

Cilt / Volume 55

Sayı / Number 2

Haziran / June 2025

ISSN 0258-2171

e-ISSN 2458-7516



Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi

Journal of Turkish Society of Microbiology

- ✓ **Biyosit Etkinlik Testleri (BET): Prensipler, Yöntemler ve Uygulamalar**
- ✓ **Erişkinlerde Gözden Kaçan Kronik Hepatit C Enfeksiyonları: On Yıllık Bir Retrospektif Çalışma**
- ✓ **Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs Prevalansında Yıllar İçerisinde Gözlenen Değişimler**
- ✓ **Ventriküloperitoneal Şant İle İlişkili Bir *Salmonella* Meningoensefaliti Olgusu**

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY



Cilt / Volume 55
Sayı / Number 2
Haziran / June 2025



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 55 Sayı / Number 2 Haziran / June 2025

Editor / 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

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

Özgür Kurt; Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0001-5575-588X

Gürhan Çiftçioglu; İstanbul Kültür Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul
0000-0002-5584-517X

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

Serap Süzük Yıldız; Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara
0000-0002-4820-6986

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

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

Taylan Bozok; Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin
0000-0002-7094-4838

Sahibi / Owner

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

Prof. Dr. Candan Çiçek

Yazışma Adresi / Correspondence Address

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

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

© 2025. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derneği'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

© 2025. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to Turkish Society of Microbiology. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.

Yayın Türü: Yaygın Süreli

Yayınçılık Hizmetleri / Publishing Services

Akdema Bilişim Yayıncılık ve Dan. Tic. Ltd. Şti.
Adres: 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

Abdulkaki Aksakal, Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık
Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Adıyaman
0000-0002-1622-5111

Ahmet Özbilgin, Manisa Celâl Bayar Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa
0000-0003-3613-8741

Alper Togay, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir
Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir
0000-0002-5256-0064

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

Ayşe Kalkancı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara
0000-0003-0961-7325

Ayşegül Çopur Çiçek, İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
50000-0002-3673-9670

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

Burçin Şener, Hacettepe Demirel Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-0724-3166

Fügen Yarkın, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana
0000-0002-6012-2320

Gönül Aslan, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin
0000-0002-4431-3629

Gülşen Akkoç, Marmara Hacettepe Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul
0000-0002-1444-1187

Gülşen Hazırolan, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0003-4546-9729

Hörü Gazi, Manisa Celâl Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Manisa
0000-0002-8007-0089

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

İsmail Yaşar Avcı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Gülhane Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-6210-0010

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

Mustafa Şengül, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli
0000-0003-2271-2618

Orçun Zorbozan, Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
0000-0002-9645-7085

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

Özlem Ulusan Bağcı, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-9695-5703

Saliha Seyyal Rota
Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara
0000-0001-6121-4238

Sedef Zeliha Öner, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli
0000-0002-9964-2526

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

Sinem Akçalı, Manisa Celâl Bayar Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Manisa
0000-0001-7783-8723

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



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 55 Sayı / Number 2 Haziran / June 2025

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

DERLEME / REVIEW

- **Biyosit Etkinlik Testleri (BET): Prensipler, Yöntemler ve Uygulamalar**
Biocide Efficacy Tests (BET): Principles, Methods and Applications
Ali Öztürk, Ayşe Kalkancı 99-113

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- **Erişkinlerde Gözden Kaçan Kronik Hepatit C Enfeksiyonları: On Yıllık Bir Retrospektif Çalışma**
Overlooked Chronic Hepatitis C Infections in Adults: A 10-Year Retrospective Study
Gürsel Ersan, Esra Duru Öz, Yasemin Nadir, Nisel Yılmaz, Süheyla Serin Senger 114-120
- **Mangostin Türevlerinin Sitotoksik ve Antileişmanyal Aktivitesi ile Pentostam ve Miltefosin ile Kombinasyonun Araştırılması**
Investigation of Cytotoxic and Antileishmanial Activity of Mangostin Derivatives in Combination with Pentostam and Miltefosine
Ayşegül Dalmıraz, Yener Özel 121-129
- **Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs Prevalansında Yıllar İçerisinde Gözlenen Değişimler**
Changes in the Prevalence of Rotavirus and Adenovirus in Children with Gastroenteritis over the Years
İsmail Selçuk Aygar, Sevinç Karabulut, Ayşe Korkmaz Akyüz, Hasan Karakuş, Kemal Tekin 130-138
- **Yaygın-Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarının Pulsed Field Gel Elektroforezi Yöntemi ile Genotiplendirilmesi**
*Genotyping of Extreme-resistant *Acinetobacter baumannii* Strains by Pulsed Field Gel Electrophoresis*
Büşra Pekince, Duygu Fındık, Nurullah Çiftçi, Fatma Kalem, Hatice Türk Dağı, Şerife Yüksekaya, Tuba Seyhan, Uğur Arslan 139-147
- **Toplum Kökenli Pnömonili Pediatrik Hastalarda Bakteriyel Patojenlerin Dağılımı**
Distribution of Bacterial Pathogens in Pediatric Patients with Community-Acquired Pneumonia
Betül Dönmez Gökboğa, Şükrü Öksüz, Emel Çalışkan, Cihadiye Elif Öztürk, Nagihan Ege, Eda Acar, Hilal Sena Çiftci, Burak Ezer, Enes Kasapoğlu, Mehmet Özdemir 148-156

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **Böbrek Nakli Yapılan Suriyeli Hastada *Leishmania tropica*'nın Etken Olduğu Kutanöz Leishmaniasis: Olgu Sunumu**
*Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania tropica* in a Syrian Patient Who Underwent Kidney Transplantation: A Case Report*
Mehmet Çabalak, Gülnaz Çulha, Ebru Çelik, Ceren Ünal 157-161
- **Ventriküloperitoneal Şant ile İlişkili Bir *Salmonella* Meningoensefaliti Olgusu**
*A Case of *Salmonella* Meningoencephalitis Associated with Ventriculoperitoneal Shunt*
Özgenur Demirkol, Adnan Dağçınar, Nurver Ülger Toprak, Arzu İlki 162-167



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 55 Sayı / Number 2 Haziran / June 2025

YAZARLARA BİLGİ	VII-VII
ETİK POLİTİKALAR	IX-X
HAKEMLERE BİLGİ	XI

Biyosit Etkinlik Testleri (BET): Prensipler, Yöntemler ve Uygulamalar^s

Biocide Efficacy Tests (BET): Principles, Methods and Applications

Ali Öztürk*, Ayşe Kalkancı**

* Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

** Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Atıf/Citeas: Öztürk A, Kalkancı A. Biyositetkinliktestleri (BET): Prensipler, yöntemler ve uygulamalar. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(2):99-113.

Öz

Biyositler (dezenfektanlar ve antiseptikler) hastalıkların önlenmesinde ve tıbbi, endüstriyel ve gıda üretim ortamlarında mikroorganizmaların sayısını azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyosit etkinlik testleri (BET), bir biyositin mikroorganizmaları etkili bir şekilde kontrol etme veya yok etme yeteneğini belirlemek amacıyla yapılmaktadır. Biyosit ürünlerin etkinliğini belirlemek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Biyositlerin antimikrobiyal aktivitesini ölçmek için kantitatif ve kalitatif süspansiyon testleri kullanılır. Ayrıca, fenol katsayısı testi, taşıyıcı testleri ve pratik testler de dahil olmak üzere çeşitli test metodolojileri mevcuttur. Biyositlerin etkinliğini tespit etmek için Avrupa Standartları (EN) 14348 ve EN 14563 gibi standartlar kullanılmakta, testler belirli sıcaklıklar ve temas süreleri altında gerçekleştirilmekte ve mikrobiyal popülasyonlardaki logaritmik azalmanın ölçülmesi yoluyla değerlendirilmektedir. Biyositlerin etkinliğinin değerlendirilmesi, sağlık, gıda güvenliği ve tarım dahil olmak üzere birçok alanda büyük önem taşımaktadır. Bu testler, biyositlerin insan sağlığı ve çevre üzerindeki etkilerini değerlendirirken düzenleyici kurumlar tarafından istenen standart testlerdir. BET ile ilgili araştırma ve geliştirme çalışmaları büyük önem taşımaktadır. Bu alanda yapılan her yeni çalışma, testlerin doğruluğunu ve uygulanabilirliğini artırmak için önemli bir fırsat sunmaktadır. Sonuç olarak, BET'nin gerekliliği giderek daha fazla kabul gördükçe, bu alandaki araştırma ve geliştirme faaliyetlerine olan talep de artmaktadır. Bu derleme, BET'nin türleri, uygulama alanları, standartları ve önemi hakkında kapsamlı bilgiler sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Biyosit, etkinlik testleri, enfeksiyon kontrolü, dezenfektan, EN standartları

ABSTRACT

Biocides (disinfectants and antiseptics) are commonly used to prevent disease and reduce the number of microorganisms in medical, industrial, and food production settings. Biocide efficacy tests (BET) are conducted to determine the ability of a biocide to effectively control or destroy microorganisms. Various methods have been developed to determine the effectiveness of biocidal products. Quantitative and qualitative suspension tests are used to measure the antimicrobial activity of biocides. Additionally, various testing methodologies are available, including phenol coefficient testing, carrier tests, and practical tests. Standards such as European Standards (EN) 14348 and EN 14563 are employed to ascertain the efficacy of biocides, with tests conducted under specified temperatures and contact times and evaluated through the measurement of logarithmic reduction in microbial populations. The assessment of the efficacy of biocides is of significant importance in many fields, including healthcare, food safety, and agriculture. These tests are standardized tests that are required by regulatory agencies when assessing the effects of biocides on human health and the environment. Research and development studies on BET are of great importance. Each new study in this field provides a significant opportunity to enhance the accuracy and applicability of the tests. Consequently, as the necessity of BET is increasingly acknowledged, the demand for research and development activities in this field is also growing. This review provides comprehensive information on the types, application areas, standards, and significance of BET.

Keywords: Biocide, efficacy tests, infection control, disinfectant, EN standards

Alındığı tarih / Received:

02.09.2024 / 02.September.2024

Kabul tarihi / Accepted:

12.02.2025 / 12.February.2025

Yayın tarihi / Publication date:

20.06.2025 / 20.June.2025

ORCID Kayıtları

A. Öztürk 0000-0003-2428-1831

A. Kalkancı 0000-0003-0961-7325

^s Bu derleme, 13-17 Kasım 2024 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen XLI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

✉ ozturkali@ohu.edu.tr

GİRİŞ

Genel olarak “biyosit” terimi, canlı mikroorganizmaların üremesini inhibe eden “mikrop öldürücü” bir madde veya aktivitesini durduran “mikrobisit” bir ürünü tanımlamaktadır. Biyositler

mikroorganizmaların kontrolü için yaygın olarak kullanılmaktadır⁽¹⁾. Biyosidal ajanlar hastanelerde ve diğer sağlık kurumlarında yüzeylerde ve hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyositler, enfeksiyon kontrol uygulamalarının önemli bir parçası olup, sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesine

yardımcı olurlar⁽²⁾. Genel olarak biyosit ürünlerin (dezenfektan ve antiseptik) formülasyonları karmaşıktır. Aktif maddelere ek olarak dezenfektanın etkisini etkileyebilecek yüzey aktif maddeler veya yumuşatıcılar gibi yardımcı maddeleri de içerebilir. Bu nedenle belirli bir aktif maddenin kullanılmasını tavsiye etmek, uygun biyosidal ürünün belirlenmesi için yeterli değildir⁽³⁻⁵⁾.

Biyositlerin antimikrobiyal aktiviteleri çeşitlilik gösterdiğinden üremeyi engelleyen ajanlara atıfta bulunan “-statik” (örneğin, bakteriyostatik, fungistatik ve sporistatik) ve hedef organizmayı öldüren ajanlara atıfta bulunan “-sidal” (örn. sporisidal, virüsidal, bakterisidal ve fungisidal) terimleri kullanılır⁽³⁾. Biyosit ürünlerin etkinliğini karşılaştırmak için standardize edilmiş bir test protokolüne sahip olmak önemlidir⁽⁵⁾. Biyositlerin etkinliğini objektif olarak değerlendirebilmek için anlamlı etkinlik verilerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle Avrupa Standardizasyon Komitesi (CEN, Fransızca Comité Européen de Normalization) tarafından 1990 yılında kimyasal biyositler için Teknik Komite (TC) 216 kurulmuştur. Bu TC’nin kapsamı kimyasal dezenfektanların ve antiseptiklerin kullanımı ve etiketlenmesine ilişkin terminolojinin, gerekliliklerin, test yöntemlerinin (kullanım koşulları altında potansiyel etkililik dahil) standardizasyonuna yönelik kılavuz oluşturmaktır. Bu komite, farklı Avrupa ülkelerinden gelen delegelerin yanı sıra hükümetlerden, yetkili makamlardan, resmi kurumlardan, üniversitelerden, test laboratuvarlarından ve antiseptik ve dezenfektan üreticilerinden temsilcilerden oluşmaktadır^(6,7). Biyositlerin test edilmesine yönelik Avrupa standartları, ilgili test organizmalarının kullanıldığı kademeli bir yaklaşıma dayanmaktadır. Bu, etkinlik testlerinin kolaylaştırılmasına ve devam eden bir salgında hemen kullanılacak dezenfektanlara ilişkin yeterli pratik önerilerin geliştirilmesine yardımcı olur. Böylece bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önlemek için gerekli önlemler paketine güven katacaktır⁽⁶⁾. Ayrıca bu testler, biyositlerin ekolojik etkinliklerini belirlemek, üzerlerindeki gerçek veya potansiyel tehlikeleri değerlendirmek için önemli bir araçtır⁽⁸⁾. Bu derlemede, biyosit etkinlik testlerinin (BET) türleri, uygulama alanları, standartlar ve önemine dair detaylı bilgiler sunulacaktır.

Biyositlerin Tanımı ve Türleri

Biyositler, sahip oldukları fonksiyonel gruba veya etki ettikleri hedefe göre birkaç grupta sınıflandırılabilir. Fonksiyonel kimyasal gruplara göre en az 22 farklı kategoride sınıflandırılırlar. Bununla birlikte etki hedefine göre biyositler genel olarak dört grupta sınıflandırılabilir: proteinler, hücre membranı, nükleik asitler ve hücre duvarı üzerinde etki gösterenler⁽⁹⁾. Ayrıca, biyosidal ajanlar etki mekanizması, uygulama alanı, hedeflenen substratlar dikkate alınarak karakterize edilebilir⁽³⁾.

Biyositler kimyasal ve kimyasal olmayan olarak sınıflandırılabilir; birincisi düşük biyouyumlulukla karakterize edilirken, ikincisi yüksek biyouyumluluğa sahiptir. Kimyasal kategorisine ait biyositlerin genellikle temel hücresel bileşenlerin (sitoplazmik enzimler) sentezine veya enerji üretimine (ATP sentezi) müdahale ederek mikroorganizmaların üremesini ve metabolizmasını inhibe edebilecekleri birincil etki moduna (MoA) sahip oldukları düşünülmektedir. Kimyasal olmayan biyositler, mikroorganizmalar tarafından gerçekleştirilen biyolojik süreçlerin optimize edilmemesi için aralıklı olarak yüksek konsantrasyonlarda uygulanmasıyla karakterize edilir⁽⁹⁻¹¹⁾.

BET Nedir?

BET, bir biyositin mikroorganizmaları etkili bir şekilde kontrol etme veya yok etme yeteneğini belirlemek amacıyla yapılmaktadır. Bu laboratuvar testleri, biyosit ürünlerinin optimal formülasyonlara sahip olduğunu ve etkinliklerini kanıtlamak için kullanılır^(12,13). Ayrıca bu testler biyositlerin insan sağlığına zararı olup olmadığını ve çevre üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla da yapılmaktadır⁽¹⁴⁾. Bu şekilde biyosidal ürünlerinin güvenlik ve etkinlik standartlarına uyumluluğu sağlanır. Özellikle mikroorganizmaların kontrol altına alınmasında kullanılan biyositler, toplum sağlığının korunması için hayati öneme sahiptir. Bu nedenle doğru bir şekilde test edilmeleri ve gerekli gereksinimleri karşıladıklarının doğrulanması büyük önem taşır⁽¹⁵⁾.

BET Neden Önemlidir?

Biyosit ajanlarının etkinliği, ilaç üretim alanlarındaki mikrobiyal yükü azaltma kapasitesini kanıtlamak için performans testleri ile değerlendirilir. Bu testler, süspansiyon testleri, yüzey testleri ve saha denemeleri olarak üç aşamaya ayrılır⁽¹⁶⁾. Testler, kontamine yüzeylere biyosit uygulanarak ve ardından canlı organizma sayısının kontrol numunesi ile karşılaştırılmasıyla gerçekleştirilir⁽¹⁷⁾. Özellikle yüzey testleri, biyositlerin etkinliğini değerlendirmek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilir ve genellikle düzenleyici kurumlar tarafından talep edilir. Tedarikçiler etkinlik verilerini sağlasa da, kullanıcıların biyositlerin kendi özel operasyonel ortamlarına uygun olup olmadığını test etmeleri gerekir⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Yüzey testleri BET’inde en kritik testler olarak kabul edilir. Çünkü biyositin yüzeylere tutunmuş mikroorganizmaları (sesil veya yerleşik durum) inhibe etme kabiliyetini değerlendirirler. Bu genellikle planktonik mikroorganizmaları etkisiz hale getirmekten daha zordur⁽²¹⁾. Süspansiyon testlerinde belirlenen optimum konsantrasyon ve temas süresi yüzeyler için uygun olmayacağından düzenleyici kurumlar biyositlerin pratik koşullar altında etkisini göstermek için yüzey etkinlik testlerini isteyebilir. Ayrıca yüzey testleri kullanılacakları ortamlarda biyosit performansının daha gerçekçi bir değerlendirmesini sağlar. Bu da onları farmasötik üretim alanlarında biyosit etkinliğini doğrulamak için gerekli kılar^(18,21).

Düzenleyici kurumlar, üreticilerin ürünlerinin etkinliğini göstermek için uymaları gereken yönergeleri ve gereklilikleri belirleyerek biyosit etkinliğinin doğrulanmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Çevre Koruma Ajansı (EPA) ve Avrupa Birliği Biyosidal Ürün Yönetmeliği gibi kurumlar, biyosit tedarikçilerinden ürünlerinin standart testler kullanılarak mikrobiyal popülasyonlarda önemli azalmalar sağlayabildiğini gösteren veriler sunmalarını istemektedir^(22,23). Buna ek olarak düzenleyici kurumlar biyositlerin uygunluğunun, etkinliğinin ve sınırlamalarının, gerçek kullanım senaryolarını yansıtan yüzey testleri de dahil

olmak üzere kapsamlı testlerle değerlendirilmesini beklemektedir⁽²⁰⁾. Bu, biyositlerin ilaç üretim alanları gibi kontaminasyon riskinin kritik olduğu ortamlarda mikrobiyal kontaminasyonu kontrol etmede etkili olmasını sağlar.

BET’nin Kullanım Alanları

BET, sağlık sektörü ile gıda ve tarım sektöründe geniş bir kullanım alanına sahiptir. Antimikrobiyal ilaçların yanı sıra uygun şekilde ve uygun ortamda uygulanan etkili biyosidal ajanlar, mikroorganizmaların neden olduğu hastalıkların gelişmesini büyük ölçüde sınırlayabilmektedir. Aynı zamanda hastane hijyeni ve sterilizasyon süreçlerinin izlenmesi ve değerlendirilmesinde de yaygın olarak kullanılır⁽¹⁵⁾. Gıda ve tarım sektöründe ise BET gıda ürünlerinin ve tarımsal ürünlerin mikrobiyal kontaminasyonunu belirlemek, gıda güvenliğini sağlamak ve tarım ilaçlarının etkinliğini değerlendirmek için kullanılır⁽¹¹⁾.

Sağlık sektöründe BET son derece önemlidir. Çünkü sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde ve kontrol edilmesinde biyositler büyük bir rol oynamaktadır. Bunun dışında BET, medikal cihazların sterilizasyon süreçlerinin izlenmesi ve kontrol edilmesinde de kullanılmaktadır⁽²⁾. Bu testlerin etkin bir şekilde uygulanması, sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmak ve hastane enfeksiyonlarıyla mücadelede büyük bir başarı sağlamak için gereklidir. Bununla birlikte biyositler hakkındaki bilgi birikimi, mikrobiyal enfeksiyonların önlenmesiyle ilgili olarak hala yeterince önemsenmeyen bir alandır⁽¹⁶⁾.

Gıda ve tarım sektöründe BET, gıda güvenliğini sağlamak ve tüketicilerin sağlığını korumak amacıyla kullanılmaktadır. Bu testler, gıda ürünlerinde bulunan mikroorganizmaların belirlenmesi ve mikrobiyal kontaminasyonunun engellenmesini göstermektedir⁽²⁴⁾. Ayrıca tarımsal ürünlerde kullanılan pestisit gibi kimyasal maddelerin etkinliği de bu testler aracılığıyla değerlendirilir. Böylece, gıda ve tarım sektöründe üretim süreçlerinin kontrol altında tutulması ve ürünlerin güvenliğinin sağlanması amaçlanır⁽²⁵⁾.

BET, çevre ve endüstriyel alanlarda önemli bir yere sahiptir. Endüstriyel alanlarda kullanılan kimyasal maddelerin çevreye zarar verip vermediğini belirlemek için yapılan bu testler, çevresel sürdürülebilirlik açısından kritik öneme sahiptir. Ayrıca su arıtma sistemleri gibi çevresel uygulamalarda da BET su kaynaklarının korunması ve temizlenmesi için hayati bir rol oynar^(26,27).

BET'nin Temel İlkeleri

BET'nin temel ilkeleri, biyositin etkinliğini belirlemek için kullanılan yöntemleri, protokollerini ve standartlarını kapsar. Bu temel ilkelerin içinde yer alan standart testlerin güvenilirliğini, doğruluğunu ve karşılaştırılabilirliğini sağlamak amacıyla oluşturulmuştur. Bu sayede BET'nde elde edilen sonuçlar daha tutarlı ve doğru bir şekilde yorumlanabilir. Ayrıca bu standartlar sayesinde farklı laboratuvarlarda yapılan testlerin sonuçları karşılaştırılabilir ve güvenilir bir şekilde değerlendirilebilir. Her bir testin yapılması gereken adımları, ölçüm sistemlerini, analiz yöntemlerini ve sonuçların raporlanmasını detaylı bir şekilde açıklar. Bu şekilde BET'nin doğru ve güvenilir sonuçlanması sağlanır. Biyositin etkinliğini belirlemek amacıyla yapılan testlerde standart prosedürlere uyulması sonuçların güvenilirliğini artırır^(28,29).

BET'nde doğruluk ve duyarlılık yüksek olmalıdır. Bu nedenle test öncesinde doğruluk ve duyarlılığın optimize edilmesi gerekmektedir. Bunun için kullanılan test yöntemlerinin en son teknolojilerle güncellenmesi ve validasyon süreçlerine tabi tutulması önemli bir adımdır. Ayrıca testlerin yapıldığı laboratuvarların kalite kontrol süreçlerini sıkı bir şekilde uygulaması da büyük önem taşır. Doğruluk ve duyarlılığın yüksek olması sayesinde kullanıcılar biyosidal ürünlerin ne kadar etkili olduğunu ve beklentilerini karşılayıp karşılamadığını daha doğru bir şekilde değerlendirebilirler. Ayrıca bu bilgiler ürün geliştirme süreçlerinde de önemli bir rol oynar^(20,30,31). Eğer test sonuçları etkinlik açısından farklılık gösteriyorsa ürün formülasyonunda değişiklik yapılması gerekebilir. Ayrıca testlerin yapılacağı ortamın da kontrollü olması önemlidir. Sıcaklık, nem ve diğer çevresel faktörlerin test sonuçlarını

etkilememesi için uygun koşulların standart olması gerekir⁽³²⁾.

BET için Uluslararası Standartlar ve Yönergeler

Tıbbi alanda kullanılan biyosit ürünlerin aktivitesinin belirlenmesi için uluslararası standartlar ve yönergeler kullanılmaktadır. Bu standartlar ve yönergeler ürünlerin test edilmesi ve belgelendirilmesi sürecinde takip edilmesi gereken adımları belirler. Ayrıca bu standartlar ve yönergeler, ürünlerin uluslararası pazarda kabul edilebilirliğini sağlayarak ticaretin kolaylaştırılmasına ve kullanıcıların güvenliğinin artırılmasına yardımcı olur. Uluslararası standartlar ve yönergeler, biyosit ürünlerin güvenilirliği ve etkinliği konusunda küresel düzeyde bir standart oluşturur^(20,33).

Avrupa Standardizasyon Komitesi (CEN), Teknik Komite 216 (CEN/TC 216) tarafından bir biyosidal ürünün bakterisidal, sporisidal, mikobakterisidal veya tüberkülosidal, fungisidal veya mayasidal veya virüsidal aktiviteye sahip olup olmadığını belirlemek için test yöntemlerini tanımlayan Avrupa Standartları (EN'ler) geliştirilmiştir (Tablo 1). Biyositler için standart olan EN 14885:2018, kimyasal dezenfektan ve antiseptik ürünlerin amaçlanan uygulamalarına uygun spesifik antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını göstermek için test edilmelerine yönelik laboratuvar yöntemlerini sunmaktadır^(7,16).

BET'in validasyonu için mikrobiyologu yönlendirmek üzere kullanılabilecek standartlar şunlardır; CEN; AOAC (Uluslararası Resmi Analitik Kimyagerler Birliği), ASTM (Amerikan Test Malzemeleri Derneği) standartları veya ulusal standartlardan TSE (Türk Standartları Enstitüsü) gibi profesyonel bir kuruluşun veya yayımlanan derlemelerin rehberliğinden yararlanabilir^(34,35).

Farmasötik üretim tesisleri için en önemli dezenfektan test standartları şunlardır:

1. ABD ASTM E2197-17: Kimyasalların bakterisidal, virüsidal, fungisidal, mikobakterisidal ve sporisidal aktivitelerinin belirlenmesinde standart kantitatif disk taşıyıcı test yöntemi⁽³⁶⁾.

Tablo 1. Tıbbi alanda kullanılan biyosit ürünleri için test mikroorganizmaları ve test yöntemleri^[43]

Dezenfektan Türü	Standart	Test mikroorganizmaları	Sıcaklık	Süre	Koşullar	Logaritmik azalma
Hijyenik el yıkama dezenfektanı	TS EN 13727+A2	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442; <i>Escherichia coli</i> K12 NCTC 10538; <i>Enterococcus hirae</i> ATCC 10541	20°C	30-60 saniye	Kirli	≥ 3
Hijyenik el ovalama dezenfektanı (yıkama-durulama yapılmayan)	TS EN 13727+A2				Temiz	≥ 5
Cerrahi el yıkama dezenfektanı	TS EN 13727+A2			1-5 dakika	Kirli	≥ 5
Cerrahi el ovalama dezenfektanı (yıkama-durulama yapılmayan)	TS EN 13727+A2				Temiz	≥ 5
Hijyenik el yıkama dezenfektanı	TS EN 13624	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	20°C	30-60 saniye arasında	Kirli	≥ 2
Hijyenik el ovalama dezenfektanı (yıkama-durulama yapılmayan)					Temiz	≥ 4
Cerrahi el yıkama dezenfektanı				1-5 dakika arasında	Kirli	≥ 4
Cerrahi el ovalama dezenfektanı (yıkama-durulama yapılmayan)					Temiz	≥ 4
Hijyenik el yıkama dezenfektanı	TS EN 14476+A2	Poliovirus Type 1, LSc-2ab; Adenovirus Type 5, strain Adenoid 75, ATCC VR-5; Murine norovirus, strain S99 Berlin, Vaccinia virus Ankara (MVA), ATCC VR-1508 veya Vaccinia virus strain Elstree, ATCC VR-1549	20°C	30-120 saniye arasında	Kirli	≥ 4
Hijyenik el ovalama dezenfektanı (yıkama-durulama yapılmayan)					Temiz	
El dezenfektanı	TS EN 14348	<i>Myobacterium avium</i> ATCC 15769; <i>Mycobacterium terrae</i> ATCC 15755 <i>Mycobacterium terrae</i> ATCC 15755	20°C	60 dakika zorunludur. İlave olarak 5, 15 ve 30 dakikalık testler yapılabilir.	Ürünün uygulanacağı şartlar dikkate alınarak temiz veya kirli koşul	≥ 4

TS: Türkiye Standardı, EN: Avrupa Standartları.

2. US ASTM E2614 -15: Temiz oda dezenfektanlarının değerlendirilmesi için standart kılavuz⁽³⁷⁾.

3. Avrupa EN 1276 (2019) ve EN 1650 (2019): Dezenfektanların bakterisidal ve fungisidal aktivitesini değerlendirmek için süspansiyon bazlı test yöntemleri^(28,39).

4. Avrupa EN 13697 (2015+A1) (2019): Dezenfektanların bakterisidal ve fungisidal aktivitesini belirlemek için yüzey bazlı test yöntemi⁽⁴⁰⁾.

5. Avrupa EN 13704 (2018): Dezenfektanların sporisidal aktivitesini değerlendirmek için süspansiyon bazlı test yöntemi⁽⁴¹⁾.

6. Avrupa EN 16615 (2015): Mekanik etkili (silme) dezenfektanların bakterisidal ve fungisidal aktivitesini belirlemek için yüzey tabanlı test yöntemi⁽⁴²⁾.

BET için Laboratuvar Teknikleri

Standart test prosedürlerinin kullanılması ve yorumlayıcı kriterlerin tanımlanması, antimikrobiyal ajanlara karşı mikrobiyal duyarlılıktaki değişiklikleri tanımlamak ve sınıflandırmak için ön koşullardır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) için “Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI)” ve “Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi’nin (EUCAST)”

iyi oluşturulmuş standartları bulunmaktadır. Bu standartlar, uygulanması gereken yöntem ve malzemeleri tanımlamaktadır. ADT, otomatik sistemlerin yanı sıra agar disk difüzyon, gradiyent test (E-test), sıvı mikrodilüsyon ve sıvı makrodilüsyon veya agar dilüsyon gibi çeşitli yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Elde edilen sonuçlar, test edilen mikroorganizmaların duyarlı veya dirençli kategorilerine ayrılmasını sağlar. Ancak bu ayırım bazı kriterlere bağlıdır. İki ana tür yorumlayıcı kriter vardır: klinik sınır değer (break point) ve epidemiyolojik sınır değer (ECOFF'lar veya ECV'ler)^(44,45).

Hastanelerde ve laboratuvarlarda kullanılan biyositler, etki ve etkinliklerinin belirlenmesi için Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) belirlenmesi dışındaki yöntemler ile periyodik olarak test edilmelidir. Bazı biyositler bekletildiklerinde veya organik madde eklendiğinde etkilerini kaybettiklerinden etkinlikleri periyodik olarak test edilmelidir. Bazı yöntemler, kullanım için biyosit ajanın doğru konsantrasyonunun seçilmesine yardımcı olurken, diğer testler kullanımda olan biyositin etkinliğini araştırır. Biyosidal ürün etkinlik testi için çeşitli laboratuvar yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler tasarımları ve deneysel ayrıntıları bakımından farklılık gösterse de bunların tümü kirli ve temiz koşullarda test mikroorganizmaya bir biyosit ajanı ekleme ve belirli sürelerde (saniye veya dakika) örnekleme ilkesine dayanmaktadır. Örnekteki biyosidal ürün daha sonra nötralize edilir ve canlı organizmaların sayısı değerlendirilir^(2,46).

Biyosit etkinliğinin ölçülmesinde kullanılan testler farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma, testlerin hangi mikroorganizmalara karşı etkin olduğuna, hangi ortamlarda kullanılabileceğine ve hangi uygulama alanları için uygun olduğuna göre değişmektedir. Ayrıca, testlerin farklı ortamlarda ve uygulama alanlarında nasıl performans gösterdiğini belirlemek de bu sınıflandırmanın bir parçasıdır⁽¹⁰⁾.

Biyositlerin antimikrobiyal etkisini belirlemede çeşitli aşamalar ve ardından izlenecek adımlar şöyle sıralanır⁽⁷⁾;

Aşama 1: Biyositin temel etkinliği için süspansiyon deneyleri

Aşama 2- adım 1: Uygulamadaki kullanımı temsil eden koşullar altındaki süspansiyon deneyleri

Aşama 2- adım 2: Uygulama koşullarına benzeyen el yıkama, yüzey deneyleri gibi çalışmalar

Aşama 3: Uygulama koşullarındaki alan deneyleri

Biyosit etkinliğinin ölçülmesinde kullanılan testler belirli kriterlere göre sınıflandırılır⁽⁴⁷⁾. Bu kriterler şunlardır;

1. Test mikroorganizmaların türüne dayalı sınıflandırma:

I- Bakterisidal Testler: Bakterilere karşı etkinliği ölçer.

II- Sporisidal Testler: Bakteri sporlarına karşı etkinliği ölçer.

III- Mikobakterisidal Testler: Mikobakterilere karşı etkinliği ölçer.

IV- Fungisidal Testler: Mantar ve sporlarına karşı etkinliği ölçer.

V- Virüsidal Testler: Virüslere karşı etkinliği ölçer.

2. Metodolojik prensibe dayalı sınıflandırma

I- MİK belirlenmesi

II- Süspansiyon testleri

III- Kapasite testleri

IV- Uygulama testleri

3. Amaca yönelik spesifik testler

I- Yüzey dezenfeksiyonu

II- Alet dezenfeksiyonu

III- El ve cilt antisepsisi

El-cilt antisepsisi için veya amaca yönelik diğer testlerden herhangi biri için biyosit etkinliğini ölçen testlerin tümü kullanılabilir. Bu testlerde biyositlerin bakterisidal, sporisidal, mikobakterisidal, fungusidal etkileri belirlenebilir⁽⁴⁷⁾.

1. Mikroorganizmaların türüne dayalı sınıflandırma

Bakterisidal aktivitenin belirlenmesi

EN 13727:2012+A2:2015: Hijyenik ve cerrahi el yıkama yoluyla alet dezenfeksiyonu ve yüzey

dezenfeksiyonu için kullanılabilen geniş bir ürün yelpazesine uygulanabilir. Bu standarda göre bir bakterisit aşağıdaki bakteri türlerini öldüren bir üründür: *Escherichia coli* K 12 NCTC 10538 (el yıkama ürünleri ve el dezenfektanları için), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Enterococcus hirae* ATCC 10541 ve *Enterococcus faecium* ATCC 6057 (aletleri 40°C sıcaklıkta dezenfekte etmek için). Test mikroorganizmaların çoğaltılması ve canlı bakteri sayımı için besiyeri olarak Triptik Soy Agar (TSA) kullanılır. Ürün, belirtilen test koşulları altında bakteri sayısını en az 5 log₁₀ oranında azaltıyorsa, yukarıdaki standardın gerekliliklerini karşılar; hijyenik el yıkama ürünlerinde ise azalma en az 3 log₁₀ olmalıdır. Test temiz ve kirli koşullarda uygulanabilir. Bu standart, hijyenik el yıkama ve el dezenfeksiyonu için 30 ila 60 saniye arasında, cerrahi el yıkama ve el dezenfeksiyonu için 60 saniye ile 5 dakika arasında değişen temas sürelerinde test koşulları sağlar. Nötralizasyon süresi 5 dakikaya ayarlanır; ancak kısa temas sürelerinde test ürünü belirli bir nötralizasyon süresi boyunca bakteriyostatik değil bakterisidal etkiye sahip olabilir⁽⁴⁸⁾.

Yüzey testleri (Aşama 2, adım 2), testin uygun şekilde hazırlanmış bir yüzey üzerinde yapılması da dahil olmak üzere belirli bir ürünün pratik kullanım koşullarını aşama 2, adım 1 testlerinden daha fazla simüle eder. Antiseptikler için test yöntemi gönüllü insanların elleri iken, yüzey dezenfeksiyonunda önerilen biyositler için buzlu cam plakalar ve paslanmaz çelik diskler kullanılmaktadır. Ayrıca, gözeneksiz yüzeylerde mendil kullanılarak mekanik etki ile bakterisidal ve mayasidal aktivite için bir test standardı da geliştirilmiştir^(49,50).

EN 1499:2013: Su ve antimikrobiyal sabun kullanılarak hijyenik el yıkamayla ilgilidir. Test organization *E. coli* K 12 NCTC 10538 gönüllülerin (12–15 sağlıklı yetişkin) ellerine uygulanır. Test ürününün temas süresi 30–60 saniyedir. Standart sıvı sabun ile referans prosedür 60 saniye sürer. Hijyenik el yıkamaya yönelik test ürünüyle elde edilen test organizmasının canlı hücre sayısındaki azalmanın ortalama değeri, antibakteriyel maddeler eklenmeden sıradan sıvı sabunla uygulanan el yıkama ile karşılaştırıldığında, daha yüksek olmalıdır⁽⁵¹⁾.

Sporisidal aktivitenin belirlenmesi

Bakterilerin vejetatif formları biyositlere karşı bakteri sporlarından çok daha duyarlıdır. Bu sorunu ele almak için CEN tıbbi alanda sporisidal aktivitenin test edilmesi için EN 17126:2018 adlı özel bir standart geliştirmiştir⁽⁵²⁾. Başka bir standart olan EN 13704, biyositlerin sporisidal aktivitesini değerlendirmek için kullanılmıştır. Ancak EN 13704 sadece gıda, endüstri, evsel ve kurumsal alanlarda kullanılan biyositler için geçerli olup, tıbbi alan için geçerli değildir⁽⁴¹⁾. Ürünlerin yüzey, alet ve tekstil dezenfeksiyonu için sporisidal aktivitesi *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus cereus* CIP 105151 ve *Clostridium difficile* R027 NCTC 13366 suşları kullanılarak EN 17126'ya göre değerlendirilir. Temiz ve/veya kirli koşullar kullanılır. Test süresi farklıdır: Yüzey dezenfeksiyonunda, insanlarla temas etmesi muhtemel veya sık dokunulan yüzeylere uygulanan ürünler için 15 dakikayı, diğer yüzeylere yönelik ürünler için ise 60 dakikayı geçmemelidir. Üreticilerin tavsiyelerine göre test sıcaklığı yüzey dezenfeksiyonu için 4 ila 30°C, alet dezenfeksiyonu için 20 ila 70°C ve tekstil dezenfeksiyonu için 20 ila 80°C arasında olmalıdır. Sporisit ile sporistatik etkileri birbirinden ayıran nötralizasyon süresi genellikle 5 dakikadır. Üreticinin tavsiye ettiği konsantrasyonlarda ve temas sürelerinde ürün spor sayısında en az 4 log₁₀ azalma göstermelidir⁽⁵²⁾.

Mikobakterisidal ve/veya tüberkülosidal aktivitenin belirlenmesi

CEN tarafından tıbbi aletler için kullanılan biyositlerin mikobakterisidal ve tüberkülosidal aktivitesini belirlemek için bir kantitatif süspansiyon testi ve bir kantitatif taşıyıcı testi geliştirilmiştir. Testte *Mycobacterium avium* ATCC 15769 ve *Mycobacterium terrae* ATCC 15755 kullanılır. Hem mikobakterisit hem de tüberkülosidal aktivite için temiz koşul (BSA: sığır serum albümin 0.3 g/L) ve/veya kirli koşul (BSA 3 g/L ve 3 mL/L koyun eritrositleri) kullanılabilir⁽¹⁶⁾.

EN 14348:2005, kullanıcıların kimyasal bir dezenfektanın mikobakterisidal etkiye sahip olup olmadığını belirlemelerine olanak tanıyan kantitatif bir süspansiyon testidir. Ürün, 20°C'de (10°C'lik ek sıcaklıklar mümkündür) 60 dakikalık bir temas süresinden sonra (5, 15 ve 30 dakikalık ek süreler

mümkündür) mikobakteri sayısını en az 4 log₁₀ azaltıyorsa, EN 14348 gerekliliklerini karşıladığı varsayılır⁽⁵³⁾.

EN 14563:2008, aletler için kullanılan kimyasal dezenfektanların mikobakterisidal veya tüberkülosidal aktivitesini değerlendirmek için kantitatif bir taşıyıcı testtir. Test, mikobakteriyel hücreler için taşıyıcı olarak kullanılan buzlu cam plakalar üzerinde gerçekleştirilir. Ürün, 20°C'de 60 dakikalık bir temas süresinden sonra başlangıçtaki mikobakteri sayısını en az 4 log₁₀ azaltıyorsa EN 14563 gerekliliklerini karşıladığı varsayılır⁽⁵⁴⁾.

Fungisidal ve/veya mayasidal aktivitenin belirlenmesi

Fungisidal aktivite, ürünün vejetatif maya veya maya benzeri hücrelerinin ve küf sporlarının sayısını azaltma yeteneği olarak tanımlanır. Mayasidal aktivitenin daha dar bir tanımı vardır; ürünün maya veya maya benzeri mantarların canlı hücre sayısını azaltma yeteneğidir. Fungisidal aktiviteyi belirlemek için kullanılan zorunlu test organizmaları *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16888 suşlarıdır. Maya benzeri mantarlara karşı biyosidal aktiviteyi değerlendirmek için sadece *C. albicans* ATCC 10231 kullanılır. Suşların çoğaltılması ve canlı mantar sayımı için besiyeri olarak Malt Ekstrakt Agar (MEA) kullanılır⁽⁵⁵⁾.

Kantitatif bir süspansiyon testi olan EN 13624:2013, fungisidal veya mayasidal aktiviteyi değerlendirmek için geliştirilmiştir. Ürünün, mikroorganizma sayısını en az 4 log₁₀ azaltması halinde standardın gerekliliklerini karşıladığı varsayılır. Ancak hijyenik el yıkama ürünleri için 2 log₁₀ azalma yeterlidir. Temas süreleri, hijyenik el dezenfeksiyon ürünleri için 30–60 saniye, cerrahi el dezenfeksiyon ürünleri için 1–5 dakika, tıbbi cihaz dezenfeksiyon ürünleri için 60 dakikaya kadar ve yüzey dezenfeksiyon ürünleri için 5–60 dakika olarak önerilmektedir. Test sıcaklığı el dezenfeksiyon ürünleri için 20°C, alet dezenfeksiyonunda kullanılan ürünler için 20–70°C ve yüzey dezenfeksiyon ürünleri için 4–30°C'dir. Test, temiz (BSA 0.3 g/L) ve/veya kirli koşullarda (BSA 3 g/L ve 3 mL/L koyun eritrositleri) uygulanır⁽⁵⁵⁾.

EN 14562:2006, alet dezenfeksiyonu için fungisidal veya mayasidal aktivitenin değerlendirilmesine yönelik kantitatif bir taşıyıcı testtir. Test, mantar hücreleri için taşıyıcı olarak kullanılan buzlu cam plakalar üzerinde gerçekleştirilir. Standart test parametreleri için gereklilikler, aletler için özel süspansiyon standardında belirtilenlere benzerdir. 60 dakikalık bir temas süresi, ayrıca 5, 15 ve 30 dakikalık ek süreler de mevcuttur. Test için zorunlu sıcaklık 20°C'dir ve ek sıcaklıklar (10°C'lik adımlarla 60°C'ye kadar) kullanılabilir. Bu testin tamamlanması için gerekenler de süspansiyon testine benzer olup mantar hücresi sayısında 4 log₁₀ azalma saptandığında standart testin gerekliliklerini karşıladığını varsayılır⁽⁵⁶⁾.

Virüsidal aktivitenin belirlenmesi

COVID-19 salgını ile birlikte virüsidal aktiviteye sahip dezenfeksiyon preparatlarına ilgi ve talepte belirgin bir artış olmuştur. Virüsidal aktivitenin belirlenmesine yönelik mevcut standart testler için zarfsız RNA virüsleri, yani poliovirüs tip 1, picornavirüs grubundan LSc 2ab ve MNV suşu S99 Berlin ve zarfsız DNA virüsleri, yani adenovirüs tip 5 (Adenoid 75 suşu, ATCC VR-5) ve çok küçük murin parvovirüs (Crawford suşu, ATCC VR-1346) gibi referans test suşlarının kullanımı tavsiye edilmektedir. Ayrıca Zarflı DNA virüsleri - modifiye vaccinia virüsü Ankara (MVA) ATCC VR-1508 suşu veya vaccinia virüsü Elstree suşu - standart suşlar olarak da dahil edilmiştir⁽¹⁶⁾.

EN 14476:2013 + A2:2019, virüsidal aktivitenin değerlendirilmesi için kantitatif bir süspansiyon testidir ve yakın zamanda güncellenmiştir. Bu standart, tıbbi alanda hijyenik el yıkama ve tıbbi cihazların, yüzeylerin ve tekstilin dezenfeksiyonu için çok çeşitli biyositlerin virüsidal aktivitelerinin test yöntemini içermektedir. Standartta göre 20°C'de 30–120 saniyeyle test edilen hijyenik el dezenfeksiyon ürünlerinin; 20–70°C'de 60 dakikaya kadar test edilen alet dezenfeksiyon ürünlerinin; 4–30°C'de 5 veya 60 dakika süreyle test edilen yüzey dezenfeksiyon ürünlerinin; ve 30–70°C'de 20 dakikaya kadar test edilen tekstil dezenfeksiyon ürünlerinin viral yükü en az 4 log₁₀ azaltması durumunda virüsidal etkiye sahip oldukları gösterilir. Test, temiz (BSA 0,3 g/L) ve/veya kirli koşullarda (BSA 3 g/L ve 3 mL/L koyun

eritrositleri) uygulanır. Besiyeri olarak doku kültürleri, embriyolu yumurta ve deney hayvanları kullanılır⁽⁵⁷⁾.

Genel virüsidal aktiviteyi belirlemek için EN 16777:2018 ve EN 17111:2018 olmak üzere iki taşıyıcı yöntem oluşturulmuştur^(58,59). EN 16777:2018 standartta virüs taşıyıcı olarak paslanmaz çelik diskler kullanılırken EN 17111:2018'de klasik buzlu cam plakalar kullanılmaktadır. Zarflı virüslere karşı virüsidal aktiviteyi belirlemek için ürünün MVA veya Vaccinia virüsü Elstree suşu ile EN 14476 ve EN 16777 gereksinimlerinin karşılaması gerekir. Bir biyosidal ürünün sınırlı virüsidal aktiviteye sahip olduğunu doğrulamak için hem zarfsız RNA MNV suşu S99 Berlin hem de zarfsız DNA virüsü adenovirüs tip 5 Adenoid 75 suşu ile EN 14476 ve EN 16777'yi karşılaması gerekir⁽⁵⁸⁾. Bir biyosidal ürünün virüsidal aktivitesini belirlemek için poliovirüs tip 1, MNV ve adenovirüs tip 5 ile EN 14476 kriterlerini ve MNV ve adenovirüs tip 5 ile EN 16777 kriterlerini karşılaması beklenmektedir. Test koşulları şu şekildedir: 18–25°C arasında zorunlu bir sıcaklık (4 ila 30°C arasında ek sıcaklık kullanılabilir) ve virüs türüne bağlı olarak 5 veya 60 dakikadan uzun olmamak üzere üreticinin tavsiyesine göre bir temas süresi olabilir. Standartta göre biyosidal ajan viral yükü en az 4 log₁₀ oranında azaltıyorsa virüsidal aktiviteye sahip olduğunu söyleyebilir⁽⁵⁸⁾.

2. Yönteme dayalı sınıflandırma

MİK belirlenmesi

MİK testi ile bazı mikroorganizmaların literatüre dayalı olarak biyositlere duyarlı olup olmadıkları kantitatif olarak belirlenebilir. Ancak, elde edilen MİK sonuçlarına bakılarak biyositin pratikte kullanılıp kullanılamayacağına karar verilemez. MİK testinin yapılmasında birçok sınırlamalar vardır. Bu testler tam olarak standardize edilememiştir. Ayrıca birçok teknik faktör işlemi etkileyebilir ve rutin olarak kullanılamamaktadır⁽⁴⁷⁾.

Disk Difüzyon Yöntemi

Disk-difüzyon yöntemi, farklı kimyasalların steril filtre kağıdı disklerine emdirilmesini içerir. Diskler daha sonra test mikroorganizma ile ekimi yapılmış

bir agar plağı üzerine yerleştirilir. Test edilen mikroorganizmaların gereksinimlerine bağlı olarak belirli bir süre boyunca gerekli sıcaklıkta inkübe edilir (örneğin *E. coli* için 24 saat boyunca 37°C'de). İnkübasyondan sonra mikroorganizma üredikçe disklerin etrafında mikrobiyal üremenin engellendiği bölgeler (inhibisyon zonları) boş alanlar olarak gözlenir. Diskin etrafındaki inhibisyon zonların çapı milimetre cinsinden ölçülür⁽⁶⁰⁾. Biyositlerin etkinliğinin bu şekilde ölçüldüğü yayınlar bulunmakla birlikte, bu testlere bakarak biyositin pratikte kullanılıp kullanılamayacağına karar verilemez.

Süspansiyon Testleri

Süspansiyon testleri en basit ve en çok kullanılan BET'nden biridir. Farklı türde süspansiyon testleri vardır: Kalitatif süspansiyon testleri, fenol katsayısının belirlenmesine yönelik test ve kantitatif süspansiyon testleri. Avrupa standardında iki temel süspansiyon testi bulunmaktadır: EN 1040:2005 (Kimyasal dezenfektan ve antiseptiklerin temel bakterisidal aktivitesinin değerlendirilmesi için kantitatif süspansiyon testi) ve EN 1275:2005 (Kimyasal dezenfektan ve antiseptiklerin temel fungisidal veya temel mayasidal aktivitesinin değerlendirilmesi için kantitatif süspansiyon testi)^(61,62). Bu yöntemler ilgili biyositin dilüsyonlarına bir test mikroorganizmasının süspansiyonunun (inokulum) eklenmesini içerir. Belirli bir temas süresinden sonra test süspansiyonundaki mikroorganizmaları öldürülüp öldürülmediğini belirlemek için besiyerilere pasajlanarak canlı kalan mikroorganizma sayısı belirlenir. Biyositin germisidal etkisi, temas süresinden sonra kaydedilen organizma sayısının test (kontrol) süspansiyondaki sayısı ile karşılaştırılarak belirlenir. Elde edilen değerler logaritmik olarak ifade edilmektedir (biyosit ile temas süresi sonundaki log değerini test süspansiyondaki log değerinden çıkararak). Böylece log redüksiyonu veya mikrobisidal etki (ME) elde edilmektedir. 1'lik bir ME değeri, test süspansiyondaki mikroorganizma sayısının %90'ının öldürülmesine eşittir, 2'lik bir ME ise %99'unun öldürüldüğü anlamına gelir. Bir biyosit için ME değeri ≥5 olarak belirlendiğinde, (genellikle kabul edilen bir gereklilik) mikroorganizmaların en az %99.999'a germisidal etki gösterdiği anlamına gelir. Bu testler genellikle iyi standardize edilmiş olsa da yaklaşımları pratik değildir⁽⁶³⁾.

Süspansiyon testleri içinde temas süresi, ısı, mikroorganizma türü ve engelleyici maddeler gibi birden fazla değişken incelenebilir. Ayrıca organik maddeler (sabun ve suyun sertliği gibi) potansiyel inhibitör maddelerin deneye etkisi de ortaya çıkarılabilmektedir. Kantitatif süspansiyon testleri günümüzde yapılan BET şemaları içinde yer alan temel testlerdir. Bu testler genellikle iyi standardize edildikleri için laboratuvarlarda kolaylıkla uygulanabilmektedir⁽⁴⁷⁾.

Süspansiyon testleri biyositlerin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu gösterir ama pratik alanda aktivitesini tam olarak yansıtmaz. Ancak bu testlerden elde edilen sonuçlar bir rehber görevi görür ve sahadaki uygulama çalışmalarıyla konfirme edilmelidir. Bunun için kapasite testleri ve uygulama testleri geliştirilmiştir^(63,64).

Kalitatif süspansiyon testi

Bu yöntemde bir öze dolusu bakteri veya mantar süspansiyonu hazırladıktan sonra test biyosit ile temas ettirilir. Temas süresi dolduktan sonra karışımdan bir miktar alınır ve canlı kalan organizmaları saptamak için kültürleri yapılır. Sonuçlar 'üreme var' (pozitif) veya 'üreme yok' (negatif) şeklinde ifade edilir⁽⁶³⁾.

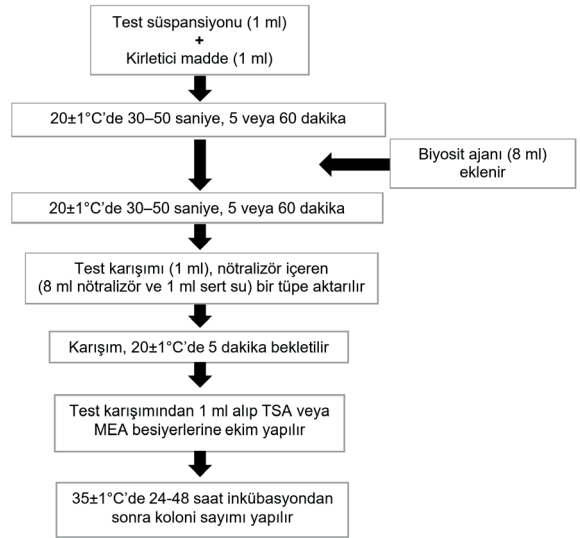
Fenol katsayısı testi

Fenol katsayısı testi biyositlere duyarlılığı ölçen kalitatif bir süspansiyon yöntemidir. Bu yöntemde, belirli bir zaman aralığında test edilen biyositin dilüsyon derecesinin fenolün dilüsyon derecesine bölünmesiyle bir sayı elde edilir. Eğer sayı 1'den büyükse verilen dilüsyon için test edilen biyositin fenolden daha güçlü ME'ye sahip olduğu gösterilmiş olur. Elde edilen sayı 1'den küçükse verilen dilüsyon için fenolün mikroorganizmaları kontrol etmede daha iyi olduğu anlamına gelir^(63,64).

Kantitatif süspansiyon testi

Kantitatif süspansiyon testleri biyositlerin etkinliğinin değerlendirilmesinde standart testlerden biridir. Kantitatif süspansiyon test yönteminde, 1 ml dilüent (1.0 gr tripton + 8.5 gr NaCl, 1 L dH₂O'da çözülüp otoklavlanarak hazırlanır) kullanılarak

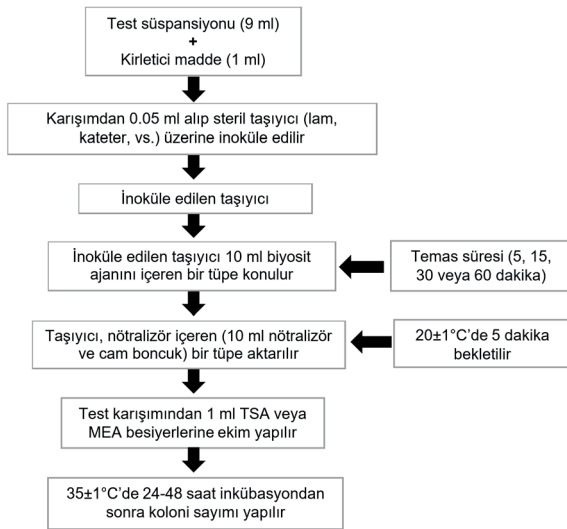
mikroorganizma test süspansiyonu hazırlanır ve 1 ml kirletici madde (Temiz koşullar için 0.3 gr sıgır albümini 100 ml dilüent içerisinde çözülerek hazırlanır ve filtrasyonu ile sterilize edilir) ile karıştırıldıktan biyosit ile karşılaştırılır. Belirli temas süresi (5 dakika veya 60 dakika) sonunda bu karışımdan 1 ml alınır ve ürünün biyosidal etkisini durdurmak için 8 ml nötralizör (30.0 gr Tween 80, 30.0 gr saponin, 1.0 gr L- histidin, 3.0 gr lesitin, 5.0 gr Na₂S₂O₃, 1 L dilüent içerisinde hazırlanır) ve 1 ml sert su (17.5 mL CaCl₂ + 5 mL MgSO₄, 3300 mL dH₂O'da çözülüp otoklavlanarak hazırlanır) içeren bir tüpe konulur ve 5 dakika bekletilir. Nötralizasyon işleminden sonra canlı kalan mikroorganizmalar kültür (bakteriler için TSA agar, mantarlar için MEA agar kullanılır) ya da membran filtre tekniğiyle sayılmaktadır. Örnekte canlı kalan organizma sayısı belirlenerek logaritmik azalma hesaplanır. Üreyen koloni sayısı (B) test süspansiyondaki (A) organizma sayısı ile karşılaştırılır. ME değeri, onluk azalma oranları halinde ME= Log A-Log B formülüne göre hesaplanır^(47,64).



Şekil 1. Kantitatif süspansiyon testi prosedürünün şeması

Taşıyıcı testler

Bu testler Robert Koch tarafından tanımlanan en eski testlerdir. Bu testlerde, küçük, silindirik, paslanmaz çelik, kateter, lam, ipek veya katgüt ipliği gibi taşıyıcı bir madde, bir mikroorganizmanın 48 saatlik sıvı kültürüne daldırılarak kontamine edilir.



Şekil 2. Kantitatif taşıyıcı testi prosedürünün şeması

Taşıyıcı daha sonra kurutulur ve biyosit ile belirli bir süre temas ettirilir. Taşıyıcı, temas süresi sonunda sıvı besiyerlerine (nutrient broth gibi) konulur. İnkübasyondan sonra besiyerinde üreme olmaması test edilen biyositin etkili olduğunu, üremenin olması ise etkisiz olduğunu gösterir. Biyositin test konsantrasyonu ile temas süreleri çarpılarak biyositin potansiyel aktif konsantrasyon-zaman ilişkisi elde edilir. Taşıyıcı testlerin bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Bir taşıyıcı üzerinde kurutulmuş organizma sayısının standardize edilmesi zordur ve kurutma sırasında taşıyıcı üzerindeki organizmanın canlı kalması sabit değildir^(63,65).

Kapasite testi

Kapasite testinde, kirli bir alet biyosit içeren bir kaba yerleştirildiğinde veya bir paspas biyosit çözeltisi içeren bir kovaya batırıldığında, biyosit çözeltisi belirli miktarda kir ve mikroorganizma ile kontamine olur. Artan yük altında aktiviteyi sürdürebilme yeteneği biyositin kapasitesini gösterir. Kapasite testleri, temizlik ve alet dezenfeksiyonunun pratik durumlarını simüle eder. En iyi bilinen kapasite testi Kelsey-Sykes testidir⁽⁶⁴⁾.

Kelsey-Sykes testi, temiz ve kirli koşullarda etkili olacak biyosit konsantrasyonlarını belirlemek için tasarlanmış üçlü bir testtir. Biyosit, test süresince mikroorganizma süspansiyonunun üç kez üst üste eklenmesiyle test edilir. Testin uygulanması

30 dakikadan fazla sürmektedir. Biyositin konsantrasyonu organik madde (otoklavlanmış maya hücreleri) eklenerek yarı yarıya azaltılır ve son konsantrasyon %0.5'e ayarlanır. Biyosidal ürünün türüne göre test mikroorganizmaları olarak bakteri veya mantar suşları seçilir. Yöntem temiz veya kirli koşullar altında gerçekleştirilebilir. Biyosit dilüsyonları temiz koşullar için sert suda ve kirli koşullar için maya süspansiyonunda yapılır. Test organizması tek başına veya maya ile birlikte 0, 10 ve 20 dakika aralıklarla eklenir. Biyosit ve test organizmasının temas süresi 8 dakikadır. Biyosit, mikroorganizmaları öldürme yeteneği veya eksikliği açısından değerlendirilir ve sonuç bir katsayı olarak değil başarılı veya başarısız olarak bildirilir. Kelsey ve Sykes'in kapasite testi, kullanılacak ajanın dilüsyonu için rehberlik eder. Bu testin dezavantajı karmaşık olmasıdır^(63,66).

Pratik testler

Biyosidal maddenin zaman-konsantrasyon ilişkisinin kantitatif süspansiyon testinde ölçülmesinin ardından gerçek yaşam koşullarında pratik testler gerçekleştirilir. Amaç, önerilen kullanım dilüsyonunun kullanılacağı koşullar altında hala yeterli olup olmadığını doğrulamaktır. Pratik testlerin avantajı, deneylerin yine laboratuvarında yapılması ve saha testlerine göre daha iyi standardize edilmesidir. En iyi bilinen pratik testler yüzey dezenfeksiyon testleridir. Yüzey testleri, seçilen biyositin yüzeye yapışan mikroorganizmalara karşı etkinliğini değerlendirir. Test yüzeyi (lam, PVC parçası, paslanmaz çelikten bir disk vb.), seçilen mikroorganizmanın inokülumu (Test inokülumu spektrofotometrik olarak da ayarlanabilir) ile kontamine edilir ve kurutulur (60-120 dakika boyunca oda sıcaklığında veya 37°C'de). Daha sonra biyosit çözeltisinin belirli bir miktarı (100 µL veya 1 mL olabilir) taşıyıcı üzerine dağıtılır. Yeterli temas süresinden sonra (1, 2, 5, 15, 30, 60 dakika) canlı kalan hücre sayısı bir temas plakası üzerindeki baskı veya durulama tekniği ile belirlenir. Temas süresi sonunda taşıyıcı, steril bir forsepsle alınarak bir tüpe aktarılır ve biyositin etkisinin durdurulması için üzerine 9.95 mL nötralizatör eklenir. Koloni sayısının belirlenmesi için yıkama sıvısından veya aletlerin bulunduğu kaptan seri dilüsyonlar yapılarak uygun besiyerlerine pasajlanır ve 36±1°C'de 24-48 saat inkübe edilir. Böylece mL'deki koloni oluşturan birim sayısı belirlenir. Canlı kalan bakteri sayısının

logaritması, başlangıç test inokulumundaki sayının logaritmasından çıkarılarak logaritmik azalma hesaplanır ve böylece biyositin etkili olup olmadığı belirlenir^(63, 64).

In-Use Testi

1985'de Maurer biyositlerin kontaminasyonunu test etmek için hastanelerde ve laboratuvarlarda kullanımı basit bir test tanımlanmıştır. 1 ml biyosit aynı zamanda nötralizör içeren 9 ml seyrelticiye eklenir. Dilüe edilmiş örnekten on damla iki ayrı katı besiyerine ekilir. Biri üç gün boyunca 37°C'de diğeri ise yedi gün boyunca oda sıcaklığında inkübe edilir. Her iki plakta beş veya daha fazla koloni saptanması kontaminasyonu gösterir. Bu testler çok yararlı olmalarına karşın rutinde kullanılmamaktadır⁽⁶⁷⁾.

BET'nin Geleceği ve Yenilikçi Yaklaşımlar

BET'nin geleceği daha etkili, ekonomik ve çevre dostu alternatif yöntemlerin geliştirilmesine odaklanmaktadır. Geleneksel testlerin yanı sıra yeni biyosit formülasyonlarının ve ürünlerinin etkinliğini belirlemek için daha hızlı, tekrarlanabilir ve doğruluk düzeyi yüksek alternatif test yöntemleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca, biyosit endüstrisinin çevresel etkilerini ve ekosistemleri daha iyi anlamak için yenilikçi yaklaşımların benimsenmesi önemli bir gelişme olacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

BET ilaç geliştirme, tarım ve gıda güvenliği, çevre ve ekoloji alanlarında katkı sağlamaktadır. Bu testlerin sonuçları ürünlerin güvenilirliği ve etkinliği hakkında önemli bilgiler sunar. Özellikle sağlık sektörü ile gıda ve tarım sektöründe sıklıkla kullanılan bu testlerin kullanım alanları her geçen gün genişlemekte ve teknolojik gelişmeler ile birlikte daha etkin bir hal almaktadır. Bu durum, BET'nin gelecekte daha da önemli olacağını göstermektedir. Hızlı sonuç alma imkanı sayesinde gerek tıbbi gerekse tarımsal alanda faaliyet gösteren uzmanlar, zaman kaybetmeden doğru kararlar alabilir ve müdahalede bulunabilirler. Bu da hastaların ve potansiyel zararlı organizmaların kontrol altına alınması için büyük bir adım olacaktır.

BET üzerinde yapılan araştırmalar ve geliştirme çalışmaları da önemli bir yer tutmaktadır. Bu alanda yapılan her yeni çalışma, testlerin doğruluğunu ve uygulanabilirliğini artırmak adına büyük bir fırsat sunmaktadır. Dolayısıyla BET'nin önemi anlaşıldıkça, bu alanda yapılan araştırma ve geliştirme faaliyetlerine olan talep de artmaktadır.

Sonuç olarak, BET için kullanılan teknolojilerin geliştirilmesinde sürekli bir ilerleme yaşandığı anlaşılmaktadır. Özellikle nanoteknoloji alanındaki gelişmeler sayesinde BET'nin daha hassas ve güvenilir sonuçlar üreteceği düşünülmektedir. Örneğin nano-biyositlerin test edilmesi için kullanılacak yeni yöntemlere odaklanan çalışmalar yapılmalı ve etkinlikler düzenlenmelidir.

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. Tavares M, Kozak M, Balola A, Sá-Correia I. *Burkholderia cepacia* complex bacteria: a feared contamination risk in water-based pharmaceutical products. Clin Microbiol Rev. 2020;33(3):e00139-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.20.00139-19>
2. Maillard JY. Antimicrobial biocides in the healthcare environment: Efficacy, usage, policies, and perceived problems. Ther Clin Risk Manag. 2005;1(4):307-20.
3. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. Clin Microbiol Rev. 1999;12(1):147-79. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.147>
4. Kampf G. Biocidal agents used for disinfection can enhance antibiotic resistance in gram-negative species. Antibiotics (Basel). 2018;7(4):110. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7040110>
5. Liu Y, Li T, Deng Y, et al. Stability of SARS-CoV-2 on environmental surfaces and in human excreta. J Hosp Infect. 2021;107:105-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.10.021>

6. Eggers M, Schwebke I, Suchomel M, et al. The European tiered approach for virucidal efficacy testing – rationale for rapidly selecting disinfectants against emerging and re-emerging viral diseases. *Euro Surveill.* 2021;26(3):2000708.
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.3.2000708>
7. Bolten A, Schmidt V, Steinhauer K. Use of the European standardization framework established by CEN/TC 216 for effective disinfection strategies in human medicine, veterinary medicine, food hygiene, industry, and domestic and institutional use – a review. *GMS Hyg Infect Control.* 2022;17:Doc14.
<https://doi.org/10.3205/dgkh000417>
8. Wales AD, Gosling RJ, Bare HL, Davies RH. Disinfectant testing for veterinary and agricultural applications: A review. *Zoonoses Public Health.* 2021;68(5):361-75.
<https://doi.org/10.1111/zph.12830>
9. Gnanadhas DP, Marathe S, Chakravorty D. Biocides-resistance, cross-resistance mechanisms and assessment. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(2):191-206.
<https://doi.org/10.1517/13543784.2013.748035>
10. Fox LJ, Kelly PP, Humphreys GJ, Waigh TA, Lu JR, McBain AJ. Assessing the risk of resistance to cationic biocides incorporating realism-based and biophysical approaches. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2022;49:kuab074.
<https://doi.org/10.1093/jimb/kuab074>
11. Butucel E, Balta I, Ahmadi M, et al. Biocides as biomedicines against foodborne pathogenic bacteria. *Biomedicines.* 2022;10(2):379.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10020379>
12. Alajlan AA, Mukhtar LE, Almussallam AS, et al. Assessment of disinfectant efficacy in reducing microbial growth. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269850.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269850>
13. Ruksakiet K, Hanák L, Farkas N, et al. Antimicrobial efficacy of chlorhexidine and sodium hypochlorite in root canal disinfection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endod.* 2020; 46(8):1032-41.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.05.002>
14. Singh AK, Kumar A, Chandra R. Environmental pollutants of paper industry wastewater and their toxic effects on human health and ecosystem. *Bioresour Technol Rep.* 2022;20:10125.
<https://doi.org/10.1016/j.biteb.2022.101250>
15. Jones IA, Joshi LT. Biocide use in the antimicrobial era: A review. *Molecules.* 2021;26(8):2276.
<https://doi.org/10.3390/molecules26082276>
16. Tyski S, Bocian E, Laudy AE. Application of normative documents for determination of biocidal activity of disinfectants and antiseptics dedicated to the medical area: A narrative review. *J Hosp Infect.* 2022;125:75-91.
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.03.016>
17. Bloomfiel SF, Arthur M, Looney E, Begun K, Patel H. Comparative testing of disinfectant and antiseptic products using proposed European suspension testing methods. *Lett Appl Microbiol.* 1991;13(5):233-37.
<https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.1991.tb00617.x>
18. Griffith C. Surface sampling and the detection of contamination. In: Lelieveld H, Holah J, Gabrić D, editors. *Handbook of Hygiene Control in the Food Industry* (2nd ed.). United Kingdom: Elsevier; 2016:673-96.
19. Bessems E. The effect of practical conditions on the efficacy of disinfectants. *Int Biodeterior Biodegradation.* 1998;41(3-4):177-83.
[https://doi.org/10.1016/S0964-8305\(98\)00022-5](https://doi.org/10.1016/S0964-8305(98)00022-5)
20. Sandle T. A global disinfectant standard for cleanrooms: presenting a harmonised approach. *Eur J Parenter Pharm Sci.* 2021;261.
<https://doi.org/10.37521/ejpps26101>
21. PIC/S Validation of aseptic processing. Geneva: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. 2011. [<https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/pic-s-validation-of-aseptic-processing-pi-007-6-2011>] (Erişim tarihi: 01.Ağustos.2024).
22. U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice. Center for Biologics Evaluation and Research. U.S. Department of Health and Human Services: Rockville, MD; 2004.
23. European Commission. Second targeted stakeholders' consultation on the revision of Annex 1, on manufacturing of sterile medicinal products, of EudraLex volume 4. Belgium: Health and Food Safety; 2020. [https://health.ec.europa.eu/consultations/second-targeted-stakeholders-consultation-revision-annex-1-manufacturing-sterile-medicinal-products_en] (Erişim tarihi: 01.Ağustos.2024).
24. Elbehiry A, Abalkhail A, Marzouk E, et al. An overview of the public health challenges in diagnosing and controlling human foodborne pathogens. *Vaccines (Basel).* 2023;11(4):725.
<https://doi.org/10.3390/vaccines11040725>
25. Tudi M, Ruan HD, Wang L, et al. Agriculture development, pesticide application and its impact on the environment. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3):1112.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18031112>

26. Fidanza MR, Caneva G. Natural biocides for the conservation of stone cultural heritage: a review. *J Cult Herit*. 2019;38:271-86. <https://doi.org/10.1016/j.culher.2019.01.005>
27. Siddiqua A, Hahladakis JN, Al-Attia WAKA. An overview of the environmental pollution and health effects associated with waste landfilling and open dumping. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022;29(39):58514-36. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-21578-z>
28. Tamer S, Demiröz FT, Acartürk F. Evaluation of biocidal products in COVID-19 pandemic. *Gazi Med J*. 2020;31(3):485-97. <http://doi.org/10.12996/gmj.2020.118>
29. İslamoğlu A. Belediyelerde biyosidal uygulamalarına katılan çalışanların iş sağlığı ve güvenliği açısından bilinç düzeyinin araştırılması ve risk değerlendirmesi: Mersin örneği [Yüksek Lisans tezi]. Mersin: Tarsus Üniversitesi; 2021.
30. Russell AD. Biocide use and antibiotic resistance: The relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(12):794-803. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00833-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00833-8)
31. Parker A, Hamilton M A, Goeres DM. Reproducibility of antimicrobial test methods. *Sci Rep*. 2018;8(1):12531. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30282-3>
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Factors Affecting the efficacy of disinfection and sterilization. United States: CDC; 2023. [<https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/disinfection-sterilization/efficacy-factors.html>] (Erişim tarihi: 01.Ağustos.2024).
33. The European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on the biocidal products regulation: volume II efficacy - assessment and evaluation. Finland: The European Chemicals Agency; 2023. [https://echa.europa.eu/documents/10162/2324906/bpr_guidance_assessment_evaluation_part_vol_ii_part_bc_en.pdf] (Erişim tarihi: 01.Ağustos.2024).
34. United States Pharmacopeial Convention. General Chapter (1072) Disinfectants and antiseptics. In USP 43-NF 38. USP, Rockville: USA; 2020.
35. Türk Standardları Enstitüsü (TSE). Dezenfektan ve antiseptikler. Ankara: Türk Standardları Enstitüsü. [<https://www.tse.org.tr/>] (Erişim tarihi: 01.Ağustos.2024).
36. ASTM International. ASTM E2197-17 Standard quantitative disk carrier test method for determining bactericidal, virucidal, fungicidal, mycobactericidal, and sporicidal activities of chemicals. ASTM: West Conshohocken, PA, USA; 2018.
37. ASTM International. ASTM E2614-15 Standard guide for evaluation of cleanroom disinfectants. ASTM: West Conshohocken, PA, 2018.
38. EN 1276. Chemical disinfectants and antiseptics. Quantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity of chemical disinfectants and antiseptics used in food, industrial, domestic and institutional areas. Test method and requirements (phase 2, step 1), European Commission, Brussels, Belgium; 2019.
39. EN 1650. Chemical disinfectants and antiseptics. Quantitative suspension test for the evaluation of fungicidal or yeasticidal activity of chemical disinfectants and antiseptics used in food, industrial, domestic and institutional areas. Test method and requirements (phase 2, step 1), European Commission, Brussels, Belgium; 2019.
40. EN 13697:2015+A1:2019. Chemical disinfectants and antiseptics. Quantitative non-porous surface test for the evaluation of bactericidal and/or fungicidal activity of chemical disinfectants used in food, industrial, domestic and institutional areas e test method and requirements without mechanical action (phase 2, step 2). Brussels, Belgium: CEN-CENELEC Management Centre; 2019.
41. EN 13704. Chemical disinfectants. Quantitative suspension test for the evaluation of sporicidal activity of chemical disinfectants used in food, industrial, domestic and institutional areas. Test method and requirements (phase 2, step 1), European Commission, Brussels, Belgium; 2018.
42. EN 16615. Chemical disinfectants and antiseptics. Quantitative test method for the evaluation of bactericidal and yeasticidal activity on non-porous surfaces with mechanical action employing wipes in the medical area (4- field test). Test method and requirements (phase 2, step 2), European Commission, Brussels, Belgium; 2015.
43. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Ürün tipi-1 ve ürün tipi-19 biyosidal ürün analizleri hakkında talimat. 2021.
44. Neuhaus S, Feßler AT, Dieckmann R, et al. Towards a harmonized terminology: A glossary for biocide susceptibility testing. *Pathogens*. 2022;11(12):1455. <https://doi.org/10.3390/pathogens11121455>
45. Wu G, Yang Q, Long M, et al. Evaluation of agar dilution and broth microdilution methods to determine the disinfectant susceptibility. *J Antibiot (Tokyo)*. 2015;68(11):661-5. <https://doi.org/10.1038/ja.2015.51>
46. Song X, Vossebein L, Zille A. Efficacy of disinfectant-impregnated wipes used for surface disinfection in hospitals: a review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:139. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0595-2>

47. Çağlar K. Dezenfektanların etkinliğini ölçen testlerin birbirlerine avantajları ve dezavantajları. 3. Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, 02-04 Ekim 2003, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun; 2003: 334-43.
48. EN 13727+A2. Chemical disinfectants and antiseptics e quantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity in the medical area e Test method and requirements (phase 2, step 1). Brussels, Belgium: CEN-CENELEC Management Centre; 2015.
49. World Health Organization (WHO). Guidelines on hand hygiene in health care. Geneva: WHO; 2009. [<https://www.who.int/publications/i/item/9789241597906>] (Erişim tarihi: 01.Ağustos.2024).
50. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(12 Suppl):S3-40. <https://doi.org/10.1086/503164>
51. EN 1499. Chemical disinfectants and antiseptics. Hygienic handwash. Test method and requirements (phase 2/step 2). Brussels, Belgium: CEN-CENELEC Management Centre; 2013.
52. EN 17126. Chemical disinfectants and antiseptics e quantitative suspension test for the evaluation of sporicidal activity of chemical disinfectants in the medical area e Test method and requirements (phase 2, step 1). Brussels, Belgium: CEN-CENELEC Management Centre; 2018.
53. EN 14348. Chemical disinfectants and antiseptics e quantitative suspension test for the evaluation of mycobactericidal activity of chemical disinfectants in the medical area including instrument disinfectants e Test methods and requirements (phase 2, step 1). Brussels, Belgium: CEN-CENELEC Management Centre; 2005.
54. EN 14563. Chemical disinfectants and antiseptics e quantitative carrier test for the evaluation of mycobactericidal or tuberculocidal activity of chemical disinfectants used for instruments in the medical area e Test method and requirements (phase 2, step 2). Brussels, Belgium: CEN-CENELEC Management Centre; 2008.
55. EN 13624. Chemical disinfectants and antiseptics. Quantitative suspension test for the evaluation of fungicidal or yeasticidal activity in the medical area. Test method and requirements (phase 2, step 1). Brussels, Belgium: CEN-CENELEC Management Centre; 2013.
56. EN 14562. Chemical disinfectants and antiseptics – quantitative carrier test for the evaluation of fungicidal or yeasticidal activity for instruments used in the medical area - Test method and requirements (phase 2, step 2). Brussels, Belgium: CEN-CENELEC Management Centre; 2006.
57. EN 14476:2013+A2:2019. Chemical disinfectants and antiseptics - quantitative suspension test for the evaluation of virucidal activity in the medical area - Test method and requirements (Phase 2/Step 1). Brussels, Belgium: CEN-CENELEC Management Centre; 2019.
58. EN 16777. Chemical disinfectants and antiseptics e quantitative non-porous surface test without mechanical action for the evaluation of virucidal activity of chemical disinfectants used in the medical area e Test method and requirements (phase 2/step 2). Brussels, Belgium: CEN-CENELEC Management Centre; 2018.
59. EN 17111. Chemical disinfectants and antiseptics e quantitative carrier test for the evaluation of virucidal activity for instruments used in the medical area e Test method and requirements (phase 2, step 2). Brussels, Belgium: CEN-CENELEC Management Centre; 2018.
60. Cunliffe AJ, Askew PD, Stephan I, et al. How do we determine the efficacy of an antibacterial surface? A review of standardised antibacterial material testing methods. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(9):1069. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091069>
61. EN 1040. Chemical disinfectants and antiseptics e quantitative suspension test for the evaluation of basic bactericidal activity of chemical disinfectants and antiseptics e Test method and requirements (phase 1). Brussels, Belgium: CEN-CENELEC Management Centre; 2005.
62. Tyski S, Bocian E, Mikucka A, Grzybowska W. Antibacterial activity of selected commercial products for mouth rinsing and disinfection, assessed in accordance with PN-EN 1040. *Med Sci Monit*. 2013;19:458-66. <https://doi.org/10.12659/MSM.883952>
63. Reybrouck G. The testing of disinfectants. *Int Biodeterior Biodegrad*. 1998;41(3-4):269-72. [https://doi.org/10.1016/S0964-8305\(98\)00024-9](https://doi.org/10.1016/S0964-8305(98)00024-9)
64. Abbasoğlu U. Dezenfektanların mikroorganizmalar üzerine etkinliğini ölçen testler. 3. Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongre Kitabı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003:326-33.
65. Hamilton MA, DeVries TA. Quantitative analysis of a presence/absence microbiological assay: The hard surface carrier test of disinfectant efficacy. *Biometrics*. 1996;52(3):1112-20.
66. Singh H, Singh P, Sharma A. To check efficacy of different disinfectants by Kelsey Sykes method. *BIO Web of Conferences*. 2024;86(8):01052. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20248601052>
67. The LibreTexts Libraries. Testing the effectiveness of antiseptics and disinfectants. 2024. [<http://www.open.oregonstate.edu/microbiology/chapter/13-2testing-the-effectiveness-of-antiseptics-and-disinfectants/>] (Erişim tarihi: 31.Temmuz.2024).

Erişkinlerde Gözden Kaçan Kronik Hepatit C Enfeksiyonları: On Yıllık Bir Retrospektif Çalışma

Overlooked Chronic Hepatitis C Infections in Adults: A 10-Year Retrospective Study

Gürsel Ersan^{*✉}, Esra Duru Öz^{**✉}, Yasemin Nadir^{**✉}, Nisel Yılmaz^{***✉}, Süheyla Serin Senger^{****✉}

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

*** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

**** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Atıf/Cite as: Ersan G, Öz ED, Nadir Y, Yılmaz N, Serin Senger S. Erişkinlerde gözden kaçan kronik hepatit C enfeksiyonları: On yıllık bir retrospektif çalışma. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(2):114-120.

ÖZ

Amaç: Hepatit C virüsü (HCV) akut ve kronik hepatite neden olan bir viral etkenidir. Bu çalışmanın amacı kronik HCV enfeksiyonu tanısında anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda refleks HCV RNA istenme oranını belirlemek, bu oranın kliniklere göre dağılımını incelemek ve refleks HCV RNA istemlerinde farkındalığı sağlamaktır.

Yöntem: Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına 01.01.2013 - 01.01.2023 tarihleri arasında gönderilen serum örneklerinde anti-HCV pozitif bulunan olgular hastane bilgi yazılım sisteminden taranmış, HCV RNA istemleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: On yıllık tarama sonucunda gönderilen kan örneklerinin 5404'ünde Anti-HCV pozitif saptandı. Tekrarlanan istemler dikkate alındığında Anti-HCV pozitif hasta sayısı 5058 idi. Anti-HCV pozitif ve HCV RNA negatif saptanan olgu sayısı ise 3386 (%67) idi. Anti-HCV pozitif ve HCV RNA pozitif hasta sayısı 415 (%8.2), anti HCV pozitif olmasına rağmen refleks test olarak HCV RNA istenmemiş olgu sayısı ise 1257 (%24.8) idi. Yıllara göre Anti HCV pozitifliği nedeniyle HCV RNA tetkiki istenen ve pozitif bulunan olguların azaldığı, Anti HCV pozitif olmasına rağmen HCV RNA istenmeyen olguların ise giderek arttığı görüldü. Anti-HCV pozitif olduğu halde HCV RNA isteminin en az yapıldığı klinikler sırasıyla Kadın hastalıkları ve doğum, Dahiliye ve Ortopedi olarak bulundu.

Sonuç: Ülkemizin 2030 yılına kadar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün HCV eliminasyonu hedefine ulaşması gerekliliği aşırıdır. Ancak çalışmamızda 10 yıllık retrospektif veriler ile HCV RNA refleks test istemi açısından farkındalık oranının yeterli olmadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hepatit C virüsü, HCV-RNA refleks test, eradikasyon

ABSTRACT

Objective: Hepatitis C virus (HCV) causes acute and chronic hepatitis. This study aims to assess the rate of reflex HCV RNA requests in patients with positive anti-HCV tests, examine variations across clinics, and raise awareness about the importance of HCV RNA testing.

Methods: Anti-HCV positive serum samples that were referred to our hospital's microbiology laboratory between 01.01.2013 and 01.01.2023 were extracted from the hospital information software system, and their HCV RNA requests were subsequently evaluated.

Results: Over ten years of screening, 5,404 blood samples were found to be Anti-HCV positive, later adjusted to 5,058 after repeated requests. Of these, 3,386 (67%) were Anti-HCV positive but HCV RNA negative, while 415 (8.2%) were both Anti-HCV and HCV RNA positive. Additionally, 1,257 cases (24.8%) did not have HCV RNA testing requested despite being Anti-HCV positive. The demand for HCV RNA testing decreased over the years, while the number of untreated Anti-HCV positive cases grew. Gynecology and Obstetrics, internal medicine, and orthopedics are the specialties least likely to request HCV RNA tests.

Conclusion: Our country needs to meet the World Health Organization (WHO) target for hepatitis C virus (HCV) elimination by 2030. However, our 10-year study shows that the awareness rate of HCV RNA reflex testing is insufficient.

Keywords: Hepatitis C virus, HCV-RNA reflex test, eradication

Alındığı tarih / Received:
01.11.2024 / 01.November.2024

Kabul tarihi / Accepted:
12.02.2025 / 12.February.2025

Yayın tarihi / Publication date:
20.06.2025 / 20.June.2025

ORCID Kayıtları

G. Ersan 0000-0002-1859-7066
E. D. Öz 0000-0001-6286-8858
Y. Nadir 0000-0003-1346-4579
N. Yılmaz 0000-0001-7435-2461
S. Serin Senger 0000-0002-6532-9275

✉ ersangursel@gmail.com

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) Flaviviridae ailesine ait Hepacivirus genusunda yer alan, zarflı, küresel yapıda ve 65 nm çaplı (40-100 nm) tek zincirli RNA virüsüdür. Son olarak Hindistan’da tespit edilen ile birlikte 8 genotip (gt) bulunmaktadır. Dünya üzerinde prevalan genotiplerin yaygınlığı gt1>gt3> gt4>gt2-gt5-gt6-gt7-gt8 olarak sıralanır⁽¹⁻²⁾.

Polaris çalışma grubu tarafından 110 ülkede gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmada 2015 yılında HCV enfekte olgu sayısı 63.6 milyon, prevelans ise %0.9 bulunurken, 2020 yılında sırasıyla 56.8 milyon ve %7 saptanmıştır. Genel popülasyonda HCV prevelansı azalsa da, damar içi madde kullanan kişiler, erkeklerle seks yapan erkekler ve mahkumlar gibi özel popülasyonlar arasında HCV insidansı artmaktadır. Ülkemiz için 2015 yılında olgu sayısı 282 (162-1029) bin, prevelans %0.3 (0.2-1.3), 2020 yılında ise sırasıyla 242 (140-885) bin ve %0.3 (0.2-1.0) olarak tahmin edilmektedir⁽³⁾.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl 1.5 milyon yeni HCV enfeksiyonun görüldüğünü, 2019’da ise yaklaşık 290 bin kişinin HCV nedeni siroz ve hepatoselüler karsinom nedeniyle hayatını kaybettiğini bildirmiştir. HCV kan yoluyla bulaşan bir virüstdür. Bulaş genellikle güvenli olmayan enjeksiyon uygulamaları ile sağlık hizmetlerinden, tarama yapılmadığı taktirde kan ürünlerinden, HCV enfeksiyonu olan anneden doğum sırasında ve taşıyıcı ile olan travmatik cinsel ilişki ile meydana gelir. HCV sadece insanları enfekte eder ve öncelikle karaciğer hücrelerini hedef alır. Doğal ve kazanılmış bağışıklıktan kaçarak %70 olguda kronikleşir. Tedavi edilmeyen olguların %20 ’sinde karaciğer sirozu gelişir ve bunların bir kısmı hepatoselüler karsinoma ilerler.

Son yıllarda tedavide kullanılan doğrudan etkili antiviral (DEA) ilaçlar virusa ait üç proteini hedefler: Viral poliproteinleri işleyen NS3/4A proteazlar, RNA replikasyonunun regülasyonunda/virüsün toplanmasına etkili NS5A fosfoproteinleri ve genom replikasyonunu katalize eden NS5Bviral RNA’ya bağımlı RNA polimeraz etkilenen proteinlerdir.

DEA ile HCV enfeksiyonu olan kişilerin %95’inden fazlası tedavi edilebilir, ancak tanı ve tedaviye erişim düşüktür^(4,5).

2015 yılında Birleşmiş Milletler genel kurul toplantısında dünya liderleri 2030 yılına kadar AIDS, tüberküloz, sıtma ve hepatit gibi bulaşıcı hastalıklarla mücadele etme sözü vermişlerdir⁽⁶⁾. DSÖ ise, mortaliteyi %65 azaltmak ve yeni enfeksiyonları %90 azaltmak gibi iddialı hedefleri taşıyan Viral Hepatit Küresel Sağlık Stratejisi taslağını 2016 yılında yayımlamıştır. Geliştirilen bu stratejide, enfekte olan kişilerin %90’ının teşhis edilmesi ve teşhis edilenlerin %80’inin tedavi edilmesi gerektiği bildirilmektedir⁽⁷⁾. Ülkemizde ise 2018 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından “Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı” yayımlanmıştır⁽⁸⁾. Bu programın en önemli eylem planı toplumun ve sağlık çalışanlarının farkındalığının artırılmasıdır.

Rehberler yaşam beklentisi 12 aydan kısa olanlar hariç tüm hastaların tedavi edilmelerini önermektedir. Virolojik olarak kronik HCV enfeksiyonu kanıtı olan tüm hastalar (altı ay boyunca) saptanabilir HCV viral yük düzeyine sahip olan hastalar tedavi için düşünülmelidir. Anti-HCV pozitifliği, akut veya kronik aktif enfeksiyon veya geçirilmiş hepatit C enfeksiyonunu gösterir. Anti-HCV testi pozitif olanlarda ise refleks test olarak HCV RNA testi mutlaka istenmelidir. Ayrıca immün sistemi baskılanmış veya akut HCV enfeksiyonu şüphesinde tanı için anti HCV ile birlikte HCVRNA testi de istenmelidir^(9,10).

Çalışmamızın amacı kronik HCV enfeksiyonu tanısında, anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda, refleks HCV RNA istenme oranını belirlemek, bu oranın kliniklere göre dağılımını incelemek ve refleks HCV RNA istemlerinde farkındalığı sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (13.07.2023 tarih ve 2023/06-10 sayı) onaylanmıştır.

Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 01.01.2013 - 01.01.2023 tarihleri arasında gönderilen serum örneklerinde anti HCV pozitif bulunan olgular hastane bilgi yazılım sisteminden taranmış, HCV RNA istemleri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya, belirtilen tarihlerde çeşitli birimlerden laboratuvarımıza anti-HCV çalışılmak üzere gönderilen 5058 hastanın test sonuçları dahil edilmiştir.

Anti-HCV testi, kemilüminesan enzim immunoassay tekniği (Architect i2000 SR, Abbott, ABD) ile çalışılmış ve test sonuçları Sample/Cut-off (S/Co) indeks değeri üzerinden değerlendirilmiş, S/Co değeri ≥ 1 ise reaktif olarak kabul edilmiştir.

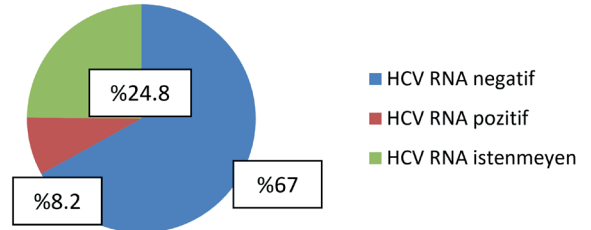
Hastalardan HCV-RNA kantitatif testi çalışılması için EDTA'lı tüp ile laboratuvara gönderilen örnekler gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemi ile (Cobas Taqman/4800/6800, Roche Diagnostics, ABD) üretici firma önerilerine uygun olarak çalışılmıştır. Hastaların çoklu istemleri değerlendirilerek her hastanın tek sonucu çalışmaya dahil edilmiştir.

BULGULAR

Geriye dönük on yıllık tarama sonucunda gönderilen kan örneklerinin 5404'ünde anti-HCV pozitif saptandı. Tekrarlanan istemler dikkate alındığında anti-HCV pozitif hasta sayısı 5058 idi (Tablo 1). Anti-HCV pozitif ve HCV RNA negatif saptanan olgu sayısı ise 3386 (%67) idi. Anti-HCV pozitif ve HCV RNA pozitif hasta sayısı 415 (%8.2), anti-HCV pozitif olmasına rağmen refleks test olarak HCV RNA istenmemiş olgu sayısı ise 1257 (%24.8) idi (Şekil 1).

Tablo 1. Anti-HCV pozitif olgularda HCV RNA dağılımı

Olgu sayısı	N	%
Anti-HCV pozitif toplam	5058	100.0
Anti-HCV pozitif; HCV RNA negatif	3386	67.0
Anti-HCV pozitif; HCV RNA pozitif	415	8.2
Anti-HCV pozitif; HCV RNA istenmeyen	1257	24.8



Şekil 1. Anti-HCV pozitif olgularda HCV RNA dağılımı

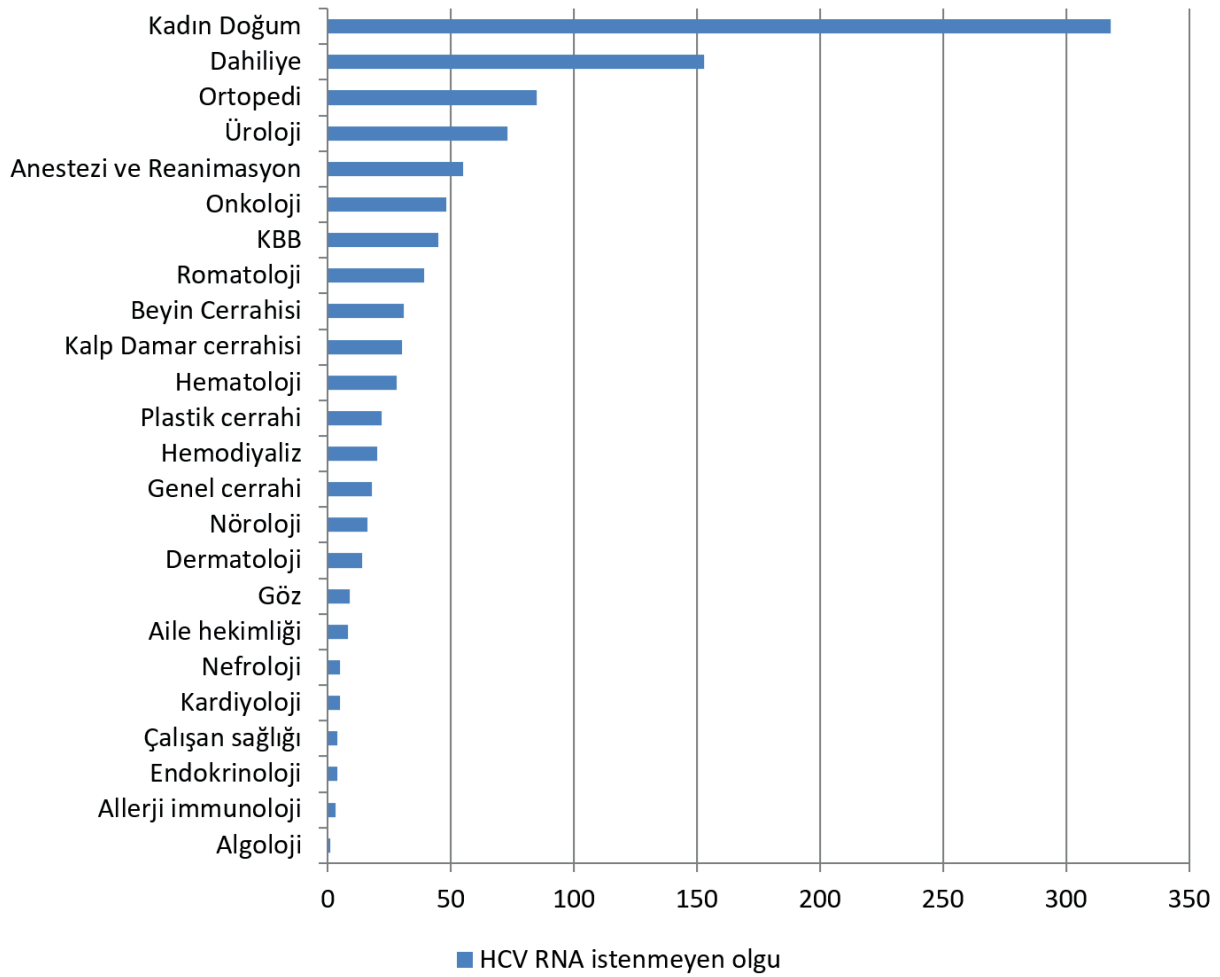
Anti-HCV pozitif toplam 5058 olgunun yaş ortalaması 60.6 ve 2883'ü (% 57) kadın idi. Anti-HCV pozitif ve HCV RNA istenmeyen 1257 olgunun ise yaş ortalaması 58.2 ve 779'u (%61.9) kadın olarak bulundu.

Yıllara göre anti-HCV pozitifliği nedeniyle HCV RNA tetkiki istenen ve pozitif bulunan olguların azaldığı, anti-HCV pozitif olmasına rağmen HCV RNA istenmeyen olguların ise giderek arttığı görüldü (Tablo 2).

Anti-HCV tetkik isteminde bulunan ve pozitiflik görülmesine rağmen refleks test olarak HCV RNA tetkiki istemeyen ya da ilgili kliniklere yönlendirmeyen birimler incelenerek, 10 yıllık süredeki toplam olgu sayıları saptandı. Buna göre ortopedi 85, üroloji 73, anesteziyoloji ve reanimasyon kliniği 55, kulak burun boğaz 45, beyin cerrahisi 31, plastik cerrahisi 22, hemodiyaliz 20, genel cerrahi 18, dermatoloji 14, aile hekimliği sekiz, endokrinoloji dört, çalışan sağlığı

Tablo 2. Yıllara göre Anti-HCV pozitif bulunan HCV RNA pozitif veya HCV RNA istenmemiş olgu sayıları

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Toplam
Anti-HCV pozitif HCV RNA pozitif	55	51	45	80	46	30	37	20	24	27	415
Anti-HCV pozitif HCV RNA istenmeyen	63	97	117	119	128	140	129	142	164	158	1257



Şekil 2. Kliniklere göre anti-HCV pozitif bulunan ancak HCV RNA istenmeyen olgu sayıları

dört, allerji-immünoloji üç ve algoloji bir olguda anti-HCV pozitifliğine rağmen HCV RNA tetkiki istemediği ve hastaları ilgili kliniklere yönlendirmedeği belirlendi.

Kadın hastalıkları ve doğum 318, dahiliye 153, onkoloji 48, romatoloji 39, kalp damar cerrahisi 30, hematoloji 28, nöroloji 16, göz hastalıkları dokuz, kardiyoloji beş ve nefroloji beş olguda anti-HCV pozitifliğine rağmen HCV RNA tetkiki istemediği ancak toplamda 32 olguyu enfeksiyon hastalıkları veya gastroenteroloji polikliniklerine yönlendirdiği saptandı (Şekil 2).

Anti-HCV pozitif saptanan 5404 örnek içinde tekrar istemler değerlendirildiğinde; 194 hastadan iki defa, 44 hastadan üç defa, yedi hastadan dört defa, üç hastadan beş defa, iki hastadan altı defa ve birer

hastadan olmak üzere yedi, sekiz ve dokuz defa anti-HCV testi tekrar istenmiş, buna rağmen HCV RNA testi istenmediği saptanmıştır.

TARTIŞMA

Günümüzde kısa süreli kullanılan ve iyi tolere edilen DEA ajanlar ile HCV enfeksiyonunda çok etkin tedavi sağlanmaktadır. Bir zamanlar yüksek yan etki oranına sahip antiviraller ile uzun süreli tedaviye rağmen yalnızca bir kısmının tedavi edilebildiği hastalık, artık neredeyse tüm hastalarda 8-12 hafta içinde tamamen ortadan kaldırılabilir. Buna rağmen tüm dünyada HCV enfeksiyonu varlığını sürdürmektedir. Bunun temel nedeni henüz tanı almayan hasta popülasyonudur⁽¹¹⁾. Çalışmamızda anti-HCV pozitif olmasına rağmen HCV RNA istenmeyenlerin oranı

%24.8 bulunmuştur. 2008-2018 yılları arasında yine ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran %50.16'dır⁽¹²⁾. Bu veriler ile ülkemizde bir miktar HCV RNA refleks test isteme farkındalığının artmış olabileceğini söyleyebiliriz. Ancak küresel HCV eradikasyon hedefine yaklaşabilmek adına oran hala yüksektir. Çalışmamızda refleks test olarak HCV RNA istemini en çok göz ardı eden klinikler ise kadın hastalıkları ve doğum, genel dahiliye ve üroloji olarak belirlenmiştir. Yiş ve ark.⁽¹²⁾ tarafından yapılan çalışmada ise anti-HCV pozitif olmasına rağmen HCV RNA istemi yapılmayanların %70.6'sının cerrahi klinikler olduğu vurgulanmıştır. Cerrahi kliniklerde, anti HCV istemi sıklıkla preoperatif tetkikler arasında yer almaktadır. Kadın doğum kliniklerinde ise doğum öncesi veya gebelik takibi sırasında istenmektedir. Ancak sonuç takibi ve refleks HCV RNA isteminde eksiklikler yaşandığı çalışmamızda gösterilmiştir.

Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların erken tespiti ve tedavisi, karaciğere bağlı morbidite ve mortaliteyi önlemek ve enfeksiyonun bulaşmasını önleyerek HCV'yi küresel olarak ortadan kaldırmak için en iyi yoldur. Ancak DSÖ'nün 2015 küresel verilerine göre dünya çapında HCV ile enfekte kişilerin yalnızca %20'si enfeksiyondan haberdardır⁽¹³⁾. Ayrıca sağlık çalışanları arasında da HCV enfeksiyonu konusunda farkındalık eksikliği bulunmaktadır. Anti-HCV pozitif saptanan olguların tanı algoritmasında yaşanan eksiklikler ise kabul edilemez bir durumdur. Bu nedenle tüm dünyada 'refleks test' oranını artırmaya yönelik stratejiler geliştirilmektedir. Hastane bilgi yazılım sistemlerinde anti-HCV pozitif saptanan olgularda refleks test olarak HCV RNA istenmesi uyarısı verilmesi çözüme katlı sağlayabilir.

Çalışmamızda anti-HCV pozitif olan olgular arasında HCV RNA pozitifliği oranı %8.2 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda bu oranın %31.6-54.5 olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada ise bu oran %54.8 olarak bulunmuştur⁽¹⁷⁾. Bölgemizden yapılan bir çalışmada oran daha düşük (%29.22) bulunmuştur⁽¹³⁾. Çalışmamızda yıllara göre HCV RNA pozitif olgu sayısının azalması, yine yıllara göre anti-HCV pozitif olgularda HCV RNA istemi yapılmayan olgu sayısının artması ile açıklanabilir.

HCV ile enfekte hastaların %75 kadarında ekstrahepatik olarak; mikst kriyoglobülinemi vaskülit, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, tip 1 membranoproliferatif glomerülofrit, fokal segmental glomerüloskleroz ve interstisyel nefrit, tip 2 diyabet, lenfoproliferatif hastalıklar (Hodgkin dışı lenfoma ve hepatosplenik T-hücreli lenfoma), deri hastalıkları (porfiriya kutanea tarda ve liken planus), tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroidi ve Graves hastalığı) ve göz hastalıkları (Mooren ülserleri ve Sjögren sendromu) bulunabilir⁽¹⁸⁾. Diğer klinik disiplinler tarafından ekstrahepatik bulgular saptanan hastalarda HCV enfeksiyonunun varlığı araştırılmalı ve anti-HCV pozitif saptanan hastalardan mutlaka refleks test olarak HCV RNA istenmelidir. Çalışmamızda ekstrahepatik bulgularla karşılaşabilecek klinikler arasında genel dahiliye 153, romatoloji 39, dermatoloji 14, göz hastalıkları dokuz, nefroloji beş, endokrinoloji dört olguda anti-HCV pozitifliğine rağmen HCV RNA refleks test isteminde bulunmamıştır.

Anti-HCV pozitif olup HCV RNA negatif olan olgularda önceden geçirilmiş ve iyileşmiş HCV enfeksiyonu düşünülmeli ve bunu teyit etmek için 12 hafta sonra HCV RNA testi tekrarlanarak negatifliği gösterilmelidir⁽¹⁹⁾. Bu nedenle çalışmamızda 194 olgudan ikinci kez istenen HCV RNA istemleri yerinde bulunmuştur. Ancak risk grubunda olmayan (damar içi madde kullanıcıları, yüksek riskli cinsel davranışları olanlar, hemodiyaliz hastaları, mahkumlar harici) olgularda üçten fazla yapılan istemler uygunsuz olarak değerlendirilmiştir.

DSÖ 2022 yılında yayınladığı bildiride refleks test istemleri açısından iki temel öneride bulunmuştur. Bunlar; laboratuvar bazlı refleks test ve klinik bazlı refleks test stratejileridir. Laboratuvar bazlı stratejide, laboratuvarında bir kan örneğinde HCV antikör testi pozitif saptanır ise, aynı kandan otomatik olarak hızlı bir "refleks" HCV RNA testi direkt uygulanır ve klinisyen hem antikör hem HCV RNA sonucunu aynı anda görebilir. Klinik bazlı stratejide ise, poliklinikte hızlı tanı testleri kullanarak hastaya anti-HCV testi uygulanır ve sonucu pozitif olan hastalardan direkt HCV RNA testi istenir⁽²⁰⁾. Bu bildiriden sonra yapılan çalışmaları derleyen bir meta analizde, 51 çalışma

irdelenmiş ve bu iki stratejinin de HCV RNA bakılma oranını arttırdığını ve tedavi başlama süresini belirgin kısalttığını saptamıştır⁽²¹⁾. Ülkemiz için yakın vadede hızlı tanı testlerin yaygınlaşması zor görünse de, laboratuvar bazlı refleks test stratejisinin daha uygulanabilir olduğunu düşünüyoruz.

Türkiye HCV enfeksiyonu açısından düşük endemik bir ülkedir. Bu nedenle ülkemizin 2030'a kadar DSÖ'nün HCV eradikasyonu hedefine ulaşması gerekliliği aşikardır. Ancak çalışmamızda 10 yıllık retrospektif veriler ile HCV RNA refleks test istemi açısından farkındalık oranının yeterli olmadığı saptanmıştır. Farkındalığı daha az olan kliniklerin belirlenmesi ve buralarda yapılacak eğitimler ülkemizden HCV eliminasyonu hedefine katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (13.07.2023 tarih ve 2023/06-10 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 İzmir Tepecik Education and Research Hospital, Non-interventional Clinical Research Ethics Committee (07.13.2023; 2023/06-10).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Naggie S, Wyles DL. Hepatitis C. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas and Bennett Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier; 2020:2040-71.
2. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, et al. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: Expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. J Infect Dis. 2018;218(11):1722-9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy401>
3. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(5):396-415. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00472-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00472-6)
4. World Health Organization (WHO). Hepatitis C. Geneva: WHO; 2023. [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>] (Erişim tarihi: 14.Kasım.2023).
5. Pietschmann T, Brown RJ. Hepatitis C virus. Trends Microbiol. 2019;27(4):379-80. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.01.001>
6. United Nations General Assembly. Transforming our world: The 2030 Agenda for Sustainable Development. 2015. [<http://sdgs.un.org/2030agenda>] (Erişim tarihi: 23.Temmuz.2024).
7. World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021: Toward ending viral hepatitis. Geneva: WHO; 2016. [<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>] (Erişim tarihi: 11.Haziran.2024).
8. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Programlar/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf] (Erişim tarihi: 13.Mayıs.2024).
9. Ghany MG, Morgan TR; AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C virus infection. Hepatology. 2020;71(2):686-721. <https://doi.org/10.1002/hep.31060>
10. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Türkiye Hepatit C Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2023. [<https://www.tkad.org.tr/wp-content/uploads/2023/11/TURKIYE-HEPATIT-C-TANI-VE-TEDAVI-KLAVUZU-2023.pdf>] (Erişim tarihi: 19.Ağustos.2024).
11. Han R, Zhou J, François C, Toumi M. Prevalence of hepatitis C infection among the general population and high-risk groups in the EU/EEA: a systematic review update. BMC Infect Dis. 2019;19(1):655. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4284-9>
12. Yiş R, Tosun S, Küpeli H, Demircan F. Anti-HCV pozitifliği saptanan örneklerin HCV-RNA sonuçları klinisyenler tarafından yeterince değerlendiriliyor mu? On yıllık veri analizi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2020;50(2):78-85. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.078>

13. World Health Organization (WHO). Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. Geneva: WHO; 2021. [<https://www.globalhep.org/sites/default/files/content/resource/files/2021-05/WHO%20Progress%20Report%202021.pdf>] (Erişim tarihi: 17.Ocak.2024).
14. Suntur BM, Kaya H, Eker HBŞ, Kara B, Bozok T, Unal N. A cross-sectional study of real life data of HCV from Turkey south region. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(4):380-6. <https://doi.org/10.3855/jidc.11983>
15. Balaban HY, Dağ O, Alp A, et al. Retrospective evaluation of hepatitis C awareness in Turkey through two decades. *Turk J Gastroenterol*. 2021;32(1):88-96. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.19949>
16. Sirin MC, Aridogan BC, Cetin ES, Sirin FB. Evaluation of biochemical, hematological, RIBA and PCR assays in predicting viremia in anti-HCV positive patients. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(8):736-43. <https://doi.org/10.3855/jidc.11426>
17. Çelen MK, Şengel BE, Kaya Ş, et al. Treatment initiation rates of patients with positive anti-hepatitis C virus results in tertiary hospitals in Turkey. *J Infect Dev Ctries*. 2024;18(3):441-9. <https://doi.org/10.3855/jidc.17910>
18. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet*. 2019;394 (10207):1451-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32320-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32320-7)
19. Aygen B, Gürbüz Y, Çetinkaya RA, et al. Kronik Hepatit C virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi. *Klinik Derg*. 2023;36(Özel Sayı 1):43-75. <https://doi.org/10.36519/kd.2023.4672>
20. World Health Organization (WHO). Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics. Geneva: WHO, 2022. [<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363590/9789240052734-eng.pdf?sequence=1>] (Erişim tarihi: 19.Ağustos.2024).
21. Tao Y, Tang W, Fajardo E, et al. Reflex hepatitis C virus viral load testing following an initial positive hepatitis C virus antibody test: A global systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2023;77(8):1137-56. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad126>

Mangostin Türevlerinin Sitotoksik ve Antileişmanyal Aktivitesi ile Pentostam ve Miltefosin ile Kombinasyonun Araştırılması[§]

Investigation of Cytotoxic and Antileishmanial Activity of Mangostin Derivatives in Combination with Pentostam and Miltefosine

Ayşegül Dalmızrak*, Yener Özel**

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

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

Atf/Cite as: Dalmızrak A, Özel Y. Mangostin türevlerinin sitotoksik ve antileişmanyal aktivitesi ile pentostam ve miltefosin ile kombinasyonun araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(2):121-129.

Öz

Amaç: Leişmanyaz, protozoon bir parazit olan *Leishmania*'nın neden olduğu vektör kaynaklı bir enfeksiyon olup her yıl iki milyon yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda antileişmanyal ilaçlara dirençli türlerin ortaya çıkması ile yeni antileişmanyal moleküllerin araştırılmasına gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmada, mangostin türevlerinin, leişmanyaz için alternatif bir ilaç adayı olabileme potansiyelinin ve antileişmanyal ilaçlarla kombinasyonunun etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Bu çalışmada kullanılan α - ve γ -mangostinin saf ve analitik formu kullanılmıştır. α/γ -mangostinin sitotoksik aktivitesi L929 fibroblastlara karşı, antileişmanyal aktivitesi ise *Leishmania tropica* suşuna karşı sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile saptanmış ve türevlerin seçicilik indeksi (SI) hesaplanmıştır. Mangostin türevlerinin antileişmanyal ilaçlardan pentostam ve miltefosin ile kombinasyonu ise dama tahtası (Checkerboard) yöntemi ile belirlenmiştir.

Bulgular: α ve γ -mangostinin fibroblastlara karşı sitotoksik aktivitelerinin 24, 48 ve 72. saatlerde, sırasıyla, 10.15–12.77 μ M ve 15.99–25.57 μ M aralığında, antileişmanyal etkinliklerinin ise aynı zaman dilimlerinde sırasıyla, 25.85–38.54 μ g/ml ve 45.51–80.99 μ M arasında değiştiği saptanmıştır. Her iki ksantonun da güçlü antileişmanyal etkinlik ancak düşük seçicilik gösterdiği (SI<1) tespit edilmiştir. Mangostin türevlerinin, pentostam ve miltefosin ile kombinasyon ilişkileri değerlendirildiğinde, α -mangostin ile her iki ilaç arasında 48. saatten sonra sinerjik etkileşimler görülürken, γ -mangostin ile 24. saatten itibaren sinerjik etkileşimler gözlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda antileişmanyal etkinliği yüksek fakat seçicilik indeksi düşük olan ksantonların pentostam ve miltefosin ile kombinasyonlarında sinerjik etkileşimler gösterdiği saptanmıştır. Kombinasyon stratejilerinde sinerjik etkileşimlerin gözlenmesi söz konusu ksantonların önemli antileişmanyal ilaç adayı moleküler olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: α -mangostin, γ -mangostin, leişmanyaz

ABSTRACT

Objective: Leishmaniasis is a vector-borne infection caused by the protozoan parasite *Leishmania*. In recent years, the emergence of resistant *Leishmania* species to antileishmanial drugs has highlighted the need for new antileishmanial molecules. This study aimed to investigate the potential of mangostin derivatives as an alternative drug candidate for leishmaniasis and the effectiveness of its combination with antileishmanial drugs.

Methods: The pure and analytical forms of α/γ -mangostin used in this study. The cytotoxic activity of α/γ -mangostin was assessed against L929 fibroblasts, and their antileishmanial activity was evaluated against the *Leishmania tropica* strain using the broth microdilution method. The combination of mangostin derivatives with the antileishmanial drugs pentostam and miltefosine was determined using the checkerboard assay.

Results: The cytotoxic activity of α - and γ -mangostin against fibroblasts ranged from 10.15 to 12.77 μ M and 15.99 to 25.57 μ M at 24, 48, and 72 hours, respectively. Their antileishmanial activities during the same time intervals ranged from 25.85 to 38.54 μ g/mL for α -mangostin and from 45.51 to 80.99 μ M for γ -mangostin. Both xanthenes exhibited potent antileishmanial activity but showed low selectivity (SI<1). Evaluation of the combination effects revealed synergistic interactions between α -mangostin and both pentostam and miltefosine after 48 hours. In contrast, synergistic effects were observed for γ -mangostin as early as 24 hours.

Conclusion: Our findings demonstrate that the xanthenes, despite their strong antileishmanial activity, exhibit low selectivity. However, their combination with pentostam and miltefosine resulted in synergistic interactions. These results suggest that the investigated xanthenes could serve as promising candidates for the development of novel antileishmanial drugs.

Keywords: α -mangostin, γ -mangostin, leishmaniasis

Alındığı tarih / Received:
18.10.2024 / 18.October.2024

Kabul tarihi / Accepted:
12.02.2025 / 12.February.2025

Yayın tarihi / Publication date:
20.06.2025 / 20.June.2025

ORCID Kayıtları

A. Dalmızrak 0000-0003-3331-6768
Y. Özel 0000-0001-6618-8251

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

✉ yener_ozel@hotmail.com

GİRİŞ

Leyişmanyaz, *Leishmania* cinsi (Trypanosomatidae ailesi) bir protozoon parazitin neden olduğu vektör kaynaklı bir hastalıktır. Eski Dünya’da *Phlebotomus* cinsi ve Yeni Dünya’da *Lutzomyia* cinsi enfekte dışı kum sineklerinin konaktan kan emmesi sırasında bulaşmaktadır⁽¹⁾.

Leyişmanyazın, visseral leyişmanyaz (VL), kutanöz leyişmanyaz (KL) ve mukokutanöz leyişmanyaz (MKL) olmak üzere üç ana klinik formu bulunmaktadır. VL, en ciddi formdur çünkü tedavi edilmediğinde neredeyse her zaman ölümcüldür. KL, en yaygın görülen form olup genellikle deri ülserlerine neden olur. MKL ise sıklıkla ağız, burun ve boğaz gibi mukozal bölgeleri tutmaktadır. KL, en yaygın formdur ve vücudun açıkta kalan kısımlarında deri lezyonları şeklinde görülmektedir. KL vakalarının yaklaşık %95’i Amerika, Akdeniz havzası, Orta Doğu ve Orta Asya’da görülmekle birlikte dünya çapında yılda 600.000 ile 1 milyon yeni vakanın ortaya çıktığı tahmin edilmektedir⁽²⁾. Türkiye’de leyişmanyaz dinamikleri, KL vakalarındaki artış ve KL etkeni olarak *Leishmania major* ve *Leishmania donovani* gibi yeni türlerin ortaya çıkışıyla kendini gösteren kayda değer değişiklikler geçirmektedir. Ülkemizde yılda yaklaşık olarak 2500 *Leishmania tropica* ve *Leishmania infantum* kaynaklı KL vakası bildirilmektedir. Son kanıtlar, iklim değişikliği, kentleşme ve göçün etkisiyle daha önce endemik olmayan bölgelerde bile hastalığın yeniden canlandığını ve tedavileri yarım kalmış göçmenlerin, ülkemize ilaç dirençli suşların taşınması riskini de artırdığını göstermektedir^(3,4).

Leyişmanyaz tedavisinin, klinik formlara, ilaç etkinliğine ve toksisite gibi farklı faktörlere bağlı olup tedaviye verilen yanıtın çok heterojen olduğu bildirilmektedir⁽¹⁾. PAHO (Pan Amerikan Sağlık Örgütü), tedavide kullanılan mevcut ilaçların hepsinin toksik ilaç olduğunu, bu nedenle yeni ve daha etkili tedavi arayışlarının devam ettiğini ve toksisiteyi azaltmak için yeni stratejilerin yoğun biçimde araştırıldığını ifade etmektedir⁽⁵⁾. Kullanılan mevcut ilaçlar çok eski olmakla birlikte toksisite, ciddi yan etkiler, aşırı maliyet, uzun tedavi rejimleri

ve ortaya çıkan ilaç direnci gibi çeşitli sınırlamaları vardır. Pentavalan antimon bileşikler bir çok endemik bölgede genellikle ilk basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Miltefosin, pentamidin izetiyonat, amfoterisin B ve paromomisin artık ya antimonlarla kombinasyon halinde ya da birincil tedavi olarak kullanılmaktadır⁽⁶⁾.

Ancak yıllar geçtikçe bu ilaçlara karşı direnç oranları artmaya başlamıştır⁽⁷⁾. Bir çok bitkide bulunan doğal aktif bileşenler genellikle umut verici alternatif ilaç adayı molekül olarak sıkça çalışılmaktadır. Çeşitli çalışmalar, tıbbi bitkilerden elde edilen organik özler/uçucu yağlar ve izole edilmiş doğal bileşiklerin antileyişmanyal etkilerine vurgu yapmaktadır⁽⁸⁾.

Mangostin (*Clusiaceae* bitki ailesi, *Garcinia mangostana* L.) Güneydoğu Asya ülkelerine özgü tropikal bir ağaçtır. Ağacın meyvesinin besin değeri içerdiği lif, vitamin, mineral, flavanoid, folat, tannin, saponin, antosiyanin ve terpenden ötürü oldukça yüksektir. Bununla birlikte, türde bulunan ana fitokimyasallar antibakteriyel, antifungal, antimalaryal, antioksidan, proapoptotik, antiproliferatif, antinosiseptif, antiinflamatuvar, nöroprotektif, hipoglisemik ve antiobezite gibi birçok biyolojik etkiye sahip ksantonlardır. Ksantonların farklı tiplerinin antikanser etkisi ve yara iyileşmesi üzerine etkileri de yoğun olarak araştırılmaktadır⁽⁹⁾. Bu bağlamda, literatürde hem antimikrobiyal etkinliği hem yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin gösterildiği mangostin türevlerinin, özellikle kutanöz lezyonlar ile karakterize KL için alternatif bir ilaç adayı olabilme potansiyelinin ve antileyişmanyal ilaçlarla kombinasyonunun etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Leishmania Suşu: Bu çalışmada, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazit Bankası bünyesinde bulunan *Leishmania tropica* (MHOM/AZ/1974/SAF-K27) referans suşu kullanıldı. Parazit bankasından alınan suşlar ITS1 ve hsp70 bölgesine özgü primer ve probler ile genotiplendirildi.

Antileişmanyaller: Çalışmada kullanılan antileişmanyal etken maddelerden pentostam (16037-91-5) ve miltefosin (B2693-072166)'in saf ve analitik formu BOCScience (USA) firmasından sağlandı.

Mangostin Türevleri: Çalışmada kullanılan α -mangostin (29108) ve γ -mangostinin (26675) saf ve analitik formları ticari olarak (Cayman Chemical, ABD) temin edildi.

NNN Besiyerinin Hazırlanması: 1.4 g agar ve 0.6 g NaCl, 90 mL distile suda çözöüröldü ve otoklavda (121°C'de 15 dk) steril edildi. Besiyerine, 50–55°C'ye kadar soğutulduktan sonra 10 mL defibrine tavşan kanı ve 0.2 mL penisilin/streptomisin solüsyonu eklendi. Steril vidalı kapaklı tüplere, hazırlanan besiyerinden 4'er mL dökölerek 10° eğimde besiyerinin katılaşması sağlandı. Besiyerleri kullanılacağı zamana kadar +4°C'de muhafaza edildi.

RPMI-1640 Stok Sıvı Besiyerinin Hazırlanması: Ticari olarak temin edilen RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium) besiyeri iöerisine %10 FCS (fetal calf serum), %1 penisilin/streptomisin ve %1 gentamisin eklenerek stok sıvı besiyeri hazırlandı ve besiyeri kullanılacağı zamana kadar +4°C'de muhafaza edildi.

Leishmania Suşunun Canlandırılması ve NNN Besiyerine Ekim ve Sıvı Besiyerinde Çoğaltılması: Sıvı azottan çıkarılan suş, 37°C'ye ayarlanmış su banyosunda çözöüröldü ve üremeleri için NNN besiyerine ekildi. NNN besiyerleri 26°C'de inkübasyona kaldırıldı. Üreme görölen besiyerlerinden, antileişmanyal etkinlik ve sinerji çalışmaları için kullanılmak üzere, RPMI-1640 sıvı besiyerine pasaj yapıldı. Promastigot inoküle edilmiş RPMI-1640 sıvı besiyeri bulunan flaslara (hücre költürü kaplarına) 2-3 günde bir taze besiyeri eklenerek, yeterli miktarda promastigot elde edildi. İlaç duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere yoğunluğu 10^7 promastigot/mL olacak şekilde parazit süspansiyonu hazırlandı.

Tablo 1. Etken maddelerin stok çözöeltilerinin hazırlanması

Etken Maddeler	Çözöcü	Sulandırıcı	Çalışma Konsantrasyonu
Pentostam	Su	RPMI-1640	12560 µg/mL
Miltefosin	Su	RPMI-1640	1024 µg/mL
Alfa-Mangostin	DMSO	RPMI-1640	1000 µM
Gama-Mangostin	DMSO	RPMI-1640	1000 µM

DMSO: Dimetilsölfoksit.

Mangostin Türevleri ve Antileişmanyallerin Stok Çözöeltilerinin Hazırlanması: Etken maddelerin uygun çözöcü/sulandırıcı çeşidi ve potens değeri belirlendi ve stok konsantrasyonları EUCAST kriterleri doğrultusunda hesaplandı. Hassas terazide tartılan antileişmanyal etken maddeler ve mangostin türevlerinin uygun çözöcülerle, Tablo 1'de belirtilen konsantrasyonlarda stok çözöeltileri hazırlandı. Hazırlanan stok çözöelti 1 mL'lik miktarlarda test edilecekleri zamana kadar -20°C'de saklandı.

Mangostin Türevleri ve Antileişmanyallerin Sitotoksik Aktivitesinin Belirlenmesi: Sıvı azotta muhafaza edilen fibroblastlar, RPMI-1640 ile yıkandıktan sonra %10 FBS (fetal sığır serumu) iöeren RPMI-1640 besiyerine ekilerek 37°C'de %5 CO₂'li etöüde 48 saat inköbe edildi. Hücrelerin sayısı ve canlılığı, tripan mavisi ile boyanarak Thoma lamında belirlendi. 10⁵/mL hücre iöeren 100 µL hücre süspansiyonu, 96 kuyucuklu mikropalakalara dağıtıldı. α ve γ -mangostin süspansiyonunun son konsantrasyonu 500-3.90 µM aralığında, pentostamın 3280–49.06 µg/mL aralığında, miltefosinin ise 512–4 µg/mL aralığında olacak şekilde seri dilüsyonları farklı bir mikropalakada yapıldı ve hücrelerin ekildiği mikropalakalara aktarıldı. Mikropalakalar, 37°C'de %5 CO₂ altında 48 saat inköbe edildi. Hücre canlılığı, MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolyum bromid) yöntemi ile belirlendi⁽¹⁰⁾ ve elde edilen absorbans değeri, Thermo marka Varioskan model (ABD) spektrofotometre ile 570 nm'de ölçöldü. Sitotoksik aktiviteyi gösteren IC₅₀ değeri, Graphpad Prism 8.4.2 programı ile belirlendi. Sitotoksik aktivite testleri, farklı günlerde üç kez tekrarlandı⁽¹¹⁾.

In vitro Mikrodilüsyon Yöntemi: Mangostin türevleri ve antileişmanyal ilaçların aktiviteleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile *in vitro* olarak belirlendi. İlaç duyarlılık testlerinde; steril, düz tabanlı 96 kuyucuklu hücre kültür plağındaki 12 sıranın biri pozitif kontrol, biri negatif kontrol, geri kalan kuyucuklar da ikili sıralar halinde etken maddeler için kullanıldı. Her bir kuyucuğa stok RPMI-1640 sıvı besiyerinden (%10 FCS + %1 penisilin/streptomisin + %1 gentamisin) 100 µL dağıtıldı. Mikroplakanın etken maddeler için ayrılmış bölümlerinin ilk kuyucuklarına, etken madde süspansiyonundan 100 µL pipetlenerek seri dilüsyon yapıldı. Seri dilüsyon işlemi tamamlandıktan sonra 10⁷ promastigot/mL yoğunluğundaki parazit süspansiyonundan negatif kontrol hariç tüm kuyucuklara 100 µL eklendi. Mikroplakanın kapağı kapatılarak etrafı parafilm ile kaplandı ve 26°C'de inkübasyona kaldırıldı. İnkübasyonun 24, 48 ve 72. saatlerinde etken maddelerin MPK (minimum parazitisidal konsantrasyon) değerleri invert mikroskopta yapılan inceleme ile belirlendi⁽¹¹⁾.

Mangostin Türevleri ve Antileişmanyallerin IC₅₀ Değerlerinin Belirlenmesi: Mangostin türevleri ve antileişmanyal ilaçların IC₅₀ değerleri, MTT (3-(4,5-dimetiltiyazol2-yl)-2,5-difeniltetrazolyum bromit) (Sigma) canlılık tespit kiti ile *in vitro* olarak değerlendirildi. MPK değerinin belirlenmesinden sonra, mikrolaklardaki her bir kuyucuktan 100 µL alınarak yeni mikrolaklara aktarıldı ve üzerine MTT reaktifinden eşit hacimde eklendi. Mikrolakalar dört saat aynı koşullarda inkübe edildi. İnkübasyon sonunda mikrolaka kuyucuklarında oluşan formazan kristallerinin çözülmesi için 100 µL DMSO eklendi ve 30 dakika oda ısısında karanlık ortamda bekletildi. Varioskan marka (Thermo Labsystem, Franklin, MA, ABD) okuyucuda okutularak *Leishmania* promastigotlarına karşı absorbans değerleri elde edildi. Absorbans verileri, Graphpad Prism 8.4.2 programı ile analiz edilerek IC₅₀ değerleri hesaplandı⁽¹¹⁾.

Mangostin Türevleri ve Antileişmanyallerin Selektif İndeks (SI) Değerinin Belirlenmesi: SI değeri, aşağıdaki denklem kullanılarak fibroblast hücre (L929) hattına karşı elde edilen IC₅₀ değerinin *Leishmania* promastigotlarına karşı elde edilen IC₅₀ değerine bölünmesi ile hesaplandı:

SI= Fibroblastların IC₅₀ değeri/*Leishmania* promastigotlarının IC₅₀ değeri

SI değerlerinin 1.00'den yüksek olması, test edilen maddenin promastigotlara karşı fibroblastlardan daha yüksek seçicilik sergilediğini göstermektedir⁽¹²⁾.

Sinerjik Etkileşimlerin Belirlenmesi: Mangostin türevleri ve antileişmanyaller arasındaki etkileşim dama tahtası (checkerboard) yöntemi ile belirlendi. Bu amaçla her bir kombinasyon için iki adet 96 kuyucuklu düz tabanlı steril mikrolaka kullanıldı. Birinci mikrolakanın her bir kuyucuğuna RPMI-1640 sıvı besiyerinden 50 µL dağıtıldı. IC₅₀ değerinin üç sulandırım üstünden başlayıp beş sulandırım altına kadar, antileişmanyal ilaçların dikey düzlemde seri dilüsyonları yapıldı. İkinci mikrolakanın sekizinci sütununa kadar tüm kuyucuklarına 70 µL RPMI-1640 besiyeri dağıtıldı. Sekizinci sütundaki kuyucuklara 70 µL mangostin çözeltisi eklenerek, yatay düzlemde sağdan sola doğru seri dilüsyon yapıldı. İkinci mikrolakada yapılan dilüsyonlar, birinci mikrolakaya birebir aynı kuyucuğa olmak üzere 50 µL aktarıldı, her kuyucukta her iki etken maddenin farklı kombinasyonları elde edildi^(13,14).

Logaritmik faza girip yeterli yoğunlukta üreyen *Leishmania* promastigotlarından hazırlanan 10⁷ promastigot/mL yoğunluktaki parazit süspansiyonundan 100 µL, birinci mikrolakanın besiyeri ve sterilite kontrol kuyucukları hariç tüm kuyucuklarına eklendi. Üreme kontrolü (RPMI 1640+promastigot), besiyeri kontrolü (RPMI 1640) ve sterilite kontrolü (RPMI 1640+antileişmanyal/mangostin) için dörder kuyucuk kullanıldı. Mikrolakalar 26°C'de 18–24 saat inkübe edildi.

Antileişmanyaller (AL) ile mangostin türevleri (MAN) arasındaki etkileşim, fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi (FİKİ) hesaplanarak belirlendi. Bu hesaplama için aşağıdaki formül kullanıldı.

$$FİKİ = FİK_{Antileişmanyal} + FİK_{MAN}$$

$$FİKİ = (Kombinasyondaki AL MPK) / (AL MPK) + (Kombinasyondaki MAN MPK) / (MAN MPK)$$

Hesaplanan FİKİ değerleri, aşağıdaki sınır değerlere göre yorumlandı.

Etkileşimler;

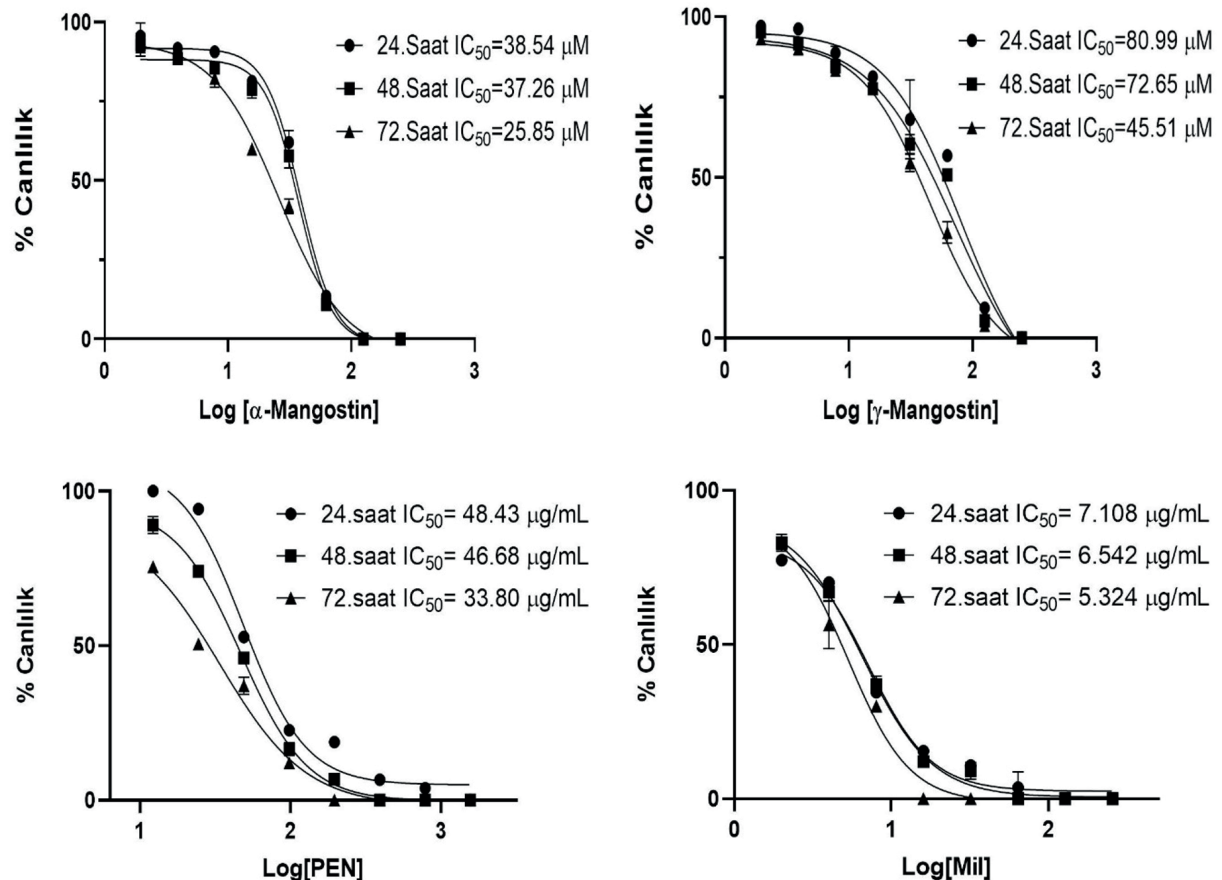
FİKİ ≤ 0.5 sinerji, FİKİ= 0.50-0.75 kısmi sinerji, FİKİ= 0,75-1 Aditif, FİKİ= 1.00-4.00 etkisiz (indifferent), FİKİ= ≥ 4.00 antagonizma olarak değerlendirilmeye alındı⁽¹⁵⁾.

BULGULAR

Mangostin Türevleri ve Antileişmanyallerin *L. tropica* Suşuna Karşı Etkinlik Değerleri

Mangostin türevleri ve antileişmanyallerin MPK değerleri 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon sonunda invert mikroskopta belirlenmiştir. Invert mikroskop altında, promastigotların hareketliliğinin durduğu,

morfolojik yapılarının bozulup amastigot şeklini aldığı ya da parçalanarak promastigotların tümünün öldüğü en düşük ilaç konsantrasyonu MPK olarak değerlendirilmiştir. Mangostin türevlerinin MPK değerleri 24., 48. ve 72. saatlerde, α -mangostin için 125 μ M, γ -mangostin için ise 250 μ M olarak saptanmıştır. Antileişmanyal ilaçlardan pentostamin MPK değeri tüm inkübasyon sürelerinde 195 μ g/mL, miltefosinin MPK değeri ise 24. saatte 32 μ g/mL, 48. ve 72. saatte ise 16 μ g/mL olarak tespit edilmiştir (Tablo 2). Mangostin türevleri ve antileişmanyallerin IC₅₀ değerleri, MTT yöntemi ile elde edilen absorbans değerlerinin Graphpad Prism 8.4.2 programı ile analiz edilmesiyle belirlenmiştir. Mangostin türevlerinin IC₅₀ değerlerinin 24., 48. ve 72. saatlerde α -mangostin için 25.85–38.54 μ M aralığında, γ -mangostin için ise 45.51–80.99 μ M aralığında olduğu saptanmıştır. Antileişmanyallerden pentostamin IC₅₀ değerlerinin aynı inkübasyon sürelerinde 33.8–48.43 μ g/mL aralığında, miltefosinin ise 5.32–7.1 μ g/mL aralığında olduğu belirlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Etken maddelerin *L. tropica* suşuna karşı IC₅₀ değerlerini gösteren grafikler (α : alfa, γ : gama, PEN: pentostamin, Mil: miltefosin)

Tablo 2. Mangostin türevleri ile antileişmanyal ilaçların *L. tropica* suşuna karşı IC₅₀ ve MPK değerleri

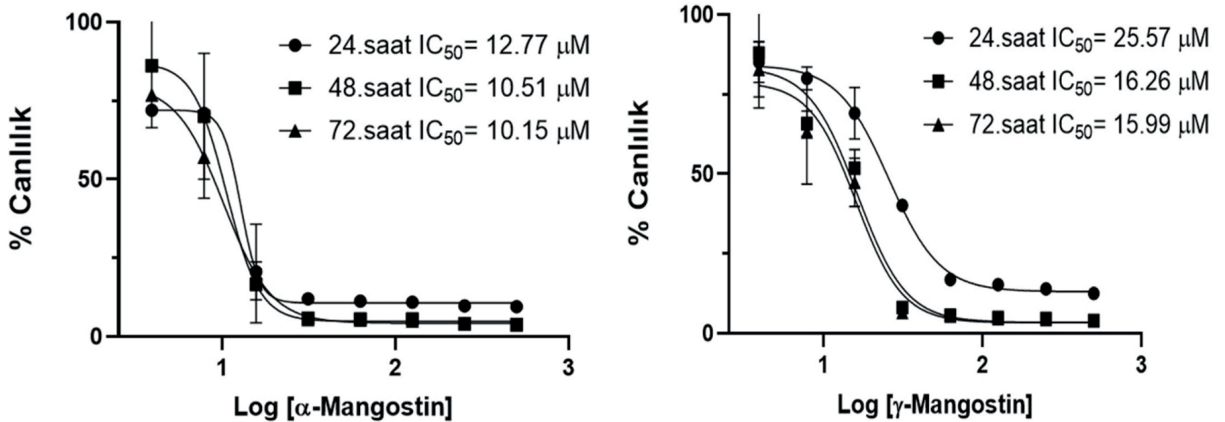
Etken Maddeler	24.saat		48.saat		72.saat	
	IC ₅₀	MPK	IC ₅₀	MPK	IC ₅₀	MPK
Alfa-Mangostin (μM)	38.54	125	37.26	125	25.85	125
Gama-Mangostin (μM)	80.99	250	72.65	250	45.51	250
Pentostam (μg/mL)	48.43	195	46.68	195	33.8	195
Miltefosin (μg/mL)	7.1	32	6.54	16	5.32	16

IC₅₀: % 50 inhibisyon konsantrasyonu; MPK: Minimum parazitisidal konsantrasyon.

Tablo 3. Mangostin türevlerinin sitotoksites ve seçicilik indeks değerleri

Etken Maddeler	24.saat (IC ₅₀)			48.saat (IC ₅₀)			72.saat (IC ₅₀)		
	<i>L. tropica</i>	L929	SI	<i>L. tropica</i>	L929	SI	<i>L. tropica</i>	L929	SI
Alfa-Mangostin (μM)	38.54	12.77	<1	37.26	10.51	<1	25.85	10.15	<1
Gama-Mangostin (μM)	80.99	25.57	<1	72.65	16.26	<1	45.51	15.99	<1

IC₅₀: % 50 inhibisyon konsantrasyonu; L929: Fibroblast hücre hattı; SI: Seçicilik endeksi.

**Şekil 2. Etken maddelerin L929 fibroblastlara karşı IC₅₀ değerlerini gösteren grafikler (α: alfa, γ: gama)**

Mangostin Türevleri ve Antileişmanyallerin Sitotoksik Aktivite Değerleri: α-mangostinin fibroblast hücrelerine karşı sitotoksik etkinliklerinin 24., 48. ve 72. saatlerde, sırasıyla, 12.77 μM, 10.51 μM ve 10.15 μM olduğu saptanmıştır. γ-mangostinin ise aynı inkübasyon sürelerinde sırasıyla 25.57 μM, 16.26 μM ve 15.99 μM olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2). SI değerleri hesaplandığında mangostin türevlerinin güçlü antileişmanyal etkinlik göstermesine rağmen seçiciliğinin düşük olduğu saptanmıştır (SI<1) (Tablo 3).

Mangostin Türevleri ile Antileişmanyal İlaç Kombinasyonlarının Etkileşim Sonuçları: Mangostin türevleri ile antileişmanyallerin etkileşimleri dama tahtası (checkerboard) yöntemi ile araştırılmıştır. α-mangostinin miltefosin ile kombinasyonunda, 24. saatte etkisiz (indifferent) etkileşim, 48. ve 72. saatte kısmi sinerjik etkileşim, pentostam ile kombinasyonunda ise 24. saatte etkisiz etkileşim, 48. saatte kısmi sinerjik etkileşim ve 72. saatte ise sinerjik etkileşim saptanmıştır. γ-mangostinin miltefosin ile kombinasyonunda, tüm inkübasyon sürelerinde kısmi

Tablo 4. Mangostin türevleri ile antileişmanyal ilaçların etkileşim sonuçları

Kombinasyon	24.saat		48.saat		72.saat	
	FİKİ	Yorum	FİKİ	Yorum	FİKİ	Yorum
Alfa-Mangostin-miltefosin	1.062	Etkisiz	0.749	Kısmi sinerji	0.749	Kısmi sinerji
Alfa-Mangostin-pentostam	1	Etkisiz	0.749	Kısmi sinerji	0.312	Sinerji
Gama-Mangostin-miltefosin	0.75	Kısmi sinerji	0.625	Kısmi sinerji	0.562	Kısmi sinerji
Gama-Mangostin-pentostam	0.625	Kısmi sinerji	0.499	Sinerji	0.28	Sinerji

FİKİ: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyonu.

sinerjik etkileşim, pentostam ile kombinasyonunda ise 24. saatte kısmi sinerjik etkileşim, 48. ve 72. saatlerde ise sinerjik etkileşim gözlenmiştir (Tablo 4).

TARTIŞMA

Mangosten olarak bilinen *G. mangostana* Linn. Endonezya, Malezya, Sri Lanka, Filipinler ve Tayland gibi Güneydoğu Asya ülkelerinin tropikal yağmur ormanlarında yetiştirilir ve geleneksel tıpta karın ağrısı, ishal, sistit, egzama, dizanteri, yara iltihabı ve kronik ülserlerin tedavisinde kullanılır. *In vitro* ve *in vivo* laboratuvar çalışmaları, *G. mangostana* ekstralarının anti-inflamatuar, sitotoksik, antioksidan, antitümoral, immünomodülatör, nöroprotektif, anti-alerjik, antibakteriyel ve antiviral özellikler dahil olmak üzere çok çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğunu göstermiştir⁽¹⁶⁾. Al-Massarani ve ark.⁽¹⁷⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, α -mangostinin çeşitli bakteri türleri ve *Plasmodium falciparum* (IC₅₀: 2.2 μ M), *Trypanosoma cruzi* (IC₅₀: 8.9 μ M), *Trypanosoma brucei* (IC₅₀: 7.9 μ M), ve *L. infantum* (IC₅₀: 8 μ M), gibi patojen protozoonları içeren geniş bir mikroorganizma yelpazesine karşı etkinliği araştırılmış ancak MRC-5 (Medical Research Council Cell Strain-5) hücrelerine karşı toksik bulunması nedeniyle seçici olmayan bir etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (SI<1). Çalışmamızda da, antileişmanyal etkinliği ifade eden IC₅₀ değerleri α -mangostin için 25.85–38.54 μ M aralığında, γ -mangostin için ise 45.51–80.99 μ M aralığında olup güçlü antileişmanyal etkinlik saptanmıştır. Ancak L929 fibroblast hücrelerine karşı yaptığımız sitotoksikite analizleri, mangostin türevlerinin yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde düşük seçiciliğe sahip olduğunu göstermiştir. Buna rağmen özellikle yüzeysel lezyonların topikal uygulamalarında *G. mangostana* ekstralarının

güçlü antimikrobiyal etkilerine yönelik kanıtlar, geleneksel tedavide kullanımını haklı çıkarabilir^(18,19). Mangostin türevlerinin KL etkeni olan *Leishmania* türlerine karşı etkinliğine yönelik çalışmaların sayısı sınırlıdır. Bunun olası nedenleri arasında mangostin türevlerinin düşük seçicilik göstermesi muhtemeldir. Yakın tarihli bir çalışmada, Pyne ve ark.⁽²⁰⁾, *in silico* yöntemler ile α -mangostinin antileişmanyal etkili olabileceğine yönelik modellemeler yapmış ve bileşiğin antileişmanyal etkinliğini doğrulamak için, *L. donovani* parazitin farklı formlarına karşı 4.95–7.37 μ M arasında değişen IC₅₀ değerleri ile α -mangostinin parazite özgü inhibitör aktivitesini göstermiştir. Araştırmacılar, alfa-mangostinin mitokondriyal disfonksiyon ile parazitlerde oksidatif ve nitroztatif stres aracılı apoptotik hücre ölümüne neden olarak etkili olduğunu, mangostin uygulaması sonrası *Leishmania* ile enfekte makrofaj hücrelerinde pro-inflamatuar sitokinlerin yaklaşık iki ile üç kat arttığını ve arjinaz enzim aktivitesini inhibe ederek parazitin hayatta kalma şansını azalttığını bildirmişlerdir. Literatür incelendiğinde mangostin türevlerinin antileişmanyal etkinliğine yönelik az sayıda çalışma olmakla birlikte farklı protozoon sınıflarına ait parazitlere karşı da sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Sangkanu ve ark.⁽²¹⁾, farklı bir protozoon parazit olan *Acanthamoeba triangularis*'e karşı, *G. mangostana* perikarp ekstresi ve α -mangostinin potansiyelini ve klorheksidin ile kombinasyonunu araştırmış, ekstre ve α -mangostinin minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) trofozoitlerde sırasıyla 0.25 ve 0.5 mg/mL, kistlerde ise 4 ve 1 mg/mL olarak bildirmiştir. Ayrıca ekstre ve α -mangostinin, klorheksidin ile sinerjik etkileşim gösterdiğini rapor etmiştir. Chaijaroenkul ve ark.⁽²²⁾, tarafından yapılan farklı bir çalışmada, klorokin duyarlı ve dirençli *P. falciparum* izolatlarında perikarp ekstresi ve α -mangostinin, her iki izolata karşı iyi-

orta düzeyde antimalaryal aktiviteye sahip olduğu ve glikoz ile trikarboksilik asit metabolizmalarını hedef aldığı bildirilmiştir. Yine *Plasmodium* üzerine yapılan bir çalışmada, *in vivo* fare modellerinde oral alımın yerine intraperitonel uygulamanın daha etkili olduğu gösterilmiş olup mangostin kabuğunun endüstriyel atıklarının antimalaryal ilaç geliştirmede aktif farmasötik bileşiklerin üretiminde hammadde olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir⁽²³⁾.

Bu çalışmanın en önemli sınırlılığı, mangostin türevlerinin toksik etkilerinin sadece belli bir hücre hattında çalışılmış olup kemirgen modellerinde akut toksisite testlerinin yapılamamış olması ve buna ek olarak *in vitro* yöntemler ile elde ettiğimiz etkinlik sonuçlarının *in vivo* şartlarda gösterilmemiş olmasıdır. Ancak elde ettiğimiz veriler daha ileri çalışmalar için literatüre katkı sağlayacak ön verileri içermektedir.

Çalışmamızda, her iki ksantonun da güçlü antileişmanyal etkinlik ancak düşük seçicilik gösterdiği (SI<1) tespit edilmiştir. Mangostin türevlerinin, pentostam ve miltefosin ile kombinasyon ilişkileri değerlendirildiğinde, α-mangostin ile her iki ilaç arasında 48. saatten sonra sinerjik etkileşimler görülürken, γ-mangostin ile 24. saatten itibaren sinerjik etkileşimler gözlenmiştir. Verilerimiz, mangostin türevlerinin pentostam ve miltefosin ile sinerjisinin gösterildiği ilk çalışma olma niteliğindedir.

Kombinasyon stratejilerinde sinerjik etkileşimin görülmesi test edilen bileşiklerin kendi başına etkili oldukları dozlardan en az dört kat daha düşük dozlarda etkili olmasını sağlamaktadır. Bu açıdan düşük seçicilik gösteren ancak antileişmanyal etkinliği ve yara iyileştirme potansiyeli⁽²⁴⁾ gösterilmiş mangostin türevlerinin kombinasyon uygulamalarında alternatif antileişmanyal etkili bileşikler olarak kullanılma potansiyelinin olabileceği düşünülmektedir.

Yüksek güvenilirlikleri ve çeşitli biyolojik işlevleri nedeniyle, mangostin ve türevlerinin birçok hastalık için umut verici bir terapötik ajanlar olabileceği düşünülmektedir. Doğal kaynaklardan izole edilen bileşiklerin güçlü antileişmanyal etkinlikleri yanında mevcut antileişmanyal ilaçlar ile sinerjik etkileşim

göstermesi, yeni nesil ilaç kombinasyonlarının tasarlanması, yan etkilerin azaltılması ve direnç gelişiminin önlenmesi adına literatürdeki önemli boşlukları doldurabilir ve gelecek çalışmalara yön verebilir.

TEŞEKKÜR

Çalışmada kullanılan parazit suşunun temin edildiği Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazit Bankası'na ve sorumlu Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ahmet Özbilgin'e teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2021/042 ve 2021/043 proje numaraları ile desteklenmiştir.

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

Funding: This research was founded by Balıkesir University, Scientific Research Projects Coordination Unit (no: 2021/042, 2021/043).

KAYNAKLAR

1. Montaner-Angoiti E, Llobat L. Is leishmaniasis the new emerging zoonosis in the world? Vet Res Commun. 2023;47(4):1777-99. <https://doi.org/10.1007/s11259-023-10171-5>
2. World Health Organization (WHO). Leishmaniasis. Geneva: WHO, 2023. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis] (Erişim Tarihi: 14.Ekim.2024).
3. Tunalı V, Özbilgin A. Knock, knock, knocking on Europe's door: Threat of leishmaniasis in Europe with a focus on Turkey. Curr Res Parasitol Vector Borne Dis. 2023;15(4):100150. <https://doi.org/10.1016/j.crpvbd.2023.100150>
4. Özbilgin A, Zeyrek FY, Güray MZ, et al. Türkiye'de kutanöz leşmanyazis etkeni *Leishmania tropica*'da antimon direnç mekanizmasının belirlenmesi. Mikrobiyol Bul. 2020;54(3):444-62. <https://doi.org/10.5578/mb.69702>

5. Tuon FF, Dantas LR, de Souza RM, et al. Liposomal drug delivery systems for the treatment of leishmaniasis. *Parasitol Res.* 2022;121(11):3073-82. <https://doi.org/10.1007/s00436-022-07659-5>
6. Corman HN, McNamara CW, Bakowski MA. Drug discovery for cutaneous leishmaniasis: A review of developments in the past 15 years. *Microorganisms.* 2023;11(12):2845. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11122845>
7. Uliana SRB, Trinconi CT, Coelho AC. Chemotherapy of leishmaniasis: Present challenges. *Parasitology.* 2018;145:464-80. <https://doi.org/10.1017/S0031182016002523>.
8. Hassan AA, Khalid HE, Abdalla AH, Mukhtar MM, Osman WJ, Efferth T. Antileishmanial activities of medicinal herbs and phytochemicals in vitro and in vivo: An update for the years 2015 to 2021. *Molecules.* 2022;27(21):7579. <https://doi.org/10.3390/molecules27217579>
9. Sultan OS, Kantilal HK, Khoo SP, et al. The potential of α -mangostin from *Garcinia mangostana* as an effective antimicrobial agent - A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics.* 2022;11(6):717. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060717>
10. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods.* 1983;65(1-2):55-63. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4)
11. Özel Y, Çavuş İ, Yılmaz U, et al. Hibrit gümüş nanoparçacık komplekslerinin sitotoksik ve antileişmanyal aktivitesinin araştırılması: *Leishmania* türlerine karşı potansiyel ilaç adayları. *Mikrobiyol Bul.* 2024;58(2):182-95. <https://doi.org/10.5578/mb.202498184>
12. Tronina T, Bartmańska A, Popłoński J, et al. Prenylated flavonoids with selective toxicity against human cancers. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7408. <https://doi.org/10.3390/ijms24087408>
13. Pillai SK, Moellering RC, Eliopoulos GM. Antimicrobial combinations. In: Lorian V, editor. *Antibiotics in laboratory medicine.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:365-439.
14. Özel Y, Yılmaz U, Ünlü M, Vardar Ünlü G. Antibacterial activity and synergistic interaction of various essential oil components and antibiotics. *Mikrobiyol Bul.* 2022;56(1):95-102. <https://doi.org/10.5578/mb.20229908>
15. Li YJ, Pan CZ, Zhao ZW, Zhao ZX, Chen HL, Lu WB. Effects of a combination of amlodipine and imipenem on 42 clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* obtained from a teaching hospital in Guangzhou, China. *BMC Infect Dis.* 2013;13:548. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-548>
16. Chin YW, Kinghorn AD. Structural characterization, biological effects, and synthetic studies on xanthenes from mangosteen (*Garcinia mangostana*), a popular botanical dietary supplement. *Min Rev Org Chem.* 2008;5:355-364. <https://doi.org/10.2174/157019308786242223>
17. Al-Massarani SM, El Gamal AA, Al-Musayeib NM, et al. Phytochemical, antimicrobial and antiprotozoal evaluation of *Garcinia mangostana* pericarp and α -mangostin, its major xanthone derivative. *Molecules.* 2013;18(9):10599-608. <https://doi.org/10.3390/molecules180910599>.
18. Priya V, Jainu M, Mohan SK, Saraswathi P, Gopan SC. Antimicrobial activity of pericarp extract of *Garcinia mangostana* Linn. *Int J Pharm Sci Res.* 2010;1(8):278-81.
19. Chomnawang MT, Sakagami SS, Nukoolkarn VS, Gritsanapan W. Antimicrobial effects of Thai medicinal plants against acne-inducing bacteria. *J Ethnopharmacol.* 2005;101(1-3):330-3. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.038>
20. Pyne N, Ray R, Paul S. Computational and experimental approaches manifest the leishmanicidal potential of α -mangostin resourced from *Garcinia cowa*. *Acta Trop.* 2024;257:107291. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2024.107291>
21. Sangkanu S, Mitsuwan W, Mahabusarakam W, et al. Anti-acanthamoeba synergistic effect of chlorhexidine and *Garcinia mangostana* extract or α -mangostin against *Acanthamoeba triangularis* trophozoite and cyst forms. *Sci Rep.* 2021;11(1):8053. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87381-x>
22. Chaijaroenkul W, Mubarak MA, Ward SA, Na-Bangchang K. Metabolite footprinting of *Plasmodium falciparum* following exposure to *Garcinia mangostana* Linn. crude extract. *Exp Parasitol.* 2014;145:80-6. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.07.013>
23. Upegui Y, Robledo SM, Gil Romero JF, et al. In vivo antimalarial activity of α -mangostin and the new xanthone δ -mangostin. *Phyther Res.* 2015;29(8):1195-201. <https://doi.org/10.1002/ptr.5362>
24. Park SY, Lee JH, Ko SY, Kim N, Kim SY, Lee JC. Antimicrobial activity of α -mangostin against *Staphylococcus* species from companion animals in vitro and therapeutic potential of α -mangostin in skin diseases caused by *S. pseudintermedius*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1203663. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1203663>

Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs Prevalansında Yıllar İçerisinde Gözlenen Değişimler

Changes in the Prevalence of Rotavirus and Adenovirus in Children with Gastroenteritis over the Years

İsmail Selçuk Aygar*, Sevinç Karabulut*, Ayşe Korkmaz Akyüz*, Hasan Karakuş*, Kemal Tekin*

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Atıf/Cite as: Aygar İS, Karabulut S, Korkmaz Akyüz A, Karakuş H, Tekin K. Gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs prevalansında yıllar içerisinde gözlenen değişimler. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(2):130-138.

Öz

Amaç: Enfektif akut gastroenteritler, genel olarak beş yaş altı çocuklarda görülen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada 2018-2023 yılları arasında rotavirüs (RoV) ve adenovirüs (AdV) antijenlerinin saptanması amacıyla laboratuvarımıza gelen numunelere ait sonuçları retrospektif olarak inceleyerek; alınan pandemi önlemlerinin ve hastaların ikamet bölgelerinin rotavirüs ve adenovirüs görülme sıklığına etkisini irdelemeyi amaçladık.

Yöntem: Ocak 2018–Aralık 2023 yılları arasında gelen 0–18 yaş aralığındaki 3009 çocuk hastaya ait toplam 3318 numune sonucu çalışmaya dahil edildi. Yaş gruplarına göre hastalar beş gruba (0-12 ay, 13-24 ay, 2-4 yaş, 5-15 yaş, 16 yaş ve üzeri) ayrılmıştır. Hastalar ikamet ettikleri illere göre Ankara ve diğer iller olarak, Ankara’da ikamet eden hastalar ise ilçelere göre merkez ilçeler ayrı ayrı, perifer ilçeler tek olacak şekilde gruplara ayrılmıştır. Pandemi önlemlerinin RoV görülme sıklığı üzerine etkisini gözlemleyebilmek amacıyla 1 Ocak 2018–10 Mart 2020 arası Pandemi Öncesi (PÖD), 11 Mart 2020–31 Mayıs 2021 arası Pandemi (PD), 1 Haziran 2021–31 Aralık 2023 arası ise Geç Pandemi (GPD) dönemi olarak gruplandırılmıştır.

Bulgular: RoV antijen pozitifliğinin en sık 13-24 ay %24.23 (n=714) ve 2-4 yaşta %24.85 (n=821) görüldüğü ve kız (%23.09; n=1360) popülasyonda erkek (%18.08; n=1958) popülasyona oranla daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca pandemi önlemlerinin RoV vakalarında da düşüşe (PÖD: %20.89, n=876; PD: %11.04, n=299) neden olduğu, RoV’un daha çok kış ve bahar aylarında etken olduğu gözlemlenmiştir. RoV pozitifliği en çok 2022 yılında (%25.98) tespit edilmiştir.

Sonuç: RoV çocuk çağında en sık gastroenterit etkeniyken, görülme sıklığını etkileyen birçok faktör vardır. Bu vakalara hızlı ve doğru tanı koyabilmek hem gereksiz ilaç kullanımının önüne geçecek, hem de hastalara doğru tedavinin verilmesini sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Rotavirüs, Adenovirüs, Gastroenterit, COVID-19

ABSTRACT

Objective: Infective acute gastroenteritis is generally seen in children under five years of age and is an important cause of morbidity and mortality. In this study, we retrospectively examined the results of the samples that were referred to our laboratory for the detection of rotavirus (RoV) and adenovirus (AdV) antigens between 2018 and 2023. We aimed to examine the effect of the pandemic measures taken and the patients’ residence areas on the incidence of rotavirus and adenovirus infections.

Methods: A total of 3318 sample results from 3009 pediatric patients aged between 0–18 years, and admitted within January 2018 and December 2023, were included in the study. In terms of age, patients were divided into five groups. They were also divided into groups according to the provinces of residence, as Ankara or other provinces, and further as Ankara centrum and other counties. In order to observe the effect of pandemic measures on RoV incidence, the period between 1 January 2018 and 10 March 2020 was grouped as Pre-Pandemic (PPP), 11 March 2020 and 31 May 2021 as Pandemic (PP), and 1 June 2021 and 31 December 2023 as Late Pandemic (LPP).

Results: RoV antigen positivity was most frequent in 13-24 months, 24.23% (n=714) and 2-4 years, 24.85% (n=821) and was more common among the girls (23.09%; n=1360) than boys (18.08%; n=1958). It was also observed that pandemic measures caused a decrease in RoV cases (PPP: %20.89, n=876; PP: %11.04, n=299). RoV positivity was mostly detected in 2022 (25.98%).

Conclusion: While RoV is the most common cause of gastroenteritis in children, there are many factors that affect its incidence. However, being able to diagnose these cases quickly and accurately will both prevent unnecessary drug use and ensure that patients are given the correct treatment.

Keywords: Rotavirus, Adenovirus, Gastroenteritis, COVID-19

Alındığı tarih / Received:
19.08.2024 / 19.August.2024

Kabul tarihi / Accepted:
07.03.2025 / 07.March.2025

Yayın tarihi / Publication date:
20.06.2025 / 20.June.2025

ORCID Kayıtları

İ. S. Aygar 0000-0002-3344-3508
S. Karabulut 0009-0004-4708-3381
A. Korkmaz Akyüz 0000-0001-6845-9078
H. Karakuş 0000-0001-7682-8822
K. Tekin 0000-0002-6610-6540

✉ drisa1986@hotmail.com

GİRİŞ

Virüsler gastrointestinal sistem (GİS) mukozasında çeşitli virülen faktörleriyle hasar oluşturarak bulantı, kusma gibi semptomlarla seyreden, sprodik veya epidemik gastroenteritlere neden olabilirler⁽¹⁾. Enfektif akut gastroenteritler (AGE), genel olarak beş yaş altı çocuklarda görülen ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidirler⁽²⁾. Her yıl tüm dünyada 0-5 yaş arası çocuklarda 1.5 milyar AGE vakasına rastlandığı ve bunların yaklaşık iki milyonunda mortal seyrettiği tahmin edilmektedir⁽³⁾. Enfeksiyöz AGE vakaları %70-80 oranında viral kaynaklıdır⁽⁴⁾. Ayrıca ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre AGE'ye neden olan etken sıklığı değişebilmektedir. Viral etkenler, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde AGE tablolarından sorumlu birinci etkenken, az gelişmiş ülkelerde ise bakteriler daha sık görülmektedir. Son yıllarda Türkiye'de yapılan çalışmalar incelendiğinde AGE'ye neden olan enfeksiyöz etkenler arasında viral ajanlar %30-70 oranında görülmektedir⁽⁵⁾.

Virüs kaynaklı AGE vakalarının yaklaşık %70'inde etken rotavirüs (RoV)'dür. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde 0-5 yaş arası enfektif ishalin en sık sebebi RoV'dur ve ishal sonucunda ortaya çıkan dehidratasyon tablosu önemli bir hastaneye yatış nedenidir⁽⁶⁾. RoV'un daha çok fekal oral yolla bulaştığı bilinmektenken kış aylarında görülme sıklığının artması aerosol bulaşı da akla getirmiş ve yapılan hayvan deneylerinde bunun mümkün olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁾. Çift iplikli, segmentli RNA içeren RoV Reoviridae ailesi içinde yer almakla birlikte genetik materyali üç katlı bir kapsitle çevrilidir. RoV, kapsit içinde yer alan proteinlerin antijenik yapılarına göre yedi gruba (A-G) ayrılmıştır ve bunlardan en sık AGE yaparı A grubu olarak tespit edilmiştir⁽⁷⁾.

RoV'dan başka sık AGE tablosuna neden olan virüsler norovirüs (NoV), adenovirüs (AdV), calicivirüs ve astrovirüsler (AsV) olarak sıralanabilir⁽⁸⁾. RoV çoğunlukla 0-5 yaş arası görülürken NoV'lar tüm yaş gruplarında yaygın olarak görülebilirler⁽⁹⁾. AGE'ye neden olan diğer bir etken ise enterik AdV olup bunların dünyadaki tüm AGE olgularının %2-9'unda etken oldukları gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Zarfsız olan AdV çift iplikli bir DNA virüsü olup, ikozahedral simetriye

sahiptir. Çeşitli subgruplar içeren AdV'de subgrup F serotip 40-41 iki yaş altı çocuklarda RoV'dan sonra en sık AGE etkenidir. Ayrıca AdV subgrup A'da tip 12,18 ve 31'in de AGE'ye neden olduğu gösterilmiştir. RoV'a göre daha hafif ama uzun seyreden bir gastroenterit tablosuna neden olup, RoV'un aksine mevsimsel paterni yoktur^(1,5).

COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2'nin tüm dünyaya hızla yayılması sonucunda 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edildi⁽¹¹⁾. Türkiye'de 9 Mart 2020'de ilk COVID-19 vakasının görülmesinden itibaren vaka sayıları artarak, maske takma zorunluluğu, toplu alanlara girişleri kısıtlama, sokağa çıkma ve seyahat yasağı gibi hastalığın yayılımını önlemeye yönelik birçok tedbir alınmıştır⁽¹²⁾. Alınan bu önlemler ve yaşam tarzı değişiklikleri COVID-19'un yanı sıra diğer bulaşıcı hastalıkların sıklığını da etkilemiştir⁽¹³⁾. Bu etkinin araştırıldığı, özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına yönelik, Pandemi Öncesi (PÖD), Pandemi (PD) ve Geç Pandemi Dönemi (GPD) kıyaslandığı birçok çalışma varken gastrointestinal enfeksiyonlarda alınan bu önlemlerin etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda araştırma vardır⁽¹³⁾.

AGE tablolarında klinik tablo patojene yönelik pek bir bulgu vermediği için, tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarında, etkenlerin tespitine yönelik testlerin yapılması klinisyenlere tedavi seçenekleri açısından bilgi verirken, bu testlerin sonucunda elde edilen verilerin incelenmesi, salgınların önüne geçmek için alınabilecek önlemler hakkında fikir verebilir. RoV ve AdV varlığını göstermek için akut dönemde taze dışkı örneğinden Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) ve immünokromotografik testler sıklıkla kullanılır. ELISA ve immünokromotografik testlerinin özgüllük ve duyarlılıklarının polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testleriyle kıyaslandığında ELISA için sırasıyla %100 ve %88, immünokromotografik testler için ise %100 ve %90 olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Multipleks PZR prensibiyle çalışan GİS panelleri aynı anda viral, bakteriyel, fungal ve paraziter birçok etken varlığını aynı anda hızlı bir şekilde değerlendirebilirler bile maliyetinin diğer testlere nazaran yüksek olmasından kaynaklı ülkemizde yaygın kullanıma geçememiştir.

RoV ve AdV için, ülkemizde rutin olarak en çok immünokromotografik bazlı testler kullanılmaktadır.

Bu çalışmada 2018-2023 yılları arasında RoV ve AdV antijenlerinin saptanması amacıyla laboratuvarımıza gelen numunelere ait sonuçları retrospektif olarak inceleyerek ortaya çıkan bulguları değerlendirmeyi ayrıca alınan pandemi önlemlerinin ve hastaların ikamet bölgelerinin GIS patojenlerin görülme sıklığına etkisini irdelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (05.12.2023 tarih ve 2023/370 sayı) onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2018–Aralık 2023 yılları arasında gelen 0-18 yaş aralığındaki 3009 çocuk hastaya ait toplam 3318 numune sonucu çalışmaya dâhil edildi. Aynı hastaya ait ardışık olarak gelip, aynı sonucu veren numunelerinden sadece ilk numune sonucu değerlendirmeye alındı. Aynı hastaya ait ardışık numune sonucu farklı olan örneklerin hepsi çalışmaya dâhil edildi. Dışkı incelenmesinde makroskopik olarak sulu ve mikroskopik olarak ise lökosit ve paraziter etken görülmeyen numunelere kalitatif immünokromotografik yöntem prensibine dayalı kart testler üretici firmaların önerileri doğrultusunda çalışıldı. Laboratuvarımızda 2018 Ocak–Aralık 2022 arasında kullanılan One Step Rotavirus Test (ABON Biopharm, Çin) sadece RoV antijen varlığına bakılmıştır. Bu testin ise duyarlılık ve özgüllüğü %85.9 ve %97.7’dir. Ocak 2023–Aralık 2023 aralığında kullanılan Rota - Adenovirus Kombo Kaset Test (MICROCULT, Biotech, Çin) hem RoV hem AdV antijen varlığını birlikte değerlendirebilmekteydi. Bu testin ise duyarlılık ve özgüllüğü %97.3 ve %97.1’dir. Her iki test için de gelen numune 50 mg ekstraksiyon tamponu ile kuvvetlice karıştırıldıktan sonra oluşan karışım, örnek kuyucuğuna 50 µL konulmuştur. 10 dakika inkübasyon süresi tamamlandıktan sonra kontrol çizgisi (C) ile birlikte testin T bölgesinde renkli çizgi oluşması pozitif, test çizgisi bölgesinde renkli çizgi oluşmaması negatif olarak değerlendirilmiştir.

Test sonuçları ve hastalara ait diğer sosyodemografik veriler hastane laboratuvar bilgi yönetim sistemi (LBYS) üzerinden incelendi.

Hastalara ait yaş, cinsiyet, sonuç tarihi, ikamet edilen il, ilçe bilgileri Microsoft Office Excel® programına LBYS üzerinden aktararak incelenmiştir. Yaş gruplarına göre hastalar beş gruba (0-12 ay, 13-24 ay, 2-4 yaş, 5-15 yaş, 16 yaş ve üzeri) ayrılmıştır. Hastalar ikamet ettikleri illere göre Ankara ve diğer iller olarak, Ankara’da ikamet eden hastalar ise ilçelere göre merkez ilçeler ayrı ayrı, perifer ilçeler tek olacak şekilde gruplara ayrılmıştır. Yıllar içerisindeki prevalans incelenmesinin yanı sıra pandemi önlemlerinin RoV görülme sıklığı üzerine etkisini gözlemleyebilmek amacıyla; 1 Ocak 2018–10 Mart 2020 arası Pandemi Öncesi Dönem (PÖD), 11 Mart 2020–31 Mayıs 2021 arası Pandemi Dönemi (PD), 1 Haziran 2021–31 Aralık 2023 arası ise Geç Pandemi Dönemi (GPD) olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca 2023 yılı içerisinde birlikte değerlendirilen RoV ve AdV varlığının beraber görülme sıklığını araştırabilmek için bu yıla ait sonuçlar RoV pozitif ve AdV negatif, RoV negatif ve AdV pozitif, RoV pozitif ve AdV pozitif olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Ver.21, IBM) yazılım programında %95 güven aralığında ve istatistik anlamlılık sınırı $p < 0.05$ kabul edilmek suretiyle Ki-Kare testi kullanılarak yapılmıştır. Post hoc analizlerde anlamlılık düzeyi Benferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Ocak 2018–Aralık 2023 tarihleri arasında AGE semptomlarıyla hastanemiz pediatri kliniklerine başvuran 0–18 yaş aralığındaki 3009 çocuk hastaya ait 3318 numune sonucu çalışmaya dahil edilmiştir. Örneklerin %100 (n=3318)’ünde AdV antijen varlığı araştırılmışken, RoV antijen, RoV ve AdV antijen varlığı örneklerin %22.13 (n=3318)’ünde araştırılmıştır. Ocak 2018–Aralık 2022 tarihleri arasında gelen 2584 (%77.87) numunede sadece RoV antijen varlığı araştırılırken Ocak 2023–Aralık 2023 tarihleri arasında 684 hastaya ait 734 (%22.13) numuneye ise RoV ve

AdV antijen varlığının her ikisine birlikte bakılmıştır. Toplam hasta grubunun 1884 (%62.61)'i erkek, 1125 (%37.39)'i kızdı. Bu hastaların yaş ortalaması 3 ± 3.93 olarak hesaplandı. RoV ve AdV antijen varlığının birlikte bakıldığı 2023 yılındaki hasta grubunda ise 408 (%59.64) erkek, 276 (%40.36) kız bulunmaktaydı. Bu hastaların ise yaş ortalamaları 3.89 ± 4.54 'du. Kız hasta grubunda gelen numunelerde görülen RoV pozitifliği (%23.09; n=1360), erkek hasta grubuyla (%18.08; n=1958) kıyaslandığında kız hasta grubunda anlamlı olarak RoV pozitifliğinin daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir ($p<0.001$). AdV pozitifliğinin cinsiyete göre görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Bu iki durum Tablo 1'de özetlenmiştir.

Ayrıca 2023 yılındaki RoV ve AdV antijen sonuçlarına ait veriler incelendiğinde, RoV ve AdV birlikte değerlendirildiklerinde, en sık karşılaşılan durum %12.84 (n=734)'le RoV antijenin tek başına

pozitifliyi, AdV antijenin tek başına pozitifliği %0.54 (n=734) RoV ve AdV antijeninin birlikte pozitiflik durumu %3.68 (n=734) olarak tespit edilmiştir ($p<0.05$). RoV ve AdV antijenlerinin birlikte pozitif olma durumlarının kızlarda %4.75 (n=295) ile daha fazla olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde ise bu oran %2.97 (n=437) saptanmıştır.

AdV pozitiflik oranının hasta yaş grupları arasında kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$). Ancak RoV pozitiflik oranının hasta yaş grupları arasında anlamlı bir farklı olduğu görüldüğü, 13-24 ay (%24.23; n=714) yaş grubu ile 2-4 yaş (%24.85; n=821) grubunda bulunan bebek ve çocuklarda rotavirüs pozitiflik oranının benzer olduğu bu iki yaş grubunun pozitiflik oranının diğer yaş gruplarından anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). 0-12 ay bebeklerin pozitif oranının (%18.44, n=1041) 5-15 yaş çocukların pozitiflik oranı (%14.26, n=666) ile benzer olduğu 15 yaştan büyük çocukların pozitiflik oranının (%5.26, n=76) ise diğer yaş gruplarından anlamlı olarak düşük bulunduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

AdV pozitiflik oranlarında ise yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0.05$). Bu iki durum Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. RoV ve AdV görülme sıklığının cinsiyete göre dağılımı

	Erkek % (n=1958)	Kız % (n=1360)	p
RoV +	18.08	23.09	<0.001
RoV -	81.92	76.91	
	Erkek % (n=414)	Kız % (n=270)	p
AdV +	4.35	5.19	>0.05
AdV-	95.65	94.81	

Tablo 2. RoV pozitiflik oranının hasta yaş grubuna göre dağılımı

Yaş	RoV+ (%)	RoV- (%)	p	AdV + (%)	AdV - (%)	p
0-12 ay (n=1041)	18.44	81.56	$p<0.001$	5.10	94.90	$p>0.05$
13 -24 ay (n=714)	24.23	75.77		3.92	96.08	
2-4 yaş (n=821)	24.85	75.15		4.35	95.65	
5-15 yaş (n=666)	14.26	85.74		3.98	96.02	
15 yaş< (n=76)	5.26	94.74		4.00	96.00	

Tablo 3. RoV antijen pozitifliğinin yıllar içerisindeki değişimi

	Yıl						p
	2018 % (n=126)	2019 % (n=627)	2020 % (n=310)	2021 % (n=499)	2022 % (n=970)	2023 % (n=786)	
RoV+	12.70	21.05	16.13	13.83	25.98	17.94	<0.001
RoV-	87.30	78.95	83.87	86.17	74.02	82.06	

2018-2023 yılları arasında RoV antijen pozitifliğinin en çok 2022 yılı (%25.98, n=3318) içerisinde görüldüğü tespit edilmiş olup, bu oran diğer yıllarla kıyaslandığı istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Bu durum Tablo 3'te özetlenmiştir.

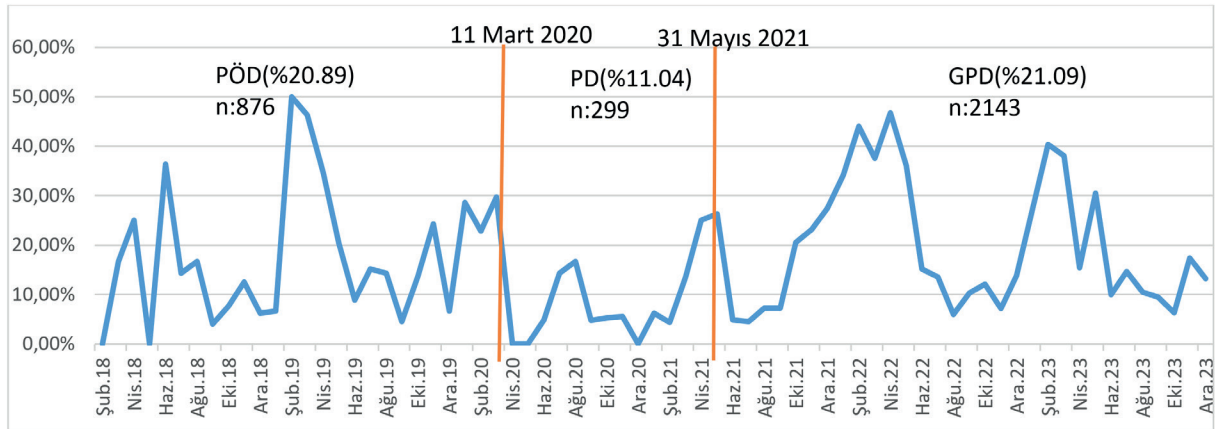
COVID-19 önlemlerinin RoV görülme sıklığına etkisini değerlendirebilmek adına yaptığımız PÖD, PD ve GPD'deki RoV antijen pozitifliğinin kıyaslanmasında ise en düşük oran kısıtlamaların olduğu PD (%11.04, n=3318)'de görülmüştür ($p<0.001$). Bu durum Şekil 1'de özetlenmiştir.

Gelen numuneler %90.35'i Ankara'da ikamet eden hastalara ait iken %9.65'i diğer illerde ikamet eden hastalara aitti. Ankara'da ilçelere göre dağılımları incelenirken RoV antijen pozitiflik oranı en yüksek

%26.56 (n=64)'yla Pursaklar'ken onu %25.35 (n=217)'le Altındağ izlemiş olup bu iki ilçede diğer ilçelere göre yüksek oranda RoV antijen pozitifliği görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). AdV antijen pozitifliğinin ise ilçelere göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu dağılım oranları Tablo 4'te özetlenmiştir.

TARTIŞMA

AGE çocukluk çağı morbidite ve mortalite nedenleri arasında ilk sıralarda gelmektedir. AGE'nin en sık nedeni viral etkenlerdir. Bunlar da sırasıyla RoV, NoV, AdV ve AsV olarak sıralanabilir⁽⁹⁾. Etken patojenin hızlı ve doğru bir şekilde tanımlanması hastaya verilecek tedavi ve hastalığın seyri açısından kritik öneme sahiptir. Ayrıca viral etkenin tanımlanması AGE'nin



Şekil 1. Dönemler arası RoV pozitiflik oranındaki değişim ($p<0.001$). PÖD (Pandemi Öncesi Dönem), PD (Pandemi Dönem), GPD (Geç Pandemi Dönemi)

Tablo 4. RoV ve AdV antijen pozitifliğinin Ankara ilçelerine göre dağılımı

İlçe	RoV + (%)	RoV - (%)	p	İlçe	AdV + (%)	AdV - (%)	p
Keçiören (n=1791)	19.77	80.23		Keçiören (n=362)	4.97	95.03	
Altındağ (n=217)	25.35	74.65		Altındağ (n=66)	3.03	96.97	
Mamak (n=146)	21.92	78.08		Mamak (n=33)	6.06	93.94	
Yenimahalle (n=467)	21.84	78.16		Yenimahalle (n=83)	3.61	96.39	
Pursaklar (n=64)	26.56	73.44	<0.05	Pursaklar (n=23)	0.00	100.00	>0.05
Çankaya (n=80)	15.00	85.00		Çankaya (n=20)	0.00	100.00	
Sincan (n=51)	21.57	78.43		Sincan (n=15)	0.00	100.00	
Etimesgut (n=59)	16.95	83.05		Etimesgut (n=13)	7.69	92.31	
Diğer ilçeler (n=123)	21.14	78.86		Diğer ilçeler (n=26)	7.69	92.31	

çoğunlukla viral kaynaklı olmasından ötürü gereksiz antibiyotik kullanımının da önüne geçilmesini sağlayacaktır⁽¹⁵⁾.

Virüslerin neden olduğu AGE tablolarında özellikle beş yaş altı çocuklarda RoV en sık etken olarak karşımıza çıkmaktayken, dehidratasyon sonucu yatış gerektiren olguların da %40'ından sorumludur⁽¹⁶⁾. Dünya'nın farklı ülkelerinde yapılan çalışmalara bakıldığında RoV görülme oranının %9.7 ile %35.9 arasında değiştiği görülmektedir^(17,18). Türkiye'de farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda RoV görülme oranının %5-32 arasında olduğu gösterilmiştir^(19,20). Bizim çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak 2018-2023 yılları arasında %20.13 (n=3318) oranında RoV pozitifliği saptanmıştır.

Ülkemizde, immunokromotografik metodlarla yapılan çeşitli çalışmalarda enterik AdV görülme oranının %1-%14 arasında değiştiği görülmüştür^(5,21). Gelişmiş ülkelerde bu oran %1-8 arasında değişmekteyken gelişmekte ülkelerde %2-32 arasındadır⁽²²⁾. Bizim çalışmamızda ise AdV antijen pozitiflik oranı %4.67 (n=684) olarak bulunmuştur.

Yapılan bazı çalışmalarda enterit olgularında koenfeksiyon şeklinde virüs-bakteri veya virüs-virus birlikteliğinin görülebileceği gösterilmiştir⁽²³⁾. Fransa'da yapılan bir çalışmada koenfeksiyon oranları RoV-NoV %50, RoV-AdV %16 olarak saptamışlardır⁽²⁴⁾. İspanya'da yapılan başka bir çalışmada ise en yaygın viral koenfeksiyon oranı %33.3 ile RoV-AsV olarak bulunurken onu %25.6'yla RoV-AdV birlikteliği izlemiştir⁽²³⁾. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise RoV-AdV koenfeksiyonlarının %0.4-2 aralığında görüldüğü gösterilmiştir^(5,25). Bizim çalışmamızda ise bu oran %3.68 (n=732) olarak tespit edilmiş olup bu durumun oransal olarak kızlarda daha fazla olduğu görülmüştür.

Yabancı ülkelerde ve ülkemizde yapılan çalışmalarda RoV ve AdV görülme oranları açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır^(5,26,27). Bizim çalışmamızda ise AdV görülme sıklığı için cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamışken, RoV görülme sıklığı için kız (%23.09) popülasyon içerisinde, erkek (%18.08)

popülasyona oranla daha sık görüldüğü tespit edilmiş olup, bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Aşılama dışında çocukların RoV'a karşı duyarlılıklarını değiştiren başka bir etken yoktur. Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerdeki çocuklar RoV'a aynı şekilde duyarlıdırlar. Sadece gelişmiş ülkelerde ilk enfeksiyon görülme yaşı 6-24 ay iken, gelişmekte olan ülkelerde ise daha çok ilk enfeksiyon yenidoğan döneminde görülür⁽¹⁶⁾. Avrupa'da yapılan bir çalışmada RoV kaynaklı enterit vakalarının daha çok 6-11 ay arasında, Japonya'da yapılan başka bir çalışmada ise yaşamın ilk üç yılı içerisinde sık görüldüğü gösterilmiştir^(28,29). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise RoV kaynaklı enterit vakalarının en sık 0-2 yaş arası görüldüğü gösterilmiştir^(5,30). Bizim çalışmamızda ise ülkemizde yapılan diğer çalışmaların aksine 2-4 yaş (%24.85) arası RoV vakalarının en sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu durumun pandeminin de etkisiyle son yıllarda artan aşılama bilincine bağlı olarak 0-2 yaş çocukların RoV aşılama oranlarındaki yükseklikten kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Gastroenterit etkeni olan AdV'ler tüm yaş gruplarını tutabilirken, yapılan çalışmalarda en sık 0-2 yaş aralığında vakaların yoğunlaştığı gösterilmiştir⁽³¹⁾. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde vakalarının 0-2 yaş (%5.1) aralığında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

RoV kaynaklı enteritler, global olarak en sık bahar ve kış aylarında izlenirken, AdV enteritleri tüm mevsimlerde görülebilir^(32,33). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da RoV vakalarının bahar ve kış aylarında sık görüldüğü gösterilmiştir⁽³⁴⁾. Bizim çalışmamızda da PD haricinde bahar ve kış aylarında vakaların yoğunlaştığı görülmektedir (Şekil 1).

Literatürde COVID-19 Pandemisi'nin gastrointestinal enfeksiyona neden olan patojenlerin görülme sıklığına etkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma vardır. Kore'de yapılan bir çalışmada maske takma, el yıkamanın teşvik edilmesi, kalabalık ortamlardan uzak durma gibi COVID-19 Pandemisi'nde alınan önlemlerin gastrointestinal patojenler üzerine etkisi araştırılmış olup, RoV, AdV, NoV gibi viral ajanlarda

Mart 2020'den itibaren önemli ölçüde azalma olduğu gösterilmiştir⁽³⁵⁾. Pandemi ve alınan önlemlerin RoV üzerine etkisinin araştırıldığı ülkemizde yapılan bir çalışma da aynı şekilde pandemi başlangıcıyla beraber vakaların hızla düştüğü gösterilmiştir⁽³⁶⁾. Bu çalışmada PÖD (%10.4) ve GPD (%5) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendiği raporlanmışken, bizim çalışmamızda ise GPD (%21.09)'de görülen RoV vakalarının PÖD (%20.89) döneme oranla az da olsa arttığı görülmüştür⁽³⁶⁾. Bu farklılığının çalışmaların değişik bölgelerde yapıldığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca GPD'in hemen başlangıcındaki keskin düşüşün nedeni olarak da RoV'un mevsimsel seyri gösterilebilir.

Laboratuvarımıza başvuran hastaların %90.35'i Ankara'da ikamet ederken %9.65'i diğer illerde ikamet etmektedir. Ankara'da ikamet eden hastalar ilçelere göre farklı gruplara ayrılıp gelen numuneler incelendiğinde AdV antijen pozitifliği için istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Ancak RoV antijen pozitifliği en sık görülen ilçeler Pursaklar (%26.56) ve Altındağ (%25.35) olarak tespit edilmiş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Pursaklar'daki bu yüksekliğin nedenini, 2022 yılında yayımlanan ilçelerin sosyoekonomik olarak gelişmişlik düzeylerini gösteren rapora göre Ankara'nın merkez ilçelerinin hepsi birinci kademe gelişmiş seviyesindeyken, Pursaklar'ın merkez ilçe olmasına rağmen ikinci gelişmişlik seviyesinde yer alması olarak düşünmekteyiz⁽³⁷⁾. Altındağ'daki yüksekliğin nedeninin ise Ankara'da en fazla mülteci göçü alan ilçe olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları vardı. NoV antijen varlığına yönelik laboratuvarımızda herhangi bir test çalışılmaması bunlardan biriydi. Diğer bir husus ise hastaların hospitalizasyon, tedavi ve ölüm oranlarına ait elimizde veri bulunmamasıydı.

Sonuç olarak özellikle RoV olmak üzere RoV ve AdV etkenleri özellikle çocukluk çağıının ilk beş yılında olmak üzere enfeksiyöz AGE etkenlerinde ilk sıralarında yer almaktadırlar. İki ajan beraber görülebildiği gibi sıklıkla izole RoV enfeksiyonu ile kendini göstermektedir. Ülkelerin gelişmişlik düzeyleri hem aşı kullanımı hem

de alt yapı, sosyoekonomik durum gibi insanların yaşam koşullarını yakından ilgilendiren faktörlere etki ederek bu viral ajanların görülme sıklığında değişikliklere yol açar. Ülkemizin de gelişmekte olan ülkeler arasında olduğu düşünüldüğünde, özellikle bu etkenlerin tanısında kullanılacak hızlı ve doğru sonuç veren testlerin yaygınlaştırılması, alt yapı gibi yaşam koşullarının iyileştirilmesi enfektif viral AGE vakalarına bağlı morbidite ve mortalite oranlarının azalmasında büyük önem taşımaktadır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (05.12.2023 tarih ve 2023/370 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 Gülhane Health Sciences University, Scientific Research Ethics Committee (05.12.2023; 2023/370).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Özdemir M, Demircili ME, Feyzioğlu B, Yavru S. İshalli hastalarda akut viral gastroenterit etkenlerinin araştırılması. Selçuk Tıp Derg. 2013;29(3):127-30.
- Schmidt MA, Groom HC, Rawlings AM, et al. Incidence, etiology, and healthcare utilization for acute gastroenteritis in the community, United States. Emerg Infect Dis. 2022;28(11):2234-42. <https://doi.org/10.3201/eid2811.220247>
- King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C, et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep. 2003;52(RR16):1-16.
- Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. BMJ. 2007;334(7583):35-40. <https://doi.org/10.1136/bmj.39036.406169.80>
- Tekin A. Mardin'deki akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığı. J Clin Exp Invest. 2010;1(1):41-5. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2010.01.0009>

6. Hallowell BD, Chavers T, Parasher U, Tate JE. Global estimates of rotavirus hospitalizations among children below 5 years in 2019 and current and projected impacts of rotavirus vaccination. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022;11(4):149-58. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab114>
7. İnci A, Kurtoğlu MG. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde rotavirus gastroenteriti prevalansının araştırılması. *İnfeksi Derg.* 2009;23(2):79-82.
8. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(Suppl 2):S81-122. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31816f7b16>
9. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet.* 2018;392(10142):175-86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31128-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31128-0)
10. Stuempfig ND, Seroy J. Gastroenteritis, Viral. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2018. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518995/] (Erişim tarihi: 24.Mayıs.2024).
11. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. Geneva: WHO, 2020. [https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19] (Erişim tarihi: 24.Mayıs.2024).
12. Demirbilek Y, Pehlivan Türk G, Özgüler ZÖ, Alp Meşe E. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):489-94. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-187>
13. Agca H, Akalin H, Saglik İ, Hacimustafaoglu M, Çelebi S, Ener B. Changing epidemiology of influenza and other respiratory viruses in the first year of COVID-19 pandemic. *J Infect Public Health.* 2021;14(9):1186-90. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.004>
14. Ibrahim SB, El-Bialy AA, Mohammed MS, El-Sheikh AO, Elhewala A, Bahgat S. Detection of rotavirus in children with acute gastroenteritis in Zagazig University Hospitals, Egypt. *Electron Physician.* 2015;7(5):1227-33. <https://doi.org/10.14661/1227>
15. Mercan Y, Baran E, Akşit İli A. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs, norovirüs GI ve GII genotip ve adenovirüs sıklığının araştırılması. *J Health Sci Manage.* 2024;4(1):8-12. <https://doi.org/10.29228/JOHESAM.30>
16. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(2):304-6. <https://doi.org/10.3201/eid1202.050006>
17. Thwiny HT, Alsalihi NJ, Saeed ZF, Al-Yasari AMR, Al-Saadawe MAA, Alsaadawi MAE. Prevalence and seasonal pattern of enteric viruses among hospitalized children with acute gastroenteritis in Samawah, Iraq. *J Med Life.* 2022;15(1):52-7. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0158>
18. Amodio E, De Grazia S, Genovese D, et al. Clinical and epidemiologic features of viral gastroenteritis in hospitalized children: An 11-year surveillance in Palermo (Sicily). *Viruses.* 2022;15(1):41. <https://doi.org/10.3390/v15010041>
19. Kizirgil A, Karakoç S. Çocukluk yaş grubu akut gastroenteritlerinde etyolojik ajanların belirlenmesi. *Nobel Med.* 2012;8(3):60-5.
20. Demiray T, Topcu M, Aydemir O, et al. Prevalence of rotavirus and adenovirus in children with acute gastroenteritis. *J Immunol Clin Microbiol.* 2016;1(2). <https://doi.org/10.5455/jicm.9.20160610>
21. Topkaya AE, Aksungar B, Özakkaş F, Çapan N. Examination of rotavirus and enteric adenovirus in children with acute gastroenteritis. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2006;36(4):210-3.
22. Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9(4):247-62. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00560.x>
23. Román E, Wilhelmi I, Colomina J, et al. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *J Med Microbiol.* 2003;52(Pt 5):435-40. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05079-0>
24. Tran A, Talmud D, Lejeune B, et al. Prevalence of rotavirus, adenovirus, norovirus, and astrovirus infections and coinfections among hospitalized children in Northern France. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1943-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.02181-09>
25. Karagün BŞ, Gürsu HA, Korkmaz Ö, Bozdağ İ, Hasbek M. Beş yaşın altında akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığının araştırılması. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2014;44(2):70-4. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2014.070>
26. Motamedifar M, Amini E, Shirazi PT. Frequency of rotavirus and adenovirus gastroenteritis among children in Shiraz, Iran. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(8):729-33. <https://doi.org/10.5812/ircmj.4415>
27. Carraturo A, Catalani V, Tega L. Microbiological and epidemiological aspects of rotavirus and enteric adenovirus infections in hospitalized children in Italy. *New Microbiol.* 2008;31(3):329-36.

28. Boni-Cisse C, Meite S, Mlan AB, et al. Genotypic characterization of rotavirus in children under 5 years circulating in Côte D'Ivoire from 2010 to 2013. *Virol J*. 2018;15:78. <https://doi.org/10.1186/s12985-018-0973-z>
29. Inouye S, Yamashita K, Yamadera S, Yoshikawa M, Kato N, Okabe N. Surveillance of viral gastroenteritis in Japan: Pediatric cases and outbreaks incidents. *J Infect Dis*. 2000;181(Suppl 2):S270-4. <https://doi.org/10.1086/315593>
30. Tanrıverdi Çaycı Y, Yılmaz G, Birinci A. Akut gastroenterit vakalarında rotavirüs ve adenovirüs sıklığının araştırılması. *Pam Tıp Derg*. 2017;1:61-5.
31. Terzi HA, Aydemir Ö. Akut gastroenteritli hastalarda rotavirüs ve adenovirüs sıklığının araştırılması; Sakarya. *Sakarya Tıp Derg*. 2018;8(4):746-52. <https://doi.org/10.31832/smj.473812>
32. Dinç HÖ, Taner Z, Özbey D, Gareayaghi N, Sirekbasan S, Kocazeybek BS. Çocukluk yaş grubu gastroenteritlerinde rotavirüs ve adenovirüs sıklığı: Ocak 2013-Aralık 2018 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi verileri. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2019;49(4):206-11. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2019.206>
33. Türk Dağı H, Fındık D. Akut gastroenteritli hastalarda rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin araştırılması. *J Clin Exp Invest*. 2014;5(2):256-60. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2014.02.0398>
34. Gülbudak H, Kurnaz N, Tezcan-Ülger S, et al. Akut gastroenteritli hastalarda rotavirus ve enterik adenovirus sıklığının araştırılması. *Turk Hij Den Biol Derg*. 2020;77(2):185-94. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.13540>
35. Ahn SY, Park JY, Lim IS, et al. Changes in the occurrence of gastrointestinal infections after COVID-19 in Korea. *J Korean Med Sci*. 2021;36(24):e180. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e180>
36. Taşkın Dalgıç BÇ, Yenişehirli G, Akkan M, Uzunoğlu Şirin E. COVID-19 pandemi önlemleri rotavirüs ve/veya adenovirüs kaynaklı akut gastroenterit pozitiflik oranını azalttı. *Turk Hij Den Biol Derg*. 2023;80(3):257-66. <https://doi.org/10.5505/turkhijyen.2023.46690>
37. T.C. Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, Kalkınma Ajansları Genel Müdürlüğü. İlçelerin sosyo-ekonomik gelişmişlik sıralaması araştırması SEGE-2022. Kalkınma Ajansları Genel Müdürlüğü Yayını Sayı: 35, Araştırma Raporu Sayı: 8. Şubat 2022, Ankara. [<https://www.sanayi.gov.tr/assets/pdf/birimler/2022-ilce-sege.pdf>] (Erişim tarihi: 19.Ağustos.2024).

Yaygın-Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarının Pulsed Field Jel Elektroforezi Yöntemi ile Genotiplendirilmesi

Genotyping of Extreme-resistant *Acinetobacter baumannii* Strains by Pulsed Field Gel Electrophoresis

Büşra Pekince*, Duygu Fındık*, Nurullah Çiftçi*, Fatma Kalem**, Hatice Türk Dağı*, Şerife Yüksekaya***, Tuba Seyhan*, Uğur Arslan*

* Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

** Konya Numune Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Konya, Türkiye

*** Konya Meram Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Konya, Türkiye

Atıf/Cite as: Pekince B, Fındık D, Çiftçi N, et al. Yaygın-dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarının pulsed field jel elektroforezi yöntemi ile genotiplendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(2):139-147.

ÖZ

Amaç: *Acinetobacter baumannii* özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı çeşitli klinik örneklerinden izole edilen kolistin ve tigesiklin hariç tüm antibiyotiklere dirençli olarak tespit edilen “Ekstrem-resistan/Yaygın-dirençli (XDR) *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnç genlerinden blaOXA-23-like, blaOXA-24-like, blaOXA-48-like, blaOXA-51-like, blaOXA-58-like, blaOXA-143-like, blaVIM-like, blaIMP-like, blaNDM-1-like, blaSPM-1-like, blaKPC-like, blaGES-like ve blaSAbA-like’in belirlenmesi ve izolatlar arasındaki klonal ilişkisinin ortaya çıkarılmasıdır.

Yöntem: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’nda 2014-2017 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *A. baumannii* izolatları çalışmaya alındı. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve VITEK 2 Compact (BioMerieux, France) sistemi ile yapıldı. *A. baumannii* izolatlarının kolistin ve tigesiklin hariç bu bakteri için önerilen tüm antibiyotiklere karşı dirençli olması esas kriterdi. Antimikrobiyal duyarlılık testleri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda VITEK 2 AST (Antibiotic Susceptibility Test) gram negatif bakteri kartları kullanılarak gerçekleştirildi. Yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* suşlarında blaOXA-23-like, blaOXA-24-like, blaOXA-48-like, blaOXA-51-like, blaOXA-58-like, blaOXA-143-like, blaVIM-like, blaIMP-like, blaNDM-1-like, blaSPM-1-like, blaKPC-like, blaGES-like ve blaSAbA-like ilaç direnç genleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile araştırıldı ve izolatlar arasındaki klonal ilişki Pulsed-Field Jel Elektroforez (PFGE) yöntem ile belirlendi.

Bulgular: Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 70 *A. baumannii* izolatı çalışmaya alındı. İzolatların 29 tanesi sadece kolistine, iki tanesi sadece tigesikline ve 39 tanesi hem kolistine hem tigesikline duyarlı bulunurken, diğer tüm antibiyotiklere ise dirençliydi. Yaygın ilaç dirençli 70 *A. baumannii* izolatının tamamında blaOXA-51-like geni ve %97,1’inde blaOXA-23-like geni tespit edildi. Diğer OXA tiplerinden blaOXA-24-like, blaOXA-48-like, blaOXA-58-like ve blaOXA-143-like genleri belirlenmedi. Karbapenemaz aktivitesinde destekleyici gen olarak görülen blaSAbA-like geni ise sadece üç örnekte (%4,2) pozitif olarak bulundu. blaVIM-like, blaIMP-like, blaNDM-1-like, blaSPM-1-like, blaKPC-like ve blaGES-like genleri ise hiçbir izolatta saptanmadı. *A. baumannii* izolatlarının Apal ile kesilen genomik DNA’sına yapılan PFGE yöntem ile 27 grup belirlendi. Dendrogramda izolatların özellikle üç grupta (7, 10 ve 21) yoğunlaştığı görüldü. Bu grupların bazı kliniklerde (Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi ve Dahiliye Yoğun Bakım Servisi) baskın olması hastanede muhtemel küçük salgınlar oluşturduğunu düşündürdü.

Sonuç: Bu çalışmada, blaOXA-51-like ve blaOXA-23-like gen bölgelerinin, *A. baumannii* izolatlarında yaygın ilaç direncinde önemli rol oynadığı görüldü. İzolatlarımızda OXA-51-like ve OXA-23-like’un yüksek oranda tespit edilip diğer OXA tiplerinin ve metallo-β-laktamaz genlerinin tespit edilmemesi izolatlardaki yaygın ilaç direncinden bu iki tipin sinerjistik etki göstermesinin veya enzimatik mekanizmalarla beraber dış membran proteinleri ve atım pompa sistemlerinin sorumlu olabileceğini düşündürdü. Yaptığımız klonal çalışmada ise yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatların bazı kliniklerde baskın izolatlar olduğu ve aynı izolatların başka kliniklerde yayılmasının servisler arası transfer edilen hastalar ve çapraz bulaşlar sonucu olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Polimeraz Zincir Reaksiyonu, Pulsed Field Jel Elektroforez, Yaygın dirençli *Acinetobacter baumannii*

ABSTRACT

Objective: *Acinetobacter baumannii* may lead to serious hospital infections, especially in intensive care units and in patients with compromised immune systems. The aim of this study was to determine the antibiotic resistance genes of “Extreme-resistant/Common-resistant (XDR)” *A. baumannii* strains which were resistant to all antibiotics except colistin and tigecycline, such as blaOXA-23-like, blaOXA-24-like, blaOXA-48-like, blaOXA-

Alındığı tarih / Received:
23.08.2023 / 23.August.2023

Kabul tarihi / Accepted:
09.03.2025 / 09.March.2025

Yayın tarihi / Publication date:
20.06.2025 / 20.June.2025

ORCID Kayıtları

B. Pekince 0009-0007-6253-0604
D. Fındık 0000-0002-0342-0364
N. Çiftçi 0000-0002-8934-0575
F. Kalem 0000-0002-0191-0917
H. Türk Dağı 0000-0002-0291-4987
Ş. Yüksekaya 0000-0003-2377-2225
T. Seyhan 0009-0000-6102-6878
U. Arslan 0000-0001-6974-9173

✉ ciftcinurullah72@gmail.com

51-like, blaOXA-58-like, blaOXA-143-like, blaVIM-like, blaIMP-like, blaNDM-1-like, blaSPM-1-like, blaKPC-like, blaGES-like and blaISAba-like and to discover the relationship between clonal isolates from various clinical samples.

Methods: *A. baumannii* isolates from various clinical samples were included into the study between 2014-2017 from Selçuk University Medical Faculty Hospital, Medical Microbiology Laboratory. Bacterial identification was performed by both conventional methods and VITEK 2 Compact (BioMerieux, France) system. *A. baumannii* isolates were recommended resistant to all antibiotics for this bacterium, except the colistin and tigecycline. Antimicrobial susceptibility tests were performed by using VITEK 2 AST (Antibiotic Susceptibility Test) gram negative bacterial cards according to the recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Common drug-resistant *A. baumannii* strains such as blaOXA-23-like, blaOXA-24-like, blaOXA-48-like, blaOXA-51-like, blaOXA-58-like, blaOXA-143-like, blaVIM-like, blaIMP-like, blaNDM-1-like, blaSPM-1-like, blaKPC-like, blaGES-like and blaISAba-like drug resistance genes were investigated by polymerase chain reaction and clonal relationship between the isolates were determined by Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE) method. **Results:** Totally 70 *A. baumannii* isolates from various clinical samples were included in the study. Twenty-nine of all isolates were only susceptible to colistin, two isolates to tigecycline and 39 isolates to both colistin and to tigecycline, while all other antibiotics were resistant. All common drug resistant *A. baumannii* strains carried the blaOXA-51-like gene and in 97.1% of all strains blaOXA-23 like gene were detected. Other OXA types such as blaOXA-24 like, blaOXA-48 like, blaOXA-58 like and blaOXA-143 like genes were not identified. blaISAba-like, which is seen as a supporting gene in carbapenemase activity, was found to be positive in only three samples (4.2%). blaVIM-like, blaIMP-like, blaNDM-1-like, blaSPM-1-like, blaKPC-like and blaGES-like genes were not detected in any isolates. Twenty-seven groups were determined by PFGE method for the genomic DNA that was restricted with Apal of *A. baumannii* isolates. The dendrogram showed that the isolates were concentrated especially in three groups (7, 10 and 21). The predominance of these groups in some clinics (Reanimation Intensive Care Service and Internal Medicine Intensive Care Service) suggested that they were likely to create small outbreaks in the hospital.

Conclusion: In this study, it is shown that blaOXA-51-like and blaOXA-23-like gene regions have an important role in extrem drug resistance in *A. baumannii* isolates. High levels of blaOXA-51-like and blaOXA-23-like genes were detected in our isolates and other OXA types and metallo-β-lactamase genes were not detected. In this case, we think that the extreme drug resistance of the isolates may be due to the synergistic effects of these two types, or that external membrane proteins and efflux pump systems may be responsible from enzymatic mechanisms. In our clonal study, it was concluded that the isolates that were extremely drug resistant to *A. baumannii* were predominant in some clinics, and the same isolates were spread to the other clinics by the inter-service patients and cross-contamination.

Keywords: Extrem-resistant *Acinetobacter baumannii*, Protein Chain Reaction, Pulsed Field Gel Electrophoresis

GİRİŞ

Acinetobacter cinsindeki bakteriler, kapsüllü, non-fermentatif, oksidaz-negatif, gram-negatif kokobasillerdir. *Acinetobacter baumannii*, diğer *Acinetobacter* türlerine kıyasla çoklu ilaç direncinden ve yüksek mortaliteden sorumlu klinik olarak önemli türlerdir⁽¹⁾. Toplum kökenli enfeksiyonlar bildirilmiş olsa da *A. baumannii*, çoğunlukla hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadır⁽²⁾. *A. baumannii*, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* türleri ile enfeksiyon için risk faktörleri arasında uzun süreli hastanede yatış, mekanik ventilasyon alınması, antimikrobiyal ajanlara maruz kalma, cerrahi işlemler ve invaziv işlemler gösterilmektedir⁽³⁾.

Yeni tanımlamalara göre çoklu ilaç direnci (Multi drug resistant-MDR), *A. baumannii* izolatının en az üç antimikrobiyal gruba (tüm penisilinler ve sefalosporinler, flurokinolonlar ve aminoglikozitlere) dirençli olmasını ifade eder. Yaygın ilaç direnci (Extreme drug resistant-XDR) ise yukarıda tarif edilen antimikrobiallerin üç sınıfına dirençli olan ve aynı zamanda karbapenemlere karşı dirençli olan izolatları kapsar. Yaygın ilaç dirençli izolatların tigesiklin ve kolistin dirençli olması ise pandrug resistant (PDR) *A. baumannii* olarak tanımlanmaktadır⁽⁴⁾. Diğer gram-negatif patojenlerle karşılaştırıldığında,

A. baumannii'nin plazmidler, transposonlar ve integronlar yoluyla yeni direnç mekanizmaları edinme kabiliyeti oldukça dikkate değerdir. *A. baumannii*, enzimatik hidroliz, hedef alan değişiklikleri, porin kaybı ve dışarı atım pompaları dahil olmak üzere çok sayıda direnç mekanizması kullanmaktadır. Diğer birçok gram-negatif türün aksine, bu ilaç direnç mekanizmaları çoklu ve yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarında sıklıkla birlikte kullanılır⁽⁵⁾.

Bu çalışmanın amacı çeşitli klinik örneklerinden izole edilen kolistin ve tigesiklin hariç tüm antibiyotiklere dirençli olarak tespit edilen "Extrem-resistan/Yaygın-dirençli (XDR) *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnç genlerinden blaOXA-23-like, blaOXA-24-like, blaOXA-48-like, blaOXA-51-like, blaOXA-58-like, blaOXA-143-like, blaVIM-like, blaIMP-like, blaNDM-1-like, blaSPM-1-like, blaKPC-like, blaGES-like ve blaISAba-like'in belirlenmesi ve izolatlar arasındaki klonal ilişkisinin ortaya çıkarılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Selçuk Üniversitesi, Yerel Etik Kurulu tarafından (06.06.2023 tarih ve 2023/317 sayı) onaylanmıştır.

Örneklerin toplanması, tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları 2014-2017 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji

Laboratuvarı'na gönderilen klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* izolatları çalışmaya alındı. Aynı hastadan birden fazla *A. baumannii* izole edilmiş olsa bile çalışmaya yalnızca bir örneği dâhil edildi. Klinik örneklerden izole bakteriler konvansiyonel yöntemlerle ve tam otomatize VITEK2 (bioMérieux, Fransa) GN kartı ile *A. baumannii* olarak tanımlanmıştır.

Acinetobacter baumannii izolatlarının antibiyotiklere karşı duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda VITEK 2 AST (Antibiotic Susceptibility Test) gram negatif bakteri kartları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

DNA izolasyonu ve PCR genlerinin Araştırılması

DNA izolasyonu için bakteriler Mueller Hinton Agara ekilerek 37°C'de 24 saat bekletildi. DNA izolasyonu için ticari bir kit olan GeneJet Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific, AB) kullanıldı. İzolasyon üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı.

Direnç genlerinin varlığını göstermek için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanıldı. PCR çalışması için gerekli bütün primerler Sentegen (Sentegen Biyoteknoloji, Çankaya, Ankara) tarafından sentezlenmiştir. *blaOXA-23-like*, *blaOXA-24-like*, *blaOXA-48-like*, *blaOXA-51-like*, *blaOXA-58-like*, *blaOXA-143-like*, *blaVIM-like*, *blaIMP-like*, *blaNDM-1-like*, *blaSPM-1-like*, *blaKPC-like*, *blaGES-like* ve *blaISAbA-like* genleri için PCR içeriği her örnek toplam 50 µl olacak şekilde miks hazırlandı. Miks primerlerimize uygun DNA bölgelerini amplifiye etmek için Sensoquest (Labcyler, Almanya) PCR cihazına yerleştirildi.

Pulsed-Field Jel Elektroforez Yöntemi

Mueller Hilton agar besiyerine tek koloni ekimi yapılan bakteriler, bir gecelik inkübasyona bırakıldı. Steril cam tüpler, örnek sayısınca, içerisinde 4 ml hücre süspansiyon tamponu (HST) olacak şekilde hazırlandı. Saf kültür halinde üreyen koloniler öze

ile toplanarak, 4 ml HST içerisinde süspanse edildi. Bakteri yoğunluğu, spektrofotometre yardımıyla 590 nm'de 1 absorbans (yaklaşık 4 McFarland bulanıklık) olacak şekilde ayarlandı.

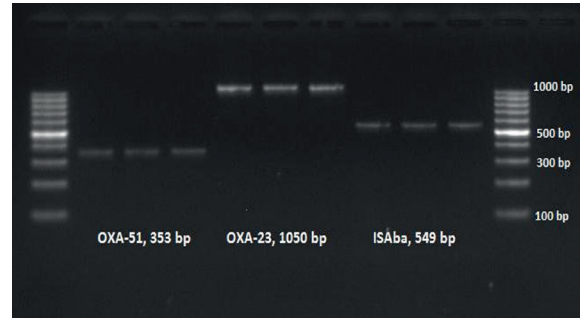
DNA paternleri %1'lik SeaKem Gold agaroz jelde (Gibco BRL Paisley, Birleşik Krallık) CHEF-DRII cihazında 6V/cm akım (Bio-Rad Laboratories, Nazareth, Belçika), 14°C sıcaklık ve 0.5X TBE içerisinde, başlangıç ve bitiş zamanları 5 ve 45 saniye olacak şekilde 120° vuruş açısıyla 17 saat yürütülerek gösterildi. Gel Logic imaging system (Kodak Compamy, NY, ABD) kullanılarak DNA bant görüntülerinin fotoğrafı çekildi. GelComper II yazılım sistemi kullanılarak bant profilleri analiz edildi. UPGMA (Unweighted pair group method with mathematical averaging) metodu ve Dice benzerlik (Dice similarity coefficient) katsayısı kullanılarak PFGE profillerinin dendogramı oluşturuldu ve kümelenme analizi yapıldı. Değerlendirmede tolerans %1 olarak alındı. Bu istatistiksel analizde %95-100 benzer ilişkili ve ayırt edilemez, %90-95 muhtemel ilişkili, %90 ve altı değerler ilişkisiz kabul edildi.

BULGULAR

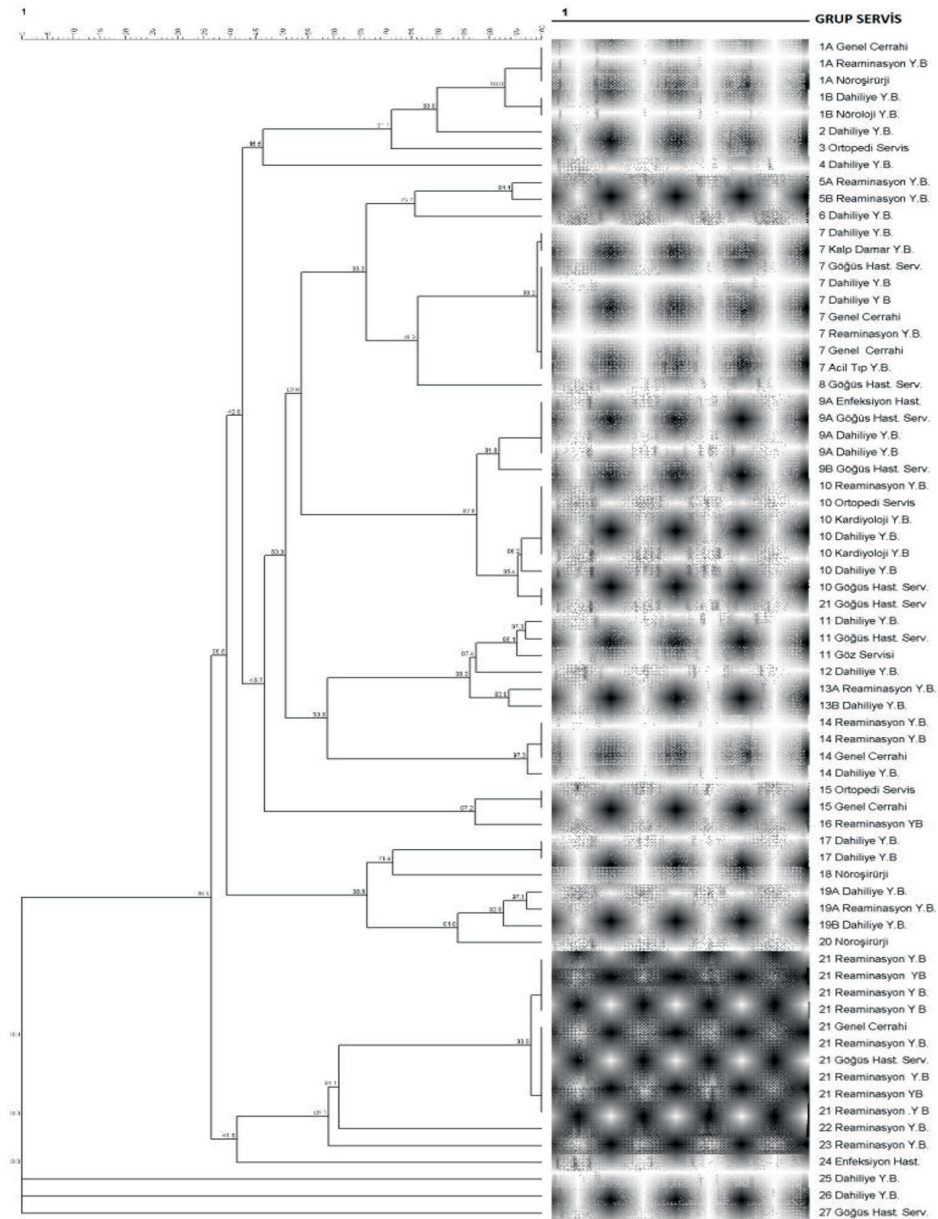
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na kliniklerden gönderilen örneklerden soyutlanan 70 adet *A. baumannii* izolatları çalışmaya alındı. Alınan *A. baumannii* izolatlarının yaygın ilaç dirençli yani kolistin ve tigesiklin hariç diğer tüm antibiyotiklere karşı dirençli olması esas kriterdi. Çalışmaya alınan 70 adet *A. baumannii* izolatının hepsi amikasin, aztreonam, sefepim, siprofloksasin, gentamisin, imipenem, levofloksasin, meropenem, netilmisin, piperasilin, piperasilin/tazobaktam, tetrasiklin, tobramisin ve trimetoprim/sulfametoksazole dirençliken; 29 tanesi sadece kolistine, iki tanesi sadece tigesikline ve 39 tanesi hem kolistine hem tigesikline duyarlı bulundu. Çalışmaya alınan 70 yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* suşunun 19'u kan, 17'si BAL, dokuzu balgam, sekizi aspirat sıvısı, yedisi idrar, altısı yara, ikisi BOS ve ikisi doku örneğinden izole edildi. *blaOXA-51-like* geni 70 suşun tümünde (%100) saptandı. *blaOXA-23-like* geni 68 (%97.1) örnekte tespit edilirken iki örnekte tespit edilmedi. *blaISAbA-like* genine ise sadece üç örnekte

(%4.2) pozitif olarak bulundu (Şekil 1). *blaOXA-24*-like, *blaOXA-48*-like, *blaOXA-58*-like, *blaOXA-143*-like, *blaVIM*-like, *blaIMP*-like, *blaNDM-1*-like, *blaSPM-1*-like, *blaKPC*-like ve *blaGES*-like genlerine ise hiçbir örnekte saptanmadı.

Yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarının klonal ilişkisine PFGE yöntemi ile bakıldı. Jel elektroforezde oluşan bantların dendrogram analizi yapıldı. Şekil 2'de bantlar arasındaki benzerliklere ait dendrogram görüntüsü yer almaktadır. Çalışmada tek bir



Şekil 1. *blaOXA-51*-like, *blaOXA-23*-like ve *blaISAba*-like genlerine ait bantlarının Gel Logic 200 Imaging System görüntüsü



Şekil 2. Yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarının PFGE profillerinin, dendrogramı

hastaneye ait suşlar kullanıldığı için değerlendirme toleransı %1 alınmış olup istatistiksel analizde %95-100 benzer ilişkili ve ayırt edilemez, %90-95 muhtemel ilişkili, %90 ve altı değerler ilişkisiz kabul edildi. Buna göre izolatların dendogram analizleri incelendiğinde hastanemizden izole ettiğimiz klonlarının geniş dağılım gösterdiği 27 grup belirlendi. İzolatların bazılarının özellikle bir kaç grupta yoğunlaştığı görülürken sporadik gruplarında yer aldığı gözlemlendi. Dendogramda izolat yoğunluğu incelendiğinde 7. grupta dokuz izolat, 10. grupta sekiz izolat ve 21. grupta 10 izolat yer almaktaydı. Bu grupların özellikle bazı servislerde (Dahiliye Yoğun Bakım Servisi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi) baskın klon olması, hastanede muhtemel küçük salgınlar oluşturduğunu düşündürdü.

TARTIŞMA

Acinetobacter baumannii, özellikle yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda ve yara veya yanık gibi yaralanmalara maruz kalan hastalarda sorunlu bir nozokomiyal patojendir. Hastanelerde çoklu ve yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* klonlarının kontrol altına alınması, yeni kontrol önlemlerinin geliştirilmesi, hastalar arası çapraz kontaminasyonların durdurulması, gerçek bir salgının zamanında ve doğru tanımlanması ve kaynağının belirlenebilmesi için, klonal düzeyde ayırım yapabilen moleküler epidemiyolojik analiz yöntemlerinin kullanılması önem taşımaktadır⁽⁶⁾.

Son yıllarda *A. baumannii* izolatlarında karbapenemlere karşı dünya çapında artan direnç ve beraberinde yaygın ilaç direnci dikkate alınması gereken önemli bir sorundur. Karbapenemlere karşı dirençte en çok bilinen mekanizma karbapenemaz üretimidir⁽⁷⁾. Günümüzde OXA tipi karbapenemazların dördü *A. baumannii*'de tanımlanmıştır ve sekiz alt gruba ayrılmıştır: *blaOXA-23-like*, *blaOXA-23*, *blaOXA-27* ve *blaOXA-49*; *blaOXA-24-like* *blaOXA-24*, *blaOXA-25*, *blaOXA-26*, *blaOXA-40* ve *blaOXA-72*; *blaOXA-58-like* ve *blaOXA-51-like*. Son grup, *A. baumannii*'de tipik olarak bulunan bir kromozom enzimi ailesidir. *A. baumannii*'nin doğal olarak meydana gelen *OXA-51-like* enzimleri için genlerin kromozom üzerinde lokalize olduğunu ve bunların

ekspresyonunun *blaISAb1* tarafından düzenlendiği kanıtlanmıştır⁽⁸⁾. *blaISAb1*'in promotör bölgesinin başlangıcında, yapısal genin hemen yukarısına doğru yerleştirilmesi, esas olarak karbapenemleri etkileyen enzimin karbapenemaz aktivitesi ile sonuçlanır⁽⁹⁾. Bu genler görünüşte her yerde olduğundan ve *A. baumannii*'ye özgü olduğundan, bu türün tanımlanmasının sadece *OXA-51* enziminin saptanmasına dayanabileceği önerilmiştir⁽¹⁰⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada PCR yöntemiyle izolatlarda *blaOXA-24-like* ve *blaOXA-58-like* genleri saptanmazken, izolatların tümünde *blaOXA-23-like* geni ve *blaOXA-51-like* geni saptanmıştır. DNA dizi analizi sonucunda AB076, AB114, AB118 ve AB138 kodlu izolatların *blaOXA-23-like* ve *blaOXA-51-like* genlerini taşıdığı doğrulanmıştır⁽¹¹⁾. Nitekim çalışmamızda izolatların hepsinde (%100) *blaOXA-51-like* geni belirlenmiştir.

Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalar OXA-tipi karbapenemaz genlerinden OXA-23'ün aşırı ekspresyonunu, *A. baumannii* izolatlarında en yaygın karbapenem direnci mekanizması olarak göstermektedir. Bu çalışmalarda, *Acinetobacter* türlerinde kazanılmış karbapenemi hidrolize eden oksasilinazlar arasında *blaOXA-23-like*, *blaOXA-24-like* ve *blaOXA-58-like* tipi genler ve bunlara bağlı enzimler değişen oranlarda saptanmaktadır^(7,12-15). Çalışmamızda *blaOXA-23-like* geni %97.1 oranında saptanırken, *blaOXA-24-like* ve *blaOXA-58-like* geni belirlenememiştir. Ghaith ve ark.⁽¹²⁾ 2017'de yaptıkları benzer çalışmada *blaOXA-23-like* genini %96 oranında belirlerken, *blaOXA-24-like* ve *blaOXA-58-like* genini tespit edememişlerdir. Shoja ve ark.⁽¹³⁾ 2016 yılındaki çalışmalarında ise *A. baumannii* suşlarında *blaOXA-24-like* geni % 6 bulurken, *blaOXA-58-like* genine sahip izolat belirleyememişlerdir.

OXA-23 üretebilen suşlar, dünya çapında nozokomiyal salgınların kaynağı olarak bildirilmiştir⁽⁷⁾. Edinilmiş *blaOXA-23-like* geni transpozonda, Tn2006 (*ISAb1* bağlantılı) ve Tn2007'de (*ISAb4* bağlantılı) bulunur. Mendes ve ark.⁽¹⁶⁾, 2006-2007 yılları arasında, 10 ülkeyi kapsayan çok merkezli çalışmada suşların %70'inde D sınıfı karbapenemaz genlerinin varlığını bildirmişlerdir. *blaOXA-23-like*, saptanan D sınıfı karbapenemaz kodlayan genlerin %95'ini oluşturan en yaygın gen olduğunu göstermişlerdir. Amerika

Birleşik Devletleri-Ohio'da, 2009 yılında, imipenem dirençli izolatların %13'ü, *blaOXA-23*-like geni içeriyordu. *blaOXA-24*-like ve *blaOXA-58*-like genleri de dahil olmak üzere diğer D sınıfı karbapenemazlar tanımlanamamıştır⁽⁷⁾. Bulgaristan'da karbapenem dirençli izolatların %72.7'sinde *blaOXA-23*-like ve %27.27'sinde *blaOXA-58*-like genleri pozitif bulunmuştur⁽¹⁷⁾. Yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi D sınıfı karbapenemaz genlerinden *blaOXA-23*-like geni yüksek olarak tespit edilmektedir. Yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* suşlarını aldığımız çalışmamızda izolatların %97.1'inde *blaOXA-23*-like geni pozitif bulunmuştur. Diğer yandan düşük oran bildiren çalışmalarda vardır. Örneğin Tayvan'da 2006 yılında yapılan bir çalışmada imipenem ve meropenem dirençli 131 *A. baumannii* izolatının sadece birinde *blaOXA-23*-like geni belirlemiştir⁽¹⁸⁾.

Yapılan çalışmalara göre *blaOXA-23*-like ve *blaOXA-40*-like genleri, *blaOXA-58*-like ve diğer tüm *blaOXA* genlerine nazaran imipenemde daha yüksek minimum inhibitör konsantrasyonu değerlerine neden olmaktadır⁽¹⁹⁾. *blaISAba*-like geni, Birleşik Krallık'taki bir çalışmada *A. baumannii*'nin tüm yaygın klonlarında bulundu. Çalışılan tüm izolatların *blaOXA-51*-like karbapenemaz geni vardı; Bazıları ayrıca *blaOXA-23*-like ve/veya *blaOXA-58*-like genine sahipti. Bu sonuçlar, *blaISAba*-like geninin OXA-51 ve muhtemelen OXA-23 için destek sağladığını göstermektedir⁽²⁰⁾. Fakat bizim çalışmamızdaki izolatlar yüksek oranda *blaOXA-51*-like (%100) ve *blaOXA-23*-like (%97.1) geni taşımalarına rağmen izolatlarımızın sadece üçünde *blaISAba*-like geni tespit edilmiştir.

Karbapenem-hidrolize edici D sınıfı β -laktamazlar esas olarak *Acinetobacter* türlerinde tanımlanmasına rağmen, bu gruptan *blaOXA-48*-like sadece Enterobakterilerde gösterilmiştir⁽²¹⁾. Nitekim Türkiye'de ilk *blaOXA-48*-like geni Enterobakterilerden *Klebsiella pneumoniae* izolatından tespit edilmiştir⁽²²⁾. Diğer bölgesel karbapenem-hidrolize oksasilinazda OXA-143'dür. *blaOXA-143*-like geni ilk defa 2009 yılında bir karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatında elde edilmiştir⁽²³⁾. Bugüne kadar, *blaOXA-143*-like alt sınıfı ağırlıklı olarak Brezilya'dan karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarında gösterilmiştir^(24,25).

Zander ve ark.⁽²⁶⁾ yaptığı çalışmada, Honduras ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki *blaOXA-143*-like gen değişkenlerinin ilk tespitini yapmışlardır ve bu karbapenemazın Batı Yarımküre'de yayıldığını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda her iki karbapenem-hidrolize oksasilinaz *blaOXA-48*-like ve *blaOXA-143*-like geni izole ettiğimiz yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarında tespit edilememiştir.

Acinetobacter baumannii enfeksiyonları için epidemiyolojik çalışmalarda klonal salgınlara bilinmesi önemlidir. Pulsed-field jel elektroforezi (PFGE), multilokus dizisi tiplemesi (MLST), tekrarlayan dizi tabanlı PCR (rep-PCR), çoklu lokus VNTR analizi (MLVA), 3-lokus sekansı tiplemesi (3-LST) dahil olmak üzere *A. baumannii* suşlarının epidemiyolojisini ve klonal ilişkisini karakterize etmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Her tekniğin kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır⁽²⁷⁾. PFGE tekniği, özellikle *A. baumannii* olmak üzere bakteri türlerini tanımlamak için kullanılan altın standart yöntem olarak bilinir⁽²⁸⁾. İzole ettiğimiz yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* suşlarının genotipik ilişkisi için bizimde tercih ettiğimiz PFGE yöntemi ile hastanemiz klonlarının geniş dağılım göstermiş olduğu görülmüş olup 27 grup belirlenmiştir. İzolatların bazılarının özellikle birkaç grupta yoğunlaştığı görülürken sporadik gruplarında yer aldığı gözlenmiştir. Dendogramda izolat yoğunluğu incelendiğinde özellikle üç grubun baskınlığı tespit edilmiştir. Bu gruplardan 7. grupta dokuz izolat, 10. grupta sekiz izolat ve 21. grupta 10 izolat yer almıştır. Bunun yanında daha küçük gruplarda belirlenmiştir. Mohajeri ve ark.⁽²⁹⁾ çalışmasında, 104 *A. baumannii* izolatının PFGE genotip analizinde sekiz klonun (A-H) bulunduğu ve hastanede baskın olan klon A'nın (n= 35) diğer klonlarla karşılaştırıldığında, yüksek antibiyotik direnci gösteren, özellikle enfeksiyon koşullarında yatan hastalardan izole edilen suşlar olduğu belirlenmiştir. Bu araştırmacılar, hastanedeki salgından klon A'nın sorumlu olduğunu ve ayrıca hastanenin farklı bölgelerinde saptadıkları prevalansı yüksek diğer klonların [B (n= 29), C (n=19)] yayılmasını önlemek için dikkatli olunması gerektiğini ileri sürmüşlerdir⁽²⁹⁾. Benzer olay hastanemiz içinde geçerli olup, yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarının hastanemizin özellikle bazı servislerinde (Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi ve Dahiliye Yoğun

Bakım Servisi) yoğunlaşması hastanede muhtemel salgınlar oluşturduğunu düşündürmüştür.

Genellikle hastane enfeksiyonlarında tek bir klon sorumlu iken bizim çalışmamızda birden fazla klon tespit edilmiştir. Bu durum, *A. baumannii* gibi patojenlerin, özellikle antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucunda genetik çeşitliliği artırmasından kaynaklanmaktadır. Kolonizasyon ve hastaneye özgü faktörler (örneğin, farklı servislerde farklı hasta popülasyonları ve tedavi protokolleri) klonal çeşitliliği oluşmasına neden olabilir. Çalışmamızda, dendrogram analizi, bazı klonların yoğunlaştığını ve diğerlerinin ise sporadik olarak görüldüğünü göstermektedir. Bu, tek bir klonun her zaman hastanede baskın olmayıp, farklı dönemlerde ya da hastalar arasında dağılan birçok klonun birlikte varlık gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Yaptığımız epidemiyolojik çalışmada ise yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarımızın bazı kliniklerde örneğin Reanimasyon Yoğun Bakım ve Dahiliye Yoğun Bakım Servislerinde hâkim izolatların olduğunu ve aynı izolatların başka kliniklerde görülmesinin servisler arası transfer edilen hastalar ve çapraz bulaşlar sonucu yayıldığı sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak, *A. baumannii* klonlarının varlığının erken tespiti, bu klonların hastanede yayılımının engellenmesi için yararlı olacaktır ayrıca çalışmamızda yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarının hastane ortamındaki dağılımının klonal ilişki göstermesi, enfeksiyon kontrol programlarının önemini bir kez daha vurgulamıştır. Hastanemiz enfeksiyon kontrol komitesinin etkin el yıkama, eldiven kullanımı, hastane temizliği gibi enfeksiyon kontrol önlemlerine yönelik eğitimler verdiği ve denetimlerde bulunduğu halde başta yoğun bakım ünitelerinde görev yapanlar olmak üzere, tüm hastane personeline gerekli enfeksiyon kontrol eğitiminin tekrar verilmesi; hastalar arası, personel-hasta arası, ekipman-hasta-personel arası ve üniteler arası bakteri geçişinin azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Selçuk Üniversitesi, Yerel Etik Kurulu tarafından (06.06.2023 tarih ve 2023/317 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 16202037 proje numarası ile desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Selçuk University, Local Ethics Committee (06.06.2023; 2023/317).

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

Funding: This research was founded by Selçuk University, Scientific Research Projects Coordination Unit (no: 16202037).

KAYNAKLAR

1. Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):85-98. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398388>
2. Davis JS, McMillan M, Swaminathan A, et al. A 16-year prospective study of community-onset bacteremic *Acinetobacter* pneumonia: low mortality with appropriate initial empirical antibiotic protocols. *Chest*. 2014;146(4):1038-45. <https://doi.org/10.1378/chest.13-3065>
3. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: Risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect*. 2007;65(3):204-11. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.11.010>
4. Manchanda V, Sanchaita S, Singh NP. Multidrug resistance *Acinetobacter*. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3):291-304. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.68538>
5. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(6):568-85. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.03.001>
6. Karagoz A, Baran I, Aksu N, Acar S, Durmaz R. Kan kültürlerinden izole edilen tek klonlu *Acinetobacter baumannii* suşlarının karakterizasyonu ve antibiyotik direnç profillerinin incelenmesi. *Mikrobiyol Bul*. 2014;48(4):566-76.

7. Srinivasan VB, Rajamohan G, Pancholi P, Stevenson K, Tadesse D, Patchanee P. Genetic relatedness and molecular characterization of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in Central Ohio, USA. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2009;8:21. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-8-21>
8. Heritier C, Poirel L, Lambert T, Nordmann P. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3198-202. <https://doi.org/10.1128/aac.49.8.3198-3202.2005>
9. Strateva T, Sirakov I, Savov E, Mitov I. First detection of an OXA-58 carbapenemase-producing *Acinetobacter nosocomialis* clinical isolate in the Balkan States. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;13:123-4. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.04.006>
10. Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the *blaOXA-51*-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2974-6. <https://doi.org/10.1128/jcm.01021-06>
11. Uluçam Atay G, Bayramoğlu G, Tosun İ, Ünsal Ü. Karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* klinik izolatlarının moleküler epidemiyoloji açısından araştırılmasında üç farklı yöntemin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2024;58(2):97-112. <https://doi.org/10.5578/mb.202498131>
12. Ghaith DM, Zafer MM, Al-Agamy MH, Alyamani EJ, Booq RY, Almoazzamy O. The emergence of a novel sequence type of MDR *Acinetobacter baumannii* from the intensive care unit of an Egyptian tertiary care hospital. *Clin Microbial Antimicrob*. 2017;16(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0208-y>
13. Shoja S, Moosavian M, Rostami S, Abbasi F, Tabatabaiefar MA, Peymani A. Characterization of oxacillinase and metallo- β -lactamase genes and molecular typing of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Ahvaz, South-West of Iran. *Jundishapur J Microbiol*. 2016;9(5):e32388. <https://doi.org/10.5812/jjm.32388>
14. Zarrilli R, Bagattini M, Migliaccio A, Esposito EP, Triassi M. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Italy. *Ann Ig*. 2021;33(5):401-9. <https://doi.org/10.7416/ai.2020.2395>
15. Altınok Ö, Boral B, Ergin A, Köseoğlu Eser Ö. Çok ilaca dirençli invaziv *Acinetobacter baumannii* izolatlarında biyofilm ve biyofilm ilişkili virülans genlerinin varlığı. *Mikrobiyol Bul*. 2020;54(1):40-9. <https://doi.org/10.5578/mb.20204>
16. Mendes RE, Bell JM, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Emergence and widespread dissemination of OXA-23, -24/40 and -58 carbapenemases among *Acinetobacter spp.* in Asia-Pacific nations: report from the SENTRY Surveillance Program. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(1):55-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn434>
17. Stoeva T, Higgins PG, Savov E, Markovska R, Mitov I, Seifert H. Nosocomial spread of OXA-23 and OXA-58 beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(3):618-20. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn537>
18. Lin YC, Hsia KC, Chen YC, Sheng WH, Chang SC, Liao MH. Genetic basis of multidrug resistance in *Acinetobacter* clinical isolates in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(5):2078-84. <https://doi.org/10.1128/aac.01398-09>
19. Demiral T. *Acinetobacter* infeksiyonları: Mikrobiyolojik tanı ve direnç. *Flora*. 2010;15(4):137-46.
20. Segal H, Garny S, Elisha BG. Is *IS(ABA-1)* customized for *Acinetobacter*? *FEMS Microbiol Lett*. 2005;243(2):425-9. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2005.01.005>
21. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species. *IUBMB Life*. 2011;63(12):1061-7. <https://doi.org/10.1002/iub.532>
22. Gulmez D, Woodford N, Palepou MFI, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agent*. 2008;31(6):523-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.01.017>
23. Higgins PG, Dammayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(2):233-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp428>
24. Higgins PG, Poirel L, Lehmann M, Nordmann P, Seifert H. OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5035-8. <https://doi.org/10.1128/aac.00856-09>
25. Mostachio AK, Levin AS, Rizek C, Rossi F, Zerbini J, Costa SF. High prevalence of OXA-143 and alteration of outer membrane proteins in carbapenem-resistant *Acinetobacter spp.* isolates in Brazil. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(5):396-401. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.01.021>

26. Zander E, Bonnin RA, Seifert H, Higgins PG. Characterization of blaOXA-143 variants in *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter pittii*. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(5):2704-8. <https://doi.org/10.1128/aac.02618-13>
27. Piran A, Shahcheraghi F, Solgi H, Rohani M, Badmasti F. A Reliable combination method yo identification and typing of epidemic clones among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Infect Genet Evol. 2017;54:501-7. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.08.018>
28. Mohajeri P, Farahani A, Feizabadi MM, Ketabi H, Abiri R, Najafi F. Antimicrobial susceptibility profiling and genomic diversity of *Acinetobacter baumannii* isolates: A study in western Iran. J Microbiol 2013;5(3):195-202.
29. Mohajeri P, Farahani A, Mehrabzadeh RS. Molecular characterization of multidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units in West of Iran. J Clin Diagn Res. 2017;11(2):20-2. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/21156.9397>

Toplum Kökenli Pnömonili Pediatrik Hastalarda Bakteriyel Patojenlerin Dağılımı

Distribution of Bacterial Pathogens in Pediatric Patients with Community-Acquired Pneumonia

Hilal Sena Çiftci*, Burak Ezer**, Enes Kasapoğlu***, Mehmet Özdemir*^{ORCID}

* Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

** Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya, Türkiye

*** Çumra İlçe Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı, Konya, Türkiye

Atıf/Cite as: Çiftci HS, Ezer B, Kasapoğlu E, Özdemir M. Toplum kökenli pnömonili pediatrik hastalarda bakteriyel patojenlerin dağılımı. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(2):148-156.

ÖZ

Amaç: Günümüzde etkin antibiyotiklerin ve aşıların uygulanmasına rağmen toplum kökenli pnömoni halen morbidite ve mortalitesi yüksek bir enfeksiyondur. Bu nedenle yaygın patojenlerin ortaya konulması epidemiyolojik öneme sahiptir. Çalışmamızın amacı; üç yıllık süreçte hastanemizin çeşitli poliklinik ve servislerine başvuran alt solunum yolu enfeksiyonu ön tanılı hastalarda bakteriyel etkenlerin dağılımını incelemektir.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 01.04.2021–31.03.2024 tarihleri arasında; solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri ile başvuran hastalardan alınan ve solunum yolu bakteriyel etkenler paneli çalışması için gönderilen örneklerin sonuçları hastane bilgi yönetim sisteminden retrospektif olarak incelendi. Solunum yolu örnekleri, bakteriyel etkenlerin tespit edilmesi için multipleks real time polimeraz zincir reaksiyonu (mPZR) yöntemi ile ticari bir kullanılarak araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda en az bir numunede bakteriyel etken saptama oranı %46.7'dir. Etken görülme sıklığı sırası ile *S. pneumoniae* (%35.4), *H. influenzae* (%20.1), *M. catarrhalis* (%14.2) ve *L. pneumophila* (%4) şeklindedir. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* bakterilerinde pozitiflik tespit edilmemiştir. *M. catarrhalis* anlamlı olarak daha düşük yaş grubu hastalarda sık bulunmuştur ($p=0.017$). *M. catarrhalis* harici bakterilerde belirgin bir mevsimsellik saptanmamıştır ($p=0.001$).

Sonuç: Kültür ve seroloji gibi geleneksel yöntemler solunum yolu patojenlerini tespit etmek için her zaman yeterli değildir. Polimikrobiyal etkenleri ve atipik bakterileri tespit edebilmesi, hızlı ve güvenilir sonuç vermesi sebebiyle multipleks PZR yönteminin yaygın olarak kullanılması; koruyucu tedbirlerin geliştirilmesine, hasta takibi ve tedavisine, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesine ve epidemiyolojik verilerin toplanmasına önemli katkılarda bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Pnömoni, Bakteriyel Etken, Epidemiyoloji

ABSTRACT

Objective: Despite the current use of effective antibiotics and vaccines, community-acquired pneumonia is still an infection with high morbidity and mortality. Therefore, identifying common pathogens is of epidemiological importance.

The aim of our study is to examine the distribution of bacterial agents in patients with pre-diagnosis of lower respiratory tract infection who applied to various outpatient clinics and services of our hospital over a three-year period.

Methods: The results of the samples taken from patients presenting with respiratory tract infection complaints and sent for the study of the respiratory tract bacterial agents panel were retrospectively examined from the hospital information management system between 01.04.2021–31.03.2024 in Necmettin Erbakan University Medical Microbiology Laboratory. Respiratory tract samples were investigated using a commercial kit by multiplex real-time polymerase chain reaction (PCR) method for the detection of bacterial agents.

Results: In our study, the rate of detecting bacterial agents in at least one sample was 46.7%. The incidence of the causative agent is respectively *S. pneumoniae* (35.4%), *H. influenzae* (20.1%), *M. catarrhalis* (14.2%) and *L. pneumophila* (4%). No positivity was detected in *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* bacteria. *M. catarrhalis* was found to be significantly more common in patients with a lower age group ($p=0.017$). There was no significant seasonality in bacteria other than *M. catarrhalis* ($p=0.001$).

Conclusion: Traditional methods such as culture and serology are not always sufficient to detect respiratory pathogens. The common use of multiplex PCR is beneficial because it detects polymicrobial agents and atypical bacteria and provides rapid and reliable results.

Keywords: Pneumoniae, Bacterial agent, Epidemiology

Alındığı tarih / Received:
27.08.2024 / 27.August.2024

Kabul tarihi / Accepted:
03.04.2025 / 03.April.2025

Yayın tarihi / Publication date:
20.06.2025 / 20.June.2025

ORCID Kayıtları

H. S. Çiftci 0009-0001-8056-6383
B. Ezer 0000-0003-1217-2080
E. Kasapoğlu 0000-0002-2504-0274
M. Özdemir 0000-0002-9316-771X

✉ hciftci1996@gmail.com

GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonları (SYE); tüm dünyada, özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde bulaşıcı hastalıklarla ilgili hastaneye yatış, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır⁽¹⁾. SYE dünya genelinde çok yaygın bir halk sağlığı sorunu olup etkenlerin görülme sıklığı yaşa, mevsime ve coğrafi koşullara göre farklılık göstermektedir⁽²⁾. Toplum kökenli pnömoni (TKP), hayatı tehdit eden ciddi bir hastalık olup, gelişmiş tanı yöntemlerine rağmen olguların %50'sinden fazlasında etiyolojik etken saptanamamaktadır⁽²⁾. Günümüzde yetişkinlerde TKP'lerin %50'sinin, pediatrik yaş grubunda bronşiolit ve pnömonilerin %15-35'inin etkeni hala belirlenememektedir⁽³⁾. Klinik tablo sağlıklı kişilerde hafif semptomlar ile iyileşebilmekte ancak çocuk, gebe, yaşlı ve immünsüprese hastalarda ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır⁽⁴⁾.

Pnömoni etkenlerinin dağılımları ülkeler arasında ve bir ülkenin farklı bölgelerinde aynı olmayabilir. Son yıllarda kullanıma giren moleküler yöntemlerle; viral ve diğer atipik pnömoni etkenlerinin (bakteri, mantarlar) saptanma olasılıkları artmıştır⁽⁵⁾. Akut solunum yolu enfeksiyonlarında en sık tespit edilen etiyolojik ajan virüslerdir. Bunu virüs-bakteri karışık enfeksiyon takip eder⁽⁶⁻⁸⁾. Bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları, her mevsimde görülmesine karşın en sık kış ve ilkbahar aylarında görülür ve salgın oluşturmazlar. Hastalığın insidansı viral enfeksiyon salgınları sırasında artar⁽⁹⁾.

Birbirine benzer semptomlarla seyretmesi nedeniyle klinik olarak bakteriyel ve viral TKP ayrımı genellikle yapılamamakta ve bu durum etkene yönelik tedaviden ziyade, çoğu kez gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır⁽¹⁰⁾. Patojene spesifik olabilecek klinik semptomlar yok denilecek kadar azdır. Bu nedenle, kesin tanı genellikle mikrobiyolojik tanı testlerine ve laboratuvar araştırmasına dayanır^(2,7). Ancak klinik uygulamada; konvansiyonel kültür, serolojik yöntemlerin duyarlılığının düşük olması ve uzun sürede sonuç vermesi nedeniyle, çoğu zaman hastalarda ampirik antibiyotik tedavisine başlanmak zorunda kalınmaktadır. Pnömoniyeye yol açan etkenlerin hızlı ve doğru tanımlanması; etkene

yönelik uygun antibiyoterapinin erken başlanması, etken virüs ise antibiyotik tedavisinin sonlandırılıp antiviral tedavi ihtiyacının düşünülmesi açısından oldukça önemlidir. Bununla birlikte gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi, hastanede kalma süresinin kısalması, nozokomiyal bulaş riskinin ve tedavi masraflarının azaltılması açısından da büyük öneme sahiptir^(2,11).

Pnömoni patojenlerini doğrulamak için uygun örnekler nazofaringeal aspirat, orofaringeal sürüntü, nazofaringeal sürüntü, balgam veya bronkoalveolar lavaj sıvısı gibi üst veya alt solunum yollarından elde edilebilir⁽¹²⁾. Moleküler tanı yöntemleri tek bir örnekten çok çeşitli viral ve bakteriyel patojenlerin mükemmel duyarlılık ve özgüllük ile saatler içerisinde tanımlanmasını sağlar⁽¹³⁾. Multiplex real time PZR (mPZR), solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüslerin ve bakterilerin niteliksel olarak saptanmasını sağlayan in vitro bir testtir. Tek bir reaksiyonda birkaç virüs veya bakterinin eş zamanlı amplifikasyonunu sağlar ve yaygın olarak saptanan enfeksiyon ajanlarının tespit edilmesini kolaylaştırır. Üstelik konvansiyonel yöntemler ile üretilmeyen ve genelde tanı konulamayan bakterilerin (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* gibi) tanımlanmasını sağlar ve sonuçlar ampirik antibiyotik kullanımından etkilenmez^(7,14,15).

Akut solunum yolu enfeksiyonu etiyolojisinde mikrobiyolojik ajanların sıklığının bilinmesi akılcı antibiyotik kullanımı ve tedavi başarısı için önemlidir. Klinik bazlı çalışmaların çoğunda moleküler tanı yöntemleri kullanılmamış; dolayısıyla belirli virüs, bakteri ve polimikrobiyal etiyolojiler değerlendirilememiştir⁽¹⁶⁾. Bu çalışmada, alt solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri ile hastanemize başvuran hastaların Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen nazofaringeal sürüntü örneklerinde PZR ile saptanan bakteriyel etkenlerin sıklığının yaşa ve mevsime göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Necmettin Erbakan Üniversitesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (05.07.2024 tarih ve 2024/5068 sayı) onaylanmıştır.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 01.04.2021–31.03.2024 tarihleri arasında solunum yolu enfeksiyonu şikâyetleri ile başvuran hastalardan solunum yolu bakteriyel etkenler paneli çalışılması için Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen örneklerin sonuçları hastane bilgi yönetim sisteminden retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya yaşları ortancası 3.00 (0.00–7.00) olan toplam 274 kişiden alınan numuneler dahil edildi. Laboratuvara gelen numunelerin hepsi nazofaringeal sürüntü örneğiydi. Hasta dosyaları detaylıca incelendi. Çalışmaya 48 saatten uzun süren ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), dispne, öksürük (prodüktif veya nonprodüktif) şikayeti olan hastalar dahil edildi.

Aktif solunum yolu şikayeti olan hastalardan eküvyon ile alınan nazofaringeal sürüntü örnekleri soğuk zincir şartlarına uyularak uygun taşıma besiyeri olan Phoenix ViNAT® Örnekleme Tüpü- 2 ml (Procomcure Biotech, Avusturya) ile Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvara ulaştırılmıştır. Sürüntü örnekleri 72 saat süre içerisinde çalışılmış ve bu sürede $+4^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

Örneklerin nükleik asit ekstraksiyonu ve saflaştırması için Bio-Speedy® (Bioeksen, Türkiye) Hızlı Nükleik Asit Ekstraksiyon Kiti kullanıldı. Bu kit manyetik boncuk ile saflaştırma temelli bir robotik nükleik asit ekstraksiyon sistemidir. Kitin kullanma önerilerine uyularak ZYBIO-B-200 protokolünde çalışıldı.

Solunum yolu örnekleri, bakteriyel etkenlerin tespit edilmesi için mPZR yöntemi ile ticari bir kit (ScmPlex™ RB-8 Detection Kit, Güney Kore) kullanılarak araştırıldı. ScmPlex™ RB-8 Detection Kiti, solunum yolu enfeksiyonuna neden olan bakteriyel patojenlerin eş zamanlı tespiti ve doğrulanması için geliştirilmiş moleküler yöntemeye dayanan in vitro testtir. Nazofaringeal sürüntü ve balgam ürünlerinde validedir. Aynı anda *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* bakterileri tespit edebilmektedir.

Kit içeriğinde yer alan reaktifler ScmPlex PCR Master Mix, RB-8 PPM, RNase/DNase-free water solüsyonlarından ve hasta nükleik asidinden 5 μl eklenmiş toplam reaksiyon volümü 20 μl olacak şekilde uygun PZR protokolü uygulandı. Örnekler Bio-Rad CFX96 cihazı kullanılarak çalışılmıştır. Elde edilen erime eğrilerinin pik sonuçları Neoplex™ Viewer programı ile yorumlandı. Kalite kontrol kriterlerini sağlayan sonuçlar çalışmaya dahil edildi. Sonuçlar ilgili bakteri için pozitif/negatif olarak raporlandı.

Pozitif sonuçlar mevsime, yıla, hastaneye başvuru şekli ile etken görülme sıklığına göre analiz edilmiştir. Hasta yaşları 4 gruba ayrıldı, etkenlerin sıklığı gruplara göre değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Ver 21.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilirken, sayısal veriler ortanca (Q1 (1. çeyreklik)-Q3 (3. çeyreklik)) kullanılarak verildi.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) ile incelendi. Normal dağılıma uymadığı tespit edilen sayısal değişkenlerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare (χ^2) testi, Fisher ki-kare (χ^2) testi veya Fisher-Freeman-Halton ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları ortancası 3.00 (0.00–7.00) olan toplam 274 kişiden alınan numuneler dahil edildi. Numunelerin; 142'si (%51.8) 2021 yılında, 12'si (%4.4) 2022 yılında, 97'si (%35.4) 2023 yılında, 23'ü (%8.4) 2024 yılında alınmıştı. Alınan numunelerin toplam 128'inde (%46.7) herhangi bir etkende pozitiflik saptandı. Pozitif numunelerin 72'sinde (%56.3) tek bakteride pozitiflik, 39'unda (%30.5) iki

bakteride pozitiflik, 16'sında (%12.5) üç bakteride pozitiflik, birinde (%0.8) dört bakteride pozitiflik olduğu belirlendi.

Saptanan etkenlerin dağılımı (n, %) Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. Saptanan etkenlerin dağılımı [n, (%)]

Etken	Pozitif	Negatif
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	97 (44.7)	120 (55.3)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	220 (100.0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	212 (100.0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	55 (25.9)	157 (74.1)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	39 (27.1)	105 (72.9)
<i>Legionella pneumophila</i>	11 (5.1)	206 (94.9)

Hastaların yaş gruplarına göre pozitiflik oranlarının karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Hastaların yaş gruplarına göre *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve *L. pneumophila* etkenlerinin pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tetkik edilen etkenlerin yıllara göre pozitiflik oranlarının karşılaştırılması Tablo 3'te sunulmaktadır. Tüm etkenlerde 2021'de beklenenden daha az pozitiflik, 2023'te ise beklenenden daha fazla pozitiflik olduğu belirlendi.

Tetkik edilen etkenlerin mevsimlere göre pozitiflik oranlarının karşılaştırılması Tablo 4'te sunulmaktadır. *M. catarrhalis* için ilkbahar mevsiminde anlamlı daha az pozitiflik, sonbaharda ise beklenenden daha fazla

Tablo 2. Yaş gruplarına göre etken dağılımı [n, (%)]

		Bebeklik (<1 yaş)	Oyun (1-4 Yaş)	Okul (5-12 Yaş)	Ergenlik (13-18 Yaş)	p
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Negatif	33 (52.4)	36 (51.4)	26 (41.9)	5 (27.8)	0.404 ¹
	Pozitif	30 (47.6)	34 (48.6)	36 (58.1)	13 (72.2)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Negatif	48 (71.6)	52 (77.6)	40 (72.7)	14 (73.7)	0.874 ¹
	Pozitif	19 (28.4)	15 (22.4)	15 (27.3)	5 (26.3)	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Negatif	29 (61.7)	29 (72.5)	31 (79.5)	13 (92.9)	0.084 ¹
	Pozitif	18 (38.3)	11 (27.5)	8 (20.5)	1 (7.1)	
<i>Legionella pneumophila</i>	Negatif	58 (93.5)	70 (95.9)	52 (96.3)	22 (95.7)	0.905 ²
	Pozitif	4 (6.5)	3 (4.1)	2 (3.7)	1 (4.3)	

¹:Pearson χ^2 testi; ²:Fisher-Freeman-Halton testi.

Tablo 3. Etkenlerin pozitiflik oranlarının yıllara göre karşılaştırılması [n, (%)]

Etken		2021	2022	2023	2024	p ¹
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Negatif	87 (80.6)	5 (62.5)	23 (27.4)	5 (29.4)	<0,001
	Pozitif	21 (19.4)	3 (37.5)	61 (72.6)	12 (70.6)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Negatif	95 (87.2)	5 (62.5)	44 (57.1)	13 (72.2)	<0,001
	Pozitif	14 (12.8)	3 (37.5)	33 (42.9)	5 (27.8)	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Negatif	30 (100.0)	6 (100.0)	55 (61.8)	14 (73.7)	<0,001
	Pozitif	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (38.2)	5 (26.3)	
<i>Legionella pneumophila</i>	Negatif	116 (100.0)	7 (100.0)	67 (89.3)	16 (84.2)	<0.001
	Pozitif	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.7)	3 (15.8)	

¹: Fisher-Freeman-Halton testi.

Tablo 4. Etkenlerin pozitiflik oranlarının mevsimlere göre karşılaştırılması [n, (%)]

Etken		Kış	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	p
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Negatif	20 (45.5)	11 (52.4)	21 (77.8)	68 (54.4)	0.060 ²
	Pozitif	24 (54.5)	10 (47.6)	6 (22.2)	57 (45.6)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Negatif	29 (69.0)	14 (77.8)	21 (75.0)	93 (75.0)	0.862 ²
	Pozitif	13 (31.0)	4 (22.2)	7 (25.0)	31 (25.0)	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Negatif	28 (73.7)	18 (100.0)	14 (93.3)	45 (61.6)	0.001 ¹
	Pozitif	10 (26.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	28 (38.4)	
<i>Legionella pneumophila</i>	Negatif	40 (88.9)	19 (100.0)	30 (100.0)	117 (95.1)	0.151 ¹
	Pozitif	5 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.9)	

¹: Fisher-Freeman-Halton testi; ²: Pearson χ^2 testi.

pozitiflik tespit edildiği belirlendi. Diğer etkenlerde mevsimlere göre pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Hastaların yatarak takip edilme veya ayakta başvurma durumuna göre pozitiflik oranlarının karşılaştırılması Tablo 5'te sunulmaktadır. *S. pneumoniae* için yatan hastalarda daha az pozitiflik tespit edildiği belirlendi. *H. influenzae* için yatan hastalarda daha az pozitiflik tespit edildiği belirlendi. *M. catarrhalis* için yatan hastalarda daha az pozitiflik tespit edildiği belirlendi. *L. pneumophila* için yatan hastalarda daha az pozitiflik tespit edildiği belirlendi.

Tablo 5. Ayaktan başvuran ve yatarak tedavi edilen hastalarda etken saptama oranlarının karşılaştırılması [n, (%)]

Etken		Yatan	Ayaktan	p
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pozitif	18 (25.7)	79 (53.7)	<0.001 ¹
	Negatif	52 (74.3)	68 (46.3)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Pozitif	10 (14.1)	45 (31.9)	0.005 ¹
	Negatif	61 (85.9)	96 (68.1)	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Pozitif	0 (0.0)	39 (33.1)	0.001 ¹
	Negatif	26 (100.0)	79 (66.9)	
<i>Legionella pneumophila</i>	Pozitif	0 (0.0)	11 (%7.7)	0.018 ²
	Negatif	75 (%100.0)	131 (%92.3)	

¹:Pearson χ^2 testi; ²:Fisher-Freeman-Halton testi.

TARTIŞMA

Solunum yolu enfeksiyonları klinik olarak çok sayıda patojen tarafından meydana gelir. Patojene özgü klinik semptomlar genellikle tanı koymak için yeterli özgünlükte değildir. Klinik pratikte pnömoni hastalarında etiyolojiyi belirlemeye yönelik testlerin çoğunlukla uygulanmaması ve uygulanan testlerin de birkaç gün içinde sonuçlanması nedeniyle tedavi çoğu kez ampirik olarak başlatılmaktadır⁽⁵⁾. Mevcut ticari moleküler yöntemlerin sonuçları; araştırılan patojene bağlı olarak bir ila altı saat içinde elde edilebilir; ancak viral veya bakteriyel nükleik asidin doğrulanması, patojenlerin çoğalma yeteneği ve enfeksiyon oluşturması açısından herhangi bir sonuca varılmasını sağlamaz⁽¹¹⁾. mPZR, solunum salgılarında patojen etkenlerin nükleik asitlerinin tespiti için oldukça hassas ve spesifik bir testtir. Ülkemizde, TKP'lerde etkenin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalarda, araştırılan etken profiline (bakteriyel ve/veya viral) ve kullanılan yöntemlere bağlı olarak %21–63 olguda etkenin saptanabildiği rapor edilmiştir⁽¹⁷⁾. Atipik etkenlerin dahil olduğu bakteriyel etiyolojinin kültür ve serolojik yöntemlerle araştırıldığı çalışmalarda ise TKP olgularının %21–45'inde etken belirlenmiştir⁽¹⁸⁾. Diğer ülkelerden bildirilen çalışma sonuçlarına göre ise, yine araştırılan etken profili ve yöntemle bağlı olarak etiyolojik tanı oranları %33–88 arasında değişmektedir⁽¹⁹⁾. Konya'da

2017 yılında yapılan bir çalışmada klinik örneklerde bakteriyel tespit oranı PCR kullanılarak %41 iken kültür yöntemiyle yalnızca %13 olarak tespit edilmiştir⁽¹⁶⁾. Bu veriler, araştırılan etken profili ve buna bağlı yöntem çeşitliliği arttıkça, etken saptama oranlarının da arttığını vurgulamaktadır. Kurutepe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada moleküler yöntem ile araştırılan *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* ve *M. pneumoniae* olguların %41.4 'ünde saptanırken, konvansiyonel yöntemlerle bu etkenler %23.4 olguda tanımlanmıştır⁽¹⁹⁾. Templeton ve ark.⁽²⁰⁾ TKP olgularında mikrobiyal etiyojolojiyi moleküler ve konvansiyonel yöntemler ile sırasıyla %49.5 ve %76 bildirirken, Malezya'da yapılan bir çalışmada ise %39 ve %65 olarak bulunmuştur⁽²¹⁾. Yapılan çalışmalar moleküler yöntemlerin konvansiyonel tanı yöntemlerine katkı sağlayarak, TKP olgularında bakteriyel etiyojinin belirlenmesinde önemli artış sağladığını göstermiştir^(10,19).

Yaptığımız üç yıllık çalışmada PZR yöntemi ile bakteri etkeni saptama oranımız %46.7'dir. Benzer çalışmalar incelendiğinde Aydemir ve ark.⁽¹⁶⁾ en az bir bakterideki pozitiflik oranını %41, Kanberoğlu ve ark.⁽⁷⁾ %37.9, Lahti ve ark.⁽²²⁾ %34 olarak tespit etmişlerdir. Geçmişte yapılan çalışmalar incelendiğinde moleküler yöntemler kullanılarak birden fazla bakteri saptanma %17–35 oranlarında değişmektedir⁽²¹⁾. Bizim çalışmamızda da pozitif numunelerin 72'sinde (%56.3) tek bakteride pozitiflik, 39'unda (%30.5) iki bakteride pozitiflik, 16'sında (%12.5) üç bakteride pozitiflik, birinde (%0.8) dört bakteride pozitiflik olduğu belirlendi.

Honkinen ve ark.⁽²³⁾ 90 gelişmekte olan ülkenin dahil edilerek yapıldığı çok merkezli bir çalışmada solunum yolu enfeksiyonlarında en sık tespit edilen bakterinin *S. pneumoniae* (%50) olduğunu saptamışlar, ardından *H. influenzae* (%38) ve *M. catarrhalis* (%28) görüldüğünü belirtmişlerdir. Yine Hamano-Hasegawa ve arkadaşlarının⁽²⁴⁾ yaptığı benzer bir çalışmada bakteriyel etkenlerin görülme sıklığının sırasıyla *S. pneumoniae* (%24), *M. pneumoniae* (%14.8) ve *H. influenzae* olduğunu belirtmişlerdir. Lahti ve arkadaşlarının⁽²³⁾ Finlandiya'da, Nakayama ve arkadaşlarının⁽²⁵⁾ Japonya'da yaptığı çalışmalarda da solunum yolu enfeksiyonlarında en sık patojen

bakteriyel etken *S. pneumoniae* bulunmuş, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve *M. pneumoniae* diğer sık etkenler olduğu belirtilmiştir. Ayrıca *S. pneumoniae*'nin karışık enfeksiyonlarda en sık saptanan yardımcı patojen etken olduğu ve viral enfeksiyonlara sekonder eklendiği tespit edilmiştir^(16,26). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde patojen etkenlerin görülme sıklığı Tablo 1'de belirtildiği gibi sırasıyla; *S. pneumoniae* (%44.7), *M. catarrhalis* (%27.1), *H. influenzae* (%25.9) ve *L. pneumophila* (%5.1) şeklindedir.

Literatür çalışmaları incelendiğinde genel kural olarak solunum yolu enfeksiyonlarının kış aylarında yaz aylarından daha sık görüldüğü belirtilmiştir^(26,27). Pandemiden önceki pnömokok enfeksiyonlarında belirgin bir mevsimsellik olsa da 2020 yılından sonra *S. pneumoniae* solunum yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığında mevsimsel bir değişiklik gözlenmediği ancak *M. catarrhalis*'e bağlı gelişen enfeksiyonların sonbahar ve kış aylarında arttığı özellikle de kış aylarında daha fazla hastaneye yatışa sebep olduğu belirtilmiştir^(28,29). Mendola ve arkadaşlarının⁽³⁰⁾ 2022 yılında yaptığı bir çalışmada ise çocuklarda sonbahar mevsiminde nazofaringeal *M. catarrhalis* taşıyıcılığının arttığı gösterilmiştir. Karabulut ve arkadaşlarının⁽²⁶⁾ yaptığı çalışmada ise SYE'lerin kış aylarında belirgin şekilde arttığı Aralık ayında da *S. pneumoniae*, *H. influenzae* bakterilerinin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da *M. catarrhalis* harici diğer bakterilerin mevsimsel sıklığı incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamış, *M. catarrhalis* için ise ilkbahar mevsiminde beklenenden daha az, sonbaharda ise beklenenden daha fazla pozitiflik tespit edilmiştir (Tablo 4).

Solunum yolu enfeksiyonlarında bakteriyel etkenlerin sıklığı yıllara göre incelendiğinde; tüm etkenlerde 2021 yılında daha az pozitiflik, 2023 yılında ise daha fazla pozitiflik olduğu tespit edildi. Bu durum, 2021 yılında pandemi nedeniyle karantina sürecinin devam ediyor olması, insanların toplu alanlarda bir araya gelme sıklığının göreceli olarak düşük olması ve korunma konusunda farkındalığın yüksek olmasına yorumlanabilir. 2023 yılında ise aşılardan sonra vaka sayılarının azalması ile beraber yasakların kalkması çocukların okullara, yetişkinlerin iş yerlerine dönmesi kapalı alanlarda maske kullanımının

azalması ile enfeksiyon oranlarında artış olabileceği düşünülmüştür. Karabulut ve arkadaşlarının⁽²⁶⁾ yaptığı bir güncel çalışmada ise 2022 yılında *S. pneumoniae*, *H. influenzae* sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Pandemi öncesindeki çalışmalar incelendiğinde genelde etkenlerin 2014 yılından sonra ortalama sabit bir sıklıkta görüldüğünü desteklemektedir⁽³¹⁾. Hanchi ve arkadaşlarının⁽³²⁾ yaptığı çalışmada ise pandemide etken sıklığının düştüğü, pandemi sonrasında ise etken görülme sıklığının yeniden arttığı ve çoğu etkenin mevsimsel özelliğini kaybettiği tespit edilmiştir.

Yatan ve ayaktan başvuran hasta gruplarında pozitiflik oranları değerlendirildiğinde; yatan hasta grubunda ayaktan başvuran hastalara göre daha az pozitiflik tespit edildiği belirlendi.

Yaş gruplarına göre bakteriyel etken sıklığı incelendiğinde; *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*'in daha küçük yaşlarda sıklığının arttığı tespit edilmiştir^(26,31,33). Bizim çalışmamızda hastaların yaş gruplarına göre *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve *L. pneumophila* etkenlerinin pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b'ye karşı aşılamanın etkisi olarak açıklanabilir. Türkiye'de 2006 yılında *H. influenzae*, 2008 yılında *S. pneumoniae* rutin aşılama programına dahil edilmiştir⁽³⁴⁾. Rutin aşılama şemasında *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b olmayan ülkelerde enfeksiyon sıklığının daha fazla ve tehlikeli olduğu tespit edilmiştir⁽³⁵⁾. Çalışmamızın sonuçları, hala görülme sıklığı yüksek olduğundan, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip b'ye karşı aşılama konusunda WHO önerisini desteklemektedir. Enfeksiyon etkenleri ile ilgili olarak yapılmış epidemiyoloji ve sürveyans çalışmaları; aşı uygulamalarında strateji belirlemek için kullanılabilir.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta dosyalarını geriye yönelik taradığımızda hastaların ayrıntılı klinik durumları ve görüntüleme bilgilerine ulaşamamamızdır. Test kitimiz TKP tanısı koymaya yönelik bir kit olduğundan servis ve yoğun bakımlarda tedavi gören hastalarda sık görülen ventilatör ilişkili pnömoni etkenlerinin saptanması

mümkün olmamıştır. Çalışmamızın bir başka kısıtlılığı ise, çalışmamızda nazofaringeal sürüntü örneklerinin kullanılmasından dolayı nazofarenste kolonize olarak bulunabilen *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* bakterilerinin patojen/kolonizasyon ayırımının yapılamamış olmasıdır.

Sonuç olarak mPZR panelleri kullanılarak solunum yolu patojenlerinin tespit oranının değerlendirilmesi halk sağlığı önlemleri, klinik tanı ve tedavinin yanı sıra epidemiyolojik verilerin toplanması için de önemlidir. Ayrıca, koruyucu tedbirlerin geliştirilmesine, hasta takibi ve tedavisine, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesine önemli katkılarda bulunabilir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Necmettin Erbakan Üniversitesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (05.07.2024 tarih ve 2024/5068 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 Necmettin Erbakan University, Non-Drug and non-Medical Devices Research Committee (07.05.2024; 2024/5068).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(1):25-32. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(01\)00170-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(01)00170-0)
2. Şirin MC. Isparta ilinde akut solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı olan hastalarda multipleks PCR yöntemiyle viral ve bakteriyel etkenlerin sıklığının araştırılması. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2022;29(2):171-8. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.990103>
3. Çiçek C, Arslan A, Saz EU, Pullukçu H, Çok G. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum virüslerinin multipleks PCR yöntemi ile eşzamanlı saptanması. *Ege Tıp Derg*. 2015;54(1):8-14. <https://doi.org/10.19161/etd.344100>

4. Goktas S, Sirin MC. Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses during the 2014-2015 season in Istanbul. *Jundishapur J Microbiol.* 2016;9(9).
<https://doi.org/10.5812/jjm.39132>
5. Karakök T, Cesur S, Kaya-Kılıç E, et al. Ağır pnömoni tanılı hastaların endotrakeal aspirat örneğinde pnömoni etkenlerinin kültür ve multipleks polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile araştırılması. *Klimik Derg.* 2022;35(3):179-85.
<https://doi.org/10.36519/kd.2022.4004>
6. Bicer S, Giray T, Çöl D, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr.* 2013;39:1-10.
<https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-22>
7. Kanberoğlu Gİ, Güdeloğlu E, Bağ Ö, Ecevit Ç. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda multiplex-PCR ile haftalık enfeksiyöz etkenlerin değerlendirilmesi. *Pam Med J.* 2021;14(3):604-10.
<https://doi.org/10.31362/patd.812420>
8. Goka EA, Vallety PJ, Mutton KJ, Klapper PE. Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: A systematic review. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(4):363-70.
<https://doi.org/10.1016/j.prrv.2013.11.001>
9. Kocabaş E. Çocukluk çağında bakteriyel pnömoniler. *Ankem Derg.* 2011;26(Ek 2):241-51.
10. Özer-Türk D, Tünger Ö, Şakar-Coşkun A, Gazi H, Şanlıdağ T, Kurhan F. Toplumda gelişen pnömoni: Etiyolojik tanıda moleküler yöntemlerin önemi ve klinik özellikler. *Klimik Derg.* 2018;31(2):125-31.
<https://doi.org/10.5152/kd.2018.30>
11. Krause JC, Panning M, Hengel H, Henneke P. The role of multiplex PCR in respiratory tract infections in children. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(38):639.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0639>
12. Bierbaum S, Forster J, Berner R, et al. Detection of respiratory viruses using a multiplex real-time PCR assay in Germany, 2009/10. *Arch Virol.* 2014;159(4):669-76.
<https://doi.org/10.1007/s00705-013-1876-3>
13. Salez N, Vabret A, Leruez-Ville M, et al. Evaluation of four commercial multiplex molecular tests for the diagnosis of acute respiratory infections. *PLoS One.* 2015;10(6): e0130378.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130378>
14. Lam W, Yeung AC, Tang JW, et al. Rapid multiplex nested PCR for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol.* 2007;45(11):3631-40.
<https://doi.org/10.1128/JCM.00280-07>
15. Pillet S, Lardeux M, Dina J, et al. Comparative evaluation of six commercialized multiplex PCR kits for the diagnosis of respiratory infections. *PLoS One.* 2013;8(8):e72174.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072174>
16. Aydemir Y, Aydemir Ö, Pekcan S, Özdemir M. Value of multiplex PCR to determine the bacterial and viral aetiology of pneumonia in school-age children. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37(1):29-34.
<https://doi.org/10.1080/20469047.2015.1106080>
17. Özlü T, Bülbül Y, Özsü S. Ulusal verilerle toplum kökenli pnömoniler. *Tuberk Toraks.* 2007;55(2):191-212.
18. Gönülçür U, Akkurt İ, Bakıcı MZ, Sümer H. Sivas' ta toplum kökenli pnömonilerde bakteriyel etiyoloji. *Türkiye Klinikleri Arch Lung.* 2001;2(4):143-8.
19. Kurutepe S, Ecemiş T, Özgen A, Biçmen C, Çelik P, Aktoğu Özkan S. Toplum kökenli pnömonisi olan erişkin hastalarda konvansiyonel ve multipleks PCR yöntemleriyle bakteriyel etiyolojinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(4):523-31.
20. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, Graffelman AW, van den Broek PJ, Claas EC. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):345-51.
<https://doi.org/10.1086/431588>
21. Mustafa MI, Al-Marzooq F, How S, Kuan Y, Ng T. The use of multiplex real-time PCR improves the detection of the bacterial etiology of community acquired pneumonia. *Trop Biomed.* 2011;28(3):531-44.
22. Lahti E, Peltola V, Waris M, et al. Induced sputum in the diagnosis of childhood community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009;64(3):252-7.
<https://doi.org/10.1136/thx.2008.099051>
23. Honkinen M, Lahti E, Österback R, Ruuskanen O, Waris M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):300-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03603.x>
24. Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, et al. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2008;14(6):424-32.
<https://doi.org/10.1007/s10156-008-0648-6>
25. Nakayama E, Hasegawa K, Morozumi M, et al. Rapid optimization of antimicrobial chemotherapy given to pediatric patients with community-acquired pneumonia using PCR techniques with serology and standard culture. *J Infect Chemother.* 2007;13:305-13.
<https://doi.org/10.1007/s10156-007-0535-6>

26. Karabulut N, Alaçam S, Şen E, Karabey M, Yakut N. The epidemiological features and pathogen spectrum of respiratory tract infections, İstanbul, Türkiye, from 2021 to 2023. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(11):1071. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14111071>
27. Jin X, Ren J, Li R, et al. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *EclinicalMedicine*. 2021;37:100986. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100986>
28. Hirai J, Kinjo T, Koga T, Haranaga S, Motonaga E, Fujita J. Clinical characteristics of community-acquired pneumonia due to *Moraxella catarrhalis* in adults: a retrospective single-centre study. *BMC Infect Dis*. 2020;20:1-9. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05564-9>
29. Li Y, Guo Y, Duan Y. Changes in *Streptococcus pneumoniae* infection in children before and after the COVID-19 pandemic in Zhengzhou, China. *J Infect*. 2022;85(3):e80-1. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.05.040>
30. Auckloo MBKM. An investigation in the seasonal patterns of bacterial colonisation in childhood pneumonia [Master's thesis]. University of Cape Town, Faculty of Health Sciences, Department of Public Health and Family Medicine, 2022.
31. Cleary DW, Jones J, Gladstone RA, et al. Changes in serotype prevalence of *Streptococcus pneumoniae* in Southampton, UK between 2006 and 2018. *Sci Rep*. 2022;12(1):13332. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17600-6>
32. Lamrani Hanchi A, Guennouni M, Ben Houmich T, et al. Changes in the epidemiology of respiratory pathogens in children during the COVID-19 pandemic. *Pathogens*. 2022;11(12):1542. <https://doi.org/10.3390/pathogens11121542>
33. Wen S, Feng D, Chen D, Yang L, Xu Z. Molecular epidemiology and evolution of *Haemophilus influenzae*. *Infect Genet Evol*. 2020;80:104205. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104205>
34. Ceyhan M. Pediatrik aşılar da güncel yaklaşımlar. *Ankem Derg*. 2013;27(Ek Sayı 2):33-7.
35. Yang Y, Yang Y, Scherpbier RW, et al. Coverage of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine for children in mainland China: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(3):248-52. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002132>

Böbrek Nakli Yapılan Suriyeli Hastada *Leishmania tropica*'nın Etken Olduğu Kutanöz Leishmaniasis: Olgu Sunumu

Cutaneous Leishmaniasis Caused by Leishmania tropica in a Syrian Patient Who Underwent Kidney Transplantation: A Case Report

Mehmet Çabalak*, Gülnaz Çulha**, Ebru Çelik***, Ceren Ünal**

* Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

** Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

*** Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları, Hatay, Türkiye

Atıf/Cite as: Çabalak M, Çulha G, Çelik E, Ünal C. Böbrek nakli yapılan Suriyeli hastada *Leishmania tropica*'nın etken olduğu kutanöz leishmaniasis: Olgu sunumu. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(2):157-161.

ÖZ

Leishmaniasis dişi tatarcık sineğinin ısırması sonucu oluşan zoonotik bir enfeksiyondur. Klinik olarak Visceral (VL), Kutanöz (KL) ve Mukokutanöz (MKL) formlarda karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde KL, VL'ye göre daha sık görülmektedir. İlimize çok sayıda Suriyeli göçmen aldıktan sonra sporadik olarak görülen hastalık artık tüm şehirlerde görülmektedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda Kutanöz *Leishmaniasis*'in tanısı ve tedavisi zordur. Pankreatit ve nefrotoksisite, organ transplant hastalarında sıklıkla ilaçlara yan etki olarak görülmektedir. Bu olguda, bölgemizde ilk kez karşılaştığımız renaltransplant yapılmış Suriyeli 62 yaşında erkek hastada, reaktif olmuş alt ekstremitelerde çoklu lezyon ve ülserle KL olgusu sunulmuştur. Hasta lipozomal amfoterisin B ve meglumin antimoniat ile tedavi edilmiştir. Endemik bölgelerde yaşayan ve organ transplantı yapılan hastalarda KL'nin atlanmaması gerektiği vurgulanmıştır.

Alındığı tarih / Received:

01.05.2024 / 01.May.2024

Kabul tarihi / Accepted:

27.04.2025 / 27.April.2025

Yayın tarihi / Publication date:

20.06.2025 / 20.June.2025

Anahtar kelimeler: Kutanöz leishmaniasis, *Leishmania tropica*, Renaltransplant

ABSTRACT

Leishmaniasis is a zoonotic infection that occurs as a result of the bite of the female sandflies. Clinically, it manifests in visceral (VL), cutaneous (CL) or mucocutaneous (MCL) forms. In our country, CL is more common than VL. After receiving a large number of Syrian immigrants to our province, the disease, which was sporadically seen, is now seen in all cities. Diagnosis and treatment of cutaneous leishmaniasis are difficult in immunocompromised patients. Pancreatitis and nephrotoxicity are commonly seen as side effects of drugs in organ transplant patients. In this case, a reactive multiple lesion and ulcerated CL case is presented in a 62-year-old male Syrian patient who had renal transplant, encountered for the first time in our region. The patient was treated with liposomal amphotericin B and meglumine antimoniate. It is emphasized that CL should not be overlooked in patients living in endemic areas and undergoing organ transplantation.

ORCID Kayıtları

M. Çabalak 0000-0003-1148-2247

G. Çulha 0000-0003-1034-132X

E. Çelik 0000-0003-0985-7396

C. Ünal: 0009-0000-2191-4950

✉ crnun19@gmail.com

Keywords: Cutaneous leishmaniasis, *Leishmania tropica*, Renaltransplant

GİRİŞ

Leishmaniasis, *Leishmania* cinsinin zorunlu hücre içi protozoonları tarafından *Phlebotomus spp.* ile bulaşan sık görülen zoonotik bir paraziter hastalıktır. Vektör, kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu, enfekte hamile kadından bebeğine geçiş de olabilir^(1,2). Kutanöz leishmaniasis (KL) tedavisi için beş değerli antimon bileşikler meglumin antimonat (Glucantime®), sodium stiboglukonat (Pentostam®), amfoterisin B, miltefosin ve pentamidin bileşikler kullanılmaktadır⁽³⁾.

Leishmania türleri kendi kendine iyileşebilen ülserlerden ölümcül enfeksiyonlara kadar uzanan bir dizi hastalığa neden olmaktadır^(3,4). Bir diğer klinik tablo olan visceral leishmaniasis (VL)'de konağın hücresel bağışık tepkisine bağlı olarak klinik tablo daha uzun süreli uzayan ateş, hepatosplenomegali ve pansitopeni görülebilmektedir. Bunun yanı sıra mukokutanöz formlar da rapor edilmiştir⁽⁵⁾. Nadir görülmekle birlikte böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kutanöz leishmaniasis tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır. Beş değerlikli antimonlar KL için en yaygın tedavi şeklidir, ancak yüksek toksisite

yanında hastalarda birçok yan etki görülebilmektedir. Özellikle böbrek nakli yapılan hastalarda pankreatit ve nefrotoksisite karşılaşılan handikaplar arasındadır. Lipozomal amfoterisin B'nin daha iyi tolere edildiği ve transplantasyonda birinci basamak tedavi olarak düşünülmesi gerektiği görülmektedir. Bu olguda ilimiz de ilk kez karşılaştığımız; böbrek nakli yapılan Suriyeli 62 yaşındaki erkek hastada alt ekstremitelerde sarı renkte, pürülan akıntılı reaktifte olmuş çoklu lezyonu olan bir KL olgusu sunulmuştur.

OLGU

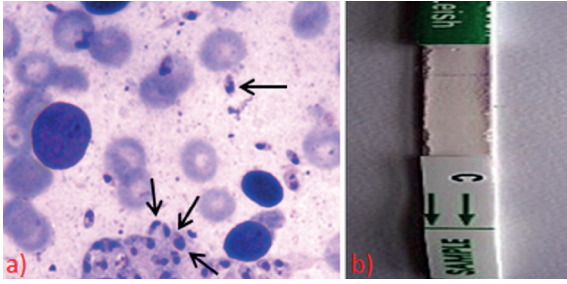
Suriye'nin İdlip bölgesinden 2011 yılında Hatay'a göç etmiş 62 yaşında bir erkek hasta 2021 yılının aralık ayında, her iki alt ekstremitede ayak bölgesinde çok sayıda ülserle lezyonla başvurmuştur. Hastanın yaklaşık iki buçuk yıl önce böbrek nakli olduğu ve immünsüpresif tedavi aldığı öğrenilmiştir. Hastanın almış olduğu immünsüpresif tedaviye [Takrolimus (1 mg) 2x1, sodyum mikofenolat (360 mg) 2x1, metil

prednisolon (16 mg) ¼x1] ve kullandığı diğer ilaçlara [amlodipin (10 mg) 1x1, metoprolol süksinat (50 mg) 1x1, famotidin (40 mg) 1x1] devam edilmiştir. Sağ ve sol ayak sırtında ve tabanlarda ülseratif, agresif krutlu, sekonder enfeksiyonu olan hasta, hastanemiz enfeksiyon polikliniğine başvurmuştur (Şekil 1a-d). Hastanın başvurudan bir buçuk yıl önce klinik olarak KL tanısı aldığı ve intralezyonel meglumin antimoniat (Glucantime®) tedavisi aldığı öğrenilmiştir.

Hastanın fizik muayenesinde ateş, kilo kaybı, lenfadenopati veya organomegali saptanmadı. Hastanın tüberkülin ve HIV testleri negatifti. Hastaya yatış verildi. Hastanın her iki ayak sırtındaki lezyonlardan yayma preparatlar hazırlandı, mikroskopta incelendi ve bol *Leishmania* amastigotları görülerek tanı konuldu (Şekil 2a). Ayrıca, lezyondan DNA ekstraksiyonu yapılarak gerçek zamanlı PCR yapıldı ve etken tür *Leishmania tropica* olarak belirlendi. Hastadan alınan serum örneğinde RK39 dipstik testi çalışıldı ve sonuç negatif bulundu (Şekil 2b).



Şekil 1. Kutanöz leishmaniasis'e bağlı tedavi öncesi sağ ayak a, sol ayak b, c, d. Tedavi sonrası sağ ayak e, sol ayak f, g, h, i.



Şekil 2. a) Giemsa ile boyanan yaymada görülen amastigotlar(immersiyonX100). b) RK39 dipstik testi (-).

Hastadaki yumuşak doku enfeksiyonu nedeniyle piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve günlük lokal topikal tedaviye başlandı. Ayrıca, leishmaniasis nedeniyle hasta onamı alınarak ambisome 1x300 mg ve aralıklı intralezyonel glukantim tedavisi uygulandı. Piperasilin-tazobaktam ve siprofloksasin tedavisi 14 gün ambisome tedavisi 10 gün sonra tamamlandı. Hastanın takiplerinde herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Lezyonlardan akıntı şikâyetinin azaldığı ve laboratuvar değerlerinden CRP’de belirgin düzelleme tespit edildi.

Hasta taburcu edildi ve haftalık poliklinik kontrolü önerildi. Hastaya haftalık ambisome, kriyoterapi ve lokal glukantim tedavisi beş kür uygulandı. Bu tedavi sonucunda sol ayakta bulunan lezyonların tamamına yakını düzeldi fakat sağ ayakta lezyonların gerilemelerine rağmen iyileşmedikleri gözlemlendi (Şekil 1e-i).

Hasta enfeksiyon hastalıkları kliniğine tekrar yatırıldı ve kendisinden tekrar onam alınarak IV glukantim tedavisine başlandı. Glukantim tedavisinin altıncı gününde amilaz ve lipaz değerleri yükselen hastanın tedavisi durduruldu. Dermatoloji kliniği tarafından haftalık intralezyonel glukantim tedavisi yapılması planlanarak tedavi edildi.

TARTIŞMA

Leishmaniasis Türkiye’de ve dünyada halk sağlığı sorunu olarak güncelliğini korumaktadır. Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda bulaşma vektör yolu ile gizli bir enfeksiyonun yeniden aktivasyonu, organ veya donör kaynaklı olmaktadır. KL’nin tanısı ve tedavisi hasta ve hekim için zorlayıcı olabilmektedir⁽⁶⁾.

Kullanılan ilaçların toksisitesi, tedavide başarısızlığa yol açmakta ve nüks görülmektedir. İmmüsupressif ilaç kullanımı KL’de reaktivasyona katkıda bulunmakta ve T lenfositlerinin savunma gücünü azaltmaktadır. Parazitin makrofajlarda kalması ve yeniden aktive olması sonucunda hastada kutanöz, mukokutanöz veya viseral leishmaniasis tablosu gelişebilir. Türler arasında klinik tablonun gelişmesi parazite bağlıdır. Konağın beslenme durumu, yaş, genetik özellikler kliniği tetikler. Organ transplantasyonu yapılmış olgularda daha çok viseral leishmaniasis, mukozal form görülmekle birlikte kutanöz leishmaniasis daha azdır, ancak tedavide gecikme, yanlış tanı kötü prognoza yol açar⁽⁷⁾. Tedavide beş değerlikli antimon bileşikler birinci basamakta tercih edilen ilaç grubudur. Tedavide ayrıca miltefosin ve paramomisin de kullanılabilir⁽⁸⁾. KL tedavisinde bağışıklık sistemi sağlam bireylerde ciltte lezyon sayısına büyüklüğüne göre antimon tedavisi, ya da cerrahi eksizyon, kriyoterapi yapılmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde TNF alfa antagonistleri kullanılmaktadır⁽⁶⁾.

Mortazavi ve arkadaşlarının⁽⁹⁾ yaptığı çalışmada böbrek transplantasyonu yapılmış bir hastada KL’nin tekrar aktive olması sonucu intravenöz sodyum stiboglukanat ve kriyoterapi ile başarılı tedavi gerçekleştirilmiştir. Organ transplantasyonlarında lipozomal amfoterisin B’nin immün sistemi baskılanmış hastalarda birinci basamak ilaç olarak değerlendirilmekle birlikte böbrek transplantasyon hastalarında toksik etkiye sahiptir⁽⁹⁾.

Böbrek nakli yapılan diyabetik bir diğer hastada, dissemine KL tedavisi için 2 aylık bir zaman diliminde Amphoteresin B ile başarılı olunduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Eski dünya leishmaniasis’inde immün sistemi baskılanmış hastalarda amphoteresin B %85 oranında başarılı bulunmuştur⁽¹¹⁾. Miltefosin oral olarak kullanılan ve Leishmania’lardaki fosfolipid sentezi ile reaksiyona giren antileishmanial bir ilaçtır. İlaç etkinliğinde coğrafi varyasyon ve parazitin türü önemlidir. MCL ve VL’de etken olan *Leishmania donovani*’ye karşı miltefosin ile daha iyi cevap alınırken KL de daha düşük etkinlik bildirilmiştir⁽⁹⁾.

Renal transplant yapılan çok az KL hastasında miltefosin başarılı bulunmuştur⁽¹²⁾. Solid organ

transplantasyonları arasında daha çok VL görülmekle birlikte endemik ülkelerde bu oran %0.1 ile %0.5 arasında görülmektedir⁽¹³⁾. Parazitin virulansı, konağın genetiği, beslenme durumu, hastalığın tetiklenmesinde etkili olmaktadır. Bağışıklık sisteminin baskılanması, yüksek dozda steroid kullanılması hastalığın hızla ilerlemesinde rol oynamaktadır⁽¹⁴⁾.

Bağışıklığı sağlam bireylerde T yardımcı hücreler *Leishmania*'ları öldürme gücüne sahipken, immün direnci düşük olanlarda T hücre yanıtı zayıftır. Bu nedenle, hastalığın seyri daha ağır seyretmekte ve relapslar görülmektedir⁽¹⁵⁾.

Leishmaniasis, organ transplantasyonları arasında en çok böbrek nakli olan hastalarda görülmektedir. Bunun olası nedenleri arasında, böbrek naklinin daha çok yapılması, böbrek yetmezliği ve diyalizin henüz bilinmeyen bir mekanizma ile hastalığın gelişme riskini arttırması sayılabilir⁽¹³⁾.

Bölgemizde ilk kez karşılaştığımız olgu, böbrek nakli yapılmış 62 yaşındaki bir Suriyeli erkek hastada görülmüştür. Hastada alt ekstremitelerde reaktif hale gelen çoklu lezyonlar ve ülserler tespit edilmiştir. Hastaya lipozomal amfoterisin B ve meglumin antimoniat ile tedavi uygulanmıştır. Olgumuzda bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların kullanılması nedeniyle hücrel bağışıklığın zayıfladığı ve bu nedenle enfeksiyonun reaktivasyonuna neden olduğunu düşünmekteyiz. Bu olgu sunumuyla, endemik bölgelerde yaşayan ve organ transplantı uygulanmış hastalarda, KL'nin göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmıştır.

Etik Kurul Onayı: Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Informed consent form has been signed.

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Cardo LJ. *Leishmania*: Risk to the blood supply. Transfusion. 2006;46(9):1641-5. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00941.x>
2. Caldas AJ, Costa JM, Gama ME, Ramos EA, Barral A. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case report. Acta Trop. 2003;88(1):39-43. [https://doi.org/10.1016/s0001-706x\(03\)00160-8](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(03)00160-8)
3. Uzun S, Gürel MS, Harman M. Kutanöz leishmaniyazis tanı ve tedavi rehberi. İstanbul: Türk Dermatoloji Derneği, Galenos Yayınevi; 2017.
4. Harman M. Kutanöz Leishmaniasis. Turk J Dermatol. 2015;9:168-76. <https://doi.org/10.4274/tdd.2880>
5. Antinori S, Cascio A, Parravicini C, Bianchi R, Corbellino M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. Lancet Infect Dis. 2008;8(3):191-9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70043-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70043-4)
6. Oliveira R, Silva L, Carvalho V, et al. Visceral leishmaniasis after renal transplantation: report of 4 cases in northeastern Brazil. Transpl Infect Dis. 2008;10(5):364-8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2008.00320.x>
7. Kurşun E, Turunç T, Demiroğlu YZ, Solmaz S, Arslan H. On dört erişkin viseral leishmaniyoz olgusunun değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2013;47(3):500-6. <https://doi.org/10.5578/mb.4914>
8. Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. J Antimicrob Chemother. 2004;53(2):158-66. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh058>
9. Mortazavi H, Salehi M, Kamyab K. Reactivation of cutaneous leishmaniasis after renal transplantation: A case report. Case Rep Dermatol Med. 2014;2014:251423. <https://doi.org/10.1155/2014/251423>
10. Zandieh A, Zandieh B, Dastgheib L. Dissemination of localized cutaneous leishmaniasis in an organ transplant recipient: Case report and literature review. Int J Dermatol. 2013;52(1):59-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05615.x>
11. Mosimann V, Neumayr A, Paris DH, Blum J. Liposomal amphotericin B treatment of Old World cutaneous and mucosal leishmaniasis: A literature review. Acta Trop. 2018;182:246-50. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.03.016>
12. Poepl W, Walochnik J, Pustelnik T, Auer H, Mooseder G. Cutaneous leishmaniasis after travel to Cyprus and successful treatment with miltefosine. The Am J Trop Med Hyg. 2011;84(4):562-5. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0645>

13. Clemente WT, Mourão PHO, Lopez-Medrano F, et al. Visceral and cutaneous leishmaniasis recommendations for solid organ transplant recipients and donors. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 2):S8-15.
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002018>
14. Fletcher K, Issa R, Lockwood D. Visceral leishmaniasis and immunocompromise as a risk factor for the development of visceral leishmaniasis: a changing pattern at the hospital for tropical diseases, London. *PloS One*. 2015;10(4):e0121418.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121418>
15. van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(4):286-99.
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12556>

Ventriküloperitoneal Şant İle İlişkili Bir *Salmonella* Meningoensefaliti Olgusu

A Case of *Salmonella* Meningoencephalitis Associated with Ventriculoperitoneal Shunt

Özgenur Demirkol*, Adnan Dağçınar**, Nurver Ülger Toprak*, Arzu İlki*

* Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

** Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atıf/Cite as: Demirkol Ö, Dağçınar A, Ülger Toprak N, İlki A. Ventriküloperitoneal şant ile ilişkili bir *Salmonella* meningoensefaliti olgusu. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(2):162-167.

Öz

Salmonella, Enterobacteriaceae familyasına mensup, fakültatif anaerob, Gram negatif bir basil olup insan ve hayvanların gastrointestinal sisteminde bulunur. Bakteri, enfekte dışkıyla çevreye yayılabilir; bu şekilde böcek, su ve gıdalar üzerinden bireylere bulaşabilir. *Salmonella*, özellikle bağışıklık sistemi zayıf bireylerde menenjit ve bakteriyemi gibi sistemik enfeksiyonlara yol açabilir. *Salmonella* menenjitinin görülme sıklığı düşük olmakla birlikte, beş yaş altı çocuklar arasında daha yaygındır.

Bu olguda, medulloblastom tanılı 16 yaşındaki bir erkek hastada, ventriküloperitoneal şanta bağlı geliştiği düşünülen *Salmonella* meningoensefaliti sunulmaktadır. Ateş, ishal ve kemik ağrısı şikayetleri ile hastanemiz acil servisine başvuran hastanın idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve ventriküloperitoneal şant kateter örneklerinin kültürlerinde *Salmonella enterica* subsp. *enterica* üremiştir. Tanı, biyokimyasal testler ve özgül antiserumlarla aglütinasyonla konulmuş, MALDI-TOF MS ile doğrulanmıştır. EUCAST klinik sınır değerlerine göre disk difüzyon yöntemiyle yapılan antimikrobiyal duyarlılık testinde izolatın ampicilin, trimetoprim-sülfametaksazol, seftriakson, sefepim ve meropenem duyarlı, siprofloksasine ise dirençli olduğu saptanmıştır. Hasta, iki hafta sefepim ve bir hafta seftriakson tedavisi almış ve ventriküloperitoneal şant çıkarıldıktan sonra iyileşerek taburcu edilmiştir.

Salmonella'nın neden olduğu menenjit, nadir görülen bir hastalıktır. Bu olguda, BOS kültürünün yanı sıra idrar ve ventriküloperitoneal şant kateter kültüründe de *Salmonella* üremelerinin olması, olgumuzun özgün yanı olup şimdiye dek ventriküloperitoneal şant ile ilişkilendirilen ilk meningoensefalit olgusu olma özelliği de taşımaktadır. Erken tanı ve zamanında uygulanan antibiyotik tedavisinin hayat kurtarıcı olduğu vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: *Salmonella enterica*, menenjit, ventriküloperitoneal şant

ABSTRACT

Salmonella is a facultative anaerobic, Gram-negative bacillus belonging to the Enterobacteriaceae family, found in the gastrointestinal tract of humans and animals. The bacteria may spread to environment by infected feces, or transmitted by insects, water and food. *Salmonella* can cause systemic infections such as meningitis and bacteremia, especially in immunocompromised individuals. Although the incidence of *Salmonella* meningitis is low, it is more common in children under five years of age.

In this case report, we present a 16-years-old male patient with medulloblastoma infected with *Salmonella* meningoencephalitis probably due to ventriculoperitoneal shunt. The patient applied to hospital emergency department with complaints of fever, diarrhea and bone pain. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* was grown in the culture of urine, cerebrospinal fluid (CSF) and ventriculoperitoneal shunt catheter samples. The diagnosis was established by biochemical tests and agglutination with specific antisera, and confirmed by MALDI-TOF MS. In the antimicrobial susceptibility test performed by disk diffusion method according to EUCAST clinical breakpoints, the isolate was found to be susceptible to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, ceftriaxone, cefepime and meropenem, while resistant to ciprofloxacin. The patient received cefepime treatment for two weeks and ceftriaxone for one week and was discharged with recovery after the ventriculoperitoneal shunt was removed.

Meningitis caused by *Salmonella* is a rare disease. The unique aspect of this case is that *Salmonella* was found both in urine and ventriculoperitoneal shunt catheter cultures as well as CSF cultures. This case is the first case of meningoencephalitis associated with ventriculoperitoneal shunt, and it was emphasized that early diagnosis and treatment were life-saving for patients.

Keywords: *Salmonella enterica*, meningitis, ventriculoperitoneal shunt

Alındığı tarih / Received:
01.03.2025 / 01.March.2025

Kabul tarihi / Accepted:
28.05.2025 / 28.May.2025

Yayın tarihi / Publication date:
20.06.2025 / 20.June.2025

ORCID Kayıtları

Ö. Demirkol 0000-0003-1738-3928
A. Dağçınar 0000-0001-9532-7820
N. Ülger Toprak 0000-0002-9766-5978
A. İlki 0000-0003-3887-7003

✉ ozgedemirkol1995@gmail.com

GİRİŞ

Salmonella, *Enterobacteriaceae* familyasında, fakültatif anaerop, Gram negatif basil morfolojisinde bir bakteridir. Peritriş flagellası sayesinde hareketlidir, basit besiyerlerinde kolaylıkla ürer; bununla birlikte hemen hiçbir zaman laktoz ve sükrozu fermente etmez fakat glikoz ve mannozdan asit ve bazen gaz oluşturur. Genellikle H₂S oluşturur⁽¹⁾. *Salmonella* türleri, lipopolisakkarit yapıda olan somatik (O) antijenlere ve protein yapıda olan flagellar (H) antijenlere sahiptir; *Salmonella typhi*, ayrıca kapsüler veya virülans (Vi) antijeni de içerir. *Salmonella* cinsi, iki tür ve altı alt tür içeren karmaşık bir bakteri grubudur: *Salmonella enterica* ve *Salmonella bongori* olarak iki türü vardır. *S. enterica*'nın da *S. enterica* subsp. *enterica*, *S. enterica* subsp. *salamae*, *S. enterica* subsp. *arizonae*, *S. enterica* subsp. *diarizonae*, *S. enterica* subsp. *houtenae*, *S. enterica* subsp. *indica* olmak üzere altı alt türü bulunmaktadır⁽¹⁾.

Kauffmann-White şemasında *Salmonella* somatik O antijenlerine göre gruplandırılır (A, B, C, vb.), flagellar H antijenine göre serotiplere ayrılır (1, 2, 3, vb.) ve sonuçta serogruplar A, B, C1, C2, C3 vb. şeklinde adlandırılır⁽²⁾. Çoğu *Salmonella* serotipi biyokimyasal reaksiyonlarla ayırt edilemese de, *S. typhi* diğer serotiplerden ayırt edilmesini sağlayan bazı özel biyokimyasal özelliklere sahiptir. En önemli özelliği, TSI (Triple Sugar Iron) besiyerinin yatık ve dip kısımlarının arayüzünde hilal şeklinde siyah bir çökelti şeklinde gözlenen az miktarda hidrojen sülfür üretmesidir; buna ek olarak *S. typhi* suşları, yaygın olan diğer serotiplerden biyokimyasal olarak daha az aktiftir ve Simmon's sitrat, ornitin dekarboksilaz gibi reaksiyonlarda negatif sonuç vermektedir⁽²⁾.

Salmonella türleri, tanımlanmış serotiplerine göre farklı klinik tablolara sebep olmaktadır; bu klinik tabloların en önemlileri; enterik ateş, bakteriyemi ve lokalize organ enfeksiyonları, besin ilişkili enterit ve asemptomatik taşıyıcılıktır⁽¹⁾. Tüm dünyada *Salmonella* enfeksiyonları ve enterik ateş önemli bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle Güney ve Güneydoğu Asya, Afrika, Latin Amerika ülkelerinde daha sık görülmekte ve milyonlarca olgu saptanmaktadır⁽²⁾.

Salmonella türlerinin ana konakçı organı insan, çiftlik hayvanları ve yabani hayvanların gastrointestinal sistemidir. *Salmonella*, gastrointestinal sisteme ulaştıktan sonra bölgeyi kolonize eder ve ishali dışıyla atılır; bakteri bu dışkılarından böcekler ve diğer hayvanlarla farklı yerlere, sulara ve besinlere bulaşır⁽³⁾. Salmonelloz, gastrointestinal sistemin yanı sıra kan ve beyin gibi diğer organları da etkileyerek bakteriyemi ve menenjitte neden olabilir^(4,5). *Salmonella* menenjitte nadir olmakla birlikte, meydana geldiğinde genellikle önemli bir tıbbi acil durum oluşturur, bazen nöroşirürjik müdahaleyi gerektirir ve uygun tedaviye rağmen önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilir⁽⁶⁾. *Salmonella* menenjitinin tahmini prevalansı, özellikle normal bağışıklık fonksiyonuna sahip olanlar arasında, yılda 100.000 kişide 4-6 vakadır; bu durum öncelikle beş yaşın altındaki çocukları, özellikle de bebekleri etkilerken, yetişkinlerde *Salmonella* menenjitte ağırlıklı olarak bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde görülür⁽⁶⁾.

Bu olguda medulloblastom tanılı, 16 yaşındaki bir erkek hastada, ventriküloperitoneal (V-P) şanta bağlı olarak geliştiği düşünülen *Salmonella* meningoensefaliti sunulmaktadır.

OLGU

Onaltı yaşındaki erkek hasta iki gündür devam eden ateş, dört gündür devam eden ishal ve kemik ağrısı şikayetleriyle hastanemizin pediatri acil servisine başvurmuştur.

Hikayesinde evre-4 medulloblastom tanısıyla 2019 yılında opere olan, 2021 yılında nüks sebebiyle tekrar opere edilen hastanın takiplerinde hidrosefali gelişmiş ve 2023 yılı temmuz ayında hastaya V-P şant takılmıştır. Hasta en son, başvurudan 1 ay önce kemoterapi tedavisi almıştır. Hastanemize başvuru sırasında alınan kan kültürlerinde üreme olmamış, bir gün sonra alınan idrar örneğinden hazırlanan Gram boyalı preparatta lökositler ve gram negatif basiller görülmüştür. İdrar kültürü için %5 koyun kanlı agara ve kromojenik agara (bioMérieux, Fransa) ekimleri yapılmıştır. Bir gece boyunca 37°C'de inkübasyon sonrasında, koyun kanlı agarda 10⁷ kob/ml gri

renkli, düzgün kenarlı, hemoliz yapmayan koloniler; kromojenik agarda ise somon renkli, düzgün kenarlı koloniler üremiştir. Bu koloniler, matris ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-ToF/MS (VITEK MS, bioMérieux, Fransa) ile *Salmonella enterica* subsp. *enterica* olarak tanımlanmıştır.

Servise yatışı yapılan hastanın, iki gün sonra anlamsız konuşmaları, sorulara yanıt verememesi, letarjik hale gelmesi, sesli ve dokunsal uyarılara tepki verememesi üzerine V-P şantından beyin-omurilik sıvısı (BOS) örnekleme yapılmıştır ve sonrasında hasta pediatri yoğun bakım ünitesine devredilmiştir. Bu sırada hastanın ateşi 37°C, nabızı 106/dk., tansiyonu 86/63 mmHg, solunum sayısı 24-26/dk. olarak ölçülmüştür. Tüm sistem muayeneleri doğal bulunmuştur. Hastanın beyaz küre sayısı 3700/µL, nötrofil sayısı 3100/µL, lenfosit sayısı 400/µL, C Reaktif Protein (CRP) 113 mg/L olarak bulunmuş; menenjit ön tanısı düşünülen hastanın V-P şantından beyin-omurilik sıvısı (BOS) alınmış ve laboratuvara gönderilmiştir. BOS örneğinin hücre sayımı 200 lökosit/mm³ olarak bulunmuştur. BOS örneğinin Gram boyalı preparatında az sayıda lökositler ve gram negatif basiller görülmesi üzerine, hastaya acil serviste ampirik olarak başlanan sefepim tedavisinin yanına meropenem de eklenmiştir. BOS örneğinden %5 koyun kanlı ve çikolata agara (bioMérieux, Fransa) kültür ekimleri yapılmıştır. Bir gece 37°C'de inkübasyon sonrasında, koyun kanlı ve çikolata agarda saf ve yoğun olarak gri, düzgün kenarlı, hemoliz yapmayan koloniler üremiştir. Bu koloniler de MALDI-ToF/MS (VITEK MS, bioMérieux, Fransa) ile *S. enterica* subsp. *enterica* olarak tanımlanmıştır. Hem idrar hem de BOS örneğinden izole edilen bakteriler TSI, sitrat, üre, motilite, indol ve metil red besiyerine ekimleri yapılmıştır. Bir gece 37°C'de inkübasyon sonrası sonucu değerlendirilmiştir. Her iki örnekten üreyen kolonilerin biyokimyasal özellikleri: Sitrat ve H₂S pozitif; laktoz, üreaz, indol ve metil red negatif, hareketli saptanmıştır. TSI agarda H₂S oluşturan kolonilerden Poly O antiserumla Difco™ *Salmonella* O Antiserum (BD, ABD) ticari kiti ile serogruplandırma yapıldığında Grup D1, Non-Typhi *Salmonella* olarak bulunmuştur. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) klinik sınır değerleri tablosunda önerildiği şekilde, disk difüzyon yöntemi ile

antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmış olup duyarlılık profilleri de aynı bulunmuştur. Buna göre izolatlar ampisilin, trimetoprim sülfametaksazol, seftriakson, sefepim ve meropeneme duyarlı bulunurken siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Hastadan BOS örneği ile eş zamanlı gönderilen dışkı örneğinin kültüründe üreme olmamıştır. Birkaç gün sonra, kontrol amaçlı gönderilen BOS örneğinin kültüründe üreme olmamış; polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile menenjit ensefalit paneli de negatif olarak sonuçlanmıştır. 10günsonra sefepim tedavisi kesilerek onun yerine bir haftalık seftriakson tedavisine geçilmiştir. Klinik durumu düzelen hasta, taburcu edilmiştir. Hasta, bir ay sonra V-P şantın çıkartılması için tekrar servise yatırılmıştır. V-P şanttan alınan BOS örneği ve V-P şant kateteri laboratuvarımıza gönderilmiştir. Her iki örneğin kültüründe de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* üremiştir. Bu iki örnekten izole edilen bakterilerin TSI besiyerindeki özellikleri, Difco™ *Salmonella* O Antiserum (BD, ABD) ile yapılan serogruplandırması ve antibiyogram profilleri önceki BOS ve idrar örneklerinden izole edilen bakteriyle aynı bulunmuştur. Aynı tarihte alınan BOS ile eş zamanlı alınan kan kültürlerinde ise üreme olmamıştır. Hastaya tekrar bir haftalık sefepim tedavisi başlanmıştır. İlerleyen günlerde, gün aşırı alınan dört BOS kültüründe üreme olmaması ve hastanın aktif bir şikayetinin olmaması sebebiyle hasta iyileşerek taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Salmonella'nın neden olduğu menenjit, nadir görülen bir hastalıktır. İlk kez 1907 yılında Ghon tarafından tanımlanmış ve bu durum genellikle tek vaka ya da küçük vaka serileri şeklinde raporlanmıştır. *Salmonella* enfeksiyonları literatürde daha çok beş yaş altındaki çocukları, özellikle bebekleri etkilerken erişkinlerde daha nadir görülmektedir⁽⁷⁻¹³⁾. Genellikle bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde ortaya çıkmaktadır⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Bu olgu, medulloblastom nedeniyle kemoterapi almakta olan 16 yaşında immünosupresif bir genç hastada *Salmonella* meningoensefalitinin ortaya çıkmasıyla ilgilidir. Hastadan başvuru esnasında alınan kan kültürlerinde etken üretilmemiş olsa da tekrarlı kan kültürleri alınmadığından hematogen yayılım ihtimali tamamen ekarte edilememiştir.

Hastaneye ateş ve mental durum değişikliği ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında menenjit üst sıralarda yer almaktadır. Menenjitte baş ağrısı, ense sertliği ve bizim olgumuzda olduğu gibi ateş ile mental durum değişikliği en sık görülen belirti ve semptomlardır; hastaların %95'inden fazlasında bu dört bulgudan en az ikisi görülmektedir⁽¹⁷⁾.

Literatürde sunulan *Salmonella* menenjiti vakalarının bir kısmında hastadan BOS ile eş zamanlı alınan kan kültürlerinde de *Salmonella* üremesi olmuştur^(10,11,16,17). Diasi ve ark.nın⁽⁹⁾ sunduğu altı aylık bir bebekte BOS ile eş zamanlı alınan dışkı kültüründe de *Salmonella* üremiştir. Oki ve ark.nın⁽¹⁸⁾ sunduğu immunkompetan 54 yaşında erkek hastada ise BOS ile eş zamanlı alınan kan ve dışkı kültürlerinde de *Salmonella* üremesi olmuştur. Sunduğumuz olguda BOS kültürü ile eş zamanlı alınan kan ve dışkı kültürlerinde üreme olmazken idrar kültüründe *Salmonella* üremesi olmuştur. Literatür incelemesinde buna benzer bir olguya rastlayamadık; olgumuz bu yönüyle farklılık göstermektedir.

Salmonella menenjitinin prognozu, özellikle yenidoğan ve bebeklerde kötüdür; erişkin hastalarda prognoz nispeten daha iyidir. Özellikle yenidoğan ve bebeklerde uzun süreli nöbetler, hidrosefali, serebral enfarktüsler, ventrikülit, ampiyem, intrakranial apseler ve kranial sinir felci gibi komplikasyonlar gelişebilir^(8,13). Elenga ve ark.nın⁽¹³⁾ sunduğu bir olgu serisinde, immunkompetan dört bebekten üçü komplikasyonsuz tamamen iyileşirken birinde intrakranial apse gelişmiştir. Sunduğumuz hasta, herhangi bir komplikasyon ya da sekel gelişmeden tamamen iyileşmiştir; bunun sebebi hasta yaşının, erişkin yaş grubuna yakın olması ile ilişkili olabilir.

Antibiyotik tedavisi sonrası, kontrol BOS kültürü alınmasıyla ilgili farklı öneriler vardır: Ficara ve ark.⁽¹⁹⁾, yalnızca klinik endikasyon varsa ilk negatif BOS kültüründen sonra kontrol BOS kültürlerinin alınmasını önermektedir. Bizim olgumuzda, ilk negatif BOS kültüründen sonra klinik endikasyon olmasa da BOS kültürleri gönderilmeye devam edilmiştir.

Salmonella menenjitinin tedavisi zordur; fakültatif hücre içi bir bakteri olduğundan antibiyotik penetrasyonu yetersiz olabilir ve bu da enfeksiyonun ilerlemesine yol açabilir. Ayrıca ampisilin, kinolon ve sefalosporinler gibi yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direncin arttığına dair kanıtlar da artmaktadır^(8,20). Hatta Rule ve ark.nın⁽¹⁴⁾ sunduğu bir olguda; 34 yaşında HIV tanılı bir hastadan izole edilen *Salmonella*, seftriakson ve siprofloksasine duyarlı iken kolistine dirençli bulunmuştur. *Salmonella* menenjitine yönelik tedavi rejimleri, organizmanın duyarlılık durumuna ve kullanılan antibiyotiklere verilen klinik cevaba göre ayarlanmalıdır; birinci basamak tedavide üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve siprofloksasinin başlanması önerilmektedir⁽⁸⁾. Sunduğumuz hastaya ampirik tedavide sefepim başlanmış; daha sonra seftriaksona geçilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık test sonucuna göre ise sefepim ve seftriaksona duyarlı; siprofloksasine ise dirençli bulunmuştur. İzolatın birinci basamak tedavide önerilen siprofloksasine dirençli bulunması, kinolonlara dirençli *Salmonella* enfeksiyonlarının yaygınlaşabilmesi riski açısından endişe verici olabilir.

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), nüksetme olasılığı nedeniyle ilaçlara klinik yanıt alınsa bile, *Salmonella* menenjitinin BOS sterilizasyonundan sonra üç veya dört hafta daha tedavi görmesi gerektiğini önermektedir⁽⁷⁾. Sunduğumuz olguda BOS sterilizasyonundan sonra iki hafta antibiyotik tedavisi verilmiştir. Tedavi kesildikten birkaç gün sonra alınan BOS kültüründe tekrar üreme olması üzerine hastaya bir haftalık daha antibiyotik tedavisi verilmiştir, o tarihten sonra hastanın kültürlerinde üreme olmamış ve hastanın tekrar başvurusu olmamıştır. Olgumuzda BOS kültüründe tekrarlayan *Salmonella* üremesi, yetersiz tedavi süresine ve hastanın V-P şantının bulunmasına bağlı olabilir.

Sunulan olguda medulloblastom tanılı, kemoterapi tedavisi alan, 16 yaşındaki immunsupresif bir erkek hastada ortaya çıkan meningoensefalit tanımladık. Hastada BOS kültürünün yanı sıra idrar ve V-P şant kateter kültüründe de *Salmonella* üremelerinin olması, olgumuzu farklı kılmaktadır. Hastanın nihai tanısı V-P şant ile ilişkili *Salmonella* meningoensefaliti olarak tanımlanmıştır; yaptığımız literatür

çalışmalarında saptayamadığımız için olgumuzun V-P şant ile ilişkilendirilen ilk meningoensefalit olgusu olduğu kanısındayız. Daha hızlı klinik yanıt, daha az komplikasyon ve daha düşük mortalite için erken tanı ile uygun sürede antibiyotik tedavisi hayati öneme sahiptir.

Etik Kurul Onayı: Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Informed consent form has been signed.

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Riedel S, Morse SA, Mietzner T, Miller S. Medical Microbiology. New York: Springer-Mc Graw Hill; 2019.
- Procop GW, Church DL, Hall GS, et al. The Enterobacteriaceae. In Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: Springer-Wolters Kluwer Health; 2017:375-515.
- Chong A, Cooper KG, Kari L, et al. Cytosolic replication in epithelial cells fuels intestinal expansion and chronic fecal shedding of *Salmonella* Typhimurium. Cell Host Microbe. 2021;29(7):1177-85. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.04.017>
- Bhattarai HB, Rayamajhi S, Bhattarai M, et al. *Salmonella* meningitis, an unusual complication of salmonella species: A case report from Nepal. Ann Med Surg (Lond). 2023;85(5):2145-7. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000589>
- Miyazaki Y, Adachi T. Iliacus myositis and bacteremia caused by non-typhoidal *Salmonella* in a healthy adult: A case report. Cureus. 2024;16(1):e52182. <https://doi.org/10.7759/cureus.52182>
- Ullah R, Ahmad A, Salcedo YE, Hassan A, Khanal A, Chaulagain A. Concomitant *Salmonella* and *Leptospira* meningitis: A rare case report. Cureus. 2024;16(2):e54611. <https://doi.org/10.7759/cureus.54611>
- Ali KN, Shareef FO, Abdul Aziz JM, Najmadden ZB, Karim AH. Infant *Salmonella enterica* meningitis: A rare case report and review of literature. Cureus. 2024;16(3):e55405. <https://doi.org/10.7759/cureus.55405>
- Elouali A, Ouerradi N, Ayad G, Babakhouya A, Rkain M. *Salmonella* meningitis in a young infant: A case report. Cureus. 2023;15(8):e44147. <https://doi.org/10.7759/cureus.44147>
- Diasi CN, Ceyssens PJ, Vodolazkaia A, et al. *Salmonella* Durban meningitis: case report and genomics study. BMC Infect Dis. 2023;23(1):338. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08308-7>
- Bay C, Jofré M, Kuzmanic D, Aguirre C, Gutiérrez V. *Salmonella* Enteritidis meningitis in an infant. Case report and literature review. Rev Chilena Infectol. 2020;37(4):470-6. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182020000400470>
- Truong TN, McGilvery TN, Goldson TM, Forjuoh SN. Nontypical *Salmonella* meningitis in an infant. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2018;31(3):367-9. <https://doi.org/10.1080/08998280.2018.1463037>
- Carneiro MRP, Patrício MIA, Jain S, Rodrigues DDP, Fracalanza SEL. Meningitis caused by *Salmonella enterica* serotype Panama in Brazil: first case reported. Rev Soc Bras Med Trop. 2018;51(2):244-6. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0367-2017>
- Elenga N, Cuadro E, Long L, et al. *Salmonella enterica* serovar Panama meningitis in exclusive breastfeeding infants: Report of 4 cases, clinical features and therapeutic challenges. Medicine (Baltimore). 2017;96(19):e6665. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000665>
- Rule R, Mbelle N, Sekyere JO, Kock M, Hoosen A, Said M. A rare case of colistin-resistant *Salmonella* Enteritidis meningitis in an HIV-seropositive patient. BMC Infect Dis. 2019;19(1):806. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4391-7>
- Dower J, Lerner DP, Geva T, Wener K. The risk of immunosuppression: A case of *Salmonella* Meningitis. Case Rep Infect Dis. 2018;2018:4874575. <https://doi.org/10.1155/2018/4874575>
- Byer L, Rutledge C, Wallender E, Osorio JA, Jacobs R, Theodosopoulos PV. *Salmonella* infection after craniotomy. Cureus. 2017;9(8):e1566. <https://doi.org/10.7759/cureus.1566>
- Elton AC, Levin J, Lazio MP. New Diagnosis of AIDS Based on *Salmonella enterica* subsp. I (*enterica*) Enteritidis (A) meningitis in a previously immunocompetent adult in the United States. Case Rep Infect Dis. 2017;2017:1051975. <https://doi.org/10.1155/2017/1051975>

18. Oki M, Ueda A, Tsuda A, Yanagi H, Ozawa H, Takagi A. *Salmonella Enterica* serotype Enteritidis vertebral osteomyelitis and epidural abscess complicated with meningitis. Tokai J Exp Clin Med. 2016;41(3):169-71.
19. Ficara M, Cenciarelli V, Montanari L, et al. Unusual meningitis caused by non-typhoid *Salmonella* in an Italian infant: A case report. Acta Biomed. 2019;90(2):333-8.
<https://doi.org/10.23750/abm.v90i2.6866>
20. Lombardi D, Malaspina S, Strippoli A, Lucarelli C, Luzzi I, Ripabelli G. *Salmonella enterica* serovar Virchow meningitis in a young man in Italy: A case report. J Med Case Rep. 2014;8:139.
<https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-139>

YAZARLARA BİLGİ

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

Başvuru

- Sadece on-line başvurular kabul edilir.
- Başvurularda, tüm yazarların adları ve adresleri, açık olarak yazılmalıdır. Tüm yazarların ORCID numaraları başvuru esnasında on-line olarak ilgili alana eklenmelidir. ORCID ID kaydı için <https://orcid.org> adresini kullanınız. Ayrıca, yazının tüm yazarlar tarafından onaylandığını ve daha önce hiçbir yerde yayımlanmadığını ve teklif hakkının dergiye bırakılacağını belirten ve tüm yazarlar tarafından imzalanmış web sayfasındaki belgenin (Copyright-Telif) on-line olarak sisteme yüklenmesi veya posta ile aşağıdaki adrese gönderilmesi zorunludur.
- İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalarla ilgili olarak etik kurulların onaylarının ve gönüllülerden alınmış yazılı onam formlarının da on-line olarak sisteme yüklenmesi ve posta ile aşağıdaki adrese gönderilmesi zorunludur.

Prof. Dr. Çağrı Ergin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Kınıklı Kampüsü / Denizli

Tel: 0258 296 2491

E-posta: tmcdeditor@gmail.com

Metin Çeşitleri

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

Metin yazımı esnasında uyulacak kurallar

- Yazının Türkçe başlığı kısa, açık ve içeriği tam yansıtır olmalıdır.
- Yabancı dilde başlık Türkçe başlık ile birebir uyummalıdır.
- On-line ilgili formlarda tüm aşamalar doldurulmalıdır
- Araştırma daha önce bir bilimsel toplantıda bildiri (sözlü veya poster) olarak sunulmuş ise, bu bilgi toplantının adı ve tarihiyle birlikte belirtilmelidir.
- Olgu sunumu, derleme, editöre mektup gibi diğer metin çeşitlerinde bölümlü özet hazırlamaya gerek yoktur.
- Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı ve kaynak, şekil, tablo ve atf yer almamalıdır.
- Ana metin sayfaları, metin çeşidine göre bölümlendirilmelidir. Özgün araştırmalar amacın belirtildiği giriş, gereç ve yöntem, bulgular ve tartışma kısımlarından oluşmalıdır. Bulgu ve tartışmanın kısa olduğu metinlerde iki başlık birleştirilerek de aktarılabilir. Olgu sunumu amacın belirtildiği kısa bir girişten sonra detaylı olgu ve tartışmadan oluşmalıdır. Derlemelerde önce kısa bir giriş yapılmalıdır ve ardından derlemenin konusuna uygun oluşturulmuş bölümleri kapsamalıdır.
- Mikroorganizma adları ve MİK veya PFGE gibi kısaltmalar ilk kullanıldıklarında tam olarak, açık şekilleriyle yazılmalı mikroorganizma adı daha sonraki kullanımlarda cins adının ilk harfi kullanılarak kısaltılmalıdır. *Staphylococcus aureus* S. aureus gibi. Paragraf başında ise bu kısaltma kullanılmamalı, isim tam olarak yazılmalıdır.
- *Escherichia coli* ve *Entamoeba coli* gibi, kısaltmaları aynı olacak adlar aynı yazıda geçtiğinde yazı boyunca kısaltılmadan kullanılmalıdır. Stafilokok, streptokok gibi sadece cins adı geçen cümlelerde dilimize yerleşmiş cins adları Türkçe olarak yazılabilir.
- Yanında birim gösterilmeyen ondan küçük sayılar yazı ile yazılmalı, rakam ile yazılan sayılara takılar kesme işareti ile eklenmelidir. Üç hasta suşların 28'i gibi. Mümkün olduğunca cümlelere sayılarla başlanmamalıdır.
- Boyama yöntemi olan Gram büyük harfle yazılmalıdır. Bakteri tanımlamasında ise küçük harf kullanılmalıdır. Örneğin gram negatif kok kullanılmalıdır. 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.
- Sürekli resmi yayın: TC Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı hastalıklar sürveyans ve kontrol esasları yönetmeliği. Resmi Gazete. 30.05.2007(26537).
- Sürekli 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: Başustaoglu 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 zorundadırlar. Dergiye makale gönderildikten sonra yazarlardan hiçbirinin ismi, tüm yazarların yazılı izni olmadığı sürece yazar listesinden silinemez veya yeni bir isim yazar olarak eklenemez. Ayrıca telif hakkı devir formunda belirtilen yazar sırası değiştirilemez.
- Makalenin gönderim aşamasında, Telif Hakkı Devir Formu'nun imzalı ve taranmış hali dergi yönetim sistemine (<http://www.journalagent.com/tmcd/>) yüklenmesi gerekmektedir.
- Makaleye ilişkin etik kurul onayı, katılımcılardan alınan bilgilendirilmiş onamlar ve araştırma etiği uygulamalarının ayrıntıları, makalenin "Yöntem" kısmında açıkça belirtilmelidir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurul onayının alınması gerekmektedir. Başvuru esnasında etik kurul onayının sisteme (<http://www.journalagent.com/tmcd/>) yüklenmesi zorunludur.

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

Editörlerin Etik Sorumlulukları

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

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

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

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

Hakemlerin Etik Sorumlulukları

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

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

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

Yayıncının Etik Sorumlulukları

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti’nin resmi yayın organıdır. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi cemiyetin kuruluş amacı doğrultusunda meslek üyelerinin akademik gelişimine katkı sağlamak üzere, kar amacı 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 cevaplama beklenmektedir. Değerlendirmenin hakem tarafından kabul edilmediği durumlarda ilgili gerekçenin yazılması beklenmektedir. Bu gerekçe ileriki dönemlerde hakem davetindeki muhtemel sorunları engelleyecektir.
- Hakemlerin kendilerine gönderilen yazılarda yazar(lar) ile ve/veya finansal konuda çıkar çatışması olmamalıdır. Çalışmalar tarafsız ve nesnel değerlendirilmelidir.
- Değerlendirmeyi kabul eden hakemlerimiz için inceleme süresi 20 (yirmi) gündür. Bu süre içinde gecikme olması durumunda hakemlere ek olarak 7 (yedi) gün süre bölüm editörü tarafından verilebilir. Bu sürede de değerlendirmesini göndermeyen hakemimiz ilgili çalışma için hakem panelinden çıkarılır.

Makalelerin genel değerlendirilmesi;

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

Derlemelerin değerlendirilmesi

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

Olgu sunumu değerlendirilmesi

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

Çevresel araştırmalar

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

Hakem raporu

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

