Fail.* 2011;33(3):276-9. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.559300>

16. Ghamar-Chehreh ME, Agah S, Khedmat H, Aghaei A, Alavian SM. Serum albumin level as an indicator of response to Hepatitis B vaccination in dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2017;8(4):250-7. <https://doi.org/10.22088/cjim.8.4.250>
17. Chin AI. Hepatitis B virus vaccine response in hemodialysis: Baseline patient characteristics. *Hemodial Int.* 2003;7(4):296-303. <https://doi.org/10.1046/j.1492-7535.2003.00053.x>
18. Al Saran K, Sabry A, Al Halawany Z, Ismail M. Factors affecting response to hepatitis B vaccine among hemodialysis patients in a large Saudi Hemodialysis Center. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(1):185-91. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.124572>
19. Farag SE, Ghonemy TA, Soliman SA, Bihery A. Evaluation of hepatitis B vaccine responsiveness in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Int J Res Med Sci.* 2017;3(9):2259-63. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20150613>
20. Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML, Marcen R, Ortuno J. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: Influence of hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol.* 1996;16(2):95-7. <https://doi.org/10.1159/000168977>
21. Udomkarnjananun S, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, et al. Hepatitis B virus vaccine immune response and mortality in dialysis patients: A meta-analysis. *J Nephrol.* 2020;33(2):343-54. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00668-1>

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Seftazidim-Avibaktam in vitro Duyarlılığının Araştırılması[§]

Investigation of in vitro Ceftazidime-Avibactam Susceptibility in Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa Strains

Salim Yakut^{*✉}, Arjen Ulaba^{*✉}, Ayşegül Alataş Eroğlu^{*✉}, Sümeyye Özel^{*✉}, Firdevs Ronay Ayçiçek Köse^{*✉}, Fadile Yıldız Zeyrek^{*✉}

*Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Atf/Cite as: Yakut S, Ulaba A, Alataş Eroğlu A, Özel S, Ayçiçek Köse FR, Zeyrek FY. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında seftazidim-avibaktam in vitro duyarlılığının araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2024;54(4):288-294.

ÖZ

Amaç: Antimikrobiyal direnç, insanlığın karşı karşıya olduğu en büyük 10 küresel halk sağlığı tehdidinden biridir. Karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri sınırlıdır ve polimiksiner ve seftazidim-avibaktam (CZA) gibi antimikrobiyal ilaçlar tedavinin son basamağıdır. Bu çalışmada hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında seftazidim-avibaktam duyarlılığının in vitro olarak etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Nisan 2022–Mart 2024 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde yatan çeşitli klinik örneklerde etken olarak saptanan 65 *E. coli*, 217 *K. pneumoniae* ve 85 *P. aeruginosa* olmak üzere toplam 367 izolat dahil edilmiştir. İzolatların tür tayini MALDI-ToF/MS (Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry) cihazıyla, karbapenem direnci ve CZA duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır. Sonuçlar EUCASTv.14.0'a göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Karbapenem duyarlı *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında CZA duyarlılık oranları sırasıyla %100, %97.7 ve %97.3 olarak saptanmıştır. Karbapenem dirençli *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında CZA duyarlılığı sırasıyla %68.4, %64.1 ve %79.2 olarak bulunmuştur. *K. pneumoniae*'nin hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde en sık saptanan etken olması ve CZA duyarlılığının *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarına göre düşük olması endişe vericidir.

Sonuç: Bu çalışmada *K. pneumoniae* suşlarında CZA duyarlılık oranının *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarına göre düşük olarak saptanması endişe verici olup uygun antibiyotik kullanım politikalarının titizlikle uygulanması, antibiyotik direncinin kontrolünün sağlanmasına olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Seftazidim-avibaktam, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*

ABSTRACT

Objective: Limited treatment options exist for infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli, with polymyxins and ceftazidime-avibactam being the last line of defense. This study aims to assess the in vitro effectiveness of ceftazidime-avibactam susceptibility in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from various clinical samples in intensive care units of our hospital.

Methods: During the period between April 2022 and March 2024, a total of 367 isolates were included in the study. These isolates consisted of 65 *E. coli*, 217 *K. pneumoniae*, and 85 *P. aeruginosa*, which were identified as the causative agents in various clinical samples of intensive care unit patients. Isolates were identified using MALDI-ToF/MS (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry). Carbapenem resistance and CZA susceptibility were assessed using disk diffusion. Results were interpreted according to EUCASTv.14.0.

Results: The susceptibility rates of CZA in carbapenem-susceptible *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa* strains were 100%, 97.7%, and 97.3%, respectively. The susceptibility rates of CZA in carbapenem-resistant *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa* strains were 68.4%, 64.1%, and 79.2%, respectively. It is worrying that *K. pneumoniae* is the most frequently detected agent in our hospital's intensive care units and its CZA susceptibility is lower than *E. coli* and *P. aeruginosa* strains.

Conclusion: In this study, it is worrying that the CZA susceptibility rate in *K. pneumoniae* strains was found to be lower than in *E. coli* and *P. aeruginosa* strains. Meticulous implementation of appropriate antibiotic use policies will allow the control of antibiotic resistance.

Keywords: Ceftazidim-avibactam, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*

Alındığı tarih / Received:
05.08.2024 / 05.August.2024

Kabul tarihi / Accepted:
13.09.2024 / 13.September.2024

Yayın tarihi / Publication date:
10.12.2024 / 10.December.2024

ORCID Kayıtları

S. Yakut 0000-0003-2675-6677
A. Ulaba 0000-0003-1454-8774
A. Alataş Eroğlu 0009-0001-0864-544X
S. Özel 0009-0003-5972-7327
F. R. Ayçiçek Köse 0009-0003-4159-2751
F. Y. Zeyrek 0000-0001-7386-9944

✉ 21salimyakut21@gmail.com

[§] Bu çalışma, 15. Antimikrobiyotik Kemoterapi Günleri (9-11 Mayıs 2024, İstanbul)'nde sözlü bildiri (SS-25) olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç, küresel sağlık sistemleri üzerinde ağır bir yük oluşturan, çevre, gıda güvenliği, hayvan ve insan sağlığına etkileri olan açık bir tehlikedir⁽¹⁾. Özellikle *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlar sırasında karbapenem dirençli gram-negatif bakterilerin (KD-GNB) sayısında son zamanlarda bir artış olmuştur. Nozokomiyal KD-GNB enfeksiyonu, yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastaların mortalitesini, morbiditesini, kalış süresini ve hastanede yatış masraflarını önemli ölçüde artırmaktadır. KD-GNB'lerin neden olduğu enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu enfeksiyonlarda polimiksiner ve aminoglikozitler gibi antimikrobiyal ilaçlar tedavinin son basamağıdır. Bu tür ilaçlar nefrotoksisite gibi olumsuz reaksiyonlara neden olabilir ve KD-GNB oranlarında artan bir eğilim gösterir. Buna göre, yeni antimikrobiyal ilaçlara acil ihtiyaç vardır⁽²⁾. Karbapenemaz üreten etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisindeki terapötik zorlukları aşmak için yeni β -laktam- β -laktamaz inhibitörü kombinasyon tedavileri geliştirilmiştir. Seftazidim-avibaktam kombinasyonu, imipenem-silastatin-relebaktam kombinasyonu ve meropenem-aborbaktam kombinasyonu bunlara örnek verilebilir. Avibaktam, KPC ve OXA-48 benzeri enzimlerin aktivitesini inhibe ederken, sınıf B karbapenemazların aktivitesini engellemektedir^(3,4).

Seftazidim-avibaktam (CZA) 2016 yılında Avrupa'da onay almıştır. Komplike idrar yolu enfeksiyonu, komplike karın içi enfeksiyonları, hastane kökenli pnömoni/ventilatörle ilişkili pnömoni ve bakteriyemi vakaları da dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlarda yetişkinlerin tedavisi için onaylanmıştır⁽⁵⁾.

Bu çalışmada hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında CZA duyarlılığının in vitro olarak etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Harran Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (22.07.2024 tarih ve HRÜ/24.10.42 sayı) onaylanmıştır.

Çalışmaya Nisan 2022–Mart 2024 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde yatan çeşitli klinik örneklerde etken olarak saptanan 65 *E. coli*, 217 *K. pneumoniae* ve 85 *P. aeruginosa* olmak üzere toplam 367 izolat dahil edilmiştir. İdrar kültürleri %5 koyun kanlı agar (KKA), Eozin Metilen Blue (EMB) agara kantitatif yöntemle ekilmiş ve 16–24 saatlik inkübasyondan sonra saf veya iki patojen varlığında ≥ 10.000 CFU/ml, üç patojen varlığında ise ≥ 100.000 CFU/ml üremesi olan örnekler çalışmaya alınmıştır⁽⁶⁾. Balgam ve derin trakeal aspirat (DTA) örnekleri için öncelikle Gram boyama yapılmış ve Bartlett skorlamasına göre değerlendirilmiştir. Bartlett skoru >0 olan örnekler KKA, EMB agar ve çikolata agara balgam örnekleri kalitatif, DTA örnekleri kantitatif yöntemle ekilmiştir. Balgam örneklerinde baskın üremesi olan, DTA örneklerinde ise ≥ 100.000 CFU/ml üremesi olan etkenler çalışmaya dahil edilmiştir. Bronkoalveolar lavaj (BAL) örnekleri KKA, EMB agar ve çikolata agara kantitatif yöntemle ekilmiş ve 24–72 saatlik inkübasyondan sonra ≥ 10.000 CFU/ml üremesi olan örnekler çalışmaya alınmıştır⁽⁷⁾. Kateter örneklerinin değerlendirilmesinde kateter kültürü ile beraber periferik venden alınmış kan kültürü ile birlikte değerlendirilmiştir. Kateter kültürleri maki yöntemiyle ekilmiştir. Hem kateter kültürü hem de kan kültüründe aynı etkenin üremesi durumunda kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olarak kabul edilmiş ve bu etkenler çalışmaya dahil edilmiştir⁽⁸⁾. Yara sürüntü ve abse örnekleri için öncelikle Gram boyama hazırlanmış ve Q skorlaması ile değerlendirilmiştir. Q skoru >0 olan örneklerde üreyen etkenler çalışmaya dahil edilmiştir⁽⁹⁾.

İzolatların tür tayini "Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry" (MALDI-TOF-MS, VITEK MS, bioMérieux, Fransa) cihazıyla, karbapenem direnci ve CZA duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle (Bioanalyse, Türkiye) Mueller Hinton agarda (RTA, Türkiye) çalışılmıştır. Bakteri

süspansiyonları, 0.5 McFarland bulanıklığında hazırlanmış ve besiyeri yüzeyine yayıldıktan sonra CZA diski bırakılmış ve 16–20 saatlik inkübasyondan sonra zon çapı ölçülmüştür. Sonuçlar European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) v.14.0'a⁽¹⁰⁾ göre değerlendirilmiştir. Kalite kontrol amacıyla *E. coli* ATCC 25922 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 suşları kullanılmıştır. Çalışmaya aynı hastadan gönderilen, farklı örneklerde üreyen aynı izolatlar dahil edilmemiştir.

BULGULAR

Escherichia coli, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarının en fazla izole edildiği örnekler sırasıyla idrar, kan ve DTA kültürü olmuştur. İzolatların saptandığı klinik örnekler Tablo 1'de verilmiştir.

Tüm izolatlarda *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında CZA duyarlılık oranları sırasıyla %90.7, %70 ve %87 olarak saptanmıştır. Karbapenem duyarlı izolatların yalnızca ikisinde CZA direnci bulunurken (bir *K. pneumoniae* suşu ve bir *P. aeruginosa* suşu), karbapenem dirençli *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında CZA duyarlılığı sırasıyla %68.4, %64.1 ve %79.2 olarak bulunmuştur. *K. pneumoniae*'nin hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde en sık saptanan etken olması, CZA duyarlılığının *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya göre düşük olması endişe vericidir. *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında CZA duyarlılık oranları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Suşların izole edildiği örneklerin dağılımı

Örnek	<i>Escherichia coli</i> (n)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n)
İdrar	37	35	11
Kan	13	77	11
Kateter	-	6	1
Balgam	1	19	6
Derin trakeal aspirat	6	62	48
Bronkoalveolar lavaj	1	6	5
Abse	3	6	-
Aspirasyon mayi	2	-	-
Yara	2	6	3
Toplam	65	217	85

Tablo 2. Karbapenem duyarlı ve dirençli etkenlerin setazidim-avibaktam (CZA) duyarlılık oranları

		CZA duyarlı suş sayısı (n)	CZA dirençli suş sayısı (n)	CZA duyarlılık oranı (%)
Karbapenem duyarlı izolatlar	<i>Escherichia coli</i>	46	0	100
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	43	1	97.7
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36	1	97.3
Karbapenem dirençli izolatlar	<i>Escherichia coli</i>	13	6	68.4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	111	62	64.1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38	10	79.2
Tüm izolatlar	<i>Escherichia coli</i>	59	6	90.7
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	154	63	70
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	74	11	87

TARTIŞMA

Antimikrobiyal direnç (AMD), zamanımızın en ciddi küresel halk sağlığı tehditlerinden biridir⁽¹¹⁾. Gram negatif bakterilerde çoklu antibiyotik direnci tedavide önemli derecede zorluklara neden olmaktadır. Aynı zamanda Gram negatif bakterilerdeki antibiyotik direnci zamanla artış göstermekte ve bu nedenle tedavide kullanılacak antibiyotik seçenekleri de birkaç grupta sınırlı kalmaktadır⁽¹²⁾.

Antibiyotik direncindeki küresel artış, yaygın bakteriyel enfeksiyonlara karşı yaygın antibiyotiklerin etkinliğini azaltan önemli bir tehdit oluşturmaktadır⁽¹¹⁾. β -laktamaz üretimi, Gram-negatif bakterilerin antimikrobiyal direncinin altında yatan ana nedendir; ayrıca β -laktamların seçimi antimikrobiyal direncin sıklığı ve gelişimi ile yakından ilişkilidir. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) ve karbapenemaz üreten Enterobacterales takımı üyeleri, dünya çapında çoklu ilaca dirençli ve hatta pan ilaca dirençli bakterilerin ana kaynağıdır⁽¹³⁾.

Bu çalışmaya dahil edilen karbapenem duyarlı 46 *E. coli* izolatlarında CZA duyarlılığı %100, karbapenem dirençli 19 *E. coli* izolatlarında ise CZA duyarlılığı %68.4 olarak saptanmıştır. *E. coli* izolatlarının tümünde ise CZA duyarlılığı %90.7 olarak bulunmuştur. Ülkemizde *E. coli* izolatlarında yapılan çalışmalarda CZA duyarlılığı %50–95 aralığında bulunmuştur⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Bu çalışmada *E. coli* suşlarındaki CZA duyarlılığı, Bilgin ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ yaptığı çalışmadaki sonuçlar ile benzerdir ancak diğer üç çalışmadaki⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ duyarlılık sonuçlarının bu çalışmaya göre daha düşük olması suş sayısının düşük olmasına bağlı olabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalar Tablo 3'te verilmiştir.

Bu çalışmada karbapenem duyarlı 44 *K. pneumoniae* izolatlarında CZA duyarlılığı %97.7, karbapenem dirençli 173 *K. pneumoniae* izolatlarında ise CZA duyarlılığı %64.1 olarak saptanmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarının tümünde ise CZA duyarlılığı %70 olarak bulunmuştur. Ülkemizde *K. pneumoniae* izolatlarında yapılan çalışmalarda CZA duyarlılığı %57–100 aralığında bulunmuştur^(12,14-22).

Tablo 3. Ülkemizde seftazidim-avibaktam (CZA) in vitro etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar

Kaynak	Yöntem	Çalışılan suş sayısı (n) / CZA duyarlılığı (%)		
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mevcut çalışma	Disk difüzyon	65 / 89.5	217 / 69.8	85 / 89.8
Koca ve ark. ⁽¹⁸⁾	Disk difüzyon	-	352 / 88.9	155 / 84.5
Bilgin ve ark. ⁽¹⁴⁾	Disk difüzyon	42 / 95	72 / 87.5	-
Arıcı ve ark. ⁽¹⁹⁾	Disk difüzyon	-	18 / 77.8	22 / 13.6
Öztaş ve ark. ⁽¹²⁾	Disk difüzyon	-	709 / 77.5	-
Tuna ve ark. ⁽²⁰⁾	Disk difüzyon	-	33 / 100	10 / 100
Aslan ve ark. ⁽²⁵⁾	Disk difüzyon	-	-	250 / 96
Güzel ve ark. ⁽¹⁵⁾	Gradyent test	10 / 78	70 / 76	-
Aydemir ve ark. ⁽²⁶⁾	Gradyent test	-	-	32 / 78.2
Mirza ve ark. ⁽²⁷⁾	Gradyent test	-	-	102 / 83.3
Hoşbul ve ark. ⁽²¹⁾	Sıvı mikrodilüsyon	-	150 / 92.7	-
Köle ve ark. ⁽²²⁾	Sıvı mikrodilüsyon	-	42 / 90.4	-
Mermutluoğlu ve ark. ⁽¹⁶⁾	BD Phoenix 100	21 / 66	92 / 57	-
Uğurlu ve ark. ⁽¹⁷⁾	BD Phoenix CPO Detect Test	4 / 50	43 / 97.6	-

Bazı çalışmalardaki^(12,15,19) CZA duyarlılık oranları ile bu çalışmadaki duyarlılık oranı benzerlik göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda ise^(14,17,18,20,21) CZA duyarlılık oranları bu çalışmaya göre yüksek olarak bulunmuştur. Mermutluoğlu ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ yaptığı çalışmada CZA duyarlılık oranı oldukça düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğün muhtemel nedenleri arasında bölgesel direnç profillerinin farklılığı, suş sayısının düşük olması ve çalışılan yöntemler olabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalar Tablo 3'te verilmiştir.

Pseudomonas aeruginosa sepsis, hastane kökenli pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni, deri ve idrar yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere nozokomiyal enfeksiyonların başlıca nedenlerinden biridir. Çoklu ilaca dirençli (MDR) *P. aeruginosa* suşlarının son zamanlarda ortaya çıkması, tedavi zorlukları, yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle ciddi bir sorun haline gelmiştir. Bu izolatların çoğu, beta-laktam antibiyotikler de dahil olmak üzere antipsödomonal ilaçlara karşı duyarlılığın azaldığını göstermektedir⁽²³⁾. Alternatif tedavi seçenekleri sınırlıdır ve yeni geliştirilen antibiyotiklerin veya bazı antibiyotiklerin sinerjistik etkilerinden yararlanmak için kombinasyonlarının kullanılmasını içermektedir⁽²⁴⁾.

Bu çalışmada karbapenem duyarlı 37 *P. aeruginosa* izolatlarında CZA duyarlılığı %97.3, karbapenem dirençli 48 *P. aeruginosa* izolatlarında ise CZA duyarlılığı %79.2 olarak saptanmıştır. *P. aeruginosa* izolatlarının tümünde ise CZA duyarlılığı %87 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde *P. aeruginosa* izolatlarında CZA duyarlılığı %13.6–100 aralığında bulunmuştur^(18-20,25-27). Koca ve ark.⁽¹⁸⁾, Mirza ve ark.⁽²⁷⁾ ve Aslan ve ark.'nın⁽²⁵⁾ yaptıkları çalışmalar ile bu çalışmadaki CZA duyarlılık oranları benzerlik göstermektedir. Ancak Arıcı ve ark.'nın⁽¹⁹⁾ yaptıkları çalışmada CZA duyarlılığı %13.6 gibi çok düşük bir oranda bulunmuştur. Çalışılan suş sayısının düşük olmasıyla ilgili olabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalar Tablo 3'te verilmiştir.

Antibiyotik direnci en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir ve direncin önlenmesinde en

kritik adımlardan biri uygun antibiyotik kullanım politikalarının uygulanmasıdır. Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde CZA duyarlılığının yüksek olduğu ancak *K. pneumoniae* suşlarında CZA duyarlılık oranının diğer iki etkene göre düşük olması ise endişe vericidir. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında bölgesel, çalışılan suş sayısı, çalışılan izolat ve yöntemle bağlı olarak farklı sonuçlar görülmüştür. Özellikle bazı çalışmalarda CZA duyarlılık oranlarının çok düşük olması dikkat çekmektedir. Özellikle Gram negatif basillerin tedavisinde son seçenek antibiyotiklerden biri olan seftazidim-avibaktam direncinin yayılmasının önlenmesi için enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması ve uygun antibiyotik kullanım politikalarının titizlikle uygulanması, antibiyotik direncinin kontrolünün sağlanmasına olanak sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Harran Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (22.07.2024 tarih ve HRÜ/24.10.42 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 Harran University, Clinical Research Ethics Committee (07.22.2024; HRÜ/24.10.42).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Al-Tawfiq JA, Ebrahim SH, Memish ZA. Preventing antimicrobial resistance together: Reflections on AMR week 2023. *J Epidemiol Glob Health*. 2024;14(2):249-51. <https://doi.org/10.1007/s44197-023-00178-1>
2. Yu J, Zuo W, Fan H, et al. Ceftazidime-avibactam for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria infections: A real-World experience in the ICU. *Infect Drug Resist*. 2023;16:6209-16. <https://doi.org/10.2147/IDR.S422545>

3. Findlay J, Poirel L, Kessler J, Kronenberg A, Nordmann P. New-Delhi metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales bacteria, Switzerland, 2019-2020. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(10):2628-37. <https://doi.org/10.3201/eid2710.211265>
4. Haidar G, Clancy JC, Chen L, et al. Identifying spectra of activity and therapeutic niches for ceftazidime-avibactam and imipenem-relebactam against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):e00642-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00642-17>
5. European Medicines Agency. EMA Zavicefta. [<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta>] (Erişim tarihi: 18.Haziran.2024).
6. KLİMUD. Üriner Sistem Örneklerinin Laboratuvar Tanısı Rehberi (Ver2.1-2020). Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği; 2020:31-3.
7. KLİMUD. Solunum Sistemi Örneklerinin Laboratuvar Tanısı Rehberi (Ver2-2022). Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği; 2022:27-42.
8. KLİMUD. Kan Dolaşımı Örneklerinin Laboratuvar Tanısı Rehberi (Ver2-2022). Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği; 2022:39-45.
9. KLİMUD. Deri, Deri Ekleri, Yumuşak Doku Örnekleri-Göz Örnekleri Rehberi. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği; 2015:14-22.
10. EUCAST. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2024;v.14.0. [https://www.eucast.org/clinical_breakpoints] (Erişim tarihi: 10.Temmuz.2024).
11. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance. WHO; 2021. [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>] (Erişim tarihi: 20.Haziran.2024).
12. Öztaş S, Er DK, Dünder D. Karbapenemlere dirençli ve duyarlı *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranları. *KOU Sag Bil Derg.* 2022;8(3):229-32. <https://doi.org/10.30934/kusbed.1163427>
13. Peirano G, Pitout JDD. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: update on molecular epidemiology and treatment options. *Drugs.* 2019;79(14):1529-41. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01180-3>.
14. Bilgin M, İşler H, Başbulut E, Görgün S. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacteriaceae izolatlarına karşı seftazidim-avibaktam'ın in vitro etkinliğinin araştırılması. *J Immunol Clin Microbiol.* 2023;8(1):17-23. <https://doi.org/10.58854/jicm.1249716>
15. Güzel M, Öcal D, Önder İT, Akdoğan T, Erdem GB, Akpınar O. Comparison of in vitro antimicrobial efficacy of ceftolozanetazobactam and ceftazidime-avibactam combination against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae species isolated from various clinical specimens. *Konuralp Tıp Derg.* 2022;14(1):75-80. <https://doi.org/10.18521/kt.1011899>
16. Mermutluoğlu Ç, Çiftçi EZ, Özcan N, Dayan S. Klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması: Kapsamlı bir sağlık kuruluşunda dört yıllık analiz. *Van Tıp Derg.* 2023;30(4):374-81. <https://doi.org/10.5505/vtd.2023.78972>
17. Uğurlu H, Küçük B, Orak F, Aral M. Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının iki farklı panelle (Phoenix BD) karşılaştırılması. *KSÜ Tıp Fak Der.* 2023;18(1):22-7. <https://doi.org/10.17517/ksutfd.1037779>
18. Koca Ö, Aydın Tıǧlı G, Özen HN, Çekin Y, Seyman D. Evaluation of ceftazidime-avibactam susceptibility in carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *J Med Palliat Care.* 2023;4(6):625-9. <https://doi.org/10.47582/jompac.1372443>
19. Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, et al. Ventilator ilişkili pnömoni etkeni karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında seftazidim-avibaktamın in vitro etkinliği. *ANKEM Derg.* 2023;37(2):57-64. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1349997>
20. Tuna A, Bulut H. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen karbapenem dirençli *Pseudomonas* ve *Klebsiella* suşlarının seftazidim/avibaktam duyarlılıklarının saptanması. *KÜ Tıp Fak Derg.* 2023;25(3):408-13. <https://doi.org/10.24938/kutfd.1318977>
21. Hoşbul T, Aydoğan CN, Kaya S, Bedir O, Gümral R, Albay A. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* klinik izolatlarına karşı seftazidim-avibaktam ve kolistin in vitro etkinliği. *Mikrobiyol Bul.* 2022;56(2):218-29. <https://doi.org/10.5578/mb.20229803>
22. Köle M, Sesli Çetin E, Şirin MC, Cicioğlu Arıdoğan B. Seftazidim-avibaktam, meropenem ve kolistin tek başına ve ikili kombinasyonlarının çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarına karşı in vitro etkinliğinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2022;56(2):230-250. <https://doi.org/10.5578/mb.20229804>

23. Rodríguez-Núñez O, Ripa M, Morata L, et al. Evaluation of ceftazidime/avibactam for serious infections due to multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Glob Antimicrob Resist. 2018;15:136-9. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.07.010>
24. Katchanov J, Asar L, Klupp EM, et al. Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in a German university medical center: Prevalence, clinical implications and the role of novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. PLoS One. 2018;13(4):e0195757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195757>
25. Aslan S, Yenişehirli G, Taşkın Dalgıç BÇ, Yenişehirli A. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının EUCAST ve CLSI sınır değerlerine göre karşılaştırılması ve metallo beta laktamaz varlığının fenotipik yöntemlerle araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(3):175-83. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.07379>
26. Aydemir Ö, Terzi HA, Köroğlu M, Altındış M. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam against carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2019;8:5. <https://doi.org/10.4274/mjima.galenos.2019.2019.5>
27. Mirza HC, Hortaç E, Altay Koçak A, et al. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against clinical isolates of meropenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*: A two-centre study. J Glob Antimicrob Resist. 2020;20:334-8. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.09.016>

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 şeklinde kullanılmasını kabul etmemektedir. Yazarlar tarafından doğrulanmayan kaynaklara bağlı olarak çalışma değerlendirme dışı bırakılabilir.
- Kaynaklarda, yazar sayısının altı veya daha az olması durumunda tüm yazarların isimleri yazılmalıdır. Yazar sayısının altıdan fazla olması durumunda ise ilk üç yazarın ismi yazılmalı, sonrasında Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde ise "et al." ilave edilmelidir.
- Dergi isimlerinin kısaltılması Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılmalıdır (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>). Index Medicus'ta bulunmayan dergi adları kısaltılmadan yazılmalıdır.
- Dergide kaynaklar yazılırken temel olarak Türkçe'ye uyarlanmış **Vancouver yazım stili** (Örnekler aşağıdadır) esas alınmalı; noktalamalar, kelime ve harf aralıkları, büyük harfler, dergi ve cilt numarası buna göre düzenlenmelidir.

Örnekler

A. Makaleler

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

- **Standart Dergi Makalesi:** Courvalin P, Davies J. Mechanisms of resistance to aminoglycosides. Am J Med. 1977;62(6):868-72. <https://doi.org/.....>
- **Dergi Ekinde (Supplement) yer alan makale:** Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial Candida infections. Chest. 2003;123(Suppl 5):S500-3. <https://doi.org/.....>
- **Elektronik dergi makalesi:** Lam PV, Tadros M, Fong IW. Mandibular osteomyelitis due to Raoultella species. JMM Case Rep. 2018;5. 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 uygulamalar ve politikaların belirlenmesi gibi çalışmalarını yerine getirmelidir.

- Editörler, değerlendirilen çalışmalarda yer alan deneklere veya görsellere ilişkin kişisel verilerin korunmasını sağlamakla yükümlüdür. Çalışmada kullanılan deneklerin/ katılımcıların, açık onayının alındığına 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 tamamlanması için gerekli önlemleri alır ve saptanan durumlar varsa etik ilkeler doğrudan doğruyla değerlendirir.

Hakemlerin Etik Sorumlulukları

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisine gönderilen tüm çalışmalar, nesnel ve bağımsız değerlendirilme olanağı sağlaması nedeniyle "Çift Kör Hakemlik" yöntemiyle değerlendirilmektedir. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi için değerlendirme yapan hakemlerin aşağıdaki etik ilkelerle 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 çalışmalarını 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 paylaşmamları 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 doğrudan doğruyla 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.

