

Cilt / Volume 55

Sayı / Number 4

Aralık / December 2025

ISSN 0258-2171

e-ISSN 2458-7516



Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi

Journal of Turkish Society of Microbiology

- ✓ Ventilatör ilişkili Pnömoni Etkenlerinin Retrospektif Analizi
- ✓ Menenjit Ön Tanısı Olan Hastalarda Beyin Omurilik Sıvısı Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Bir Üçüncü Basamak Hastane Deneyimi
- ✓ Yakın Bir Tehlike: İnvaziv *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Çoklu Karbapenemaz Varlığı
- ✓ Polimikrobiyal Cerrahi Alan Enfeksiyonunda *Trueperella bernardiae*: Türkiye'den Bildirilen İlk Olgu

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY



Cilt / Volume 55

Sayı / Number 4

Aralık / December 2025



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 55 Sayı / Number 4 Aralık / December 2025

Editör / Editor in Chief

Çağrı Ergin

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

Bölüm Editörleri / Section Editors

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

Ramazan Gümral; 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 Çiftçiöğlu; 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

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

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

Yayıncılık Hizmetleri / Publishing Services

Akdema Bilişim Yayıncılık ve Dan. Tic. Ltd. Şti.
Adres: Kızılay Mah. GMK Bulvarı No: 23/8 Çankaya/Ankara
Sertifika no: 52576
E-posta: bilgi@akdema.com
Tel: +90 533 166 80 80
Web: www.akdema.com

Baskı / Printing

Teknoart Digital Ofset Reklamcılık Matbaacılık İth. İhr. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Adres: İvedik OSB Mah. Melih Gökçek Blv. Yakın Plaza No: 125/E
Yenimahalle/Ankara
Sertifika no: 47644
Tel: +90 312 473 92 97
Web: www.printandsmile.com.tr

"TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin" ve "Türkiye Atıf Dizini" tarafından indekslenmektedir.

Danışmanlar Kurulu / Advisory Board

Ali Korhan Sığ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Balıkesir
Atatürk Şehir SUAM, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir
0000-0003-2907-257X

Arzu İlki, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0003-3887-7003

Ayşe Barış, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Şişli
Hamidiye Etfal SUAM, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul
0000-0002-6245-9664

Bedia Dinç, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara
0000-0001-8318-2556

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

Burcu İrem Omurtag Korkmaz, Marmara Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi, , Temel Sağlık Bilimleri Anabilim
Dalı, İstanbul
0000-0001-7918-6212

Caner Yürüyen, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve
Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji, İzmir
0000-0001-5164-5296

Fatma Erdem, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir
0000-0002-5310-313X

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

Gülay Aral Akarsu, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı, Ankara
0000-0003-0007-9006

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

Hatice Hale Gümüş, Çukurova Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana
0000-0001-9071-9606

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

Hilal Başak Erol, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-7943-755X

Hüseyin Gündüçoğlu, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne
0000-0003-1048-8268

Mehmet Macit İlkit, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana
0000-0002-1174-4182

Meltem Ayaş, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
İstanbul
0000-0003-1920-9261

Meryem Güvenir, Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık
Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Mikrobiyoloji Bölümü,
Lefkoşa, KKTC
0000-0003-4109-654X

Mustafa Altay Atalay, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri
0000-0003-4169-0637

Mustafa Güney, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-8478-1072

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

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

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

Selin Nar Ötgün, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu,
Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik
Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ankara
0000-0003-4762-1202

Soykan Özkoç, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı, İzmir
0000-0002-0582-0580

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

Ülkü Karaman, Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Parazitoloji Anabilim Dalı, Ordu
0000-0001-7027-1613



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 55 Sayı / Number 4 Aralık / December 2025

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- **Ventilatör ilişkili Pnömoni Etkenlerinin Retrospektif Analizi**
Retrospective Analysis of Ventilator Associated Pneumonia Agents
Sümeysa Kayalı 227-234
- **Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Dağılımı ve Yıllara Göre Antibiyotik Direncinin İncelenmesi**
Distribution of Gram Negative Bacteria Isolated from Blood Cultures and Investigation of Antibiotic Resistance by Years
Büşra Dönmez, Erhan Başar, Şerife Yılmaz 235-245
- **Menenjit Ön Tanısı Olan Hastalarda Beyin Omurilik Sıvısı Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Bir Üçüncü Basamak Hastane Deneyimi**
Evaluation of Cerebrospinal Fluid Analyses in Patients with a Preliminary Diagnosis of Meningitis: A Tertiary Care Hospital Experience
Özlem Kirişçi, Fatma Dağ, Mehmet İlker Tosun, Kezban Tülay Yalçınkaya, Filiz Orak 246-252
- **Balıkesir İlinde On Yıllık Toksoplazmoz Seroprevalansının Araştırılması**
Investigation of Ten-Year Seroprevalence of Toxoplasmosis in Balıkesir Province
Yener Özel, Neşe İnal, Tuğba Kula Atik, Aslı Gamze Şener 253-262
- **Kars'ta Üniversite Hastanesine Başvuranlarda Etiyolojik Olarak *Cryptosporidium spp*'nin Rolü**
Etiological Role of Cryptosporidium spp. in Patients Presenting to the University Hospital in Kars Province, Türkiye
Mükremin Özkan Arslan, Ahmet Deniz, Neriman Mor, Hilal Bedir, Emine Baran Deniz 263-268
- **Yakın Bir Tehlike: İnvaziv *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Çoklu Karbapenemaz Varlığı**
An Imminent Threat: The Presence of Multiple Carbapenemases in Invasive Klebsiella pneumoniae Isolates
Süleyman Yalçın, Gökçe Çiçek Karaman, Ayşe Hande Türk, Sinem Kaya, Hakan Farzin Mehmetzade, Ramazan Gümröl, Tuğrul Hoşbul 269-277
- ***Leishmania*'nın Soğuk Yolculuğu: Kriyoprezervasyon**
The Cold Journey of Leishmania: Cryopreservation
İbrahim Çavuş, Funda Seher Özalp Ateş, Yusuf Güntin, Ahmet Batuhan Çöplü, Mustafa Demirkıran, Şeval Malgır, Şevval Karabıyık, Ahmet Özbilgin 278-286
- **Çay Ağacı Uçucu Yağı (*Melaleuca alternifolia*)'nın Antibakteriyel ve Antifungal Etkinliğinin *In-Vitro* Değerlendirilmesi**
In-Vitro Evaluation of Antibacterial and Antifungal Activities of Tea Tree Essential Oil (Melaleuca alternifolia)
Sümeyye Akyüz, Emrullah Akyüz 287-292



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 55 Sayı / Number 4 Aralık / December 2025

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **Polimikrobiyal Cerrahi Alan Enfeksiyonunda *Trueperella bernardiae*: Türkiye'den Bildirilen İlk Olgu**
Trueperella bernardiae in Polymicrobial Surgical Site Infection: The First Case from Türkiye
Zafer Habip, Tansu DüNDAR, Abdurrahman Okutan, Mahmut Tayyar Kalcioğlu..... 293-298
 - **Laktoz-Negatif, Hareketsiz *Escherichia coli* Suşunun Neden Olduğu İdrar Yolu Enfeksiyonu: Olağandışı Bir Fenotipik Varyant**
Urinary Tract Infections Caused by a Lactose-Negative, Non-Motile Escherichia Coli Strain: An Unusual Phenotypic Variant
Ceren Yağmur Erorhan, Murat Telli..... 299-304
- YAZARLARA BİLGİVII-VII
- ETİK POLİTİKALAR IX-X
- HAKEMLERE BİLGİ XI

Ventilatör ilişkili Pnömoni Etkenlerinin Retrospektif Analizi

Retrospective Analysis of Ventilator Associated Pneumonia Agents

Sümeýra Kayalı*

* Bayburt Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Bayburt, Türkiye

Atıf/Cite as: Kayalı S. Ventilator ilişkili pnömoni etkenlerinin retrospektif analizi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(4):227-234.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, hastanemiz yoğun bakım ünitesinde takip edilen ventilatör ilişkili pnömoni tanısı almış hastalarda, endotrakeal aspirat kültürü ile saptanan bakteriyel etkenler ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları incelenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya, yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konmuş hastaların endotrakeal aspirat kültür sonuçları retrospektif olarak taranarak dahil edildi. Bakteri tanımlaması konvansiyonel yöntemlerle gerçekleştirildi. Antibiyotik duyarlılığı ise disk difüzyon ve Epsilometre testi (E-test) yöntemleriyle belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 74 hastanın 39'u (%52.7) erkek, 35'i (%47.3) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 73.26 ± 12.54 olarak hesaplandı. On iki (%16.2) hastada ikişer atak olmak üzere toplam 86 ventilatör ilişkili pnömoni atağı tespit edildi. Sadece iki atakta (%2.3) polimikrobiyal üreme gözlemlendi. İzole edilen etkenler sırasıyla; *Acinetobacter* spp. (%45.5), *Pseudomonas* spp. (%19.3), *Staphylococcus aureus* (%10.2), *Klebsiella* spp. (%9.1) ve diğer *Enterobacterales* türleriydi. *Acinetobacter* spp. izolatlarının %95'i ve *Pseudomonas* spp. izolatlarının %17.6'sı, üç veya daha fazla antibiyotik sınıfına dirençli oldukları için çoklu ilaca dirençli (ÇİD) suşlar olarak değerlendirildi. *S. aureus* izolatlarının %22.2'si metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) olarak saptandı. *Enterobacterales* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretim oranı %50 ve üzerindediydi.

Sonuç: Sağlık kuruluşlarında ventilatör ilişkili pnömoni etkenlerinin dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri arasında farklılıklar gözlemlendiğinden, her sağlık kuruluşunun ventilatör ilişkili pnömoni etkenlerine ilişkin bakteriyel dağılımı ve antibiyotik direnç paternlerini analiz etmesi ve güncel epidemiyolojik verileri takip etmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Ventilatör ilişkili pnömoni, yoğun bakım ünitesi, çoklu ilaca dirençli

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the bacterial pathogens identified in endotracheal aspirate cultures, as well as their antibiotic susceptibility profiles, in patients diagnosed with ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit of our hospital.

Methods: Endotracheal aspirate cultures of patients who were followed up in the intensive care unit and diagnosed with ventilator-associated pneumonia were retrospectively reviewed. Bacterial identification was performed using conventional methods. Antibiotic susceptibility was determined using the disk diffusion method and Epsilometer test (E-test).

Results: Of the 74 patients included in the study, 39 (52.7%) were male and 35 (47.3%) were female. The mean age of the patients was 73.26 ± 12.54 years. A total of 86 ventilator-associated pneumonia episodes were identified, including 12 patients (16.2%) who experienced two episodes. Polymicrobial growth was observed in only two episodes (2.3%). The isolated pathogens were as follows: *Acinetobacter* spp. (45.5%), *Pseudomonas* spp. (19.3%), *Staphylococcus aureus* (10.2%), *Klebsiella* spp. (9.1%), and other *Enterobacterales* species. Among the isolates, 95% of *Acinetobacter* spp. and 17.6% of *Pseudomonas* spp. were resistant to three or more classes of antibiotics and were classified as multidrug-resistant (MDR) strains. Of the *S. aureus* isolates, 22.2% were identified as methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). The extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production was detected in $\geq 50\%$ of *Enterobacterales* isolates.

Conclusion: As the distribution of ventilator-associated pneumonia pathogens and their antibiotic resistance profiles can vary across healthcare institutions, each facility should analyze its local bacterial distribution and resistance patterns related to ventilator-associated pneumonia, and regularly monitor current epidemiological data.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia, intensive care unit, multidrug-resistant

Alındığı tarih / Received:

03.06.2025 / 03.June.2025

Kabul tarihi / Accepted:

23.08.2025 / 23.August.2025

Yayın tarihi / Publication date:

24.12.2025 / 24.December.2025

ORCID Kayıtları

S. Kayalı 0000-0002-2211-0855

✉ s_kayali@hotmail.com

GİRİŞ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), en az 48 saat süreyle invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda gelişen bir pnömonidir. VİP, hastanede kalış süresi ve sağlık hizmeti maliyetlerini artırmaktadır. VİP etiyolojisinde en sık izole edilen mikroorganizmalar; *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* gibi hastane kökenli, çoğunlukla çoklu ilaç direnci (ÇİD) gösteren bakterilerdir^(1,2). Patojen dağılımı ve antibiyotik direnç durumu, sağlık kuruluşunun türü, yoğun bakım ünitesinin yapısı ve hasta profiline bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. VİP tedavisinde; ventilatör ayarlarının optimizasyonu, oksijenizasyon ve solunum desteği, sekresyonların etkin drenajı, yeterli hidrasyon ve beslenme gibi destekleyici yaklaşımların yanı sıra kültür sonuçları elde edilene kadar geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi başlanması gerekmektedir. Ampirik tedavi başlanırken, merkeze ait sürveyans verilerinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir^(2,3).

Bu çalışmanın amacı, hastanemiz yoğun bakım ünitesinde takip edilen VİP tanılı hastaların endotrakeal aspirat kültürlerinde (ETA) izole edilen bakteriyel etkenleri ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılık profillerini değerlendirmektir. Böylece, merkezimize ait VİP etkenleri ve antibiyotik direncine ilişkin verilerin belirlenmesi ve ampirik tedaviye yol gösterici olunması hedeflenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.06.2022 tarih ve 2022/08-24 sayı) onaylanmıştır.

Çalışma, beş yataklı üçüncü basamak yoğun bakım ünitesine sahip Bayburt Devlet Hastanesi'nde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya, Ağustos 2015-Mayıs 2022 tarihleri arasında ETA kültüründe üreyerek VİP etkeni olarak kabul edilen

izolatlar dâhil edildi. VİP tanısı, *Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu*⁽³⁾ önerileri doğrultusunda, akciğer grafisi, klinik bulguları ve mikrobiyolojik incelemeleri doğrultusunda konuldu. VİP etkeni olmayan ETA üremeleri dışlandı. Verilere ulaşmak için, Bayburt Devlet Hastanesi otomasyon sistemi ve enfeksiyon kontrol komite sistemi (INFLINE) kullanıldı.

Endotrakeal aspirat örnekleri, steril şartlara uyularak entübe hastalardan alındı. Aspirasyon sondası, serum fizyolojik ile ıslatıldıktan sonra 15-30 cm ilerletildi ve aspirasyon işlemi aspiratör tüpü veya tek kullanımlık irrigasyon enjektörü ile gerçekleştirildi. Elde edilen örnek, steril, burgulu kapaklı balgam kabına aktararak laboratuvara gönderildi. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) *Solunum Sistemi Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi*⁽⁴⁾ doğrultusunda; uygun kapta, yeterli miktarda ve doğru şekilde alınıp laboratuvara ulaştırılan örnekler, laboratuvarımız tarafından kabul edilerek işleme alındı.

Hastalardan alınan ETA örnekleri, vortekslenip 1:10 veya 1:100 oranında dilüe edildikten sonra %5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agara kantitatif olarak ekildi. Ekimler, CO₂'li ortamda, 37°C'de etüvde 24-48 saat inkübe edildi. Kültür sonuçları değerlendirilirken, enterokok, koagülaz negatif stafilokoklar ve solunum yolu florası üremeleri patojen üreme olmadı kapsamında değerlendirildi. Nonfermentatif Gram negatif bakteriler, koloni sayısına bakılmaksızın tanımlandı ve antibiyotik duyarlılık testleri uygulandı. *Enterobacterales* ve *S. aureus* izolatları, $\geq 10^3$ cfu/mL üreme saptandığında tanımlandı ve antibiyotik duyarlılık testleri uygulandı. Ancak yoğun bakım hastalarına ait örneklerde $< 10^3$ cfu/mL düzeyinde üreyen *Enterobacterales* izolatları ve $< 10^3$ cfu/mL düzeyinde üreyen metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatları da dikkate alındı. Birden fazla Gram negatif basil üremesi halinde, yoğun bakım hastasına ait $\geq 10^3$ cfu/mL düzeyinde üremeler tanımlandı ve duyarlılık testleri yapıldı. Mantar türleri, koloni sayısına bakılmaksızın bildirildi⁽⁴⁾.

Mikroorganizmaların tanımlanması, *Klinik Mikrobiyoloji Yöntemleri El Kitabı*⁽⁵⁾'nin önerileri doğrultusunda geleneksel yöntemlerle yapıldı. Üreyen bakterilerin Gram boyama özellikleri ve koloni morfolojisi incelendi. Gram pozitif bakterilere; katalaz ve koagülaz testleri (Microcult, Türkiye), Gram negatif bakterilere; oksidaz testi ve biyokimyasal testler (TSI agar, Christensen üre agar, Simmon's sitrat agar, metil kırmızısı testi, Voges-Proskauer testi, indol besiyerlerindeki reaksiyonlar vb.) uygulandı. Antibiyotik duyarlılık testleri Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST, versiyon 12.0) kriterlerine uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon testi (Bioanalyse, Türkiye) ve Epsilometre testi (E-test, Bioanalyse, Türkiye) ile gerçekleştirildi⁽⁶⁾. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi çift disk sinerji yöntemiyle araştırıldı⁽⁷⁾. Çalışma verileri sunulurken, yüksek doza duyarlı izolatlar duyarlı olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 23 versiyon paket programı (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma kullanıldı. Sınıflandırılmış veriler frekans ve yüzde olarak verildi.

BULGULAR

Çalışma süresince laboratuvara gönderilen toplam 553 ETA örneğinin 231'inde (%41.8) herhangi bir patojen üremesi görülmedi. Üreme tespit edilen 322 (%58.2) örneğin 236'sı (%73.3), VIP ile ilişkilendirilmediği için çalışma dışı bırakıldı. VIP ile ilişkilendirilen 86 (%26.7) örnek çalışmaya dâhil edildi. Üreme görülen toplam 322 örnekten izole edilen mikroorganizmalar ve VIP etkenlerinin dağılımı Tablo 1'de sunulmaktadır.

Çalışmaya dâhil edilen 86 örnek, 74 hastaya aitti. Bu hastaların 39'ü (%52.7) erkek, 35'i (%47.3) kadındı. Tüm hastalar erişkin yaş grubunda (>18) olup, yaş ortalamaları 73.26 ± 12.54 idi. Toplam 46 (%62.2) hasta hayatını kaybetti. Hastaların yoğun bakıma yatış tanıları Tablo 2'de sunulmaktadır. Hastaların 12'sinde (%16.2) ikiye atak olmak üzere, toplam 86

Tablo 1. Ventilator ilişkili pnömoni etkenleri ve endotrakeal aspirat kültüründe izole edilen mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizmalar	VIP etkenleri n (%)	ETA kültüründe izole edilenler n (%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	40 (45.5)	85 (25.7)
<i>Pseudomonas</i> spp.	17 (19.3)	30 (9.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (10.2)	18 (5.4)
<i>Klebsiella</i> spp.	8 (9.1)	72 (21.8)
<i>Escherichia coli</i>	6 (6.8)	30 (9.1)
<i>Enterobacter</i> spp.	5 (5.7)	18 (5.4)
<i>Proteus</i> spp.	2 (2.3)	6 (1.8)
<i>Citrobacter</i> spp.	1 (1.1)	3 (0.9)
Maya türü mantar	-	54 (16.3)
Küf mantarı	-	15 (4.5)
Toplam	88 (100.0)	331 (100.0)

VIP: Ventilator ilişkili pnömoni, ETA: endotrakeal aspirat.

Tablo 2. Ventilator ilişkili pnömoni tanılı hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri

Yatış tanıları	n (%)
Solunum yetmezliği (COVID-19, KOAH vb.)	28 (32.6)
Nörolojik bozukluklar (SVO, epilepsi vb.)	20 (23.2)
Dolaşım yetmezliği (kardiyojenik şok, MI vb.)	12 (14.0)
Enfeksiyon (septik şok, akut batın vb.)	11 (12.8)
Travma	8 (9.3)
Metabolik bozukluklar (KBY, hiponatremi vb.)	7 (8.1)
Toplam	86 (100.0)

COVID-19: Koronavirüs 2019; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; SVO: Serebrovasküler Olay; MI: Miyokard Enfarktüsü; KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği.

VIP atağı görüldü. Hastaların yedisinde (%9.5) benzer antibiyotik duyarlılığına sahip aynı türden bakteri, beşinde (%6.8) farklı cinse ait bakteri tespit edildi. Atakların %97.7'sinde (n=84) tek mikroorganizma üremesi izlenirken, %2.3'ünde (n=2) polimikrobiyal (iki mikroorganizmalı) üreme saptandı.

Ventilatör ilişkili pnömoni etkenlerin dağılımı incelendiğinde; en çok *Acinetobacter* spp. izole edilmiş olup, bunu sırasıyla *Pseudomonas* spp., *S. aureus* ve *Enterobacterales* türleri izlemiştir (Tablo 1). Gram negatif nonfermentatif bakterilerden

Tablo 3. *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. ailesi izolatlarında saptanan duyarlılık oranları

Antibiyotik	<i>Acinetobacter</i> spp. n /Toplam (%)	<i>Pseudomonas</i> spp. n /Toplam (%)
Ampisilin-sulbaktam	5/39 (%12.8)	R
Piperasilin-tazobaktam	1/39 (%2.6)	3/17 (%17.6)
Seftazidim	1/38 (%2.6)	6/17 (%35.3)
İmipenem/Meropenem	1/37 (%2.7)	6/17 (%35.3)
Gentamisin	8/38 (%9.1)	-
Amikasin	3/39 (%7.7)	14/17 (%82.4)
Siprofloksasin/Levofloksasin	2/38 (%2.3)	10/17 (%58.8)
Trimetoprim-Sülfametoksazol	4/38 (%10.5)	R

R: Doğal dirençli.

Acinetobacter spp. ve *Pseudomonas* spp. türlerinin antibiyotik duyarlılık oranları ise Tablo 3'de sunulmuştur. *Acinetobacter* spp. izolatlarının %95'i *Pseudomonas* spp. %17.6'sı ÇİD olup üç veya daha fazla antibiyotik sınıfına dirençliydi.

Staphylococcus aureus izolatlarının %77,8'i metisiline duyarlı *S. aureus*'du (MSSA). *S. aureus* izolatlarının tamamı penisiline dirençli, eritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol, vankomisin, teikoplanin, tetrasiklin, gentamisin, linezolid, rifampisine duyarlıydı. Levofloksasine %60 oranında duyarlı saptanmıştır.

Çalışmamızda *Enterobacterales* türleri arasında GSBL üretim oranları sırasıyla; *Klebsiella* spp. %87.5, *Escherichia coli* %66.7 ve diğer *Enterobacterales* türlerinde %50 olarak saptandı. Ayrıca, tüm *Enterobacterales* izolatlarının ampisilin ve seftriaksona dirençli olduğu belirlendi. İzolatların belirlenen antibiyotik duyarlılık yüzdeleri Tablo 3'de sunulmaktadır.

TARTIŞMA

Ventilatör ilişkili pnömoni önlenabilir bir hastane enfeksiyonu olarak kabul edilmekte olup enfeksiyon kontrol programlarının odak noktalarından biri haline gelmiştir. VİP'e ilişkin surveyans verilerinin elde

edilmesi ve bu alanda yapılan akademik çalışmalar, enfeksiyonun izlenmesi ve kontrolü açısından büyük önem taşımaktadır⁽⁸⁾.

Ventilatör ilişkili pnömoni tanılı hastalar, cinsiyet ve yaş dağılımları ile bu değişkenlerin VİP açısından potansiyel risk faktörleri olup olmadıkları yönünde değerlendirilmiştir. Yaşın VİP için bağımsız bir risk faktörü olmadığı, ancak erkek cinsiyetin bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir⁽⁹⁾. VİP tanısı almış hastaların değerlendirildiği çalışmalarda, cinsiyet ve yaş dağılımı incelendiğinde; bazı araştırmalarda erkeklerin, bazılarında ise kadınların çoğunlukta olduğu, genellikle de yüksek yaş ortalamalarının bildirildiği görülmektedir^(3,4). Çalışmamızda da benzer şekilde, yüksek yaş ortalaması tespit edilmiş ve erkek cinsiyetin çoğunlukta olduğu gözlenmiştir.

Yoğun bakım hastalarında sık görülen kronik rahatsızlıklar, organ yetmezliği, nörolojik sorunlar ve metabolik bozukluklar gibi eşlik eden klinik durumlar, VİP ile mortalite arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konmasını güçleştirmektedir. Farklı yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda, bazıları VİP'in mortaliteyi artırmadığını bildirirken, bazıları ise VİP'in mortaliteyi artırdığını ve VİP ile ilişkili tahmini ölüm oranının %9 olduğunu bildirmiştir⁽⁹⁾. Bizim çalışmamızda eşlik eden hastalıklar ve klinik durumlar dışlanamamış; bu nedenle VİP'in mortalite üzerindeki etkisi doğrudan değerlendirilememiştir. Çalışmamızda genel mortalite oranı %62.2 olarak bulunmuştur.

Mikrobiyolojik olarak etken mikroorganizmanın saptandığı yeni bir VİP atağının görülmesi, tekrarlayan (rekürren/nüks) VİP olarak tanımlanmaktadır⁽¹⁰⁾. Yoğun bakım ünitelerinde yatan COVID-19 hastalarının incelendiği bir çalışmada; farklı patojen ile gelişen tekrarlayan VİP atağı %45, benzer antibiyotik duyarlılığına sahip aynı tür bakteri ile gelişen VİP atağı ise %39.5 oranında bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Travma hastalarının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %32 ve %17 olarak rapor edilmiştir⁽¹²⁾. Çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla %9.5 ve %6.8 olarak bulunmuştur. Tekrarlayan VİP oranlarının düşüklüğü; hastanemizde uygulanan etkili enfeksiyon kontrol önlemleri, uygun antibiyotik kullanımı ve uzun süreli yatışların sınırlı olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Polimikrobiyal VİP, etken olarak iki veya daha fazla farklı mikroorganizmanın aynı anda bulunmasıdır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve uzun süreli mekanik ventilasyon, polimikrobiyal VİP görülme riskini artırır. Polimikrobiyal VİP tedavisi, farklı mikroorganizmalara yönelik olması gerektiği için daha zordur^(13,14). Yoğun bakım ünitelerinde görülen nozokomiyal pnömoni etkenlerinin incelendiği bir çalışmada polimikrobiyal üreme %25 oranında görülmüştür⁽¹⁵⁾. VİP etkenlerinin incelendiği ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran %18.9, Kore’de yapılan bir çalışmada ise %19.8 olarak bildirilmiştir^(13,14). Hasta sayısının fazla olduğu merkezlerde, hijyen ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum sağlamak zorlaşmaktadır. Ayrıca, klinik seyri daha ağır olan hastaların takip edilmesi nedeniyle invaziv işlemler daha sık uygulanmakta ve buna bağlı olarak hastane kökenli enfeksiyonlar daha fazla görülmektedir^(1,2). Çalışmamızda polimikrobiyal üreme oranının düşük saptanması, çalışmanın görece daha küçük bir yoğun bakım ünitesinde yürütülmesiyle ilişkili olabilir.

Endotrakeal aspirat kültürü sonuçlarının ve VİP etkenlerinin incelendiği çalışmaların büyük çoğunluğunda, *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* gibi nonfermentatif bakterilerin yanı sıra *Enterobacterales* türleri ve *S. aureus*’un etken olduğu bildirilmiştir⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Kore’de VİP etkenlerinin incelendiği bir çalışmada, en sık izole edilen bakterilerin sırasıyla; *S. aureus* (%44), *Acinetobacter spp.* (%30) ve *Pseudomonas spp.* (%12) olduğu bildirilmiştir⁽¹³⁾.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise *Pseudomonas spp.* (%27.3), *S. aureus* (%14.3) ve *Acinetobacter spp.* (%13.1) en sık izole edilen patojenler arasında yer almıştır⁽¹⁹⁾. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise ilk sırada %42 oranında *A. baumannii* izole edilmiş olup, bunu sırasıyla %26 oranında *K. pneumoniae* ve %20 oranında *P. aeruginosa* takip etmiştir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda ise sırasıyla en fazla *A. baumannii*, *Pseudomonas spp.* ve *S. aureus* izole edilmiştir. Literatür incelendiğinde, yapılan çalışmalarda ön plana çıkan mikroorganizmaların farklılık gösterdiği görülmektedir. VİP, hastane kökenli bir enfeksiyon olduğundan, bu farklılığın temel nedeninin hastanelerde ve yoğun bakım ünitelerinde yer alan bakteriyel floradaki değişkenlikten kaynaklandığı düşünülmüştür.

Acinetobacter türleri, hastane kökenli enfeksiyonlarda sık görülen fırsatçı bir patojendir. Yüksek antibiyotik direnci geliştirme kapasitesi nedeniyle tedavisi zor ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlara yol açmaktadır. *Acinetobacter* izolatlarında bildirilmesi önerilen piperasilin-tazobaktam, seftazidim, trimetoprim-sülfametoksazol ve levofloksasin VİP’e neden olan hastane kökenli izolatlarda görülen yüksek dirençten dolayı genellikle etkisizdir ve kullanımları önerilmez⁽¹⁰⁾. VİP’te *Acinetobacter spp.* tedavi yaklaşımı, karbapenem direncine göre belirlenir. Karbapenem duyarlı *Acinetobacter spp.* izolatlarında, karbapenemler ilk tercih edilen antibiyotiklerdir. Karbapenem dirençli *Acinetobacter spp.* izolatlarının tedavisinde ise; kolistin, tigesiklin, sefidrokol, rifampisin ve fosfomisin gibi antibiyotiklerin kombinasyon halinde kullanılır. Ampisilin-sulbaktam, içerdiği sulbaktam nedeniyle kültürde duyarlı saptanan izolatlarda kullanılabilir. Gentamisin ve amikasin ise duyarlılık gösteren izolatlarda kombine tedaviye eklenebilir, ancak monoterapi olarak kullanımları önerilmez^(1,9). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ampisilin sulbaktama duyarlılık %4 bir diğer çalışmada %5 oranında duyarlılık tespit edilmiştir^(20,21). Gentamisin ve amikasin duyarlılık sırasıyla %4 ve %10 oranında bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Bir diğer çalışmada ise gentamisine %6.66, amikasin %16.66 oranında duyarlılık tespit edilmiştir⁽²¹⁾. Kore’de yapılan bir çalışmada %31 oranında imipeneme duyarlılığı bildirilmiştir⁽¹³⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise imipenem duyarlılığı %83.3 idi⁽²¹⁾.

Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak ampisilin-sulbaktam, gentamisin ve amikasinine karşı düşük duyarlılık oranları saptanmış olup, bu durum kültür ve duyarlılık testlerinin gerekliliğini ortaya koymuştur. Karbapenem direnci ise merkezler arasında farklılık gösterdiğinden, ampirik tedaviye yön vermek amacıyla her merkezin kendi karbapenem direnç oranlarını belirlemesi önemlidir.

Pseudomonas türleri, özellikle yoğun bakım üniteleri, ventilatörler, endoskoplar ve su sistemleri gibi nemli ortamlarda çoğalarak hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açabilen dirençli patojenlerdir. Biyofilm oluşumu ve çeşitli direnç mekanizmaları sayesinde hem antibiyotiklere hem de dezenfektanlara karşı yüksek direnç geliştirebilirler. *Pseudomonas* türleri neden olduğu VIP'te duyarlılık varsa piperasilin-tazobaktam, seftazidim, meropenem/imipenem ve levofloksasin monoterapi şeklinde kullanılabilir. Direnç geliştiğinde ise antipseudomonal beta-laktamların antipseudomonal aminoglikozid veya florokinolonlarla kombinasyonu önerilir⁽¹⁰⁾. *Pseudomonas* türlerinin neden olduğu VIP'te, duyarlılık saptandığında piperasilin-tazobaktam, seftazidim, meropenem/imipenem veya levofloksasin monoterapi olarak kullanılabilir. Ancak direnç gelişmesi durumunda, antipseudomonal beta-laktamların antipseudomonal aminoglikozid veya florokinolonlarla kombinasyonu önerilir. Ayrıca seftazidim-avibaktam, seftolozan-tazobaktam, imipenem-relebaktam, meropenem-vaborbaktam ve plazomisin gibi yeni nesil antibiyotikler de dirençli suşların tedavisinde tercih edilebilir^(1,9). VIP ve yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal pnömoni etkenlerinin incelendiği çalışmalarda, *Pseudomonas* spp.'nin piperasilin-tazobaktama %10, %38.8 ve %72.2; seftazidime %44.5, %60 ve %65.1; imipeneme %20, %38.9 ve %39.3; amikasinine %45.5, %55.5 ve %80; levofloksasine %27.8, %30 ve %39.3 oranlarında duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir^(14,15,20). Çalışmamızda izole edilen *Pseudomonas* spp. suşlarının piperasilin-tazobaktama %17.6, seftazidime %35.3, imipeneme %35.3, amikasinine %82.4 ve levofloksasine %58.8 oranında duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda tespit edilen düşük duyarlılık oranları nedeniyle ampirik tedavide kombinasyon tedavileri

tercih edilmeli ve en uygun antibiyotik seçimi, kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri doğrultusunda yapılmalıdır.

Ventilatör ilişkili pnömonide *S. aureus* tedavisi, metisilin direncine bağlı olarak belirlenmektedir. Metisilin duyarlı izolatlar oksasilin, nafsilin ve sefazolin gibi beta-laktam antibiyotikleri tercih edilir. Penisilin alerjisi varlığında klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol veya tetrasiklin tercih edilebilir. Metisilin dirençli izolatlarda ise beta-laktam antibiyotikleri etkisiz olduğundan genellikle vankomisin veya linezolid tercih edilmektedir. Rifampisin ve aminoglikozidler monoterapi kullanımı önerilmezken hem MRSA hem de MSSA'da kombine olarak kullanılabilir^(1,10). VIP etkenlerinin incelendiği çalışmalarda metisiline yüksek direnç oranları (%93.8-100) bildirilmiştir^(13,19,20). Çalışmamızda *S. aureus* izolatlarının %77.8'inin metisiline duyarlı olması ve birçok antibiyotiğe duyarlılık göstermesi, ampirik tedavi seçeneklerini artıran olumlu bir sonuçtur.

Enterobacterales türlerinde sık görülen GSBL üretimi, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler ile aztreonama karşı direnç gelişimine neden olur. GSBL üretimi saptanmayan *Enterobacterales* izolatlarında piperasilin-tazobaktam, seftazidim ve sefepim gibi beta-laktam antibiyotikleri tercih edilebilir. GSBL üreten *Enterobacterales* izolatlarında ise karbapenemler genellikle ilk tercih edilen antibiyotiklerdir. Karbapenem dirençli *Enterobacterales* suşlarında ise seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, kolistin, fosfomisin ve tigesiklin tercih edilebilir^(1,9). VIP etkenlerinin incelendiği bir çalışmada, GSBL üretimi *E. coli* izolatlarında %87.5, *K. pneumoniae* izolatlarında %80 oranında tespit edilmiştir⁽¹⁴⁾. Başka bir çalışmada ise, izole edilen gram negatif bakterilerin %92'sinde GSBL üretimi bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, *Klebsiella* spp.'de %87.5, *E. coli*'de %66.7 ve diğer *Enterobacterales* türlerinde %50 oranında GSBL üretimi saptandı. Yapılan bazı çalışmalarda *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının tamamı karbapenemlere duyarlı saptanmıştır^(14,19). Ancak, yoğun bakım ünitelerinde pnömoni

etkenlerinin incelendiği bir çalışmada, *K. pneumoniae* izolatlarının %50'sinde, ETA örneklerinden izole edilen *E. coli* izolatlarının ise %12,1'inde karbapenem direnci bildirilmiştir^(15,18). *Enterobacterales* türlerinde karbapenem direnç oranları farklılık göstermekte olup, en uygun antibiyotik seçimi için kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri kullanılmalıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın tek merkezli olması, verilerin genellenebilirliğini sınırlamıştır. VIP tanısı ile takip edilen hastalarda eşlik eden diğer patolojiler, sağkalım analizinin yapılmasını engellemiştir. Ayrıca retrospektif tasarımı, bazı ek sınırlamalar getirmiş, kolistin ve seftazidim-avibaktam gibi yeni nesil antibiyotiklerin duyarlılıkları incelenememiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda VIP'nin en sık etkeni olarak *Acinetobacter* spp. tespit edilmiş olup bunu sırasıyla *Pseudomonas* spp., *S. aureus* ve *Enterobacterales* türleri izlemiştir. *Acinetobacter* türlerinde karbapenem duyarlılığı %2.7, *Pseudomonas* spp. izolatlarında ise %35.3 olarak saptanmıştır. *Enterobacterales* izolatlarının yarısından fazlasında GSBL üretimi tespit edilmiştir. *S. aureus* izolatlarının %77.8'i MSSA olarak tanımlanmıştır. Literatürde yer alan verilerle kıyaslandığında, VIP etkenlerinin dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri arasında farklılıklar gözlemlendiğinden her sağlık kuruluşunun VIP etkenlerine ilişkin bakteriyel dağılım ve antibiyotik direnç paterni verilerini analiz etmesi ve güncel epidemiyolojik verileri takip etmesi kritik önem arz etmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesi sürecinde verdikleri destek ve iş birliği için Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzman Doktoru Sayın Ebru DOĞAN'a, Enfeksiyon Kontrol Komitesi'nde görev yapan Sayın Elif Tuba YAZICI'ya ve Bayburt Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.06.2022 tarih ve 2022/08-24 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 Fırat University, Non-Invasive Research Ethics Committee (06.07.2022; 2022/08-24).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Metersky ML, Kalil AC. Management of ventilator-associated pneumonia: Guidelines. Infect Dis Clin North Am. 2024;38(1):87-101. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.12.004>
2. Siempos II, Athanassa Z, Falagas ME. Frequency and predictors of ventilator-associated pneumonia recurrence: A meta-analysis. Shock 2008;30(5):487-95. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31816f1f7c>
3. Türk Toraks Derneği. Erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. 1. Baskı. Ankara: Türk Toraks Derneği; 2018. [<https://toraks.org.tr/site/community/library/2300>] (Erişim Tarihi: 11.Temmuz.2025).
4. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD). Solunum Sistemi Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi, 2022. [<https://www.klimud.org/icerik/rehberler-38/klimud-rehberleri-8265>] (Erişim Tarihi: 11.Temmuz.2025).
5. Church DJ. Aerobic bacteriology. In: Garcia LS, editör. Manual of Clinical Microbiology Methods. Translators: Başustaoglu AC, Yıldırım ŞT. Ankara: Atlas Tıp Kitabevi; 2014.
6. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Version 15.0, 2025. [https://www.eucast.org/clinical_breakpoints] (Accessed on: 11.July.2025).
7. EUCAST. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing version 2.0. 2022. [https://www.eucast.org/resistance_mechanisms/] (Accessed on: 11.July.2025).

8. Bozkurt G. Ventilatör ilişkili pnömoni. Bozkurt G, editor. Çocuk Yoğun Bakımda Kanıta Dayalı Uygulamalar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022: 1-7.
9. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):888-906. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0>
10. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
11. Wicky PH, Dupuis C, Cerf C, et al. Ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients admitted in intensive care units: Relapse, therapeutic failure and attributable mortality - A multicentric observational study from the OutcomeRea Network. *J Clin Med.* 2023;12(4):1298. <https://doi.org/10.3390/jcm12041298>
12. Rangel EL, Butler KL, Johannigman JA, Tsuei BJ, Solomkin JS. Risk factors for relapse of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *J Trauma.* 2009;67(1):91-6. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181a8b2b2>
13. Chi SY, Kim TO, Park CW, et al. Bacterial pathogens of ventilator associated pneumonia in a tertiary referral hospital. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2012;73(1):32-7. <https://doi.org/10.4046/trd.2012.73.1.32>
14. Bilici A, Karahocagil MK, Yapıcı K, et al. Ventilatör ilişkili pnömoni sıklığı risk faktörleri ve etkenleri. *Van Tıp Derg.* 2012;19(4):170-6.
15. Alp E, Güven M, Yıldız O, et al. Yoğun bakım ünitelerimizde nozokomiyal pnömoni insidansı, etkenleri ve antibiyotik direnci. *Flora.* 2004;9(2):125-31.
16. Aydemir Ö, Demiray T, Köroğlu M, Aydemir Y, Karabay O, Altındış M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2016;1(4):1-8.
17. Karakeçe E, Demiray T, Erdoğan F, Çiftçi İH. Endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen gram negatif etkenler. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2014;3:200-3.
18. Ayvalık T, Sesli Çetin E, Şirin MC, Cicioğlu Arıdoğan B, Yağcı S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotik direnç oranları. *Med J SDU.* 2022;29(3):398-404. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.1106325>
19. Uluğ M, Çelen MK, Geyik MF, Hoşoğlu S, Ayaz C. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal aspirat kültürünün ve izole edilen bakterilerin değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Derg.* 2011;13(1):21-5.
20. Toksöz V, Yılmaz M. Ventilatör ilişkili pnömoni hastalarından izole edilen mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıkları. *Dicle Tıp Derg.* 2019;46(4):641-7. <https://doi.org/10.5798/dicletip.661216>
21. Namıduru M, Güngör G, Karaoğlu I, Dikensoy O. Antibiotic resistance of bacterial ventilator-associated pneumonia in surgical intensive care units. *J Int Med Res.* 2004;32(1):78-83. <https://doi.org/10.1177/147323000403200113>

Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Dağılımı ve Yıllara Göre Antibiyotik Direncinin İncelenmesi

Distribution of Gram Negative Bacteria Isolated from Blood Cultures and Investigation of Antibiotic Resistance by Years

Büşra Dönmez*, Erhan Başar*, Şerife Yılmaz**

* Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Karabük, Türkiye

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

Atıf/Cite as: Dönmez B, Başar E, Yılmaz Ş. Kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin dağılımı ve yıllara göre antibiyotik direncinin incelenmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(4):235-245.

Öz

Amaç: Gram negatif kan dolaşımı enfeksiyonları önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu çalışma ile kan kültürlerinden izole edilen gram negatif suşların dağılımı, antimikrobiyal direncin yıllar içindeki değişimi incelenerek ampirik tedavi seçimi için bölgesel veri sunumu amaçlanmıştır.

Yöntem: Kan kültürü örneklerinden Ocak 2022–Aralık 2024 tarihleri arasında izole edilen gram negatif bakteriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kan kültürü şişeleri otomatize kan kültür takip sistemi BD BACTEC FX (Becton Dickinson and Company, Sparks, ABD) ile beş gün boyunca takip edilmiştir. Üreyen bakteriler, BD Phoenix-100 (Becton Dickinson and Company, Sparks, ABD) otomatize bakteri tanımlama sistemi ile tür düzeyinde tanımlanmış ve antibiyotik duyarlılığı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada 430 gram negatif bakteri analiz edilirken, suşların %67.67'si yoğun bakımda yatan hastalardan izole edilmiştir. Çalışmada en sık izole edilen beş tür sırasıyla *Klebsiella pneumoniae* (%35.35), *Escherichia coli* (%30), *Pseudomonas aeruginosa* (%10.93), *Acinetobacter baumannii* (%9.07) ve *Enterobacter cloacae* (%5.12)'dir. *K. pneumoniae* ve *E. coli* için sırasıyla GSBL üretim oranı %74.34 ve %51.16 bulunmuştur. *Enterobacteriaceae* türleri için en duyarlı antimikrobiyal amikasin (%82.53) bulunmuştur. *E. coli* suşlarında düşük karbapenem direnci gözlenirken *K. pneumoniae* için %50'nin üzerinde direnç gözlenmiştir. *P. aeruginosa* suşlarında en duyarlı antimikrobiyal kolistin (%100) bulunurken, meropenem için %40.48 oranında direnç bulunmuştur. *A. baumannii* suşlarında birçok antimikrobiyal için yüksek direnç oranları gözlenirken en duyarlı antibiyotik kolistin (%97.44) bulunmuştur.

Sonuç: Belirli aralıklarla süreyans çalışmalarının tekrarlanması uygun ampirik antibiyotik tedavinin seçimi için yol göstericidir.

Anahtar kelimeler: Kan kültürü, gram negatif bakteriyemi, antimikrobiyal direnç

ABSTRACT

Objective: Gram-negative bloodstream infections are significant causes of mortality and morbidity. This study aimed to provide data in the selection of empirical treatments by analyzing the distribution of Gram-negative strains isolated from blood cultures and by examining the changes in antimicrobial resistance over time.

Methods: Gram-negative bacteria isolated from blood culture samples between January 2022 and December 2024 were analyzed retrospectively. Blood culture bottles were followed for five days with the automated blood culture system BD BACTEC FX (Becton Dickinson and Company, Sparks, USA). Growing bacteria were identified at species level using BD Phoenix -100 (Becton Dickinson and Company, Sparks, USA) automated bacterial identification system, and their antibiotic susceptibilities were assessed.

Results: A total of 430 gram-negative bacteria were analyzed in the study, while 67.67% of the strains were isolated from intensive care unit patients. The five leading isolated species were *Klebsiella pneumoniae* (35.35%), *Escherichia coli* (30%), *Pseudomonas aeruginosa* (10.93%), *Acinetobacter baumannii* (9.07%) and *Enterobacter cloacae* (5.12%). ESBL production rates for *K. pneumoniae* and *E. coli* were 74.34% and 51.16%, respectively. The most sensitive antimicrobial for *Enterobacteriaceae* species was amikacin. While low carbapenem resistance was observed in *E. coli*, resistance levels of over 50 % were observed in *K. pneumoniae*. Colistin was the most sensitive antimicrobial in *P. aeruginosa* strains (100%) whereas 40.48% of resistance was determined for meropenem. High resistance rates were observed for many antimicrobials in *A. baumannii* strains, while the most sensitive antimicrobial was found to be colistin (97.44%).

Conclusion: Regular surveillance testing could guide in selecting appropriate empirical antibiotic treatments.

Keywords: Blood culture, gram negative bacteremia, antimicrobial resistance

Alındığı tarih / Received:

01.06.2025 / 01.June.2025

Kabul tarihi / Accepted:

29.08.2025 / 29.August.2025

Yayın tarihi / Publication date:

24.12.2025 / 24.December.2025

ORCID Kayıtları

B. Dönmez 0000-0001-5156-789X

E. Başar 0000-0002-3469-6670

Ş. Yılmaz 0000-0002-8002-092X

✉ bdonmez48@gmail.com

GİRİŞ

Kan dolaşım enfeksiyonları her yıl dünya çapında milyonlarca kişiyi etkileyerek ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur^(1,2). Çeşitli sürveyans çalışmalarında yıllar içinde gram negatif bakterilere bağlı gelişen kan dolaşım enfeksiyonlarının oranının arttığı bildirilmiştir⁽²⁻⁵⁾. Gram negatif bakteriler; beta laktamaz enzimi üretimi, porin mutasyonları, effluks pompa aktivasyonu, hedef bölge modifikasyon ve mutasyonları gibi çeşitli direnç mekanizmaları ile üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler, karbapenemler, florokinolonlar, tetrasiklin ve aminoglikozit grubu antibiyotiklere direnç geliştirebilir⁽⁶⁾. Gram negatif bakteriyemi oranı ile birlikte eş zamanlı olarak, tedavi seçeneklerini sınırlandıran ve mortaliteyi arttıran dirençli suşların sıklığında da artış bildirilmektedir^(2,4,5). Etkenin izolasyonu için laboratuvar tanı süreçlerinin uygun yönetimi ve erken antibiyotik tedavisi hasta sağkalımını önemli ölçüde iyileştirmektedir⁽¹⁾. Ancak hızlı tanı yöntemlerinin kullanılmadığı laboratuvarlarda örneğin alınmasından antibiyogram sonucunun raporlanmasına kadar geçen süre yaklaşık olarak üç gündür⁽⁷⁾. Bu nedenle ampirik tedavi seçimi için etkenlerin dağılımı ve türlerin bölgesel direnç oranları epidemiyolojik çalışmalar ile takip edilmelidir^(1,3-5). Bu çalışma ile kan kültürlerinden izole edilen gram negatif suşların dağılımı, antimikrobiyal direncin yıllar içindeki değişimi incelenerek ampirik tedavi seçimi için bölgesel veri sunumu amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (21.05.2025 tarih ve 2025/2292 sayı) onaylanmıştır.

Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 1.Ocak 2022-31.Aralık 2024 tarihleri arasında gönderilmiş kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif basiller ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmaya 18 yaş ve üzerindeki hastalardan en az iki ayrı kültür setinde ya da eş zamanlı alınan kateter ve periferik kan kültürlerinde eş zamanlı olarak

izole edilen gram negatif mikroorganizmalar dâhil edilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan üremeler olması halinde laboratuvara gönderilen ilk örnekten izole edilen suş değerlendirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen suşların izole edildiği hastalara ait demografik veriler ve tanıları hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir.

Kan kültürü örneklerinden izole edilen suşlar rutin laboratuvar iş akışı takip edilerek seçilmiştir. Laboratuvara gönderilen kan kültürü şişeleri otomatize kan kültür takip sistemi BD BACTEC FX (Becton Dickinson and Company, Sparks, ABD) ile beş gün boyunca takip edilmiştir. Pozitif sinyal veren şişelerin Gram boyaması değerlendirilerek, hastanın tedavi gördüğü kliniğe panik değer bildirimi yapılmıştır. Ardından pozitif şişelerden %5 koyun kanlı agar, EMB agar ve çikolatamsı agara ekim yapılarak aerob koşullarda 35-37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen bakteriler, koloni morfolojisi ve Gram boyaması değerlendirilerek; BD Phoenix-100 (Becton Dickinson and Company, Sparks, ABD) otomatize bakteri tanımlama sistemi gram negatif tanımlama paneli kullanılarak tür düzeyinde tanımlanmıştır. Suşların antimikrobiyal duyarlılıkları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Test Komitesi [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)] önerileri doğrultusunda BD Phoenix-100 (Becton Dickinson and Company, Sparks, ABD) ile değerlendirilmiştir⁽⁸⁾. Kolistin duyarlılığı, karbapenem dirençli suşlar için ticari mikrodilüsyon yöntemi Diagnostics MIC-COL (Diagnostics Inc, Galanta, Slovakia) ile üretici önerileri doğrultusunda çalışılarak test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar EUCAST önerileri doğrultusunda yorumlanmıştır⁽⁸⁾.

İstatistiksel analiz R programı Ver. 4.4.2 ile gerçekleştirilmiştir. Parametrik veriler ortalama ve standart sapma değerleri ile, non parametrik veriler medyan %25 ve %75 persantil (yüzdelik) değerleri olarak verilmiştir. Kategorik veriler n (gözlem sayısı) ve sıklık yüzdesi (%) değerleri olarak verilmiştir. Sayısal verilerde, veri normal dağılıyorsa bağımsız iki grup karşılaştırmak için t-testleri, ikiden fazla grup karşılaştırmak için ise ANOVA kullanılmıştır. Veri normal dağılmadığında, iki grup için Wilcoxon sıralama testi veya daha fazla grup için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki

farklılıklar, hücre gözlem sayıları yeterliyse ki-kare testi, küçük örneklem boyutları için ise Fisher'ın kesin ki-kare testi uygulanmıştır. İstatistiksel analizlerde p değerinin 0.05 den küçük olması anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada Ocak 2022-Aralık 2024 tarihleri arasında kan dolaşım enfeksiyonu ön tanısı ile Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif basiller retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmada 430 gram negatif basil analiz edilirken, suşların 145'i (%33.72) 2022 yılında, 143'ü (%33.26) 2023 yılında, 142'si ise (%33.02) 2024 yılında izole edilmiştir. Suşların izole edildiği hastaların 212'si (%49.30) kadın, 218'i (%50.70) ise erkekti. Hastaların ortalama yaşı 72.32 ± 14.75 , medyan yaşı 75 (66–82) bulunmuştur. Hastaların 16'sı (%3.72) 35 yaş ve altında, 83'ü (%19.30) 36-64 yaş aralığında, 331'si (%76.97) ise 65 yaş ve üzerinde bulunmuştur. Suşların 291'i

(%67.67) yoğun bakımlardan, 89'u (%20.70) çeşitli servislerden, 50'si (%11.63) ise polikliniklerden (acil ve enfeksiyon hastalıkları poliklinikleri) gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilmiştir. Çalışma süresi boyunca izole edilen suşların birimlere göre dağılımı incelendiğinde polikliniklerden gönderilen kan kültürlerinde izole edilen suşların oranı %4.14'den %21.83'e yükselirken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Hastalara ait demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Suşların 332'si (%77.21) *Enterobacteriaceae* üyelerinden, 98'si (%22.79) ise non fermentatif gram negatif basillerden (NFGB) oluşmaktaydı. *Enterobacteriaceae* üyelerinde en sık izole edilen türler *Klebsiella pneumoniae* 152 (%35.35), *Escherichia coli* 129 (30.00%) ve *Enterobacter cloacae* 22 (%5.12); NFGB içinde ise *Pseudomonas aeruginosa* 47 (10.93%) ve *Acinetobacter baumannii* 39 (%9.07) 'dir. Türlerin dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. İzole edilen suşların yıllara göre dağılımı incelendiğinde; NFGB en sık 2022 yılında (%29.66), *Enterobacteriaceae* üyeleri ise en sık 2024 yılında (%85.91) izole edilmiştir.

Tablo 1. Hastalara ait demografik verilerin yıllara göre dağılımı

	Toplam (N = 430)	2022 (n = 145)	2023 (n = 143)	2024 (n = 142)	p
Yaş					0.275
Ortalama (yıl)	72.32 ± 14.75	72.24 ± 13.98	70.83 ± 16.11	73.89 ± 13.99	
Ortanca (yıl)	75 (66 - 82)	75 (67 - 82)	75 (64 - 82)	75 (68 - 84)	
Cinsiyet					0.912
Kadın n (%)	212 (49.30)	72 (49.66)	72 (50.35)	68 (47.89)	
Erkek n (%)	218 (50.70)	73 (50.34)	71 (49.65)	74 (52.11)	
Örneğin Alındığı Birim					<0.001
Servis n (%)	89 (20.70)	32 (22.07)	29 (20.28)	28 (19.72)	
Yoğun Bakım n (%)	291 (67.67)	107 (73.79)	101 (70.63)	83 (58.45)	
Poliklinik n (%)	50 (11.63)	6 (4.14)	13 (9.09)	31 (21.83)	
Mikroorganizma Adı*					
<i>Klebsiella pneumoniae</i> n (%)	152 (35.35)	55 (37.93)	47 (32.87)	50 (35.21)	
<i>Escherichia coli</i> n (%)	129 (30.00)	29 (20.00)	45 (31.47)	55 (38.73)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	47 (10.93)	19 (13.10)	15 (10.49)	13 (9.15)	
<i>Acinetobacter baumannii</i> n (%)	39 (9.07)	22 (15.17)	12 (8.39)	5 (3.52)	
<i>Enterobacter cloacae</i> n (%)	22 (5.12)	11 (7.59)	7 (4.90)	4 (2.82)	

*Tabloda en sık izole edilen beş türün yıllara göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 2. İzole edilen türlerin dağılımı

<i>Enterobacteriaceae</i>	n (%)	Non Fermantatif Gram Negatif Basil	n (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	152 (35.35)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	47 (10.93)
<i>Escherichia coli</i>	129 (30.00)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	39 (9.07)
<i>Enterobacter cloacae</i>	22 (5.12)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6 (1.40)
<i>Proteus spp.</i>	13 (3.02)	<i>Burkholderia cepacia</i>	4 (0.93)
<i>Proteus mirabilis</i>	12 (2.79)	<i>Alcaligenes faecalis</i>	2 (0.47)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (0.23)		
<i>Citrobacter spp.</i>	6 (1.40)		
<i>Citrobacter braakii</i>	3 (0.70)		
<i>Citrobacter koseri</i>	2 (0.47)		
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (0.23)		
<i>Morganella morganii</i>	4 (0.93)		
<i>Salmonella spp.</i>	4 (0.93)		
<i>Cedecea lapagei</i>	1 (0.23)		
<i>Pantoea agglomerans</i>	1 (0.23)		
Toplam	332 (77.21)		98 (22.79)

Çalışma yılları içinde kan kültürlerinde NFGB izolasyonu azalırken, *Enterobacteriaceae* üyelerinin izolasyonu artmıştır ($p=0.006$). Tür düzeyinde incelendiğinde *K. pneumoniae* (%37.93-35.21) ve *A. baumannii* (%15.17-3.52) izolasyonu azalırken, *E. coli* izolasyonu (%20–38.73) ise artmıştır. Suşların 178'i (%41.39) kateter ve periferik kan kültüründe eş zamanlı olarak izole edilirken, kateter kültürlerinde en sık tanımlanan tür *K. pneumoniae* (%45.5) olmuştur.

İzole edilen suşların birimlere göre dağılımı incelendiğinde; *Enterobacteriaceae* üyelerinin 195'i (%58.73) yoğun bakımlarda, 89'u (%26.81) servislere, 48'i (%14.46) ise poliklinik hastalarından izole edilirken; NFGB'in 96'sı (%97.96) yoğun bakım, 2'si (%2.04) ise poliklinik hastalarından izole edilmiştir. Örneğin alındığı birim ve organizma grubu grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.001$). *E. coli* suşlarının 54'ü (%41.86) servis hastalarında, 47'si (%36.43) yoğun bakımlarda izole edilirken; *K. pneumoniae* suşlarının ($n=122$) %80.26'sı yoğun bakım hastalarından izole edilmiştir. İki tür karşılaştırıldığında izole edilen tür ve izole edilen birim arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir ilişki bulunmuştur ($p<0.001$).

Enterobacteriaceae üyelerinin genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi (GSBL) oranları incelendiğinde; 183 suş GSBL pozitif (%55.12) iken; pozitif suşların 128'i (69.95%) yoğun bakımda, 37'si (%20.22) serviste, 18'i (%9.84) polikliniklerden alınan örneklerden izole edilmiştir. Suşun izole edildiği birim ve GSBL pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışma yılları içinde GSBL pozitif suşların oranında (%46.08-63.93) artış gözlenirken, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.026$).

Enterobacteriaceae üyelerinin tümü için antibiyotik duyarlılığı incelendiğinde en duyarlı antimikrobiyal amikasin (%82.53) bulunmuştur. Suşların amikasin ($p<0.001$), ertapenem ($p=0.030$), gentamisin ($p=0.009$), piperasilin tazobaktam ($p=0.003$), trimetoprim sülfametaksazol ($p<0.001$) duyarlılığının yıllara göre değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Suşun izole edildiği birime göre antibiyotik direnci incelendiğinde yoğun bakımdan izole edilen suşlar; amikasin, amoksisilin klavulanik

asit, ampisilin, ampisilin sülbaktam, sefuroksim, seftazidim, seftriakson, sefepim, ertapenem, imipenem, meropenem, piperasilin tazobaktam ($p<0.001$), levofloksasin ($p=0.002$), siprofloksasin, gentamisin ($p=0.003$) ve trimetoprim sülfametoksazol ($p=0.007$) için servis ve poliklinik hastalarından izole edilen suşlara göre daha dirençli bulunmuştur.

Escherichia coli suşlarının %51.16'sı GSBL pozitif bulunmuştur. Suşların antibiyotik duyarlılığı incelendiğinde; en duyarlı antimikrobiyaller karbapenem [meropenem (%99.22), imipenem (%99.22), ertapenem (%96.90)] ve amikasin (%98.45) bulunmuştur. Suşların GSBL pozitifliği ($p=0.034$), amikasin ($p=0.030$) ve seftazidim ($p=0.026$) duyarlılığının yıllara göre değişiminde istatistiksel

Tablo 3. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* için yıllara göre antibiyotik direncinin dağılımı

Bakteri Adı	Escherichia coli n (%)					Klebsiella pneumoniae				
Antibiyotik Adı	Toplam (N = 129)	2022 (n = 29)	2023 (n = 45)	2024 (n = 55)	P	Toplam (N = 152)	2022 (n = 55)	2023 (n = 47)	2024 (n = 50)	P
Ampisilin	96 (74.42)	23 (79.31)	30 (66.67)	43 (78.18)	0.334	R	R	R	R	
Sefazolin	73 (56.59)	17 (68.00)	21 (72.41)	35 (71.43)	0.932	127 (83.55)	46 (93.88)	41 (95.35)	40 (88.89)	0.469
Gentamisin	24 (18.60)	5 (17.24)	8 (17.78)	11 (20.00)	0.939	61 (40.13)	30 (54.55)	21 (44.68)	10 (20.00)	0.001
Amikasin	2 (1.55)	2 (6.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.030	49 (32.24)	26 (47.27)	18 (38.30)	5 (10.00)	<0.001
Amoksisilin/Klavulanat	75 (58.14)	18 (62.07)	26 (57.78)	31 (56.36)	0.879	120 (78.95)	46 (83.64)	36 (76.60)	38 (76.00)	0.564
Ampisilin/Sülbaktam	68 (52.71)	16 (55.17)	22 (48.89)	30 (54.55)	0.815	125 (82.24)	48 (87.27)	36 (78.26)	41 (83.67)	0.479
Seftazidim	58 (44.96)	15 (51.72)	113 (28.89)	30 (54.55)	0.026	122 (80.26)	43 (78.18)	39 (82.98)	40 (80.00)	0.831
Seftriakson	69 (53.49)	16 (55.17)	18 (40.00)	35 (63.64)	0.061	121 (79.61)	43 (78.18)	38 (80.85)	40 (80.00)	0.943
Sefuroksim	78 (60.47)	19 (65.52)	25 (55.56)	34 (61.82)	0.668	125 (82.24)	44 (81.48)	40 (86.96)	41 (83.67)	0.758
Siprofloksasin	60 (46.51)	15 (51.72)	21 (46.67)	24 (43.64)	0.779	111 (73.03)	43 (78.18)	32 (69.57)	36 (72.00)	0.594
İmipenem	1 (0.78)	0 (0.00)	1 (2.22)	0 (0.00)	0.390	79 (51.97)	30 (54.55)	25 (53.19)	24 (48.98)	0.843
Levofloksasin	60 (46.51)	15 (51.72)	21 (46.67)	24 (43.64)	0.779	96 (63.16)	40 (72.73)	28 (59.57)	28 (56.00)	0.172
Meropenem	1 (0.78)	0 (0.00)	1 (2.22)	0 (0.00)	0.390	78 (51.32)	29 (52.73)	25 (53.19)	24 (48.00)	0.848
Piperasilin/Tazobaktam	26 (20.16)	8 (27.59)	7 (15.56)	11 (20.00)	0.452	86 (56.58)	41 (85.42)	23 (58.97)	22 (55.00)	0.004
Trimetoprim/Sülfametoksazol	53 (41.09)	13 (44.83)	18 (40.91)	22 (40.00)	0.910	92 (60.53)	42 (77.78)	33 (70.21)	17 (34.69)	<0.001
Ertapenem	4 (3.10)	1 (3.45)	2 (4.44)	1 (1.82)	0.747	77 (50.66)	32 (58.18)	24 (52.17)	21 (42.00)	0.249
Sefepim	58 (44.96)	14 (48.28)	14 (31.82)	30 (54.55)	0.073	117 (76.97)	43 (78.18)	37 (80.43)	37 (75.51)	0.845
GSBL pozitif	66 (51.16)	14 (48.28)	17 (37.78)	35 (63.64)	0.034	113 (74.34)	31 (56.36)	41 (87.23)	41 (82.00)	<0.001

R: Doğal direnç.

Tablo 4. *Enterobacteriaceae* üyelerinin antibiyotik direnci (*Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* dışı)

Bakteri Adı	Toplam (n)	AMP	GEN	AK	AMC	SAM	TZP	CXM	FEP	CAZ	CRO	CİP	LVF	ETP	IMP	MEM	TMP-SXT
<i>Enterobacter cloacae</i>	22	R	3	1	R	R	9	-	6	10	12	5	5	2	1	1	5
<i>Proteus mirabilis</i>	12	6	7	2	5	6	1	-	1	2	5	3	3	0	5/6	0	6
<i>Proteus vulgaris</i>	1	R	1	0	0	0	0	R	0	0	1	0	0	0	1	0	0
<i>Citrobacter braakii</i>	3	3	0	0	1	0	0	-	1	0	1	0	0	0	0	0	0
<i>Citrobacter koseri</i>	2	R	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Citrobacter freundii</i>	1	R	1	0	R	R	0	-	0	0	0	1	1	0	0	0	1
<i>Salmonella spp.</i>	4	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	3	-	-	-	-	0
<i>Morganella morganii</i>	4	R	2	0	R	R	1	-	0	0	0	2	2	1	3	0	1
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	1	1	0	1	1	0	-	0	0	0	0	0	0	-	0	0
<i>Cedecea lapagei</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

AMP: Ampisilin, AK: Amikasin, GEN: Gentamisin, AMC: Amoksisilin-Klavulonat, SAM: Ampisilin-Sülbaktam, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, CXM: Sefuroksim, FEP: Sefepim, CRO: Seftriakson, CAZ: Seftazidim, CİP: Siprofloksasin, LVF: Levofloksasin, ETP: Ertapenem, MEM: Meropenem, IMP: İmipenem, TMP-SXT: Trimetoprim-Sülfametaksazol, R: Doğal direnç.

Tablo 5. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* için yıllara göre antibiyotik direncinin dağılımı

Bakteri Adı	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)					<i>Acinetobacter baumannii</i> n (%)				
Antibiyotik Adı	Toplam (N = 47)	2022 (n = 19)	2023 (n = 15)	2024 (n = 13)	P	Toplam (N = 39)	2022 (n = 22)	2023 (n = 12)	2024 (n = 5)	P
Piperasilin/Tazobaktam	15 (31.91)	6 (31.58)	5 (33.33)	4 (30.77)	0.989	-	-	-	-	-
Seftazidim	13 (27.66)	3 (15.79)	5 (33.33)	5 (38.46)	0.311	-	-	-	-	-
Sefepim	16 (34.04)	6 (31.58)	6 (40.00)	4 (30.77)	0.839	-	-	-	-	-
Amikasin	3 (6.38)	1 (5.26)	1 (6.67)	1 (7.69)	0.961	32 (82.05)	16 (72.73)	12 (100.00)	4 (80.00)	0.140
Siprofloksasin	18 (38.30)	9 (47.37)	5 (33.33)	4 (30.77)	0.568	38 (97.44)	21 (95.45)	12 (100.00)	5 (100.00)	0.673
Levofloksasin	18 (38.30)	9 (47.37)	5 (33.33)	4 (30.77)	0.568	37 (94.87)	20 (95.24)	12 (100.00)	5 (100.00)	0.660
İmipenem	22 (46.81)	13 (68.42)	5 (33.33)	4 (30.77)	0.050	38 (97.44)	21 (95.45)	12 (100.00)	5 (100.00)	0.673
Meropenem	19 (40.43)	11 (57.89)	4 (26.67)	4 (30.77)	0.129	37 (94.87)	20 (90.91)	12 (100.00)	5 (100.00)	0.443
Kolistin	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	-	1 (2.56)	1 (4.55)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.673
Gentamisin	-	-	-	-	-	33 (84.62)	16 (72.73)	12 (100.00)	5 (100.00)	0.065
Trimetoprim/Sülfametoksazol	-	-	-	-	-	31 (79.49)	16 (72.73)	11 (91.67)	4 (80.00)	0.425

olarak anlamlı fark bulunmuştur. *K. pneumoniae* suşlarının %74.34'ü ESBL pozitif bulunmuştur. Suşların antibiyotik duyarlılığı incelendiğinde en duyarlı antibiyotik amikasin (%67.76) bulunmuştur. Suşların GSBL pozitifliği ($p<0.001$), amikasin ($p<0.001$), gentamisin ($p<0.001$), piperasilin tazobaktam ($p=0.004$) ve TMP-SXT ($p<0.001$) duyarlılığının yıllara göre değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. *E. coli* ve *K. pneumoniae* için antibiyotik direncinin yıllara göre dağılımı Tablo 3'te, diğer türler için antibiyotik direnci ise Tablo 4'te gösterilmiştir.

Pseudomonas aeruginosa için antibiyotik duyarlılığı incelendiğinde en duyarlı antibiyotik amikasin (%93.62) ve kolistin (%100) bulunmuştur. Suşların imipenem ($p=0.050$) duyarlılığının yıllara göre değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. *A. baumannii* için antibiyotik duyarlılığı incelendiğinde en duyarlı antibiyotik kolistin (%97.44) bulunmuştur. İzole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında trimetoprim sülfametaksazol direnci bulunmamıştır. Suşların antibiyotik direncinin yıllara göre dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Kan dolaşım enfeksiyonları, her yıl dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen, yüksek mortalite oranı, uzamış hastane yatışları ve artan sağlık harcamaları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur^(1,2). Klinik çalışmalarda etkili ve erken antimikrobiyal tedavinin mortalite oranını azalttığı gösterilmiştir. Hastaya uygun ampirik tedavi bölgesel antimikrobiyal direnç verileri izlenerek, tanı için kan kültürlerinin alınmasını takiben en kısa sürede başlanılmalıdır⁽²⁾. Kan dolaşım enfeksiyonlarında hastaların demografik özellikleri, patojen dağılımı ve değişen antimikrobiyal direnç oranlarının belirli aralıklarla bölgesel olarak takip edilmesi etkili ampirik tedavinin seçilmesi için klinisyenlere yol gösterici olmaktadır^(3,4,9).

Çalışmada suşlar en sık yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan (%67.67) izole edilmiştir. Bu hasta grubunda tüm antimikrobiyaller, servis ve poliklinik hastalarına göre daha dirençli bulunmuştur. Yoğun bakımda tedavi gören hastalarda ileri yaş, uzun yatış süresi, immunsupresyon, eşlik eden kronik

hastalıkların varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve invaziv işlemlerin (geçirilmiş cerrahi hikayesi, mekanik ventilasyon, üriner ve vasküler kateterizasyon vb.) daha sık uygulanması dirençli gram negatif etkenler ile enfeksiyon riskini arttırmaktadır^(2,4,10,11). Çalışmada suşların izole edildiği birimlerin yıllara göre dağılımı incelendiğinde polikliniklerin oranının arttığı, bu hastaların acil polikliniklerinde tanı ve tedavi amaçlı gözlemi sonrasında yoğun bakımlara yatışının olduğu görülmüştür. Özellikle sepsise ait klinik bulguları olan hastaların ilk değerlendirmesinin yapıldığı yerde uygun teknik ile kültür alınması toplum kaynaklı bakteriyemilerin tanısı ve etken spesifik tedavisi için oldukça değerlidir⁽¹⁾.

1997-2016 ve 2012-2017 yılları arasında yapılan iki SENTRY çalışmasında kan dolaşım enfeksiyonlarına neden olan ilk on patojen arasında gram negatif basillerin oranının yıllar içinde arttığı bildirilmiştir^(3,5). Kan dolaşım enfeksiyonlarında etken dağılımı; enfeksiyonun hastane ya da toplum kaynaklı olmasına, enfeksiyonun odak noktasına, bulunulan coğrafi bölgeye ve hastanede kullanılan antibiyotik tedavi protokollerine bağlı olarak değişmektedir^(3,10,12,13).

Çalışmada tüm yıllar değerlendirildiğinde en sık izole edilen beş tür sırasıyla *K. pneumoniae* (%35.35), *E. coli* (%30), *P. aeruginosa* (%10.93), *A. baumannii* (%9.07) ve *E. cloacae* (%5.12)'dir. Suşların yıllara göre dağılımı değerlendirildiğinde *Enterobacteriaceae* üyelerinde *K. pneumoniae* izolasyonu yıllar içinde azalırken, *E. coli* suşlarının izolasyonu artmış ve 2024 yılında en sık tanımlanan tür olmuştur. *A. baumannii* 2022 yılında en sık tanımlanan NFGB iken son iki yılda en sık izole edilen tür *P. aeruginosa* olmuştur. Çalışmanın ilk iki yılında en sık tanımlanan beşinci tür *E. cloacae* iken 2024 yılında ise *Proteus mirabilis* olmuştur. Suşlar izole edildikleri birimlere göre değerlendirildiğinde yoğun bakımlarda en sık izole edilen tür *K. pneumoniae* iken, servis ve polikliniklerdeki hastalardan en sık izole edilen tür ise *E. coli* olmuştur. NFGB'lerin %97.96'sı yoğun bakımlardaki hastalardan izole edilmiştir. Gram negatif etkenlerin dağılımının araştırıldığı farklı çalışmalarda, en sık izole edilen tür *E. coli* bildirilmiştir^(6,9,10,13-16). Bununla birlikte sonuçlarımız ile benzer olarak *Klebsiella spp.*'nin yoğun bakım hastalarında servis hastalarına

göre daha sık izole edildiği bildirilmiştir^(10,17). Çalışmamızda türlerin dağılımındaki değişimler; bakteriyeminin primer kaynağı, enfeksiyon kontrol önlemlerine ilişkin uygulamaların iyileştirilmesi ya da üriner kateterizasyon, mekanik ventilasyon gibi invaziv işlemlerdeki uygulama farklılıkları ile ilişkilendirilebilir.

Antimikrobiyal tedavide etkinliği klinik çalışmalarla kanıtlanmış ve duyarlılığı antimikrobiyal duyarlılık testleri ile gösterilen seçenekler kullanılmalıdır. *Enterobacteriaceae* üyelerinde GSBL, AmpC beta laktamaz üretimi ve karbapenem direncinin varlığı tedavi seçiminde oldukça önemlidir^(6,18).

Çalışmamızda izole edilen tüm *Enterobacteriaceae* suşları değerlendirildiğinde GSBL üretim oranı %55.12 bulunurken, bu oran en sık izole edilen iki tür olan *K. pneumoniae* ve *E. coli* için sırasıyla %74.34 ve %51.16 bulunmuştur. GSBL pozitif suşlar sıklıkla yoğun bakımdaki hastalardan izole edilirken, çalışma yılları içinde GSBL pozitif suşların sayısında anlamlı bir artış izlenmiştir. Bu oran ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *E. coli* için %35.6-64.9, *Klebsiella spp.* için %41.9-77 arasında bildirilmiştir^(9,10,15,17,19,20).

Escherichia coli suşlarında seftriakson, seftazidim için sırasıyla %53.49, %44.96; *K. pneumoniae* suşlarında ise %79.61 ve %80.26 oranında direnç saptanmıştır. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi'nin (UAMDS) dahil olduğu Dünya Sağlık Örgütü Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı'nın (CAESAR) raporunda 2021 yılında üçüncü kuşak sefalosporinlerde *E. coli* için %50.2 oranında direnç bildirilirken, ülkemiz yüksek direnç bildiren Avrupa ülkeleri arasındadır. *Klebsiella* için ise %75.4 direnç bildirilirken, rapordaki tüm Avrupa ülkeleri için yüksek dirence dikkat çekilmiştir⁽²¹⁾. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda üçüncü kuşak sefalosporin direnci %51-77.9 arasında değişmektedir. Sefepim için *E. coli* ve *Klebsiella sp.* suşlarında sırasıyla %44.96 ve %76.97 direnç bulunurken, bu oranlar ülkemizde daha önceden bildirilen sonuçlar ile uyumlu bulunmuştur^(4,9-11,15,16,20).

Karbapenemler hem *E. coli* (ertapenem %3.10, imipenem ve meropenem %0.78) hem de *K. pneumoniae* suşlarında (ertapenem %50.66, imipenem %51.97 ve meropenem %51.32) en duyarlı antimikrobiyaller arasında bulunmuştur. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda *E. coli* suşlarında karbapenemler için %5'in altında direnç bildirilirken, *Klebsiella sp.* suşlarında ise daha yüksek direnç oranları (meropenem %29.2-51.7, imipenem %15.4-69.23, ertapenem %34.69-54.48) bildirilmiştir^(4,9-11,13,15,16,20). CEASAR 2021 verilerinde ise *E. coli* ve *Klebsiella sp.* suşlarında sırasıyla %4.7 ve %49.1 oranında direnç bildirilmiştir. Raporda verisi bulunan diğer Avrupa ülkelerinde *Klebsiella* suşlarında benzer şekilde yüksek direnç oranları bildirilirken, ülkemiz *E. coli* suşları için %1'in üzerinde direnç bildiren yüksek dirençli ülkeler arasında sınıflandırılmıştır⁽²¹⁾. *E. coli* suşlarında karbapenem direnci dikkatle takip edilmeli ve alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Çalışmada piperasilin tazobaktam için *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında sırasıyla %20.16 ve %56.58 oranında direnç bulunmuştur. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda ise *E. coli* ve *Klebsiella sp.* suşlarında sırasıyla %11-34.5 ve %39-65.44 arasında değişen direnç oranları bildirilmiştir^(4,9-11,13,15,16,20). GSBL pozitif suşlarda piperasilin tazobaktam ile tedavide klinik belirsizlik bildirilmekle birlikte, çalışmadaki *E. coli* suşlarında düşük direnç bulunması nedeniyle uygun hastalarda tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir⁽¹⁸⁾.

Çalışmada amikasin için *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında sırasıyla %1.55 ve %32.24 oranında direnç bulunurken, her iki tür için en duyarlı antibiyotikler arasında yer almaktadır. *E. coli* ve *Klebsiella* suşları için sırasıyla CEASAR verilerinde %24.6 ve %43.2, ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda ise %0.42-26.3 ve %0-31 arasında değişen direnç oranları bildirilmiştir^(4,9-11,13,15,16,20). Çalışmada her iki tür içinde bulunan düşük direnç nedeniyle amikasin kombinasyon tedavisi için iyi bir alternatif olarak değerlendirilebilir^(10,18).

Pseudomonas aeruginosa ve *A. baumannii* doğal direncine ek olarak geliştirdiği yeni direnç mekanizmaları nedeniyle kısıtlı tedavi seçeneği ve yüksek mortalite oranı ile önemli kan dolaşım enfeksiyonu etkenleridir^(2,22-24). CAESAR 2023 raporunda; *P. aeruginosa* suşlarında 2021 yılı için en yüksek direnç oranı karbapenemler (%39) için bildirilirken, karbapenemleri sırasıyla florokinolonlar (%33.1), piperasilin tazobaktam (%32.5) ve aminoglikozitler (%17.8) izlemiştir. Raporda 2017-2021 yılları piperasilin tazobaktam ve aminoglikozitler için direncin azalma eğiliminde olduğu, ülkemiz verileri diğer Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında ise yüksek karbapenem direnci bildiren ülkeler arasında olduğu bildirilmiştir⁽²¹⁾. Acar ve ark.'nın⁽²³⁾ metaanaliz çalışmasında, 2007-2016 arasında kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında en duyarlı antimikrobiyal amikasin (%13.1) ve kolistin (%1.4) bulunmuş, imipenem ve meropenem için direnç sırasıyla %29.1 ve %29.6 bildirilmiştir. Çalışmada piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem, amikasin ve kolistine karşı direnç oranlarının yıllar içinde arttığı, gentamisin, tobramisin ve siprofloksasine karşı direnç oranlarının anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir⁽²³⁾.

Çalışmada izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında en dirençli antimikrobiyal karbapenemler (imipenem %46.81, meropenem %40.3) bulunurken, bunu sırasıyla florokinolonlar (%38.30), sefepim (%34.04), piperasilin tazobaktam (%31.91), seftazidim (%27.66) ve amikasin (%6.38) izlemiştir. Çalışma yılları süresince florokinolonlar ve karbapenemler için direnç azalırken, imipenem direncinde yıllar içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.05$). Kolistine dirençli suş bulunmamıştır. Sonuçlarımız farklı çalışmalar ile karşılaştırıldığında, benzer şekilde en duyarlı antimikrobiyal amikasin bulunurken^(3,4,9,11,13,17,22) karbapenemler (imipenem 12.7-39.4 ve meropenem 10.8-32.6) için daha yüksek direnç oranları bildirilmiştir^(3,4,9,13,17,22). Bu farkın 2022 yılındaki yüksek dirence bağlı olduğu, imipenem ve meropenem direncinin çalışma yılları içinde azalarak literatür ile uyumlu direnç oranına ulaştığı görülmüştür. Çalışmamıza ait veriler hastanemizde 2015-2018 yılları arasında yapılan çalışmada bildirilen

veriler ile karşılaştırıldığında amikasin haricindeki antimikrobiallerdeki direnç artışının endişe verici olduğu görülmektedir⁽¹⁵⁾.

CAESAR 2023 raporunda; kan ve beyin omurilik sıvısında izole edilen *A. baumannii* suşlarında 2017-2021 yılları arasında aminoglikozitler (%85.3), karbapenemler (%93.3), florokinolonlar (94.6) ve her üç antibiyotik grubu için çoklu direnç (%84.8) oranının arttığı bildirilmiştir⁽²¹⁾. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda ise *A. baumannii* suşlarında imipenem ve meropenem için %80.9-100 arasında değişen yüksek direnç oranları bildirilmiştir^(4,9,11,13,17,25). Çalışmamızda önceki sonuçlar ile uyumlu olarak karbapenemler (sırasıyla imipenem ve meropenem %94.87-97.44) ve florokinolonlar (sırasıyla siprofloksasin ve levofloksasin %94.87-97.44) için yüksek direnç oranları bulunmuştur. Çalışmamızda *A. baumannii* suşlarında en duyarlı antimikrobiyal kolistin (%2.56) bulunmuştur. Çalışmalarda kolistin duyarlılığının belirlenmesinde yöntem farklılıkları bulunmakla birlikte, %0-6.7 arasında değişen direnç oranları bildirilmiştir^(3,9,13,17).

Bu çalışmada kan kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direncinin yıllara göre değişimi değerlendirilmiştir. Çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın retrospektif tasarımı ve yalnızca karbapenem dirençli suşlarda mikrodilüsyon yöntemi ile test edilmiş sonuçların verilmesi nedeniyle *Enterobacteriaceae* türlerinde kolistin için duyarlılık sonuçları değerlendirilememiştir. *Enterobacteriaceae* türlerinde GSBL üretimi otomatize sistem sonuçları ile değerlendirilmiş, fenotipik testler ile doğrulama yapılamamıştır. Bununla birlikte çalışmamızın sonuçları kan dolaşım enfeksiyonlarının ve risk faktörlerinin değerlendirildiği klinik çalışmalar ile desteklenmelidir.

Çalışmada elde edilen veriler sonucunda, hastanemizde GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* ve karbapenem dirençli *K. pneumonia* suşları ciddi tehdit oluşturmaktadır. Buna karşın *E. coli* suşlarında karbapenemler, piperasilin tazobaktam ve amikasin

karşı daha yüksek duyarlılık oranlarının saptanması bu antimikrobiyallerin seçilmiş hastalarda etkili tedavi seçenekleri olabileceğini ortaya koymaktadır. *A. baumannii* suşlarında tüm antimikrobiyallerde ve *P. aeruginosa* suşlarında ise karbapenemlerdeki yüksek direnç oranları tedavi seçeneklerini sınırlandırmakta ve direncin dikkatle izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Antibiyotik direnci ile mücadele için mikrobiyoloji laboratuvarı, klinik birimler ve enfeksiyon kontrol komitesinin işbirliğinde antimikrobiyal yönetim programlarına uyumun artırılması büyük önem taşımaktadır. Mikrobiyoloji laboratuvarları doğru ve hızlı tanı ile birlikte tekrarlayan sürveyans çalışmaları ile bölgesel direnç oranlarını ortaya koymalıdır. Klinik birimler tarafından ampirik tedavi için lokal direnç verileri takip edilmeli, antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre başlangıç tedavisi etkenin duyarlılığına göre daraltılmalıdır. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkin bir şekilde uygulanması ve sıkı denetimi ile dirençli klonların oluşumu ve yayılımının önlenmesi sağlanmalıdır^(1,3,5,9,10,15).

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (21.05.2025 tarih ve 2025/2292 sayılı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Karabuk University, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (05.21.2025; 2025/2292).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021;47(11):1181-247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- Holmes CL, Anderson MT, Mobley HLT, Bachman MA. Pathogenesis of gram-negative bacteremia. Clin Microbiol Rev. 2021;34(2):e00234-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00234-20>
- Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the sentry antimicrobial surveillance program. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(7):e00355-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00355-19>
- Kalaycı Çekin Z, Behçet M, Avcıoğlu F, Afşar Y, Şentürk E, Kurtuluş M. Kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç profillerinin incelenmesi. SABD. 2023;13(1):80-6. <https://doi.org/10.33631/sabd.1133713>
- Pfaller MA, Carvalhaes CG, Smith CJ, Diekema DJ, Castanheira M. Bacterial and fungal pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2012-2017). Diagn Microbiol Infect Dis. 2020;97(2):115016. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115016>
- Vasoo S, Barreto JN, Tosh PK. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician. Mayo Clin Proc. 2015;90(3):395-403. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.12.002>
- Tabak YP, Vankeepuram L, Ye G, Jeffers K, Gupta V, Murray PR. Blood culture turnaround time in U.S. acute care hospitals and implications for laboratory process optimization. J Clin Microbiol. 2018;56(12):e00500-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00500-18>
- EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. [https://www.eucast.org/clinical_breakpoints] (Accessed on: 20.May.2025).
- Kula Atik T, Özel Y, Yılmaz U, Ünlü M, Vardar Ünlü G. Kan Kültürlerinden soyutlanan bakterilerin tanımlanması ve antimikrobiyal direnç oranlarının saptanması. Ankem Derg. 2021;35(2):53-62. <https://doi.org/10.5222/ankem.2021.053>
- Kula Atik T, Uzun B. Kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. Ankem Derg. 2020;34(2):33-40. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.033>

11. Adaleti R, Arıcı N, Kansak N, Balık R, Aksaray S. Yoğun bakım kliniğimizde yatan hastaların kan kültürlerinde en sık üreyen gram negatif çomakların duyarlılık test sonuçlarının değerlendirilmesi: sekiz yıllık veri. *Ankem Derg.* 2024;38(3):122-31.
<https://doi.org/10.54962/ankemderg.1532670>
12. KLİMUD. Kan Dolaşımı Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi. Ver. 2. Klimud Yayınları, Ankara; 2022.
13. Çetin Ş, Özekinci T, Özmen M, Sarıms A, Koçoğlu ME. 2018-2021 yılları arasında Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin tür dağılımı ve gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2023;53(4):237-44.
<https://doi.org/10.54453/TMCD.2023.61224>
14. Xi J, Jia P, Zhu Y, et al. Antimicrobial susceptibility to polymyxin B and other comparators against Gram-negative bacteria isolated from bloodstream infections in China: results from CARVIS-NET program. *Front Microbiol.* 2022;13:1017488.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1017488>
15. Satılmış Ş, Aşgın N. Kan kültürlerinde sıklıkla izole edilen bakterilerin ve antibiyotik duyarlılıklarının yıllara göre dağılımı. *Ankem Derg.* 2019;33(3):95-101.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2019.095>
16. Mirza HC, Sancak B. Bir üniversite hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacterales* takımı üyelerinin dağılımının ve antimikrobiyal duyarlılıklarının incelenmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2021;51(4):348-53.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.96658>
17. Ülkü Tüzemen N, Payaslıoğlu M, Özakin C, Ener B, Akalin H. Trends of bloodstream infections in a university hospital during 12 years. *Pol J Microbiol.* 2022;71(3):443-52.
<https://doi.org/10.33073/pjm-2022-039>
18. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacterales* (ESBL-E), carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2022;75(2):187-212.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciac268>
19. Akineden A, Çiçek C, Türkel S. Antimicrobial susceptibility patterns and extended-spectrum β -Lactamase production by *Enterobacterales* in a tertiary hospital. *Aksaray Univ Tip Bil Derg.* 2025;5(1):1-6.
20. Çelik C, Özden M, Karahan H, Hasbek M, Tutar U. Bir üniversite hastanesinde kan örneklerinden üretilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında direnç: Covid-19 pandemi dönemi ile karşılaştırmalı altı yıllık değerlendirme. *Ankem Derg.* 2022;36(2):74-82.
<https://doi.org/10.54962/ankemderg.1166737>
21. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>] (Accessed on: 20.May.2025).
22. Beder D, Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç paterninin incelenmesi. *Ankem Derg.* 2024;38(2):71-8.
<https://doi.org/10.54962/ankemderg.1512439>
23. Acar A, Karaahmetoğlu G, Akalin H, Altay AF. Pooled prevalence and trends of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates over the past 10 years in Turkey: A meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;18:64-70.
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.01.032>
24. Abed AB, Korcan SE, Güngör S. Antibiotics profile map of clinical *A. baumannii* strains isolated from health institutions in Turkey: A database search study and analysis of publications from 2011 to 2022. *Bull Nat Res Cent.* 2023;47:15.
<https://doi.org/10.1186/s42269-023-00982-6>
25. Kaya E, Kaya H, Öztürk C. Antibiotic susceptibilities and microorganisms isolated from blood cultures of inpatients in a secondary state hospital in Türkiye. *Cukurova Med J.* 2025;50(1):1-10.
<https://doi.org/10.17826/cumj.15488>

Menenjit Ön Tanısı Olan Hastalarda Beyin Omurilik Sıvısı Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Bir Üçüncü Basamak Hastane Deneyimi[§]

Evaluation of Cerebrospinal Fluid Analyses in Patients with a Preliminary Diagnosis of Meningitis: A Tertiary Care Hospital Experience

Özlem Kirişçi*, Fatma Dağ*, Mehmet İlker Tosun*, Kezban Tülay Yalçinkaya*, Filiz Orak*

* Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Atf/Cite as: Kirişçi Ö, Dağ F, Tosun Mİ, Yalçinkaya KT, Orak F. Menenjit ön tanısı olan hastalarda beyin omurilik sıvısı sonuçlarının değerlendirilmesi: Bir üçüncü basamak hastane deneyimi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(4):246-252.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, bir üçüncü basamak hastaneye ait beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı, antibiyotik duyarlılık profilleri ile hasta verileri (yaş, cinsiyet, klinik birim, komorbidite, Eksternal Ventriküler Drenaj (EVD)/şant varlığı) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2020 – Eylül 2023 tarihleri arasında laboratuvara gönderilen 936 BOS örneği retrospektif olarak incelenmiş, kültür pozitifliği saptanan 90 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Mikrobiyolojik incelemelerde konvansiyonel kültür yöntemleri, BD Phoenix sistemiyle antibiyotik duyarlılık testleri, serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmıştır.

Bulgular: Toplam 90 (%9.6) hastada mikroorganizma üremesi saptanmıştır. Hastaların %51.1'i kadın, %48.9'u erkek olup yaş ortalaması 26.5'tir. En sık izole edilen etkenler *Staphylococcus epidermidis* (%33.3) ve *Acinetobacter baumannii* (%21.1) olmuştur. EVD/şant uygulanan 63 hastanın %80'inde *S. epidermidis*, %20'sinde *A. baumannii* izole edilmiştir. *S. epidermidis* izolatlarının %96.7'si metisilin dirençli, *A. baumannii* izolatlarının %84.2'si çoklu ilaca dirençli bulunmuş olup tamamı polimiksin E'ye duyarlıdır. Diğer gram-negatif etkenler arasında *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* yer almış ve üç olguda da *Candida* türleri izole edilmiştir. Moleküler testlerde yalnızca bir olguda Varicella Zoster virüsü tespit edilmiştir.

Sonuç: EVD varlığı, travma ya da invaziv cerrahi girişimlere bağlı olarak dirençli bakteriyel patojenlerin merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında baskın olduğu görülmüştür. Etkenlerin ve direnç paternlerinin bilinmesi ampirik tedavi yönetiminde önemlidir. Moleküler ve serolojik tanı yöntemleri, kültür yöntemlerine ek olarak erken ve doğru tanıya katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal duyarlılık, beyin omurilik sıvısı, bakteriyel patojenler

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the distribution of microorganisms isolated from cerebrospinal fluid (CSF) samples in a tertiary care hospital, their antimicrobial susceptibility profiles, and their relationship with the patient data (age, sex, clinical unit, comorbidities, and presence of extraventricular drainage (EVD)/shunt).

Methods: Between January 2020 and September 2023, a total of 936 CSF samples referred to laboratory were retrospectively analyzed, and 90 patients with positive culture results were included in the study. Microbiological analyses included conventional culture methods, antimicrobial susceptibility testing using the BD Phoenix system, and both serological and molecular methods.

Results: Microorganism growth was detected in 90 (9.6%) patients. Of these, 51.1% were female and 48.9% male, with a mean age of 26.5 years. The leading isolated pathogens were *Staphylococcus epidermidis* (33.3%) and *Acinetobacter baumannii* (21.1%). Among 63 patients with EVD/shunt, *S. epidermidis* and *A. baumannii* were isolated in 80% and 20% of the cases, respectively. Methicillin resistance was observed in 96.7% of *S. epidermidis* isolates, while 84.2% of *A. baumannii* isolates were multidrug-resistant; however, all remained susceptible to polymyxin E. Other gram-negative bacteria included *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli*, while *Candida* species were isolated in three cases. Varicella Zoster virus was detected in one case with molecular testing.

Conclusion: It is observed that resistant bacterial pathogens are predominant in central nervous system infections depending on the presence of EVD, trauma, and invasive surgical interventions. Identifying both the causative agents and their resistance patterns are crucial for guiding the empirical therapy. In addition to culture methods, molecular and serological diagnostic tools contribute to early and accurate diagnosis.

Keywords: Antimicrobial susceptibility, cerebrospinal fluid, bacterial pathogens

Alındığı tarih / Received:

20.06.2025 / 20.June.2025

Kabul tarihi / Accepted:

16.09.2025 / 16.September.2025

Yayın tarihi / Publication date:

24.12.2025 / 24.December.2025

ORCID Kayıtları

Ö. Kirişçi 0000-0003-4784-8183
F. Dağ 0009-0001-2469-847X
M. İ. Tosun 0000-0001-9126-1211
K. T. Yalçinkaya 0000-0002-6324-4585
F. Orak 0000-0001-5153-7391

✉ dr_ozlemgitmisoglu@hotmail.com

[§] Bu çalışma, Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) 7. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir⁽¹⁾. Tanıda; beyin omurilik sıvısında (BOS) protein ve glukoz düzeylerinin belirlenmesi, hücre sayımı ve görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra, Gram boyama ile mikroorganizma aranması, kültür, etkene yönelik biyolojik ve moleküler testler ile serolojik yöntemler kullanılmaktadır⁽²⁻⁴⁾.

Menenjit vakalarında tedaviye erken başlanması, hastalığın prognozunu doğrudan etkilemekte ve morbidite ile mortaliteyi azaltmaktadır. Bu nedenle, kültür sonuçları elde edilene kadar uygulanacak ampirik tedavinin doğru yönlendirilmesi için, etkenlerin yaş grubu ve klinik birimlere göre dağılımlarının ve antimikrobiyal direnç profillerinin bilinmesi büyük önem taşımaktadır⁽⁵⁾.

Bu çalışmada, farklı klinik birimlerden gönderilen BOS örneklerinde yapılan kültür, serolojik ve moleküler test sonuçları ile izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite durumları ve tedavi aldıkları klinik birimlerle BOS örneklerinden elde edilen mikrobiyolojik sonuçlar arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (28.11.2023 tarih ve 2023/23 sayı) onaylanmıştır.

Çalışmaya, Ocak 2020–Eylül 2023 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen ve BOS kültüründe pozitiflik saptanan 90 hastaya ait veriler dâhil edilmiştir. Aynı hastadan elde edilen, aynı etken ve antibiyotik duyarlılık profiline sahip örneklerden yalnızca biri çalışmaya alınmıştır. BOS örnekleri, %5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara (Becton Dickinson, ABD) ekilerek, 37°C'de 24–48 saat inkübe edilmiştir. Bakteriyel tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri

BD PHOENIX M50 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Polimiksin E duyarlılığı ise sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle değerlendirilmiştir. Antibiyotik duyarlılık sonuçları, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) klinik sınır değerlerine göre yorumlanmıştır⁽⁶⁾.

Kültür testlerine ek olarak; serolojik olarak *Brucella abortus* tüp aglütinasyon testi (Biomedica Diagnostik, Kanada), moleküler olarak ise *Mycobacterium tuberculosis* Real-Time PCR (Artus *M. tuberculosis* RG PCR kiti, Qiagen, Almanya) ve menenjit-ensefalit sendromik panel (FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel, BioFire, bioMérieux, ABD) kullanılarak bakteriyel, viral ve fungal etkenler araştırılmıştır.

Çalışmada, BOS örneklerinin gönderildiği klinikler, hastalara ait demografik veriler, izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılık profilleri ile EVD/şant varlığı arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişken olarak incelenen yaş bilgisi ortalama ve geri kalan incelemelerde kullanılan değişkenler frekans ve yüzde olarak verilmiştir.

BULGULAR

Toplam 936 hastaya ait beyin omurilik sıvısı (BOS) örneği analiz edilmiş ve 90 hastada (%9.6) kültürde mikroorganizma üremesi saptanmıştır. Hastaların 46'sı (%51.1) kadın, 44'ü (%48.9) erkektir. Yaş ortalaması 26.5 yıl olarak bulunmuştur.

Kültürde en sık izole edilen etkenler *Staphylococcus epidermidis* (n=30; %33.3) ve *Acinetobacter baumannii* (n=19; %21.1) olmuştur.

EVD/şant uygulanan 63 hastada (%70), en sık izole edilen mikroorganizma *S. epidermidis* (n=24) olup, bunu sırasıyla *A. baumannii* (n=13), *Klebsiella pneumoniae* (n=7) ve *Staphylococcus aureus* (n=5) takip etmiştir. Ayrıca, dört hastada *Streptococcus*

Tablo 1. Kültürde izole edilen mikroorganizmaların dağılımı, antibiyotik duyarlılık oranları ve EVD/Şant varlığı n (%)

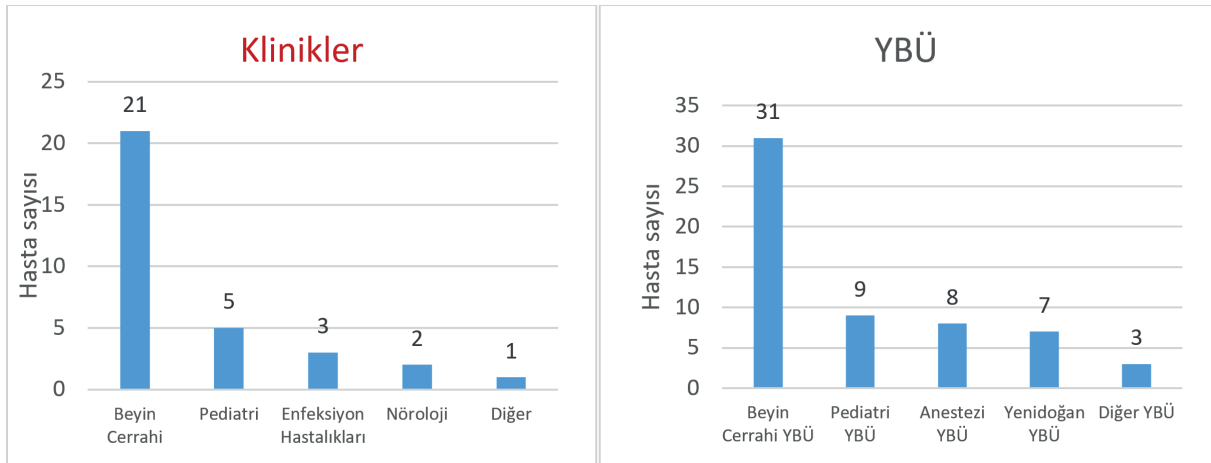
Mikroorganizma türleri	P	AM	AXC	OXA	VA	TEC	CRO	MEM	CIP	SXT	GM	Polimiksin E	EVD/ Şant varlığı
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=5)	0			1 (20)	5 (100)	5(100)			5 (100)	3 (60)	5 (100)		5 (100)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=30)		0		1 (3.3)	30 (100)	30 (100)			10 (33.3)	21 (70)	14 (46.7)		24 (80)
Diğer KNS (n=2)				0	2 (100)	2 (100)			0	1 (50)	0		2 (100)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=4)	1 (25)				4 (100)	4 (100)				3 (75)			0
Viridans grubu Streptokoklar (n=6)	6 (100)				6 (100)	6 (100)		6 (100)					2 (33.3)
<i>Enterococcus</i> spp. (n=2)		1 (50)			1 (50)	1 (50)							1 (50)
<i>Corynebacterium</i> spp. (n=2)	1 (50)				2 (100)	2 (100)			1 (50)				1 (50)
<i>Escherichia coli</i> (n=2)		0	0				0	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2(100)	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=8)		0	0				0	3 (37.5)	0	0	2 (25)	4 (50)	7 (87.5)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=19)								0	0	1 (5.3)	0	16 (84.2)	12 (63.2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n=2)										2* (100)			2 (100)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i> ** (n=1)									0			0	1
<i>Enterobacter cloacae</i> ** (n=1)		0	0				0	1	1	1	1	1	1
<i>Serratia marcescens</i> ** (n=1)		0					1		1	1	1	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=2)								2 (100)	1			2(100)	2 (100)
<i>Candida</i> spp.(n=3)													1 (33.3)

* I: Duyarlı, yüksek dozda; EVD: Eksternal ventriküler drenaj; ** Yalnızca bir örnekte tespit edilen bakterilerde yüzdelere belirtilmemiştir. KNS: Koagülaz negatif stafilokok; VA: Vankomisin; TEC: Teikoplanin; P: Penisilin; AM: Ampicillin; AXC: Amoxicillin-Clavulanate; CRO: Ceftriaxone; MEM: Meropenem; CIP: Ciprofloxacin; SXT: Trimetoprim/ sulfametoksazol; GM: Gentamisin; OXA: Oxaxillin.

pneumoniae, altı hastada viridans grup streptokok, ikişer hastada *S. epidermidis* dışı koagülaz negatif stafilokok, *Enterococcus* spp. ve *Corynebacterium* spp. izole edilmiştir. Gram negatif bakteriler arasında ikişer olguda *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* üremiştir. Ayrıca birer olguda *Sphingomonas paucimobilis*, *Serratia marcescens* ve *Enterobacter cloacae* saptanmıştır.

Fungal etken olarak üç hastada maya türü izole edilmiş olup, bunların ikisi *Candida albicans*, biri ise *Candida glabrata*'dır.

Staphylococcus epidermidis izolatlarının 29'unda (%96.7) ve *S. aureus* izolatlarının dört olgusunda (%80) metisilin direnci saptanmıştır. *A. baumannii* izolatlarının %84.2'si (n=16) çoklu ilaç dirençli olarak belirlenmiş, ancak tamamı polimiksin E'ye duyarlı bulunmuştur. *S. pneumoniae* izolatlarında penisilin duyarlılığı %25 (n=1) olup, *P. aeruginosa* izolatlarının tamamı (n=4) meropeneme duyarlıdır. Kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımı, antibiyotik duyarlılıkları ve EVD/şant varlığı Tablo 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Çalışma kapsamında BOS kültüründe üreme olan hastaların kliniklere göre dağılımı

En fazla örnek, beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesi (n=31) ve beyin cerrahisi servisi (n=21) kaynaklıdır. Kültürde üreme saptanan hastaların 32'si (%35.6) servislerde, 58'i (%64.4) ise yoğun bakım ünitelerinde tedavi görmüştür (Şekil 1).

Acinetobacter baumannii izole edilen hastaların 13'ünde cerrahi operasyon, 13'ünde EVD/şant kullanımı, dördünde travma öyküsü, altısında hidrocefali ve üçünde subaraknoid kanama (SAK) gibi en az bir risk faktörü mevcuttur (Tablo 2).

Çalışmamızda EVD katateri bulunan, cerrahi operasyon geçirmiş veya travma öyküsü bulunan hastaların BOS kültürlerindeki bakteri üremeleri

etken olarak kabul edildi. Bu risk faktörleri olmayan hastalardaki (EVD katater, cerrahi operasyon, travma) üremelerin etken-kontaminant ayrımı için hastane bilgi sistemi taranarak; BOS protein ve glukoz düzeyleri, eş zamanlı kan glukoz düzeyleri ve hastaların klinik öyküleri incelenmiştir. Buna göre alfa hemolitik streptokok ve viridans grup streptokok üremesi olan dört kültür sonucu ve *E.coli* üremelerinden biri kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların BOS glukoz ve protein düzeyleri normal olup ikisinin multipl skleroz (MS), üç tanesinin ise konvülsyon öyküsü bulunmaktadır. *S. pneumoniae* üremelerinin hepsinde ise BOS protein düzeyleri yüksek, BOS glukoz düzeyleri düşüktür, eş zamanlı kan glukoz düzeyleri ise iki hastanın yüksek iki hastanın normal bulunmuştur. Hastaların klinik öyküleri

Tablo 2. Kültürde üreyen etkenler ve risk faktörlerinin dağılımı

İzole Edilen Patojenler	Risk Faktörleri				
	Travma	Operasyon	Hidrocefali	SAK	EVD
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=19)	4	13	6	3	13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=8)	1	-	6	-	7
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=5)	-	-	3	-	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=30)	1	6	12	-	24
<i>Echerichia coli</i> (n=2)	-	-	1	-	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=2)	-	-	2	-	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n=2)	1	1	1	-	2
<i>Candida</i> (n=3)	-	-	-	-	1

SAK: Subaraknoid kanama, EVD: Eksternal ventriküler drenaj.

Tablo 3. Eksternal ventriküler drenaj, cerrahi, hidrocefali, travma gibi risk faktörü olmayan hastalardan izole edilen etkenler

Sayı		BOS Protein (mg/dL) (Referans aralığı15-45)	BOS Glukoz (mg/dL) (Referans aralığı40-70)	Eşzamanlı kan glukoz (mg/dL) (Referans aralığı74-100)	Klinik Öykü
4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	53-246	4-37	77-202	Menenjit
1	<i>Streptococcus sp.</i>	23	64	104	Multipl Skleroz
3	<i>Streptococcus sp.</i>	19-22	54-70	83-151	Konvülsiyon
1	<i>Escgerichia coli</i>	33	67	110	Multipl Skleroz

menenjitte uyumludur. *S. pneumoniae* üremeleri etken olarak değerlendirilmiştir. Kültürde üreyen etkenlerden EVD, cerrahi, hidrocefali, travma gibi risk faktörü bulunmayan hastalara ait bilgiler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Brucella tüp aglütinasyon testi uygulanan 280 ve *M. tuberculosis* PCR testi yapılan 401 hastanın tamamında sonuçlar negatiftir. Sendromik panel ile değerlendirilen 14 hastadan yalnızca birinde Varicella zoster virüs saptanmıştır.

TARTIŞMA

Sağlık bakımı ilişkili merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları; cerrahi girişimler, kafa travması, internal veya eksternal ventriküler kateter uygulamaları sonrasında gelişebilmektedir. Bu enfeksiyonların etkenleri sıklıkla gram negatif basiller ve stafilokoklardır⁽⁷⁾.

Ventriküler şant veya eksternal ventriküler dren (EVD) yerleştirilen hastalarda BOS örneğinden en sık izole edilen patojenler arasında *koagülaz negatif stafilokoklar* (KNS), *S. aureus*, *Corynebacterium* türleri ve *Enterococcus* spp. bulunmaktadır⁽⁸⁾. Köseoğlu ve ark.⁽⁹⁾ 1459 BOS örneği üzerinde yaptığı çalışmada, örneklerin %5.8'inde bakteriyel üreme saptanmış ve en sık izole edilen bakterileri *Acinetobacter* spp. (%26.2) ile KNS (%20.2) olarak raporlanmıştır. Benzer şekilde, Sümer ve ark.⁽¹⁰⁾ 413 BOS örneğini incelediği çalışmada, üreme oranı %31.5 olup en sık izole edilen etkenler KNS (%64.6) ve *Acinetobacter* spp. (%7.7) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda en sık izole edilen etken *S. epidermidis* (n=30) olup, bu hastaların %80'inde EVD veya şant mevcuttur. Bu durum, *S. epidermidis*'in biyofilm oluşturma yeteneğine bağlı olarak kateter ilişkili enfeksiyonlara neden olabileceğini göstermektedir. Literatürde BOS kültürlerinde KNS izole edilme oranı %14.9 ile %64 arasında değişmektedir. Ayrıca metisilin dirençli KNS oranları merkezler arasında farklılık göstermekte olup %30 ile %64 arasında bildirilmiştir⁽¹⁰⁻¹²⁾. Çalışmamızda *S. epidermidis* izolatlarında metisilin direnci %96.7, *S. aureus* izolatlarında ise %80 olarak saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda, gram negatif bakteriler menenjit etkeni olarak %17.1 ile %68.4 oranlarında izole edilmiştir. En sık bildirilen etkenler arasında *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* yer almaktadır⁽¹³⁻¹⁵⁾. Bu tür nozokomiyal menenjitler genellikle cerrahi girişim, kafa travması veya ventriküler kateterizasyon gibi invaziv işlemler sonrasında gelişmektedir⁽¹⁶⁾.

Tuon ve ark.⁽¹⁷⁾ *A. baumannii* kaynaklı nozokomiyal menenjit gelişen olguların tamamında cerrahi girişim öyküsü olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde, Metan ve ark.⁽¹⁸⁾ beyin cerrahisi sonrası gelişen menenjitleri incelediği çalışmada, gram negatif menenjitlerin %83'ünün etkeni olarak *Acinetobacter* türleri raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda da en sık izole edilen gram negatif basil *A. baumannii* olup, bu hastaların önemli bir kısmında cerrahi öykü, travma ve/veya EVD/şant kullanımı gibi en az bir risk faktörü mevcuttur (Tablo 2). Ayrıca, *A. baumannii* izolatlarının tümü çoklu ilaç dirençli olup, sadece %84.2'si polimiksin E'ye duyarlıdır.

Toplum kaynaklı menenjit etkenleri, yenidoğanlar hariç olmak üzere en sık *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip b ve *Neisseria meningitidis*'tir⁽¹⁹⁻²¹⁾. Gelişmiş ülkelerde bu etkenlere karşı aşılamanın yaygınlaşması ile birlikte bu patojenlerin menenjitteki oranları önemli ölçüde azalmıştır^(8,19). Öte yandan, *S. pneumoniae* izolatlarında antibiyotik direnci artış göstermektedir. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı, dirençli suşların seçilimine neden olmuştur⁽²²⁾.

Çalışmamızda dört olguda *S. pneumoniae* izole edilirken, hiçbir örnekte *H. influenzae* ve *N. meningitidis* üremesi saptanmamıştır. Bunun olası nedenleri arasında bu bakterilerin zayıf üreme özellikleri ile birlikte, ülkemizde *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip b'ye karşı uygulanan rutin aşılama yer almaktadır. Ayrıca, *S. pneumoniae* suşlarında saptanan %75 oranındaki penisilin direnci, literatürde bildirilen oranların üstünde olduğu görülmüştür^(23,24).

Sonuç olarak; çalışmamızda, en sık izole edilen etkenin EVD kateterine bağlı olarak *S. epidermidis* olduğu, ikinci sırada ise yoğun bakım tedavisi, cerrahi ve travma öyküsü olan hastalarda *A. baumannii*'nin yer aldığı görülmüştür. Beyin-omurilik sıvısında bakteriyel, viral, fungal ve paraziter etkenlerin tanımlanması ile bakteriyel etkenlerin antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesi; yerel epidemiolojinin saptanması ve ampirik tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir. Kültür ve serolojik testlere ek olarak moleküler yöntemler ve sendromik paneller, bu enfeksiyonların çok daha hızlı tanımlanmasına olanak sağlamaktadır. Uygun tedavinin erken başlanmasıyla morbidite ve mortalitenin azaltılabileceği düşünülmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (28.11.2023 tarih ve 2023/23 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 Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Medical Research Ethics Committee (11.28.2023; 2023/23).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): Goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. Am J Infect Control. 2008;36(9):e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.06.003>
2. Graham TP. Myth: Cerebrospinal fluid analysis can differentiate bacterial meningitis from aseptic meningitis. CJEM. 2003;5(5): 348-9.
3. Hui ACF, Ng KC, Tong PY, et al. Bacterial meningitis in Hong Kong: 10 years' experience. Clin Neurol Neurosurg. 2005;107(5):366-70. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.10.006>
4. Marra CM, Whitley RJ, Scheld WM. Approach to the patient with central nervous system infection. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editors. Infections of the Central Nervous System. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1-4.
5. Gürses N. Bakteriyel menenjitlerde tedavi ve profilaksi. Ankem Derg. 1994;8(3):299-304.
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. EUCAST. Version 13.1, 2023. [http://www.eucast.org] (Accessed on: 29.May.2025).
7. Laxmi S, Tunkel AR. Healthcare-associated bacterial meningitis. Curr Infect Dis Rep. 2011;13(4):367-73. <https://doi.org/10.1007/s11908-011-0190-z>
8. Baykaner K, Erşahin Y, Mutluer S, Özek M. Şant enfeksiyonları. Pediatrik Nöroşirurji. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları; 2014: 115-121.
9. Köseoğlu Ö, Ahrabi SS, Haşcelik G, Günalp A. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi'nde nozokomiyal bakteriyel menenjit sıklığı. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2001;31(3-4):187-91.
10. Sümer Z, Bakıcı Z, Özüm Ü. Menenjit ön tanılı hastaların BOS örneklerinin bir yıllık bakteriyolojik inceleme sonuçlarının değerlendirilmesi. CÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2000;22(3):127-30.

11. Üsküdar Güçlü A, Kılıç A, Küçükkaraaslan A, Baysallar M, Doğanç L. Beyin omurilik sıvılarından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2005;47(3):204-8.
12. Sarguna P, Lakshmi V. Ventriculoperitoneal shunt infections. *Ind J Med Microb*. 2006;24(1):52-4. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.19896>
13. Bulut C, Tekiner A, Yetkin MA, Hatipoğlu CA, Bayar MA, Tulek N. Beyin cerrahi girişimleri sonrası gelişen hastane kökenli menenjitlerin değerlendirilmesi. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*. 2005;9(4):218-24.
14. Palabıyıkoglu I, Tekeli E, Cokca F, et al. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *J Hosp Infect*. 2006;62(1):94-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.06.010>
15. Saba R, İnan D, Günseren F, Özçelik FT, Mamıkoğlu L. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde nozokomiyal menenjitler. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*. 2000;4(1):47-50.
16. Cesur S, Altın N, Yapar Toros G, et al. Beyin cerrahisi sonrası çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı nozokomiyal menenjit gelişen olguda intratekal netilmisin tedavisi. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2011;41(4):168-71. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2011.168>
17. Tuon FF, Pentead-Filho SR, Amarante D, Andrade MA, Borba LA. Mortality rate in patients with nosocomial *Acinetobacter* meningitis from a Brazilian hospital. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(5):437-40. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702010000500003>
18. Metan G, Alp E, Aygen B, Sümerkan B. Carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*: An emerging threat for patients with post neurosurgical meningitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(1):112-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.08.035>
19. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(1):142-64. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.142-164.2006>
20. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005: 1083-126.
21. World Health Organization (WHO). Initiative for vaccine research. *Bacterial Infections*. WHO, Geneva; 2009. [http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_bacterial/en/index2.html] (Accessed on: 18.May.2025).
22. Iregbu KC, Abdullahi N. Profiles of acute bacterial meningitis isolates in children in National Hospital, Abuja. *Niger Med J*. 2015;56(4):297-300. <https://doi.org/10.4103/0300-1652.169749>
23. Yurdakul AS, Calisir HC, Atasever M, Ordulu L, Ogretensoy M. Resistance to penicillin among the *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. *Eur Respir J*. 2001;18(2):436. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00237801>
24. Fırat M, Ersoy Y, Esel D, Bayraktar M, Caylan R, Durmaz R. Menenjitli hastalardan izole edilen pnömokokların serotip dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul*. 2006;40(3):169-77.

Balıkesir İlinde On Yıllık Toksoplazmoz Seroprevalansının Araştırılması

Investigation of Ten-Year Seroprevalence of Toxoplasmosis in Balıkesir Province

Yener Özel*, Neşe İnal*, Tuğba Kula Atik*, Aslı Gamze Şener*

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

Atf/Cite as: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Balıkesir ilinde on yıllık toksoplazmoz seroprevalansının araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(4):253-262.

Öz

Amaç: Bu çalışmada, 2015-2025 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen hasta serumlarında on yıllık toksoplazmoz seroprevalansının retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Laboratuvara gönderilen hasta serumlarında anti-T. gondii IgG ve anti-T. gondii IgM antikorlarının seropozitifliği kemiluminesan mikropartikül immünojenik test yöntemi ile, anti-T. gondii IgG avidite testi ise "Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analiz" yöntemi ile araştırıldı. Toksoplazmoz seroprevalansı hastaların yaş grubu ve cinsiyetlerine göre analiz edildi. Çalışma grubu yaş dağılımına göre beş alt gruba ayrıldı ve her yaş grubuna ait veriler cinsiyete göre düzenlendi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 10184 hastanın 2033'ünü (%20.0) erkek, 8151'ini (%80.0) kadın hastalar oluşturmıştır. Tüm hastalar arasında en fazla sayıda hasta, 25-34 yaş grubunda yer almıştır (n=4087; %40.1). Kadın hastalara ait serum örneklerinin %71.2'si Kadın Hastalıkları ve Doğum biriminden, erkek hastalara ait serum örneklerinin ise %29'u KBB biriminden gelmiştir. Anti-T. gondii IgG seropozitifliği 9342 hastanın 2245'inde (%24.0), anti-T. gondii IgM seropozitifliği ise 10184 hastanın 132'sinde (%1.3) saptanmıştır. Anti-T. gondii IgG seropozitifliği erkek hastalarda %4.2, kadın hastalarda %19.8, anti-T. gondii IgM seropozitifliği ise erkek hastalarda %0.2, kadın hastalarda %1.1 olarak bulunmuştur. Avidite testi ise 157 hastada çalışılmıştır. Bu hastaların 5'inde (%3.2) düşük avidite, 152'sinde (%96.8) yüksek avidite değerleri saptanmıştır.

Sonuç: Toksoplazmozun klinik önemi göz önüne alındığında, Toxoplasma gondii'nin gebelik sırasında fetüse (konjenital toksoplazmoz) ve de bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar ile nörolojik bulguları olan olgular gibi risk gruplarına bulaşma riski dikkatle araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Toxoplasma gondii, toksoplazmoz, seroprevalans

ABSTRACT

Objective: This retrospective study aimed to investigate ten-year seroprevalence of toxoplasmosis in patient sera submitted to Medical Microbiology Laboratory of Balıkesir University Hospital between 2015 and 2025.

Methods: The seropositivity of anti-T. gondii IgG and of anti-T. gondii IgM antibodies in patient serum samples referred to laboratory was investigated using the CMIA method, while the anti-T. gondii IgG avidity test was performed using the ELISA method. The seroprevalence of toxoplasmosis was analyzed according to patients' age groups and gender. The study group was divided into five subgroups based on age distribution, and the data for each age group were assessed by gender.

Results: Of 10184 patients included in the study, 2033 (20.0%) were male and 8151 (80.0%) were female. Anti-T. gondii IgG seropositivity was detected in 2245 (24.0%) of 9342 patients, and anti-T. gondii IgM seropositivity was detected in 132 (1.3%) of 10184 patients. Anti-T. gondii IgG seropositivity was found to be 4.2% in male patients and 19.5% in female patients, and anti-T. gondii IgM seropositivity was found to be 0.2% in male patients and 1.1% in female patients. Avidity testing was performed on 157 patients. Low avidity values were detected in 5 (3.2%) of these patients and high avidity values were detected in 152 (96.8%).

Conclusion: Considering the clinical importance of toxoplasmosis, the potential transmission risk of Toxoplasma gondii to fetus during pregnancy (congenital toxoplasmosis) as well as to risk groups such as the immunocompromised patients and those presenting with neurological findings should be assessed with attention.

Keywords: Toxoplasma gondii, toxoplasmosis, seroprevalence

Alındığı tarih / Received:

10.06.2025 / 10.June.2025

Kabul tarihi / Accepted:

16.09.2025 / 16.September.2025

Yayın tarihi / Publication date:

24.12.2025 / 24.December.2025

ORCID Kayıtları

Y. Özel 0000-0001-6618-8251
N. İnal 0000-0001-8701-8649
T. Kula Atik 0000-0002-2433-1977
A. G. Şener 0000-0002-9274-9451

✉ yener_ozel@hotmail.com

GİRİŞ

Toksoplazmoz, tüm dünyada yaygın olarak görülen zoonotik bir hastalık olup *Toxoplasma gondii* tarafından oluşturulmaktadır. Bu parazit ilk defa 1908 yılında *Cytenodactylus gundi* isimli bir kemiricide bulunmuş ve 1960 yılında ise kedilerin, son konak olarak parazitin yaşam döngüsünde rol aldığı ve dışkılarıyla çevreye enfektif ookistleri saçtıkları ortaya konulmuştur⁽¹⁻³⁾.

İnsan enfeksiyonu, kedi dışkısı ile kontamine olmuş meyve ve sebzelerin iyi yıkanmadan yenmesi veya parazitin kist formunu içeren etlerin iyi pişirilmeden tüketilmesi ile meydana gelmektedir. Parazitin diğer geçiş mekanizmaları ise organ transplantasyonu, kan transfüzyonu ve parazitozlu annede bulunan takizoitlerin plasenta yolu ile fetüse geçmesi şeklindedir⁽⁴⁾.

Enfeksiyon, sağlıklı bireylerde çoğunlukla asemptomatik seyrederken HIV/AIDS, organ nakli ve kanser hastaları gibi immün sistemi zayıf bireyler ve gebe kadınlarda prognoz kötü seyretmektedir. Gebelik sırasında geçirilen enfeksiyon, fetüste kalıcı hasar, görme ve işitme kaybı, mental ve psikomotor retardasyon, nöbet geçirme, hematolojik anormallikler, hepatosplenomegali ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir^(5,6).

Toksoplazmoz tanısı, pratik, ekonomik ve aynı zamanda doğrudan tanısının zor olması nedeniyle genellikle serolojik testlerle yapılmakta ve enfeksiyon IgM ve IgG antikorlarının varlığı ile belirlenmektedir. Ayrıca hamilelikte olduğu gibi, enfeksiyonun yaklaşık zamanını belirlemenin önemli olduğu olgularda avidite testlerinin uygulanması gerekmektedir⁽⁷⁾.

Bu çalışmada, 2015-2025 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen hasta serumlarında on yıllık *T. gondii* antikor seropozitifliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma verilerimiz Balıkesir ilinden bildirilen Toksoplazmoz seroprevalansına ait ilk epidemiyolojik veriler olmasından dolayı önem arz etmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Balıkesir Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (16.05.2025 tarih ve 2025/232 sayı) onaylanmıştır.

Çalışmada, Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına, 2015-2025 tarihleri arasında çeşitli birimlerden gönderilen hasta serumlarında saptanan anti-*T. gondii* IgG, anti-*T. gondii* IgM pozitifliği ve anti-*T. gondii* IgG avidite testi sonuçları retrospektif olarak hastane bilgi sistemi kayıtlarından tarandı. Çalışma grubu <16 yaş, 16-24 yaş, 25-34 yaş, 35-49 yaş ve >49 yaş olmak üzere beş alt gruba ayrıldı. Her bir yaş grubuna ait veri cinsiyete göre düzenlendi. Birden fazla çalışılan hastaların ilk sonuçları dikkate alınarak tekrarlar elimine edildi. Bu tarihler arasında laboratuvarımıza gönderilen serum örneklerinde anti-*T. gondii* IgG ve IgM antikor varlığı kemiluminesan mikropartikül immunolojik test (CMIA) kiti kullanılarak (Abbott-Architect system, Wiesbaden, Almanya) üretici firma talimatları doğrultusunda Architect i2000 (Abbott-Architect system, Wiesbaden, Almanya) cihazı ile çalışıldı. Anti-*T. gondii* IgM indeks değeri >1 IU/mL olanlar pozitif, <0.5 IU/mL olanlar negatif ve 0.5 ile 0.99 IU/mL arasında olanlar ara değer olarak değerlendirildi. Anti-*T. gondii* IgG için >3 mIU/mL değerler pozitif, <2 mIU/mL değerler negatif ve 2.1-2.99 mIU/mL arası ise ara değer olarak kabul edildi. Sonucu ara değerde çıkan örnekler tekrar çalışıldı. Anti-*T. gondii* IgG ve IgM antikor varlığı saptanan hastalarda anti-*T. gondii* IgG avidite testi çalışıldı. Anti-*T. gondii* IgG avidite testi için NovaLisa® *Toxoplasma gondii* IgG Avidite kiti (NovaTec, Almanya) kullanıldı. Her hasta numunesi veya kontrol için, "Avidite Reaktif" eklenen kuyunun absorbans değeri ile "Yıkama Tamponu" eklenen kuyunun absorbans değeri arasındaki oran hesaplandı. Elde edilen oran 100 ile çarpılarak avidite yüzdesi bulundu. Avidite indeksi değeri üretici firmanın önerileri doğrultusunda, <%45 ise düşük avidite, %45-60 arasında ise ara değer, >%60 ise yüksek avidite olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz: Çalışma verilerinin analizi IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak

yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Cinsiyet, yaş grubu ve poliklinik birimlerine göre anti-*T. gondii* IgG ve IgM seropozitiflik oranlarının karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi (χ^2) kullanılmıştır. anti-*T. gondii* IgG avidite sonuçlarının düşük ve yüksek avidite olarak iki grupta incelendiği analizde, gözlenen dağılımın anlamlılığı Binom testi ile değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya, 2015-2025 tarihleri arasında 2033'ü (%20.0) erkek, 8151'i (%80.0) kadın toplam 10184 hasta dâhil edilmiştir. Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, en çok hastanın 25-34 yaş grubunda (4087, %40.1) yer aldığı görülmüştür. Yine hastalar cinsiyet ve yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, anti-*T. gondii* IgG çalışılan 9342 hastanın 1191'i (%12.7) erkek olup bu hastaların 458'i (%4.9) en fazla >49 yaş grubunda yer alırken 8151'inin (%87.2) kadın olup bu hastaların 4356'sının (46.6) en fazla 25-34 yaş grubunda yer aldığı görülmüştür. Anti-*T. gondii* IgM çalışılan 10184 hastanın 2033'ü (%20.0) erkek olup bu hastaların 837'si (%8.2) en

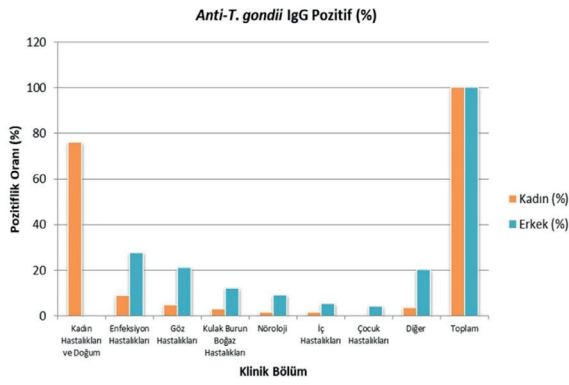
fazla >49 yaş grubunda yer alırken 8151'inin (%80.0) kadın olup bu hastaların 3855'inin (37.8) en fazla 25-34 yaş grubunda yer aldığı görülmüştür.

Birimlere göre dağılım incelendiğinde kadın hastalara ait serum örneklerinin %71.2'si Kadın Hastalıkları ve Doğum, %10.5'i Kulak Burun Boğaz Hastalıkları (KBB), %4.7'si Enfeksiyon Hastalıkları, %2.4'ü Göz Hastalıkları, %2.0'ı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, %1.5'i İç Hastalıkları ve %1.4'ü Nöroloji birimlerinden gönderilmiştir. Erkek hastalara ait serum örneklerinin %29.0'ı KBB, %15.5'i Enfeksiyon Hastalıkları, %12.8'i Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, %10.9'u Göz Hastalıkları, %4.5'i Nöroloji ve %3.8'i İç Hastalıkları birimlerinden gönderilmiştir.

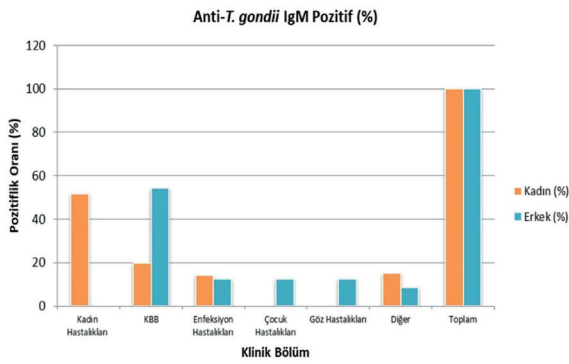
Anti-*T. gondii* IgG çalışılan 9342 hastanın 2245'inde (%24.0) pozitiflik saptanmıştır. Erkek hastaların 397'si (%4.2), kadın hastaların ise 1848'i (%19.8) anti-*T. gondii* IgG açısından pozitif bulunmuştur. Anti-*T. gondii* IgG çalışılan erkek hastaların 226'sı (%2.4) en fazla >49 yaş grubunda yer almış olup, anti-*T. gondii* IgG pozitifliğinin yaşla birlikte artma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Anti-*T. gondii* IgG çalışılan kadın hastaların 864'ü (%9.2) en fazla 25-34 yaş grubunda yer almıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Anti-*T. gondii* IgM ve IgG seropozitifliğinin hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı. Cinsiyete göre anti-*T. gondii* IgG seropozitifliği açısından anlamlı fark saptanmıştır (χ^2 , $p < 0.001$). Anti-*T. gondii* IgM seropozitifliği açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.685$). Yaş gruplarına göre hem anti-*T. gondii* IgG hem de anti-*T. gondii* IgM seropozitifliği anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.001$).

	Cinsiyet	Sonuç n, (%)	Yaş Dağılımı					
			<16	16–24	25–34	35–49	>49	Toplam
Anti- <i>T. gondii</i> IgG	Erkek	Pozitif	14 (0.1)	21 (0.2)	44 (0.5)	92 (0.1)	226 (2.4)	397 (4.2)
		Ara Değer	0 (0)	0 (0)	2 (0.02)	3 (0.03)	12 (0.1)	17 (0.2)
		Negatif	282 (3.0)	102 (1.1)	124 (1.3)	49 (0.5)	220 (2.3)	777 (8.3)
	Kadın	Pozitif	16 (0.2)	279 (3.0)	864 (9.2)	457 (4.9)	232 (2.5)	1848 (19.8)
		Ara Değer	3 (0.03)	0 (0)	26 (0.3)	31 (0.3)	16 (0.2)	76 (0.8)
		Negatif	212 (2.3)	1252 (13.4)	3466 (37.1)	1066 (11.4)	231 (2.5)	6227 (66.6)
Anti- <i>T. gondii</i> IgM	Erkek	Pozitif	3 (0.03)	2 (0.02)	3 (0.03)	6 (0.06)	10 (0.1)	24 (0.2)
		Ara Değer	0 (0)	1 (0.01)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.01)
		Negatif	359 (3.5)	189 (1.8)	229 (2.2)	404 (4.0)	827 (8.1)	2008 (19.7)
	Kadın	Pozitif	1 (0.01)	23 (0.2)	49 (0.5)	25 (0.2)	10 (0.1)	108 (1.1)
		Ara Değer	0 (0)	2 (0.02)	4 (0.04)	4 (0.04)	2 (0.02)	12 (0.1)
		Negatif	281 (2.7)	1472 (14.4)	3802 (37.3)	1586 (15.6)	890 (8.7)	8031 (78.8)



Şekil 1. Anti-*T. gondii* IgG pozitif saptanan hastaların klinik birimlere göre dağılımı



Şekil 2. Anti-*T. gondii* IgM pozitif saptanan hastaların klinik birimlere göre dağılımı

Anti-*T. gondii* IgM çalışılan 10184 hastanın 132'sinde (%1.3) pozitiflik saptanmıştır. Erkek hastaların 24'ü (%0.2), kadın hastaların ise 108'i (%1.1) anti-*T. gondii* IgM açısından pozitif bulunmuştur. Anti-*T. gondii* IgM çalışılan erkek hastaların 10'u (%0.1) en fazla >49 yaş grubunda yer almış olup, anti-*T. gondii* IgM pozitifliğinin yaşla birlikte artma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Anti-*T. gondii* IgM çalışılan kadın hastaların ise 49'u (%0.5) en fazla 25-34 yaş grubunda yer almıştır (Tablo 1). Cinsiyete göre anti-*T. gondii* IgG ve IgM seropozitifliği arasında

anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Kadın hastalarda anti-*T. gondii* IgG seropozitifliği erkeklerle göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Ancak, anti-*T. gondii* IgM seropozitifliği cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0.685$). Yaş gruplarına göre yapılan analizde, hem anti-*T. gondii* IgG ($p<0.001$) hem de anti-*T. gondii* IgM ($p<0.001$) seropozitifliğinde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Anti-*T. gondii* IgG seropozitifliği ileri yaş gruplarında artış gösterirken, anti-*T. gondii* IgM seropozitifliği en çok 25-34 yaş aralığında yoğunlaşmıştır.

Anti-*T. gondii* IgG pozitif kadın hastalara ait serumların büyük çoğunluğu (%75.9) Kadın Hastalıkları ve Doğum biriminden gelirken erkek hastalar ait pozitif örneklerin büyük bölümü Enfeksiyon Hastalıkları biriminden gelmiştir. Diğer birimlere ait veriler Şekil 1'de sunulmuştur.

Anti-*T. gondii* IgM pozitif kadın hastalara ait serum örneklerinin yarısından fazlası (%51.6) Kadın Hastalıkları ve Doğum biriminden gelirken erkek hastalara ait pozitif örneklerin büyük bölümü KBB'den gelmiştir. Diğer birimlere ait veriler Şekil 2'de sunulmuştur.

Örneklerin gönderildiği klinik birimlere göre yapılan analizde; hem anti-*T. gondii* IgG, hem de anti-*T. gondii* IgM seropozitifliği açısından birimler arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Özellikle kadın hastalarda Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinden gelen örneklerde anti-*T. gondii* IgG pozitifliği yüksek oranda tespit edilmiştir. Erkek hastalarda ise Enfeksiyon Hastalıkları ve KBB kliniğinden gelen örneklerde anti-*T. gondii* IgG ve anti-*T. gondii* IgM pozitifliği daha yaygın bulunmuştur.

Tablo 2. Anti-*T. gondii* IgG avidite testi sonuçları. Anti-*T. gondii* IgG avidite testi yapılan hastaların %96.8'inde yüksek avidite, %3.2'sinde düşük avidite saptanmıştır.

Anti- <i>T. gondii</i> IgG Avidite Sonuçları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Düşük avidite sonucu olan hasta sayısı	5	3.2
*Yüksek avidite sonucu olan hasta sayısı	152	96.8
Toplam	157	100.0

*Bu dağılım Binom testi ile değerlendirilmiş olup, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 3. Düşük avidite değeri olan hastaların demografik verileri

Hasta	IgM	IgG	Avidite	Klinik	Cinsiyet	Yaş	Başvuru nedeni
1	+	+	Düşük	KBB	Kadın	35	Boyunda 1,5 cm LAP
2	+	+	Düşük	KBB	Erkek	31	Boyunda 1 cm LAP
3	+	+	Düşük	KHD	Kadın	36	Gebelik
4	+	+	Düşük	KHD	Kadın	27	Gebelik
5	+	+	Düşük	KHD	Kadın	32	Gebelik

KBB: Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları, KHD: Kadın Hastalıkları ve Doğum, LAP: Lenfadenopati

Tablo 4. Farklı illerde, tek merkezli çalışma popülasyonuna sahip anti-*T. gondii* IgG ve IgM seropozitiflik oranları (%)

Referanslar	Çalışma dönemi	İl	IgG	IgM
Türk ve ark. ⁽¹⁷⁾	2001-2002	İzmir	43.4	4.8
Tekay ve Özbek. ⁽¹³⁾	2006	Şanlıurfa	69.5	3
Aycan ve ark. ⁽¹⁸⁾	2001-2007	Malatya	37.1	1.3
İnci ve ark. ⁽¹⁹⁾	2005-2008	Kayseri	32.8	2.94
Bölük ve ark. ⁽²⁰⁾	2006-2010	Manisa	23.3	0.1
Çekin ve ark. ⁽²¹⁾	2008-2011	Antalya	33.4	0
Pektaş ve ark. ⁽²²⁾	2012	İzmir	32.4	2.7
Sankur ve ark. ⁽²³⁾	2012-2013	Muğla	20.6	2.4
Kasap ve ark. ⁽²⁴⁾	2014-2015	Muğla	18.8	3.7
Bozok ⁽²⁵⁾	2014-2016	Adana	46.3	1.8
Yazısız ve ark. ⁽²⁶⁾	2014-2015	Antalya	29.7	2.5
Türkoğlu ve ark. ⁽²⁷⁾	2010-2016	Bolu	21.0	1.2
Alver ve ark. ⁽²⁸⁾	2002-2018	Bursa	26.8	1.9
Tüfekçi ve ark. ⁽²⁹⁾	2018-2022	Kastamonu	20.3	1.1
Öner ve ark. ⁽³⁰⁾	2016-2023	Denizli	24.7	2.1
Bu çalışma	2015-2025	Balıkesir	24.0	1.3

Laboratuvarımızda 2019 yılı itibari ile 157 hasta da anti-*T. gondii* IgG avidite testi çalışmıştır. Anti-*T. gondii* IgG avidite değeri 157 hastanın 5'inde (%3.2) düşük, 152'sinde (%96.8) ise yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 2).

Düşük avidite değerine sahip olan hastaların üçünün Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinden ikisinin ise KBB polikliniğinden başvurduğu görülmüştür. Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinden başvuran tüm hastalar gebelik nedeniyle, KBB polikliniğine başvuran hastalar ise servikal bölgede lenfadenopati

(LAP) nedeniyle başvurmuştur. Tüm hastalarda IgM ve IgG pozitifliği ile birlikte düşük avidite saptanmıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Toksoplazmoz çoğunlukla asemptomatik veya nonspesifik semptomlarla geçirilmektedir. İmmün sistemi zayıflamış/baskılanmış bireylerde ateş, yorgunluk, boğaz ağrısı, baş ağrısı, makülopapüler döküntü ve lenfadenopati oluşturabildiği

gibi pnömoni veya meningoensefalite neden olabilmektedir^(8,9). Konjenital toksoplazmozda ise sarılık, hepatomegali, splenomegali, mikrosefali, hidrosefali gibi ciddi nörolojik bulgular, döküntü, kardiyak anomaliler, ensefalomiyelit ve korioretinit görülebilmektedir⁽²⁾.

Dünyada toksoplazmoz seroprevalansı çeşitli faktörlere göre değişmektedir. Sosyoekonomik değerler, toplumun beslenme alışkanlığı, iklim, coğrafik şartlar ve göçler bu faktörlerin başında gelmektedir⁽¹⁰⁾. Bigna ve ark.⁽¹¹⁾ tarafından yapılan kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında 723.655 hamile kadını içeren 250 araştırma incelenmiş ve küresel anti-*T. gondii* IgM pozitiflik oranının %1.9 (95% GA: %1.7-2.3) olduğu bildirilmiştir. Bölgesel düzeyde en yüksek anti-*T. gondii* IgM seroprevalansının Doğu Akdeniz Bölgesi'nde (%4.1; 95% GA: %2.8-5.5), en düşük Amerika kıtasında (%1.1; 95% GA: %0.8-1.4) saptandığı ifade edilmiştir. Küresel anti-*T. gondii* IgG pozitiflik oranının ise %32.9 (95% GA: %29.4-36.4) olduğu rapor edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü bölgeleri arasında, en yüksek prevalansın Amerika kıtasında (%45.2; 95% GA: %33.4-53.4), en düşük prevalansın ise Batı Pasifik Bölgesi'nde (%11.2; 95% GA: %7.8-15.1) görüldüğü bildirilmiştir. Yine Salari ve ark.⁽¹²⁾ tarafından yapılan ve 135.098 hamile kadını içeren 138 araştırmanın incelendiği diğer bir çalışmada, toksoplazmozun küresel seroprevalansı %36.6 (95% GA: %33.7-39.6) olarak bildirilmiştir. Meta-analize göre en yüksek toksoplazmoz seroprevalansı, Güney Amerika'da %52.8 (95% GA: %46.6-59.0) olarak rapor edilmiştir; ancak bu kıtada yalnızca 15 çalışma incelenmiş olup, bunların çoğu Brezilya'dan gelmektedir. Bu nedenle kıtalar arasında Güney Amerika'dan sonra en yüksek toksoplazmoz seroprevalansı, %46.8 (95% GA: %39.5-54.3) ile Afrika'da rapor edilmiştir. Öte yandan, meta-analize göre en düşük toksoplazmoz seroprevalansı ise Kuzey Amerika'da %19.7 (95% GA: %8.4-39.6) ve Avrupa'da %24.6 (95% GA: %17.8-32.9) olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, en yüksek seropozitiflik oranı anti-*T. gondii* IgG için %69.5 olarak Tekay ve Özbek.⁽¹³⁾ tarafından Şanlıurfa ilinden bildirilmiştir. Yazarlar yüksek seropozitiflik oranını çiğ et kullanılarak yapılan çiğ köftenin çok fazla tüketilmesine bağlamışlardır. Trabzon'da 1500 kişi

üzerinde yapılan güncel bir çalışmada, katılımcıların %58.8'inde anti-*T. gondii* IgG, %2.3'ünde anti-*T. gondii* IgM seropozitifliği saptandığı, ayrıca yaş ve vücut kitle indeksi arttıkça toksoplazmoz seroprevalansının arttığı bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Halıcı-Öztürk ve ark.⁽¹⁵⁾ ülkemizdeki Suriyeli göçmen hamile kadınlardaki anti-*T. gondii* IgG ve IgM seropozitiflik oranlarını sırasıyla %47 ve %0.4 olarak raporlamıştır. Damar-Çakırca ve ark.⁽¹⁶⁾ 2016-2022 tarihleri arasında 13.536 hamile hastanın seropozitiflik oranını %46.2 olarak bildirmiştir. Ayrıca anti-*T. gondii* IgM ve IgG pozitif bulunan 538 hastanın ise avidite testleri sonucunda 119'una (%4) akut toksoplazmoz tanısının konduğunu, anneden çocuğa bulaşma oranının %5 olduğunu, spiramisin profilaksisi alan 87 gebenin bir (%1.1) çocuğunda, tedavi almayan 13 annenin dört çocuğunda (%30.8) konjenital toksoplazmoz görüldüğünü ifade etmiştir.

Ülkemizde farklı illerden bildirilen ve çalışmamız gibi tek merkeze dayalı seropozitiflik oranları Tablo 4'te özetlenmiştir. Çalışmamızda anti-*T. gondii* IgG seropozitifliği, 9342 hastanın 2245'inde (%24.0), anti-*T. gondii* IgM seropozitifliği ise 10.184 hastanın 132'sinde (%1.3) saptanmıştır. Yapılan analizlerde, anti-*T. gondii* IgG seropozitifliğinin yaş ile birlikte anlamlı şekilde arttığı ($p<0.001$), anti-*T. gondii* IgM seropozitifliğinin ise aktif doğurganlık dönemi olan 25-34 yaş grubunda en yüksek seviyeye ulaştığı ve bu dağılımın yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Çalışma verilerimiz, Balıkesir ilinde tek bir merkezden elde edilen toksoplazmoz seroprevalansına ilişkin ilk epidemiyolojik bulguları sunmaktadır. Ancak örneklerin büyük çoğunluğunun gebe kadınlara ait olması ve verilerin yalnızca tek bir merkezden elde edilmesi, çalışmamızın il genelini yansıtmaya gücünü sınırlamaktadır.

ELISA testleri, enfeksiyonun erken ya da geç dönemde olduğunu ayırt etmede tek başına yeterli olmayabilmektedir. Bu nedenle, primer enfeksiyon zamanını daha net belirleyebilmek için ek olarak anti-*T. gondii* IgG avidite testi kullanılmaktadır. Yüksek avidite değeri, enfeksiyonun en az dört ay önce geçirildiğini düşündürürken; düşük avidite, akut enfeksiyon olasılığına işaret etmektedir. Ancak bazı bireylerde düşük avidite düzeyinin aylarca devam

edebilmesi, bu bulgunun tek başına kesin kanıt olarak kabul edilmesini engellemektedir⁽³¹⁾.

Laboratuvarımızda anti-*T. gondii* IgG avidite testi 157 hastada çalışılmış ve bu hastaların 5'inde (%3.2) düşük avidite, 152'sinde (%96.8) ise yüksek avidite değerleri elde edilmiştir. Çalışmamızın bulguları, anti-*T. gondii* seropozitifliğinin özellikle kadınlarda ve doğurganlık çağındaki bireylerde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak bu durum, örnek havuzunun büyük ölçüde bu gruptaki hastalardan oluşmasıyla ilişkili olabilir. Bu durum, literatürde bildirilen diğer çalışmalarla uyumlu olup özellikle gebelikte toksoplazmoz taramasının önemini vurgulamaktadır. Ayrıca seropozitiflik oranlarının klinik birimler arasında anlamlı farklılık göstermesi, hastaların yönlendirildiği polikliniklerin hedef popülasyonlarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, Kadın Hastalıkları ve Doğum biriminde daha yüksek anti-*T. gondii* IgG ve anti-*T. gondii* IgM pozitiflik oranları saptanması, gebelik izlemlerinde toksoplazmoz taramasının daha sık yapılması ile ilişkilendirilebilir. İstatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkan IgG avidite test sonuçları da çoğu vakanın akut değil, geçirilmiş enfeksiyon olduğunu desteklemektedir ($p<0.001$). Bu yönüyle avidite testinin özellikle seropozitif gebelerde enfeksiyonun zamanlamasını belirlemede önemli bir katkı sağladığı görülmektedir.

Literatürde toksoplazmozun farklı hastalık tipleriyle de ilişkisi incelenmiştir. *T. gondii*'in sinir sistemi tutulumu göz önüne alınarak, Yereli ve ark.⁽³²⁾ tarafından trafik kazalarına karışan ve alkol kullanımı dışlanan kişilerdeki anti-*T. gondii* seropozitifliği kontrol grubu ile karşılaştırılarak araştırılmıştır. Bu çalışmada trafik kazalarına karışan ve çalışma grubunu oluşturan 185 kişinin anti-*T. gondii* IgG ve anti-*T. gondii* IgM seropozitiflikleri sırasıyla %24.32 ve %5.4 olarak saptanırken kontrol grubunda ise sırasıyla %6.48 ve %1.62 olarak bulunmuştur. Bu verilere göre yazarlar latent toksoplazmozdaki yüksek prevalansın trafik kazası riskini artırabileceğini bildirmişlerdir. Akaltun ve ark.⁽³³⁾ ise 87'si Taurette sendromu (TS), 43'ü kronik motor ya da vokal tik bozukluğu (KMVTB) olan 7-18 yaş arasındaki 130 kişilik hasta grubunun anti-*T. gondii* IgG antikor seviyelerini aynı sayıdaki sağlıklı gönüllü grubuyla karşılaştırmıştır.

TS'li hastaların 16'sında (%37.2), CMVTB'li hastaların 27'sinde (%31) ve kontrol grubunun 12'sinde (%9.2) anti-*T. gondii* IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Yazarlar bu çalışmada, anti-*T. gondii* IgG pozitifliğinin, kontrol grubuna göre; TS'li bireylerde 5.827 kat, KMVTB olanlarda 4.425 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde kriptojenik epilepsi ile toksoplazmoz arasındaki ilişkinin araştırıldığı yayınlar da bulunmaktadır. Akyol ve ark.⁽³⁴⁾, 100 kriptojenik epilepsi hastasının serumlarında anti-*T. gondii* IgG antikor varlığını, 50 kişilik sağlıklı kontrol grubunun sonuçları ile karşılaştırmıştır. Hasta grubunda anti-*T. gondii* IgG seropozitifliği %31, kontrol grubunda ise %20 olarak bulunmuş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak ($p>0.05$) anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Buna karşılık Yazar ve ark.⁽³⁵⁾, 50 kriptojenik epilepsi ve 50 nedeni bilinen epilepsi hastasına ait serum örneklerindeki anti-*T. gondii* IgG antikor pozitifliğini, aynı sayıdaki sağlıklı kişinin bulunduğu kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Kriptojenik epilepsi hastaları arasında anti-*T. gondii* IgG antikorları için seropozitiflik oranı (%52), sağlıklı gönüllülerden (%18) ve nedeni bilinen epilepsi hastalarından (%22) istatistiksel anlamlılıkla daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=18.095$, $P<0.01$). *T. gondii*'in nörotrofik karakterde olması nedeniyle bu tip hastalıklarda akılda tutulmasının erken tanı ve tedavi açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Yürektürk ve ark.⁽³⁶⁾ hemodiyaliz hastalarında toksoplazmoz seroprevalansını araştırmış ve toplam 150 hemodiyaliz hastasının 89'unda (%59.3) anti-*T. gondii* IgG, dördünde (%2.7) ise anti-*T. gondii* IgM antikorunun pozitif olduğunu, hem anti-*T. gondii* IgG ($p<0.01$) hem de anti-*T. gondii* IgM antikor ($p<0.05$) sıklıkları ile kronik böbrek yetmezliği arasında ayrı ayrı anlamlı korelasyonlar olduğunu bildirmiştir. Farklı bir çalışmada, Yılmaz ve ark.⁽³⁷⁾ kan donörlerinde anti-*T. gondii* IgG ve anti-*T. gondii* IgM seropozitifliğini sırasıyla, %25.6 ve %2.3 olarak bildirmiştir. Aksoy Sanay ve ark.⁽³⁸⁾ da hamilelikte diyabet ile toksoplazmoz seroprevalansı arasındaki ilişkiyi araştırmış ve diyabetli hamile kadınlarda anti-*T. gondii* IgG ve anti-*T. gondii* IgM seropozitifliğini sırasıyla %18.4 ve %0.0 sağlıklı hamile kadınlarda ise sırasıyla %12.3 ve %0.4 olarak bildirmiş ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade etmiştir. Şirin ve ark.⁽³⁹⁾ da bipolar bozukluk

ile toksoplazmoz seroprevalansı arasındaki ilişkiyi incelemiş ve anti-*T. gondii* IgG seropozitiflik oranlarını hasta grubunda %18.8 ve kontrol grubunda %20 olarak saptamış, anti-*T. gondii* IgG seropozitifliği ile bipolar bozukluk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmediğini ($p=0.876$) bildirmiştir.

Çalışma verileri tek merkezli ve retrospektif analizlerden elde edilmiştir. Klinik bulgular, maruz kalma öyküsü ya da diğer risk faktörlerine ilişkin bulguların elde edilememesi bu çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Bu nedenle *T. gondii* seropozitifliğinin bölgesel olarak değerlendirilmesi açısından çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, konjenital toksoplazmoz açısından önem taşıyan bu enfeksiyonda, özellikle gebelik döneminde fetüsün etkilenme riski göz önünde bulundurulmalı ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar ile nörolojik bulguları olan olgular gibi risk gruplarında toksoplazmoz olasılığı dikkatle değerlendirilmelidir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Balıkesir Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (16.05.2025 tarih ve 2025/232 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Balıkesir University, Non-Invasive Research Ethics Committee (05.16.2025; 2025/232).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Smith NC, Goulart C, Hayward JA, Kupz A, Miller CM, van Dooren GG. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* 2021;51(2-3):95-121. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.11.001>
- Dubey JP, Murata FHA, Cerqueira-Cézar CK, Kwok OCH, Villena I. Congenital toxoplasmosis in humans: An update of worldwide rate of congenital infections. *Parasitology.* 2021;148(12):1406-16. <https://doi.org/10.1017/S0031182021001013>
- Hutchison WM, Dunachie JF, Siim JC, Work K. Life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Br Med J.* 1969;4(5686):806.
- Pinto-Ferreira F, Caldart ET, Pasquali AKS, Mitsuka-Breganó R, Freire RL, Navarro IT. Patterns of transmission and sources of infection in outbreaks of human toxoplasmosis. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(12):2177-82. <https://doi.org/10.3201/eid2512.181565>
- Lewis JM, Clifford S, Nsutebu E. Toxoplasmosis in immunosuppressed patients. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(11):1939-40. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev115>
- Singh S. Congenital toxoplasmosis: Clinical features, outcomes, treatment, and prevention. *Trop Parasitol.* 2016;6(2):113-22. <https://doi.org/10.4103/2229-5070.190813>
- Beder D, Esenkaya Taşbent F. General features and laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. *Türkiye Parazitol Derg.* 2020;44(2):94-101. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2020.6634>
- Yu CP, Chen BC, Chou YC, Hsieh CJ, Lin FH. The epidemiology of patients with toxoplasmosis and its associated risk factors in Taiwan during the 2007-2020 period. *PLoS One.* 2023;18(8):e0290769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290769>
- Dian S, Ganiem AR, Ekawardhani S. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathog Glob Health.* 2023;117(1):14-23. <https://doi.org/10.1080/20477724.2022.2083977>
- Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* 2009;39(12):1385-94. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.04.003>
- Bigna JJ, Tochie JN, Tounouga DN, et al. Global, regional, and country seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in pregnant women: a systematic review, modelling and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):12102. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69078-9>
- Salari N, Rahimi A, Zarei H, et al. Global seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025;25(1):90. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07182-2>

13. Tekay F, Özbek E. Çiğ köftenin yaygın tüketildiği Şanlıurfa ilinde kadınlarda *Toxoplasma gondii* seropozitifliği. Türkiye Parazit Derg. 2007;31(3):176-9.
14. Karakullukçu S, Beyhun NE, Kaklıkkaya N, et al. Trabzon'da 20 yaş ve üzeri bireylerde toksoplazmoz seroprevalansı Mikrobiyol Bul. 2021;55(2):233-47. <https://doi.org/10.5578/mb.20219909>
15. Halici-Ozturk F, Yakut K, Öcal FD, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infections in Syrian pregnant refugee women in Turkey. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;256:91-94. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.002>
16. Damar Çakırca T, Can İN, Deniz M, Torun A, Akçabay Ç, Güzelçiçek A. Toxoplasmosis: a timeless challenge for pregnancy. Trop Med Infect Dis. 2023;8(1):63. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8010063>
17. Türk M, Güngör S, Bayram D, et al. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne bir yılda başvuran toksoplazmosis şüpheli hastaların ELISA yöntemiyle taranması. Türkiye Parazit Derg. 2004;28(2):80-2.
18. Aycan ÖM, Miman Ö, Atambay M, Karaman Ü, Çelik T, Daldal N. Hastanemizde son yedi yıllık *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin araştırılması. İnönü Üniv Tıp Fak Derg. 2008;15(3):199-201.
19. İnci M, Yağmur G, Aksebzeci T, Kaya E, Yazar S. Kayseri'de kadınlarda *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin araştırılması. Türkiye Parazit Derg. 2009;33(3):191-4.
20. Bölük S, Özyurt BC, Girginkardeşler N, Kilimcioğlu AA. Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Parazitoloji laboratuvarına 2006-2010 yıllarında toksoplazmozis şüphesi ile başvuran hastaların serolojik sonuçlarının değerlendirilmesi. Türkiye Parazit Derg. 2012;36(3):137-41.
21. Çekin Y, Kızılateş F, Gür N, Şenol Y. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesine son dört yılda başvuran gebe kadınların *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin araştırılması. Türkiye Parazit Derg. 2011;35(4):181-4. <https://doi.org/10.5152/tpd.2011.47>
22. Pektaş B, Aksoy Gökmen A, Er HH, Güngör S, Kaya S, Demirci M. Toxoplasmosis şüphesi ile başvuran hastaların serolojik sonuçlarının değerlendirilmesi. Türkiye Parazit Derg. 2015;39(2):90-3. <https://doi.org/10.5152/tpd.2015.3713>
23. Sankur F, Ayturan Ş, Malatyali E, Çitil BE, Ertabaklar H, Ertuğ S. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2012-2013 yılları arasında çalışılan toxoplasma serolojik test sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Türkiye Parazit Derg. 2015;39(3):179-84. <https://doi.org/10.5152/tpd.2015.3897>
24. Kasap B, Öner G, Küçük M, ve ark. Muğla'daki gebelerin toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs ve hepatit prevalansının değerlendirilmesi. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi. 2017;27(1):31-6. <https://doi.org/10.5222/terh.2017.031>
25. Bozok T. Adana bölgesindeki gebelerde 2014-2016 yıllarında *Toxoplasma gondii* seroprevalansı. Flora. 2017;22(2):67-72. <https://doi.org/10.5578/flora.61783>
26. Yazısız H, Öngüt G, Öztürk Eryiğit F, et al. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi laboratuvarı'nda Anti-*Toxoplasma gondii* IgG, IgM ve IgG avidite sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyoloji Cemiy Derg. 2019;49(2):92-7. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2019.092>
27. Aydın Türkoğlu Ş, Karabörk Ş, Çakmak M, Orallar H, Yaman K, Ayaz E. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesine başvuran hastalarda 6 yıllık *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin araştırılması. Türkiye Parazit Derg. 2018;42:106-12. <https://doi.org/10.5152/tpd.2018.5458>
28. Alver O, Göral G, Ercan İ. Investigation of serological results of patients with suspected toxoplasmosis admitted to the ELISA laboratory of Uludağ University Hospital between 2002-2008. Türkiye Parazit Derg. 2014;38(3):141-6. <https://doi.org/10.5152/tpd.2014.3350>
29. Tüfekci EF, Yaşar Duman M, Çalısır B, Kılınç Ç, Uzel A. Investigation of *Toxoplasma gondii* seropositivity in pregnant women in Kastamonu province, Turkey. Türkiye Parazit Derg. 2022;46(4):288-92. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2022.28247>
30. Öner SZ, Kaleli İ, Demir M ve ark. Retrospective evaluation of *Toxoplasma gondii* test results in patients applying to a research hospital. Türkiye Parazit Derg. 2025;48(4):245-50. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2025.44227>
31. Mumcuoğlu İ, Toyran A, Çetin F, et al. Gebelerde toksoplazmoz seroprevalansının değerlendirilmesi ve bir tanı algoritmasının oluşturulması. Mikrobiyol Bul. 2014;48(2):283-91. <https://doi.org/10.5578/mb.7000>
32. Yereli K, Balcıoğlu İC, Özbilgin A. Is *Toxoplasma gondii* a potential risk for traffic accident in Turkey? Forensic Sci Int. 2006;163(1-2):34-7. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2005.11.002>
33. Akaltun İ, Kara T, Sertan Kara S, Ayaydın H. Seroprevalance Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in children and adolescents with tourette syndrome/ chronic motor or vocal tic disorder: A case-control study. Psychiatry Res. 2018;263:154-7. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.020>

34. Akyol A, Bicerol B, Ertug S, Ertabaklar H, Kiylioglu N. Epilepsy and seropositivity rates of *Toxocara canis* and *Toxoplasma gondii*. Seizure. 2007;16:233-7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.12.008>
35. Yazar S, Arman F, Yalçın Ş, Demirtaş F, Yaman O, Şahin İ. Investigation of probable relationship between *Toxoplasma gondii* and cryptogenic epilepsy. Seizure. 2003;12:107-9. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(02\)00256-X](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(02)00256-X)
36. Yürektürk Ş, Yılmaz H, Taş Cengiz Z. Investigation of Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in the hemodialysis patients with ELISA method. Türkiye Parazitolo Derg. 2023;47(1):16-21. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2022.87587>
37. Yılmaz A, Yazıcı E, Turk C. Assessment of seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in blood donors applied to the blood center of Gazi University Hospital. Iran J Microbiol. 2021;(2):243-7. <https://doi.org/10.18502/ijm.v13i2.5986>
38. Aksoy Sanay N, Mor N, Şahin D. Investigation of seropositivity of Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies and possible risk factors in pregnant women with diabetes at risk. Türkiye Parazitolo Derg. 2024;48(3):164-70. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2024.27146>
39. Şirin MC, Kılıç F, Demirdaş A, Arıdoğan B, Sesli Çetin E. An Investigation into the association between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder. Türkiye Parazitolo Derg. 2021;45(4):241-6. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2021.68077>

Kars'ta Üniversite Hastanesine Başvuranlarda Etiyolojik Olarak *Cryptosporidium spp*'nin Rolü

Etiological Role of Cryptosporidium spp. in Patients Presenting to the University Hospital in Kars Province, Türkiye

Mükremin Özkan Arslan*, Ahmet Deniz*, Neriman Mor*, Hilal Bedir*, Emine Baran Deniz**

* Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

** Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Atf/Cite as: Arslan MÖ, Deniz A, Mor N, Bedir H, Baran Deniz E. Kars'ta üniversite hastanesine başvuranlarda etiyolojik olarak *Cryptosporidium spp*'nin rolü. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(4):263-268.

Öz

Amaç: Türkiye'nin kuzeydoğusunda yer alan Kars ilinde Üniversite Hastanesine başvuran hastalarda *Cryptosporidium spp*'nin görülme sıklığını belirlemek ve etiyolojideki olası rolünü değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışma, Şubat 2023 – Aralık 2024 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Kafkas Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Parazitoloji Laboratuvarı'na çeşitli polikliniklerden parazitolojik inceleme amacıyla gönderilen dışkı örneklerinden geriye kalan numuneler materyal olarak kullanıldı. Dışkı örnekleri, *Cryptosporidium spp*. koproantijenler yönünden immunokromatografik test ve *Cryptosporidium spp*. oocistleri açısından mikroskopik olarak karbol fuksin boyama yöntemiyle incelendi.

Bulgular: Çalışmada incelenen toplam 602 dışkı örneğinin 6'sı (%1.0) *Cryptosporidium spp*. yönünden pozitif bulundu. İncelenen dışkı örneklerinin %41.9 (252/602)'nun Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne ait olduğu belirlendi. *Cryptosporidium spp*. pozitif örnekler sadece çocuklarda saptanmış olup, çocuklarda *Cryptosporidium spp*. yaygınlığı %2.4 (6/252) olarak saptandı. *Cryptosporidium spp*. saptanan hastaların beşi Kars il merkezinden, biri ise Selim İlçesine bağlı bir köyden tespit edildi. Mevsimsel olarak, Şubat ve Mart aylarında klinik olarak akut ishal şikâyeti olan hastalarda *Cryptosporidium spp*. patojenleri saptandı.

Sonuç: Bu çalışmayla Kars ilinde insanlarda *Cryptosporidium spp*. etkenlerinin varlığı ilk defa bildirilmiş olup, özellikle çocuklarda klinik cryptosporidiosis ve halk sağlığı yönünden ilkbahar aylarında su kaynaklı bulaş riskinin artabileceği dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Cryptosporidium spp.*, insan, Kars

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of *Cryptosporidium spp.* and to evaluate their possible etiological role in patients applying to University Hospital in Kars Province, located in the northeast of Türkiye.

Methods: The study was conducted between February 2023 and December 2024. Residual stool samples submitted to Medical Parasitology Laboratory of Kafkas University Research Hospital from various outpatient clinics for routine parasitological examination were used as the study material. Remaining portions of the samples were analyzed for *Cryptosporidium spp.* coproantigens using an immunochromatographic assay, and oocysts were detected microscopically using carbol fuchsin staining.

Results: Of the 602 stool samples examined in the study, 6 (1.0%) were found to be positive for *Cryptosporidium spp.* A substantial proportion of the stool samples (41.9%, 252/602) was referred from the Department of Pediatrics. All *Cryptosporidium spp.* positive samples were detected exclusively in children. Accordingly, the prevalence of *Cryptosporidium spp.* among pediatric patients was determined as 2.4% (6/252). Five of the patients who tested positive for *Cryptosporidium spp.* were from the city center of Kars, while one case was identified in a village in Selim district. Seasonally, *Cryptosporidium spp.* were detected in patients presenting with acute diarrheal symptoms during February and March.

Conclusion: This study is the first to report the presence of *Cryptosporidium spp.* in humans in Kars Province. The results show that clinical cryptosporidiosis occurs especially in children and suggest that the risk of waterborne transmission may increase during the spring, which should be considered in terms of public health.

Keywords: *Cryptosporidium spp.*, human, Kars

Alındığı tarih / Received:
17.06.2025 / 17.June.2025

Kabul tarihi / Accepted:
17.10.2025 / 17.October.2025

Yayın tarihi / Publication date:
24.12.2025 / 24.December.2025

ORCID Kayıtları

M. Ö. Arslan 0000-0002-6447-5561
A. Deniz 0000-0003-4561-675X
N. Mor 0000-0002-3674-8120
H. Bedir 0000-0002-1583-3385
E. Baran Deniz 0000-0002-0865-0660

✉ ozkanarslan@gmail.com

GİRİŞ

Apicompleksan protozoon parazitlerden olan *Cryptosporidium* etkenleri insanlarda infeksiyöz gastroenteritlere neden olan patojenlerdendir. *Cryptosporidium* türleri su kaynaklı epidemilere ve salgınlara yol açmaktadır. Keşfedildiği 1907 yılından beri üzerinde birçok araştırmaların yapıldığı bu parazitler insanlarda akut sulu ishal ile karakterize klinik cryptosporidiosis olgularına yol açarlar⁽¹⁾.

Cryptosporidium türleri bağışıklık sistemi zayıflamış olanlarda, çocuk ve yaşlılarda, kanser hastalarında yaygın olmakla beraber genel olarak her yaş grubunda görülürler. İnsanlarda *Cryptosporidium hominis* ve *Cryptosporidium parvum* türleri görülmekte olup, bu türlerden *Cryptosporidium hominis* antroponotik, *C. parvum* ise zoonotik türlerdir. Çok sayıda genotip ve subgenotipleri olan *C. parvum*'un genotip II'leri zoonotik olup genellikle sığırlardan insanlara bulaşmaktadır. Enfekte insanlarda klinik olarak sulu ishal, mide krampları, mide bulantısı, kusma, ateş ve kilo kaybı görülür. Parazitin yaşam çemberi direkt olup, enfekte olanların dışkılarıyla atılan ookistlerin su ve gıdalarla alınması ile hastalık oluşmaktadır^(2,3).

Küresel olarak görülen zoonotik *C. parvum* ve antroponotik *C. hominis* Avrupa'daki insan olgularından sorumlu türlerdir⁽²⁾. İnsanlarda *Cryptosporidium* spp'nin prevalansı Amerika kıtasında %7–8⁽⁴⁾, Güney Afrika'da %34⁽⁵⁾ ve global olarak ise %7.6 düzeylerinde olup, bu oran gelişmiş ülkelerde %4.3 iken gelişmekte olan ülkelerde %10.4 oranındadır⁽¹⁾. Türkiye'de ise Van'da sindirim sistemi rahatsızlığı olan hastalarda %2.8⁽⁶⁾, Kocaeli'de %6.25⁽⁷⁾, Şanlıurfa'da %3⁽⁸⁾ ve İzmir'de %6.8⁽⁹⁾ düzeyinde kaydedilmiştir. Ayrıca çocuklarda klinik cryptosporidiosis vakaları bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Zoonoz olarak insanlara *Cryptosporidium* spp. enfeksiyonlarının bulaşmasında sığırlar önemli olup, bu vakaların saptandığı Kars yöresinde ishalleri buzağılarda %25.7 oranında *Cryptosporidium* spp. ookistleri saptanmıştır⁽¹¹⁾. Ayrıca Kars ilinde buzağılarda zoonotik olan *C. parvum* IIa ve IIb genotipleri ile *C. parvum* IIaA15G2R1, *C. parvum*

IIaA16G3R1, *C. parvum* IIbA15G1 ve *C. parvum* IIaA13G2R1 subgenotipleri belirlenmiştir⁽¹²⁾. Ancak Kars yöresinde insanlarda bugüne kadar herhangi bir çalışma bildirilmemiştir.

Bu araştırma; *Cryptosporidium* spp'nin zoonotik özelliği ve risk faktörleri dikkate alındığında Kars ilinde insanlarda herhangi bir çalışmanın olmaması nedeniyle Kafkas Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesine çeşitli polikliniklerden Tıbbi Parazitoloji laboratuvarına rutin tanı için gönderilen dışkı örneklerinde *Cryptosporidium* patojenlerinin görülme sıklığı ve etiyolojideki rollerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

GEREK VE YÖNTEM

Bu araştırma Kafkas Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından (01.02.2023 tarih ve 15 sayı) onaylanmıştır.

Araştırma Şubat 2023–Aralık 2024 süresince 23 ay süresince yürütüldü. Bu çalışma periyodunda Kafkas Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Parazitoloji Laboratuvarı'na parazitolojik teşhis için çeşitli polikliniklerden gönderilen dışkı örneklerinden geriye kalan numuneler materyal olarak kullanıldı. Çalışma hastaneye başvuranlardan Tıbbi Parazitoloji Laboratuvarı'na gelen tüm örneklerde yapılacağı için tanımlayıcı araştırma olup, güç analizi yapılmasına gerek duyulmadı. Ayrıca örnek seçiminde herhangi bir sınırlamaya gidilmemiştir. Bu hastalara ait yaş, cinsiyet gibi demografik bilgiler hastanenin Enlil HBYS sisteminden Kurum izinle alınmış olup hastalara ait bilgiler gizli tutulmuştur.

Tıbbi Parazitoloji Laboratuvarı'na gelen dışkı örneklerinden kalan dışkı numuneleri bekletilmeden *Cryptosporidium* etkenleri yönünden muayene edildi. Dışkı örnekleri *Cryptosporidium* spp. koproantijenler yönünden immunokromatografik test ve *Cryptosporidium* spp. ookistleri açısından mikroskopik olarak karbol fuksin boyama yöntemleriyle incelendi. Bunun için ilk önce dışkı örnekleri *Cryptosporidium* spp. koproantijenleri yönünden

immunokromatografik testle ticari kit (BİO Gold Test, *Cryptosporidium* Antigen Rapid Test Cassette, Feces, Almanya) kullanılarak pozitiflik/negatiflik yönünden değerlendirildi. Daha sonra ise dışkı örneklerinden lam üzerine alınıp üzerine bir damla karbol fuksin boyası eklenerek yayma preparatlar hazırlandı. Bu preparatlar laboratuvar koşullarında kuruduktan sonra üzerine immersiyon yağı damlatılıp üzeri lamelle kapatılarak *Cryptosporidium* spp. ookistleri yönünden mikroskopta X40 ve X100 objektifte incelendi⁽¹³⁾.

BULGULAR

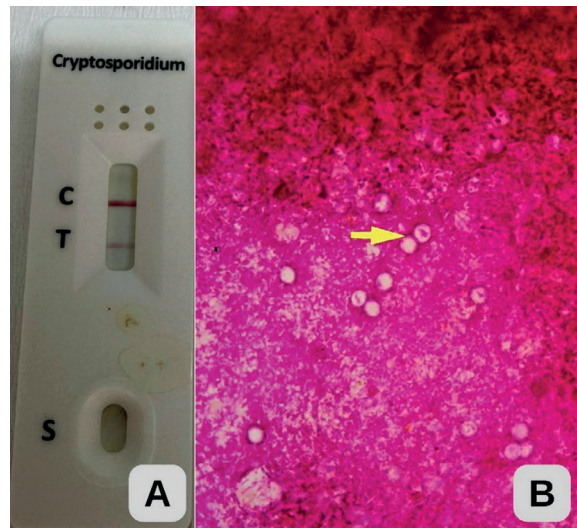
Çalışmada incelenen 602 dışkı örneğinin altısı (%1.0) *Cryptosporidium* spp. yönünden pozitif bulundu. Dışkı örneklerinin 252'si Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 153'ü Aile Hekimliği, 145'i İç Hastalıkları, 48'i Genel Cerrahi ve ikişer adet Üroloji ile Acil polikliniklerinden olduğu görüldü. Parazitolojik yönden etiyolojik tanı için hastaneye başvuranların %41.9 (252/602)'nun pediatri polikliniğinden olduğu tespit edildi. Kars ve çevresine hizmet veren Kafkas Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuranlarda etiyolojik olarak *Cryptosporidium* spp. patojenlerinin görülme sıklığının %1.0 düzeyinde olduğu belirlendi.

Araştırmada *Cryptosporidium* spp. pozitif saptanan altı örneğin hepsinin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine ait olduğu görüldü. Bu çalışmada çocuklarda *Cryptosporidium* spp. ookistlerinin görülme oranı %2.4 (6/252) olarak bulundu. Çalışmada *Cryptosporidium* spp. pozitif saptanan

örneklerle ait bazı demografik özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Cryptosporidium spp. ookistleri yönünden pozitif bulunan ve 2024 yılı Şubat–Mart aylarında saptanan cryptosporidiosis vakalarının klinik olarak sarı sulu ishalli olduğu gözlemlendi. Ayrıca üç ve dört nolu hastaların aynı evde yaşayan kardeşler olduğu tespit edildi (Tablo1).

Çalışmada *Cryptosporidium* spp. saptanan altı örnek de hem immunokromatografik yöntemle hem de karbol fuksin boyama yöntemiyle pozitif bulundu (Resim 1).



Resim 1. (A) *Cryptosporidium* spp. koproantijen test, pozitif, (B) *Cryptosporidium* spp. ookistleri X100, Karbol-Fuksin Boyama (Orijinal)

Tablo 1. Çalışmada *Cryptosporidium* spp. pozitif saptanan örneklerle ait bazı demografik özellikler

No	Tanı Tarihi	Hastanın Cinsiyet	Hastanın Yaşı (yıl)	Klinik Tanı	Hastanın Yaşadığı Yer
1	Ağustos 2023	Kız	6	Gastroenterit	Kars-Merkez-Aydınlıkevler Mahallesi
2	Haziran 2023	Kız	8	Gastroenterit	Kars-Merkez-Bülbül Mahallesi
3	Şubat 2024	Erkek	9	Gastroenterit	Kars-Merkez-Halit Paşa Mahallesi
4	Şubat 2024	Erkek	5	Gastroenterit	Kars-Merkez-Halit Paşa Mahallesi
5	Mart 2024	Erkek	2	Gastroenterit	Kars-Merkez-İstasyon Mahallesi
6	Mart 2024	Erkek	5	Gastroenterit	Kars-Selim-Aşağı Damla Pınar Köyü

TARTIŞMA

İnsanların enterik patojenlerinden olan *Cryptosporidium* etkenleri akut ishal ile seyreden hastalıklarda önemli etiyolojik mikroorganizmalardır. Neden olduğu cryptosporidiosis özellikle çocuklarda, yaşlılarda ve immun yetmezliği olanlarda daha sıklıkla görülmektedir⁽¹⁾. Direkt gelişen coccidian parazitler olan *Cryptosporidium* türleri enfekte kişilerde otoenfeksiyonlara neden olduğu gibi dışkıyla atılan sporlanmış ookistleri konaklar için enfektiftir. Bu durum su ve gıdalar ile kontaminasyon sonrası bulaşmayı kolaylaştırmaktadır. Özellikle su kaynaklı hastalıklarda ilk sıralarda yer alan bağırsak parazitleridir^(2,3).

İnsanlarda *C. hominis*, *C. parvum*, *Cryptosporidium canis*, *Cryptosporidium felis* ve *Cryptosporidium meleagridis* türleri saptanmış ve zoonotik bulaşma potansiyeli olan çok sayıda genotip bildirilmiştir⁽¹⁾. En yaygın türlerden olan *C. parvum* zoonotik tür olup, bu türün özellikle sığırlardan insanlara bulaşan genotipleri bulunmaktadır⁽¹²⁾. Bu çalışmanın yapıldığı Kars yöresinde ishalleri buzağılarda *Cryptosporidium* spp. ookistleri %25.7 oranında yaygın olarak görülmektedir⁽¹¹⁾. Bu epidemiyolojik veri ışığında Kars ilinde bulunan eğitim-araştırma hastanesine başvuran hastalarda *Cryptosporidium* patojenlerinin rolünü belirlemek üzere çalışma yapıldı. Bu amaçla 2023 ve 2024 yıllarını kapsayan iki yıllık sürede Kafkas Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuran hastalara ait incelenen 602 dışkı örneğinin altısında (%1.0) *Cryptosporidium* spp. pozitif bulundu. Pozitif vakaların altısı da çocuklarda saptanmış olup, pediatri polikliniğine başvuran hastaların %2.4 (6/252)'ünde *Cryptosporidium* spp'nin etiyolojik rol oynadığı belirlendi. Bu sonuçlar ile Türkiye'de Van⁽⁶⁾, Ağrı⁽¹⁴⁾, Kocaeli⁽⁷⁾, Şanlıurfa⁽⁸⁾, Denizli⁽¹⁵⁾ ve İzmir⁽⁹⁾'de yapılan çalışmalardan daha düşük yaygınlık gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca İzmir'de Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine akut ishal şikâyetiyle başvuran ve modifiye asit fast yöntemiyle yapılan çalışmada parazitlerin yaygınlığı %13.5 olup, çalışmamızdan daha yüksek oranlarda vaka bildirilmiştir⁽¹⁶⁾.

İnsanlarda *Cryptosporidium* spp'nin prevalansı Amerika kıtasında %7–8⁽⁴⁾, Güney Afrika'da⁽⁵⁾ %25 ve global olarak *Cryptosporidium* spp'nin prevalansı gelişmiş ülkelerde %4.3 iken gelişmekte olan ülkelerde %10.4 oranındadır⁽¹⁾. Bangladeş'te⁽¹⁷⁾ çocuklarda %2.3, Zambia'da⁽¹⁸⁾ ishalleri çocuklarda %10 ve Kuzeybatı Romanya'da⁽¹⁹⁾ hastaneye başvuran hastalarda %0.94 yaygınlık gösterdiği belirtilmiştir. Kars'ta hastaneye başvuran hastalardaki parazitlerin yaygınlığı Romanya⁽¹⁹⁾ ve Bangladeş⁽¹⁷⁾ sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. *Cryptosporidium* türlerinin gelişmiş ülkelerdeki global yaygınlığı %4.3⁽¹⁾ iken bu çalışmada %1.0 olarak bulundu.

Cryptosporidium spp. enfeksiyonlarının yaygınlığında ve vakaların görülme sıklığında yağmurlu havalardan ve mevsimin önemli rolü olmaktadır. Yağmurlu havaları takiben su kontaminasyonları artacağı için bu dönemlerde su kaynaklı epidemiler görülebilir. Yağmurların yoğun görüldüğü Mart ayında *Cryptosporidium* spp. prevalansı daha yüksek bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Özellikle zoonotik *C. parvum* genotiplerinin tespit edildiği ilkbahar mevsiminde kar erimeleri ve yağmurlar sonucu insanlarda ishal vakaları ve cryptosporidiosis olguları görülebilir^(1,12,17). Yapılan bu çalışmada da benzer durum görülmüş ve 2024 yılı Şubat ve Mart aylarında akut ishalleri dört çocukta *Cryptosporidium* spp. enfeksiyonu tespit edilmiştir. Bu epidemiyolojik verinin dikkate alınarak moleküler çalışmalar ile Kars bölgesinde *Cryptosporidium* türleri ve genotiplerinin belirlenmesi için yeni araştırmalar yapılmalıdır.

Gastrointestinal patojenlerden olan *Cryptosporidium* türlerinin neden olduğu klinik cryptosporidiosis vakaları çocuklarda bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Klinik olarak gastroenterit şikâyetiyle hastaneye başvuran çocuklarda *Cryptosporidium* spp. ookistlerine daha yaygın rastlanmaktadır^(16,18). Hayvancılık bölgesi ve mera hayvancılığının yapıldığı yörede yapılan bu çalışmada da *Cryptosporidium* spp. pozitif çıkanların tümünün çocuk olduğu belirlendi.

Paraziter hastalıkların teşhisinde moleküler yöntemlerdeki gelişmeler devam etmektedir.

Amerika'da yapılan sistematik derleme ve meta analiz çalışmasına göre *Cryptosporidium* etkenleri prevalansının mikroskopik yöntemlere göre moleküler yöntemler ile daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir⁽⁴⁾. Günümüzde halen daha hastanelerde rutin parazitoloji laboratuvarında koproantijen arama rapid testleri ile karbol fuksin ve asit fast boyama yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada da immunokromatografik test ve karbol fuksin boyama kullanıldı. Karbol fuksin boyamada yapılan işlemler daha az olduğu için asit fast boyamalara göre hızlı sonuç alınmaktadır⁽¹³⁾. Ancak karbol fuksin boyamada preparatların değerlendirilmesi asit-fast boyamalara göre daha zor olduğu ve preparatların deneyimli mikroskopistlerce incelenmesinin gerektiğini belirtmek gerekir. Bu çalışmada karbol fuksin boyama ile hazırlanan preparatları değerlendirmede *Cryptosporidium* konusunda deneyimli parazitologların olması vesilesiyle karbol fuksin boyama tercih edildi. *Cryptosporidium* spp. ookistleri yönünden yapılacak mikroskopik incelemelerde ookistlerin büyüklüğü, görünümü ve içlerindeki sporozoit yapıların görülmesi oldukça önemlidir (Resim 1B).

Sonuç olarak bu çalışma, cryptosporidiosis yönünden risk faktörlerinin olduğu bölgedeki bir üniversite hastanesinde etiyolojik olarak *Cryptosporidium* patojenlerinin rolünü belirlemek üzere ilk olarak yapıldı. Yapılan bu prospektif araştırmayla Kars yöresindeki insanlarda ilk defa *Cryptosporidium* spp. enfeksiyonu bildirildi. Cryptosporidiosis'in çocuklarda %2.4 oranında yaygın bulunması; bu hastalığın klinik olarak dikkate alınması ve etkili tedavi için parazitolojik teşhisinin yapılmasına ihtiyaç olduğunu gösterdi. Bu durum toplum sağlığı, koruyucu hekimlik ve tek sağlık yönünden oldukça önemlidir. Dünyada tek sağlık yaklaşımı kapsamında yer alan patojenlerden olan *Cryptosporidium* spp. parazitlerinin zoonotik tür ve genotiplerinin belirlenmesi için hem hastane hem de saha da moleküler çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Kafkas Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından (01.02.2023 tarih ve 15 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 Kafkas University, Non-Invasive Ethics Committee (02.01.2023; 15).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Ryan UM, Feng,Y, Fayer R, Xiao L. Taxonomy and molecular epidemiology of *Cryptosporidium* and *Giardia* – a 50 year perspective (1971-2021). Int J Parasitol. 2021;51(13-14):1099-119. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2021.08.007>
2. Cacciò SM, Chalmers RM. Human cryptosporidiosis in Europe. Clin Microbiol Infect. 2016;22(6):471-80. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.04.021>
3. Helmy YA, Hafez HM. Cryptosporidiosis: From prevention to treatment, a narrative Review. Microorganisms. 2022;10(12):2456. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122456>
4. Jann HW, Cabral-Castro MJ, et al. Prevalence of human cryptosporidiosis in the Americas: systematic review and meta-analysis. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2022;64:e70. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202264070>
5. Ngoben R, Gilchrist C, Samie A. Prevalence and distribution of *Cryptosporidium* spp. and *Giardia lamblia* in rural and urban communities of South Africa. Türkiye Parazitol Derg. 2022;46(1):14-9. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2021.37039>
6. Beyhan YE, Yılmaz H. Dışkı örneklerinde *Cryptosporidium* spp. antijen varlığının ELISA yöntemi ile araştırılması: Dokuz yıllık değerlendirme. Türkiye Parazitol Derg. 2020;44(2):68-71. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2020.6318>
7. Sönmez Tamer G, Gülenç S. Dışkıda *Cryptosporidium* spp. antijenlerinin ELISA ile araştırılması. Türkiye Parazitol Derg. 2008;32(3):198-201.
8. Cömert M. Hastanemize başvuran bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda *Cryptosporidium* spp ve *Giardia intestinalis* sıklığının araştırılması. [Yüksek Lisans Tezi]. Şanlıurfa: Harran Üniversitesi, 2019.

9. Ulusan Ö, Zorbozan O, Yetişmiş K, Töz S, Ünver A, Turgay N. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Direkt Tanı Laboratuvarında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı; On yıllık değerlendirme. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2019;49(2):86-91. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2019.086>
10. Agnamey P, Djeddi D, Diallo A, et al. Childhood cryptosporidiosis: A case report. J Parasitol Res. 2010;2010:935625. <https://doi.org/10.1155/2010/935625>
11. Arslan MÖ, Gıcık Y, Erdoğan HM, Sarı B. Prevalence of *Cryptosporidium* spp. oocysts in diarrhoeic calves in Kars Province, Turkey. Turk J Vet Anim Sci. 2001;25:161-4.
12. Arslan MÖ, İtik Ekinci A. Kars yöresinde sığırlarda *Cryptosporidium parvum* subtiplerinin belirlenmesi. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2012;18(Suppl-A):A221-6.
13. Sungur T, Kar S, Güven E, Aktaş M, Karaer Z, Vatansever Z. *Cryptosporidium* spp'nin dışkıdan nested PCR ve carbol fuchsin boyama yöntemi ile teşhis edilmesi. Türkiye Parazitol Derg. 2008;32(4):305-8.
14. Aydemir S, Barlık F, Ekici A, et al. Molecular characterization of *Giardia intestinalis* and *Cryptosporidium* spp. detected in humans in Ağrı, Türkiye. Iran J Parasitol. 2024;19(1):9-17. <https://doi.org/10.18502/ijpa.v19i1.15188>
15. Özkan F, İça A. Molecular diagnosis and typing of *Cryptosporidium* spp. species in human stools with diarrhea. Türkiye Parazitol Derg. 2024;48(3):184-90. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2024.60392>
16. Koturoğlu G, Bayram S, Kurugöl Z, Turgay N, Mutlubaş F. Akut ishalleri çocuklarda *Cryptosporidium* sıklığı ve risk faktörleri. T Klin Pediatri. 2004;13:16-9.
17. Karim MR, Li J, Harun AB, Rume FI, Zhang L. Molecular characterization and zoonotic risk assessment of *Cryptosporidium* spp. in children and calves in Bangladesh. One Health. 2024;18:100692. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2024.100692>
18. Banda B, Siwila J, Mukubesa AN, et al. Cryptosporidiosis is predominantly an urban, anthroponotic infectious disease among Zambian children. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2022;116(3):270-7. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trab121>
19. Ionică AM, Ieremia A, Kalmár Z, et al. Prevalence and genotyping of water- and food-borne parasitic protozoans (*Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium* spp.) in hospitalized patients from Northwestern Romania. Microorganisms. 2024;12(4):762. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12040762>

Yakın Bir Tehlike: İnvaziv *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Çoklu Karbapenemaz Varlığı

An Imminent Threat: The Presence of Multiple Carbapenemases in Invasive *Klebsiella pneumoniae* Isolates

Süleyman Yalçın*, Gökçe Çiçek Karaman**, Ayşe Hande Türk*, Sinem Kaya**,
Hakan Farzin Mehmetzade*, Ramazan Gümrall***, Tuğrul Hoşbul***

* T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Moleküler Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı, Ankara

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

*** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Atf/Cite as: Yalçın S, Karaman GÇ, Türk AH, et al. Yakın bir tehlike: İnvaziv *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında çoklu karbapenemaz varlığı. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(4):269-277.

Öz

Amaç: Karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* tedavi seçeneklerini kısıtlar, mortalite ve morbiditeyi ciddi etkiler niteliktedir. Birden fazla karbapenemaz içeren suşlar ise buz dağının görünmez kısmında ciddi bir tehlike oluşturan yeni bir olgu olarak karşımıza çıkmıştır. Çalışmamızda, izolatlarımızdaki karbapenemaz direnç genlerinin dağılımının ve klonal ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya, 2024 yılı içerisinde kan kültüründen izole edilmiş, meropeneme dirençli 69 *K. pneumoniae* izolatı dahil edildi. İzolatlar matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon-uçuş süresi kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS) yöntemi ile tanımlandı. Bakteri DNA'sı DNeasy kan ve doku kiti (Qiagen, Almanya) ile elde edildi. PCR reaksiyonları DreamTaq Green PCR Master Mix kiti (Thermo Scientific Chemicals, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Klonal ilişki "Pulsed field jel elektroforez" yöntemiyle değerlendirildi.

Bulgular: İzolatların 46'sı (%66.7) yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan, 23'ü (%33.3) klinikte yatan hastalardan soyutlanmıştır. Tüm izolatlar ertapenem, meropenem, amoksisilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam, sefuroksim ve siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Seftazidim-avibaktam ve kolistine ise %43.5 (n=30) ve %34.8 (n=24) oranlarında duyarlı bulunmuştur. İzolatların tamamında en az bir karbapenemaz geni pozitif saptanmıştır. İzolatlarda tek başına blaOXA-48, blaKPC ve blaNDM-1 sırasıyla, %23.2, %23.2 ve %7.2 oranında saptanmıştır. İzolatların 32'sinde (%46.4) blaOXA-48 ve blaNDM-1 genleri birlikte bulunmuştur. Pulsed Field Jel Elektroforez analizinde 46 farklı genotip ve dokuz farklı küme belirlenmiştir.

Sonuç: Birden fazla karbapenemaz geni içeren *K. pneumoniae* suşlarının mevcut tedavi seçeneklerini daha da kısıtlamakta ve toplum sağlığı için önemli bir tehlike oluşturmaktadır. Bu suşların yayılımının önlenmesi için ortaya çıkış mekanizmalarının aydınlatılması ve aktif izlem çalışmalarının titizlikle sürdürülmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: *Klebsiella pneumoniae*, karbapenemaz, Pulsed-Field Gel Electrophoresis

ABSTRACT

Objective: Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* restricts treatment options and increases mortality and morbidity. Strains harboring multiple carbapenemases have emerged as a new phenomenon posing a serious threat, like the hidden part of an iceberg. We aimed to evaluate the carbapenemase resistance genes distribution and clonal relationships in our isolates.

Methods: The study included 69 meropenem-resistant *K. pneumoniae* isolates obtained from blood cultures in 2024. The isolates were identified using matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). Bacterial DNA was obtained using the DNeasy Blood and Tissue Kit (Qiagen, Germany). PCR reactions were performed using the DreamTaq Green PCR Master Mix kit (Thermo Scientific Chemicals, USA). Clonality was determined by pulsed-field gel electrophoresis.

Results: Of the isolates, 46 (66.7%) were from intensive care units and 23 (33.3%) from the clinical wards. All isolates were resistant to ertapenem, meropenem, amoxicillin clavulanate, piperacillin tazobactam, cefuroxime, and ciprofloxacin. Susceptibility of ceftazidime-avibactam and colistin were 43.5% (n=30) and 34.8% (n=24). At least one carbapenemase gene was detected in all isolates. In the isolates, blaOXA-48, blaKPC, and blaNDM-1 were detected at the rates of 23.2%, 23.2%, and 7.2%, respectively. blaOXA-48 and blaNDM-1 were coexisted in 32 (46.4%) isolates. In pulsed-field gel electrophoresis analysis, 46 different genotypes and nine different clusters were identified.

Conclusion: *K. pneumoniae* strains harboring multiple carbapenemase genes severely limit current treatment options and pose a significant threat to public health. To prevent the spread of these strains, it is necessary to shed light on the mechanisms and to sustain active surveillance efforts with rigorously.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, karbapenemaz, Pulsed-Field Gel Electrophoresis

Alındığı tarih / Received:
03.09.2025 / 03.September.2025

Kabul tarihi / Accepted:
20.10.2025 / 20.October.2025

Yayın tarihi / Publication date:
24.12.2025 / 24.December.2025

ORCID Kayıtları

S. Yalçın 0000-0003-1434-2717
G. Ç. Karaman 0009-0001-9510-0244
A. H. Türk 0000-0003-1196-6161
S. Kaya 0000-0003-3911-5342
H. F. Mehmetzade 0000-0001-6787-0834
R. Gümrall 0000-0002-2303-8234
T. Hoşbul 0000-0002-0150-4417

✉ tugrulhosbul@gmail.com

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç (AMD) gelir dağılım farkı gözetmeksizin küresel olarak halk sağlığını tehdit edici en önemli sorunlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Antibiyotiklerin tıbbi, beşerî veya zirai alanda uygunsuz ve aşırı kullanımı bu sorunun gelişmesinde birincil nedenlerdendir⁽¹⁾. Bakteriye AMD'nin 2019 yılında dünya genelinde 1,27 milyon ölüme doğrudan neden olduğu ve 4,95 milyon ölüme etkili olduğu tahmin edilmektedir. AMD'nin küresel yükü incelendiğinde, 1990'dan 2021'e kadar 25.000'den fazla atfedilebilir yıllık ölüm artışına sahip dört patojen ve ilaç kombinasyonunun olduğu görülmüştür: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, çokilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis*, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ve karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp)⁽²⁾. *Enterobacterales* takımının bir üyesi olan *K. pneumoniae*, sıklıkla gastrointestinal sistem ve daha az olmak üzere solunum yollarında bulunan, başlıca kan ve dolaşım sistemi, idrar ve solunum yollarında, ayaktan ve yatan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olan bir patojendir^(3,4). Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* hareketli genetik elemanlar aracılığıyla karbapenem ve farklı gruptan çok sayıda antibiyotiğe direnç geliştirmesi, türler arası direncin hızla yayılabilmesi, tedavi seçeneklerinin son derece kısıtlı olması, yüksek morbidite, mortalite ve tedavi maliyetlerine yol açan ciddi sistemik enfeksiyonların en sık sebeplerinden biri olması nedeniyle, Avrupa dahil tüm dünyada en dikkat çekici gram negatif bakteriler arasındadır^(5,6).

Karbapenemler genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacterales* üyelerine etkili son seçenek antibiyotikler olarak kabul edilmektedir⁽³⁾. Bu bakteri grubunda karbapenem direnci, başlıca karbapenemaz enzim üretiminden ve ikincil olarak sefalosporinaz gibi diğer beta-laktamazların üretiminin yanı sıra karbapenemlerin bakteriyel hücre içi geçirgenliğinin azalması ile gelişmektedir⁽¹⁾. Son yıllarda *K. pneumoniae* izolatlarının karbapenemlere direncinde artan bir eğilim görülmekle birlikte, direnç oranları coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (CAESAR) 2023 yılı raporunda, ülkemizin de aralarında bulunduğu 15 ülke (%33) invaziv *K. pneumoniae*

izolatlarında karbapenem direncini ≥ 25 ; sekiz ülke de (%18) (Belarus, Gürcistan, Yunanistan, Moldova, Romanya, Rusya, Sırbistan ve Ukrayna) ≥ 50 direnç oranları bildirilmekte ve ülkemizin belirtilen rapordaki 2021 yılı verisi ise endişe verici bir seviyeye ulaşmış ve %49.1 olarak ifade edilmektedir⁽⁷⁾. Antimikrobiyal direnç sorununun giderilmesi maksadıyla özellikle DSÖ tarafından yaklaşık 10 yıl kadar önce küresel eylem planı adı altında bir faaliyetler dizisi planlanmıştır. Bu eylem planının bir parçası yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesi amacıyla araştırmaların teşvik edilmesidir⁽⁸⁾. Gram negatif bakterilere yönelik yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinin temel nedeni artan karbapenem direncidir ve bu antibiyotikler karbapenemlerin yerini almaktan ziyade, karbapenemleri koruyucu nitelikte kullanılmaktadır⁽⁹⁾. Yakın dönemde tedavi seçenekleri arasına giren seftazidim-avibaktam (CAZ-AVI) bu antibiyotiklerden birisidir.

Karbapenemaz üretimi *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnç gelişiminden sorumlu birincil mekanizmadır. Özellikle KPC (*Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz), IMP (imipenemaz), VIM (Verona-integron mediated metallo-beta-laktamaz), NDM (New Delhi metallo-beta-laktamaz) ve OXA-48 (oksasilinaz-48)'den oluşan karbapenemaz direnç genlerinin bölgesel ve küresel dağılımının araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. KPC karbapenemaz küresel olarak en yaygın karbapenemaz olarak değerlendirilirken, ülkemiz geçmiş verilerine göre OXA-48 hakimiyeti söz konusudur^(8,10). Ancak ülkemizde yakın zamanlarda KPC ve NDM yüzdeleri ile birden fazla karbapenemaz geni taşıyan izolat oranlarının belirgin artış gösterdiği yönünde çalışmalar mevcuttur^(11,12). Birden fazla karbapenemaz genine sahip bakteriler yeni bir olgu olarak dikkate değer öneme sahiptir. Yataklı tedavi merkezlerinin fiziki imkanları, sahip olduğu birimler, hizmet ettiği popülasyon ve hatta hasta tedavi seçeneği antibiyotikler ve kullanım tercihleri gibi çok çeşitli faktörler direncin ve direnç genlerinin dağılımı ve değişkenliği üzerinde etkilidir. İlaç direnç oranlarının ve dirence neden olabilecek genetik mekanizmalarının takibi süreyansın vazgeçilmez unsurlarıdır. Tüm endişe uyandıran ve kritik önemi olan istatistiklere rağmen süreyans çalışmaları yetersiz kalabilmektedir. Bu çalışmada, karbapenem dirençli invaziv *K. pneumoniae* izolatlarında birden fazla

karbapenemaz direnç geninin varlığının araştırılması, izolatların klonal ilişkilerinin değerlendirilmesi ve ayrıca antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Müdahale olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (12.06.2025 tarih ve 2025/93 sayı) onaylanmıştır.

Bakteriyel İzolatlar ve Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri: SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği'nde Nisan–Eylül 2024 tarihleri içerisinde farklı hastalara ait kan kültürü örneklerinden izole edilen meropenem dirençli toplamda 69 *K. pneumoniae* izolatı dahil edildi. İzolatların tanımlamaları matriks destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon-uçuş süresi kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS, Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) ile gerçekleştirildi. İzolatlar %15 gliserol takviye edilmiş beyin-kalp infüzyon sıvısında -80°C'de saklandı. Stok haldeki izolatlar 10 mg/ml meropenem içeren triptik soy agara (TSA) pasajlandı ve besiyerinde üreme gösteren izolatlar çalışmaya alındı. İzolatların karbapenemlere duyarlılıkları VITEK[®]2 sistemiyle (bioMérieux, Fransa) belirlendi. Seftazidim-avibaktam ve kolistin duyarlılığı sırasıyla Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve sıvı mikrodilüsyon (Sensititre, Thermo Scientific Chemicals, ABD) yöntemi ile değerlendirildi.

Antimikrobiyal duyarlılık testlerinde *Pseudomonas aeruginosa* ATCC[®] 27853, *Escherichia coli* ATCC[®] 25922, *K. pneumoniae* ATCC[®] 700603 ve *E. coli* NCTC 13846 kontrol suşları kullanıldı. Antimikrobiyal Duyarlılık Testi sonuçları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST, European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre yorumlandı⁽¹³⁾.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR): Triptik soya agarda üreyen bakteri kolonileri fosfat tamponlu salin içerisinde süspanse edildi ve DNeasy kan ve doku kiti (Qiagen, Almanya) ile üreticinin önerileri doğrultusunda bakteriyel DNA eldesi yapıldı. Bakteriyel DNA'lar Invitrogen Qubit RNA HS Assay kit (Thermo Fisher Scientific, ABD) ile Qubit flex cihazında ölçüldü ve PCR reaksiyonlarında kullanılmak üzere -20°C'de saklandı. Karbapenemaz direnç genleri için PCR reaksiyonları DreamTaq Green PCR Master Mix (2X, Thermo Scientific Chemicals, ABD) kullanılarak multipleks olacak şekilde; 12.5 µl karışım, 10 µl her bir primerler (Tablo 1); 2.5 µl DNA olacak şekilde toplam 25 µl'lik hacimde gerçekleştirildi. PCR reaksiyonları, 95°C'de beş dakika başlangıç denatürasyonu ve 95°C'de 1 dakika, 60°C'de 30 saniye ve 72°C'de 1.5 dakikadan oluşan 35 döngü ve 72°C'de 10 dakika son uzama olacak şekilde uygulandı⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. PCR reaksiyonlarında *blaIMP* için *E. coli* NCTC 13476, *blaKPC* için *K. pneumoniae* NCTC 13438, *blaOXA-48* için *K. pneumoniae* NCTC 13442, *blaNDM* için *K. pneumoniae* NCTC 13443, *blaVIM* için *K. pneumoniae* NCTC 13440 pozitif kontrol suşları kullanıldı.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan primerler ve dizimleri

Direnç geni	Primer dizilimi (5'-3')	PCR ürünü (Baz çifti)	Kaynak
<i>bla_{OXA-48}</i>	TTGGTGGCATCGATTATCGG	733	(14)
	GAGCACTTCTTTGTGATGGC		
<i>bla_{NDM-1}</i>	GTAGTGCTCAGTGC GG CAT	476	(15)
	GGGCAGTCGCTTCCAACGGT		
<i>bla_{VIM}</i>	GTGTTTGGTCGCATATCGC	380	(16)
	CGCAGCACCAGGATAGAAG		
<i>bla_{IMP}</i>	CTACCGCAGCAGAGTCTTTGC	591	(17)
	GAACAACCAAGTTTGCCTTACC		
<i>bla_{KPC}</i>	ATGTCAGTATCGCCGTC	893	(18)
	TTTTCAGAGCCTTACTGCC		

Pulsed Field Jel Elektroforez (PFGE) ve Analizi: İzolatların klonal ilişkisini analiz etmek için PFGE, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi⁽¹⁹⁾. Bakteriyel DNA *XbaI* enzimi (Takara, Japonya) ile kesildi ve CHEF-DR III sistemi (Bio-Rad Lab, Nazareth, Belçika) kullanılarak, %1 SeeKem Gold agarozda (Lonza, İsviçre), 200 V (6 V/ cm), 14°C'de, 120° vuruş açısında, atım zamanı 5-40 sn olacak şekilde 22 saatlik sürede elektroforez gerçekleştirildi. Süre sonunda jel etidyum bromür ile boyandı, ultraviyole ışığı altında görüntüleme cihazı ile görüntülendi ve fotoğraflandı. Jel görüntüleri için dendrogram ve küme analizi, Unweighted Pair Group Method with the Mathematical Average (UPGMA) yöntemi ve Dice benzerlik katsayısı ile Bionumerics 7.5 (Applied Maths, Belçika) programı kullanılarak oluşturuldu. Dice metodu için tolerans %5 ve benzerlik sınırı %90 olarak belirlendi. İzolatların benzerlik katsayıları karşılaştırıldı ve birbirleriyle %90'ın üzerinde benzerlik gösteren suşların aynı klona ait olduğu kabul edildi. Benzerlik oranları %90'ın altında olan suşlar ise farklı klonlar olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz: Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma (SD), medyan, minimum ve maksimum değerlerle; kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) ile tanımlandı. Kategorik veriler ki-kare testi veya Fisher'in kesin olasılık testi kullanılarak değerlendirildi ve <0.05 olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İzolatların %52.2 (n=36)'si kadın, %47.8 (n=33)'ü erkek hastalara ait kan kültür örneklerinden elde edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 65.6 yıl (SD: 20.4; min-maks: 10-93; medyan: 71) olarak bulunmuştur. Erkek hastalarda bu değer 61.4 yıl (SD: 22.3; min-maks: 10-93; medyan: 71), kadın hastalarda ise 69.4 yıl (SD: 18.0; min-maks: 10-91; medyan: 73.5) olarak hesaplanmıştır. İzolatların 46'sı (%66.7) yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan [(anesteziyoloji ve reanimasyon (n=11, %14.5), iç hastalıkları (n=11, %14.5), cerrahi (n=10, %14.5), nöroloji (n=9, %13.0), göğüs hastalıkları (n=2, %2.9),

pediatri (n=2, %2.9), beyin ve sinir cerrahisi (n=1, %1.4) yoğun bakım üniteleri], 23'ü (%33.3) klinik yatan hastalarından [(onkoloji (n=4, %5.8), genel cerrahi (n=3, %4.3), gastroenteroloji (n=3, %4.3), iç hastalıkları (n=3, %4.3), hematoloji (n=2, %2.9), plastik ve rekonstrüktif cerrahi (n=2, %2.9), nefroloji, nöroloji, yanık, palyatif, üroloji ve ortopedi servisleri (n=6, %8.4)] soyutlanmıştır.

Yalnızca imipeneme yüksek dozda duyarlı saptanan üç (%4.3) izolat haricinde kalan tüm izolatlar karbapenemlere dirençli bulunmuştur. İzolatların tümü amoksisilin klavunat, piperasilin tazobaktam, sefuroksim ve siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Seftriakson ve sefepime %92.8; seftazidim, amikasin, trimetoprim sülfametoksazole sırasıyla %91.3; %72.5; %73.9 direnç oranları belirlenmiştir. İzolatlar alternatif tedavi seçenekleri olan seftazidim avibaktam ve kolistine sırasıyla %43.5 (n=30) ve %34.8 (n=24) oranlarında duyarlı bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. İzolatların antibiyotiklere olan duyarlılıkları (n = 69)

Antibiyotikler	SDD* Sayı (%)	YDD** Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)
AMC			69 (100.0)
TPZ			69 (100.0)
CXM			69 (100.0)
FOX			69 (100.0)
CAZ	6 (8.7)		63 (91.3)
CRO	2 (2.9)	3 (4.3)	64 (92.8)
FEP		5 (7.2)	64 (92.8)
CIP			69 (100.0)
AK	19 (27.5)		50 (72.5)
SXT	17 (24.6)	1 (1.4)	51 (73.9)
ERT			69 (100.0)
IMP		3 (4.3)	66 (95.7)
MEM			69 (100.0)
CAZ-AVI+	30 (43.5)		39 (56.5)
CL++	24 (34.8)		45 (65.2)

*SDD: Standart dozda duyarlı; **YDD: Yüksek dozda duyarlı; MEM: Meropenem; CAZ: Seftazidim; CAZ-AVI: Seftazidim-avibaktam; CL: Kolistin; MK: Minimum inhibitör konsantrasyon; + Disk difüzyon; ++ Sıvı mikrodilüsyon

Tablo 3. İzolatlarda saptanan karbapenemaz genlerinin dağılımı

Karbapenemaz Geni	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=69)
	Sayı (%)
<i>bla_{OXA-48}</i>	16 (23.2)
<i>bla_{KPC}</i>	16 (23.2)
<i>bla_{NDM-1}</i>	5 (7.2)
<i>bla_{OXA-48}+bla_{NDM-1}</i>	32 (46.4)
<i>bla_{VIM}</i>	-
<i>bla_{IMP}</i>	-
Toplam	69 (100.0)

Çalışmamızda incelenen izolatların tamamında en az bir karbapenemaz geninin pozitif olduğu saptanmıştır. İzolatların 16'sında (%23.2) yalnızca *bla_{OXA-48}*, yine 16'sında (%23.2) yalnızca *bla_{KPC}* ve beşinde (%7.2) sadece *bla_{NDM-1}* geni tespit edilmiştir. Bununla birlikte, 32 izolatta (%46.4) *bla_{OXA-48}* ve *bla_{NDM-1}* genlerinin birlikte bulunduğu belirlenmiştir. Toplamda en sık saptanan genler *bla_{OXA-48}* ve *bla_{NDM-1}* olup, sırasıyla izolatların 48'inde (%69.6) ve 37'sinde (%53.6) tespit edilmiştir. İzolatlarda *bla_{VIM}* ve *bla_{IMP}* genleri ise saptanmamıştır (Tablo 3).

Pulsed Field Gel Elektroforez dendogram benzerlik eşiği %90 (tolerans 5.0) şeklinde dikkate alınarak yapılan analizde, 46 farklı genotip ve dokuz farklı küme belirlenmiştir. En büyük iki klonal grup, 15 izolat içeren küme-A ve 15 izolat içeren küme-B olarak tanımlanmıştır. Diğer kümeler ise şu şekilde sıralanmıştır: Küme-C (dokuz izolat), küme-D (dört izolat), küme-E (dört izolat), küme-F (üç izolat), küme-G (üç izolat), küme-H (iki izolat) ve küme-I (iki izolat). İzolatların 12'si ise herhangi bir küme içerisinde yer almamıştır (Şekil 1).

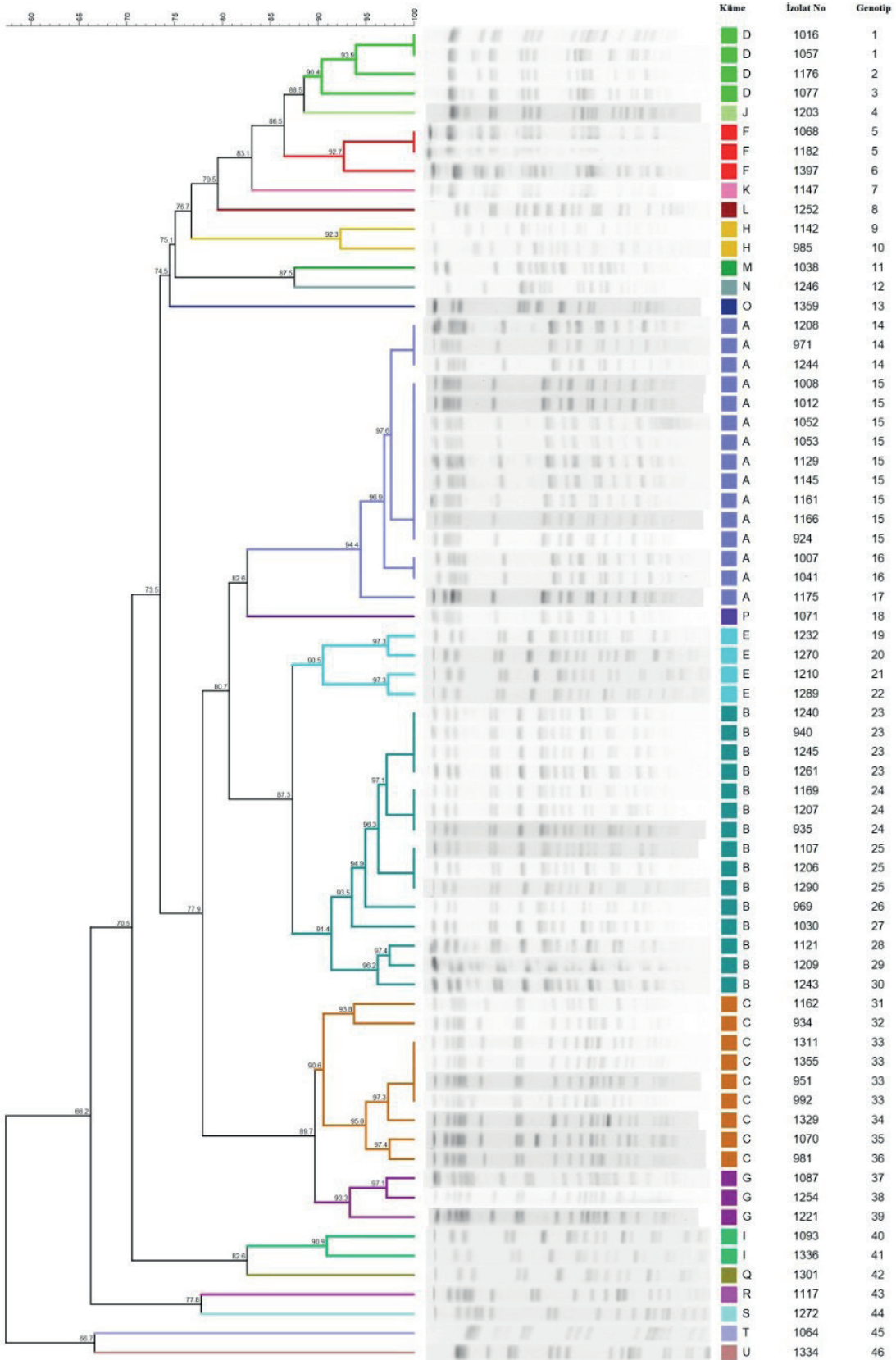
TARTIŞMA

Karbapenemlerin yaygın kullanımı nedeniyle *Enterobacterales* üyelerinde bu antibiyotik grubuna artan direnç eğilimi, yeni tedavi seçeneklerini zorunlu kılan, morbidite ve mortalite oranlarını artıran ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu bakteri takımının hem ülkemiz ve hem de diğer ülkeler için en önemli sorun teşkil eden türü ise *K. pneumoniae*'dir⁽²⁰⁾.

K. pneumoniae'da karbapenem direnç gelişiminin başlıca sorumlu mekanizması özellikle OXA, KPC ve NDM olmak üzere karbapenemazların üretimidir. Karbapenemazları kodlayan genler çoğunlukla horizontal olarak aktarılabilen hareketli genetik elemanlar üzerinde bulunurlar ve son dekata kadar sıklıkla tek bir geni taşıyan bakteriler bildirilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlara karşı yaklaşık bir asırdır sürdürülen antibiyotikler ile mücadele, son çare olarak kullanılan antibiyotiklerde dahi endişe verici direnç oranlarının ortaya çıkması nedeniyle, yeni veya yeniden önem kazanan tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve uygulanmasını kaçınılmaz hale getirmiştir. Bunlar arasında, kolistin gibi geçmişte kullanılan antibiyotiklerin yeniden klinik kullanımı, bakteriyofajlar gibi geçmiş alternatif tedavi ajanların yeniden önem kazanması, antisense oligonükleotid, RNA interferans, CRISPR-Cas teknolojisi gibi RNA temelli terapötik uygulamaların yanı sıra antimikrobiyal peptid ve antikorların kullanımı sayılabilir^(21,22).

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), dirençli gram negatif enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere son yıllarda 10 yeni antibiyotiğin kullanımına onay vermiştir⁽¹⁾. Bu antibiyotikler arasında yer alan seftazidim-avibaktam, ülkemizde 2019 yılı sonlarına doğru klinik kullanım onayı almış olup, özellikle OXA ve KPC karbapenemazlara karşı in vitro ve in vivo etkinliği gösterilmiş bir ajandır^(11,23,24). Ne var ki, birden fazla karbapenemaz genini taşıyan *K. pneumoniae* izolatlarının saptanması ve bu durumun farklı coğrafyalarda artış göstermesi, söz konusu izolatlarda daha yüksek litik aktiviteye ve daha fazla virülans faktörünün eşlik etmesini beraberinde getirmekte; daha geniş bir antibiyotik direnç spektrumu kazanmalarına ve geliştirilen alternatif tedavi seçenekleri de dahil olmak üzere mevcut tedavi olanaklarının daha da kısıtlanmasına neden olmaktadır. Bu çalışmada, merkezimizde karbapenem dirençli *K. pneumoniae* kan izolatlarında karbapenemaz genlerinin dağılımı ve klonal ilişkilerinin araştırılmasına ek olarak, karbapenem koruyucu antibiyotikler başta olmak üzere antibiyotik duyarlılık profilleri değerlendirilmiştir.

Birden fazla karbapenemaz taşıyan bakteriler ve son yıllardaki dünya genelinde artış gösteren oranları



Şekil 1. Araştırmada çalışılan izolatların pulsed field jel elektroforez dendrogramı

dikkat çekici bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Toplamda 277 makalenin derlendiği bir çalışmada, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* çoklu karbapenemaz bildirilen en sık bakteriler olarak ifade edilmekte ve birden fazla karbapenem direnç geni taşıyan 100'den fazla izolatın rapor edildiği ülkeler sırasıyla Çin, Hindistan, İran, Tayland, Türkiye ve Güney Kore olarak bildirilmektedir. Üstelik, *bla*_{NDM} ile *bla*_{OXA} (%56.76) ve *bla*_{KPC} ile *bla*_{VIM} (%50.0) gibi bazı karbapenemaz geni birlikteliklerinin daha yüksek yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğu bulunmuştur⁽⁵⁾. Niu ve ark. nın⁽²⁵⁾ 13'ü iki karbapenemaz taşıyan toplam 68 metallo-beta-laktamaz (MBL) pozitif *K. pneumoniae* izolatında aztreonam-avibaktam (ATM-AVI) ve CAZ-AVI etkinliğini değerlendirmiş; beş izolatta (üçü yalnız MBL, ikisi çift karbapenemaz) ATM-AVI dirençli mutant suşların varlığını incelemişlerdir. İki karbapenemaz geni taşıyan bir izolatta mutantların minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri ≥ 128 µg/ml'ye, CAZ-AVI değerleri ise >8 kat artış göstermiştir. Guo ve ark.nın⁽²⁶⁾ iki karbapenemaz genini taşıyan toplam 832 CR-Kp suşunun genom dizilerini National Center for Biotechnology Information (NCBI) veri tabanından elde ettikleri çalışmada, izolatların %79.9'unun (n=665) *bla*_{NDM} ve *bla*_{OXA-48}, %12.4'ünün (n=103) *bla*_{KPC} ve *bla*_{NDM} birlikteliğine sahip olduğu; bu suşlarının prevalansının ise 2010'da %0.4 iken, 2021'de %9.67'ye yükseldiği bildirilmektedir.

Ülkemizde *bla*_{OXA-48} karbapenemaz geni, ilk olarak 2001 yılında bir hastadan izole edilen *K. pneumoniae* suşunda tanımlanmış olup, halen *K. pneumoniae* izolatları için en sık bildirilen direnç genini oluşturmaktadır⁽²⁷⁻²⁹⁾. Yaklaşık olarak 10 yıl ve öncesine göre, yakın zamanlarda yürütülmüş olan çalışmalarda tek başına *bla*_{KPC} (%4.8–16.7) ve *bla*_{NDM} (%4.7–20.6) oranları da dikkate değer şekilde artış göstermektedir^(11,30-32). Benzer şekilde, çalışmalarda birden fazla karbapenemaz geni taşıyan izolatların sayısında belirgin bir artış söz konusudur. Özellikle *bla*_{OXA-48} ve *bla*_{NDM} birlikteliğini (%6.9–12.6) raporlayan çalışmalar dikkat çekicidir⁽³⁰⁻³²⁾. Çalışmamızda 32 izolatta (%46.4) *bla*_{OXA-48} ve *bla*_{NDM-1} birlikte bulunmuş, genel olarak en sık saptanan genler *bla*_{OXA-48} (n=48, %69.6) ve *bla*_{NDM-1} (n=37, %53.6) olmuştur. Özellikle MBL genleri gibi, *bla*_{OXA-48} dışındaki karbapenemaz

genlerini taşıyan izolatların artan sıklıkta bildirilmesi son yıllarda klinik kullanıma giren CAZ-AVI başta olmak üzere, karbapenem dirençli *Enterobacterales* üyelerinin tedavisinde mevcut seçeneklerin daha da kısıtlanmasına yol açmaktadır.

Çalışmamız izolatlarında karbapenem direncinden sorumlu başlıca mekanizmalar PCR yöntemiyle, klonal ilişki ise PFGE ile değerlendirilmiştir. Özellikle antimikrobiyal duyarlılık ve direnç mekanizmaları gibi epidemiyolojik verileri inceleyen çalışmalarda, izolatlar arasındaki klonal ilişkinin belirlenmemiş olması önemli bir eksiklik olarak değerlendirilebilir. Çalışmamız bu eksiklikleri içermese de bazı kısıtlılıklara sahiptir. Çalışmanın tek merkezli olarak yürütülmesi ve belirli sayıda izolatu kapsaması başlıca kısıtlılıklarımızdır. Bir diğer kısıtlılık da çalışmada birden fazla karbapenemaz geni taşıyan izolatların virülans özelliklerinin değerlendirilmemesi olarak belirtilebilir.

Ancak daha önce ifade edilen olumlu özellikleri ve elde edilen bulgular ışığında, çalışmamızın özellikle merkezimizde *K. pneumoniae* nedenli enfeksiyonların tedavi seçeneklerini yönlendirici, ayrıca surveians, enfeksiyon önleme ve kontrol programları için önemli katkılarının olacağı değerlendirilmektedir. Patojenlerin zaman içerisindeki direnç durumlarının fenotipik ve genotipik dağılımı ile eğilimlerinin merkezler bünyesinde, aynı coğrafya ve farklı coğrafi bölgelerde izlenmesi, özellikle dirençli türlerin tedavisinde alternatif olarak geliştirilen yeni antibiyotik seçeneklerinin etkinliğinin değerlendirilmesi, bu seçeneklerin klinik yansımalarının ortaya konulması ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (12.06.2025 tarih ve 2025/93 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 SBU Gülhane Training and Research Hospital, Non-Invasive Scientific Research Ethics Committee (06.12.2025; 2025/93).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Aslan AT, Paterson DL. Epidemiology and clinical significance of carbapenemases in Australia: a narrative review. *Intern Med J*. 2024;54(4):535-44. <https://doi.org/10.1111/imj.16374>
- GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. *Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: A systematic analysis with forecasts to 2050*. *Lancet*. 2024;404(10459):1199-226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1)
- Chatzidimitriou M, Kavvada A, Kavvadas D, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the Balkans: Clonal distribution and associated resistance determinants. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2024;71(1):10-24. <https://doi.org/10.1556/030.2024.02230>
- Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):234. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020234>
- Yuan PB, Dai LT, Zhang QK, et al. Global emergence of double and multi-carbapenemase producing organisms: Epidemiology, clinical significance, and evolutionary benefits on antimicrobial resistance and virulence. *Microbiol Spectr*. 2024;12(7):e0000824. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00008-24>
- Maraki S, Mavromanolaki VE, Magkafouraki E, et al. Epidemiology and in vitro activity of ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, eravacycline, plazomicin, and comparators against Greek carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Infection*. 2022;50(2):467-74. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01735-1>
- European Centre for Disease Prevention and Control & World Health Organization. Regional Office for Europe. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023-2021 data. Regional Office for Europe. 2023. [<https://iris.who.int/handle/10665/366822>] (Accessed on: September.2025).
- Brkic S, Cirkovic I. Carbapenem-resistant *Enterobacterales* in the Western Balkans: Addressing gaps in European AMR Surveillance Map. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(9):895. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13090895>
- Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: An update on therapeutic options. *Front Microbiol*. 2019;10:80. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00080>
- Hansen GT. Continuous evolution: Perspective on the epidemiology of carbapenemase resistance among *Enterobacterales* and other Gram-negative bacteria. *Infect Dis Ther*. 2021;10(1):75-92. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00395-2>
- Hoşbul T, Aydoğan CN, Kaya S, Bedir O, Gümral R, Albay A. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and colistin against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *Mikrobiyol Bul*. 2022;56(2):218-29. <https://doi.org/10.5578/mb.20229803>
- Eren-Kutsoylu ÖÖ, Ceylan-Çimendağ H, Sari-Kaygisiz AN, et al. Ceftazidime-avibactam resistance determination in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections before its use in practice. *J Infect Dev Ctries*. 2024;18(7):1020-5. <https://doi.org/10.3855/jidc.18371>
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0, valid from 2025-01-01, 2025.
- Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(1):559-62. <https://doi.org/10.1128/AAC.05289-11>
- Mushtaq S, Irfan S, Sarma JB, et al. Phylogenetic diversity of *Escherichia coli* strains producing NDM-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(9):2002-5. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr226>
- Garza-Ramos U, Morfin-Otero R, Sader HS, et al. Metallo-β-lactamase gene bla(IMP-15) in a class 1 integron, In95, from *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from a hospital in Mexico. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(8):2943-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.00679-07>
- Zowawi HM, Sartor AL, Balkhy HH, et al. Molecular characterization of carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the countries of the Gulf Cooperation Council: Dominance of OXA-48 and NDM producers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3085-90. <https://doi.org/10.1128/AAC.02050-13>

18. Gómez-Gil MR, Paño-Pardo JR, Romero-Gómez MP, et al. Detection of KPC-2-producing *Citrobacter freundii* isolates in Spain. J Antimicrob Chemother. 2010;65(12):2695-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq352>
19. CDC. Modified Pulse-Net procedure for Pulsed-field Gel Electrophoresis of select Gram negative bacilli. Document no: CEM.TE.C.0002. CDC, 2014. [<https://www.cdc.gov/gram-negative-bacteria/media/pdfs/Modified-PulsedNet-Procedure-GNB-P.pdf>] (Accessed on: September.2025).
20. Jean SS, Ko WC, Liu IM, Hsieh PC, Hsueh PR. Geographic differences in susceptibility profiles of potential non-class B carbapenemase-producing *Enterobacterales* isolates against ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, colistin, amikacin, gentamicin, and tigecycline: Data from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance, 2018–2022. Int J Antimicrob Agents. 2024;64(6):107363. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107363>
21. Zhu Y, Zhu L, Wang X, Jin H. RNA-based therapeutics: an overview and prospectus. Cell Death Dis. 2022;13(7):644. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05075-2>
22. Hu H, Shi Q, Zhang P, et al. Prevalence and molecular characteristics of colistin-resistant isolates among clinically isolated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China. Int J Antimicrob Agents. 2023;62(2):106873. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106873>
23. Lee YL, Ko WC, Hsueh PR. Geographic patterns of global isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and the activity of ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, and comparators against these isolates: Results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) program, 2020. Int J Antimicrob Agents. 2022;60(5-6):106679. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106679>
24. Luterbach CL, Qiu H, Hanafin PO, et al. A systems-based analysis of mono- and combination therapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(10):e0059122. <https://doi.org/10.1128/aac.00591-22>
25. Niu S, Wei J, Zou C, et al. In vitro selection of aztreonam/avibactam resistance in dual-carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2020;75(3):559-65. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz468>
26. Guo H, Wu Y, Li L, Wang J, Xu J, He F. Global emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* co-carrying multiple carbapenemases. Comput Struct Biotechnol J. 2023;21:3557-63. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.07.013>
27. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(1):15-22. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.1.15-22.2004>
28. Isler B, Özer B, Çınar G, et al. Characteristics and outcomes of carbapenemase harbouring carbapenem-resistant *Klebsiella* spp. bloodstream infections: a multicentre prospective cohort study in an OXA-48 endemic setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022;41(5):841-7. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04425-4>
29. Hazirolan G, Karagöz A. Emergence of carbapenemase-producing and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST101 high-risk clone in Turkey. Acta Microbiol Immunol Hung. 2020;67(4):216-21. <https://doi.org/10.1556/030.2020.01275>
30. Süzük Yıldız S, Şimşek H, Bakkaloğlu Z, et al. Türkiye’de 2019 yılı içinde izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında karbapenemaz epidemiyolojisi. Mikrobiyol Bul. 2021;55(1):1-16. <https://doi.org/10.5578/mb.20124>
31. Zarakolu P, Eser ÖK, Otlı B, et al. In-vitro activity of fosfomycin against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates and frequency of OXA-48, NDM, KPC, VIM, IMP types of carbapenemases in the carbapenem-resistant groups. J Chemother. 2022;34(4):235-40. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.1963618>
32. Kurt AF, Tanrıverdi ES, Yalçın M, et al. Resistance genes and mortality in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias: Effects of the COVID-19 pandemic. Balkan Med J. 2024;41(5):357-68. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2024-5-99>

Leishmania'nın Soğuk Yolculuğu: Kriyoprezervasyon

The Cold Journey of Leishmania: Cryopreservation

İbrahim Çavuş*, Funda Seher Özalp Ateş**, Yusuf Güntin***, Ahmet Batuhan Çöplü***, Mustafa Demirkıran***, Şeval Malgır***, Şeval Karabıyık***, Ahmet Özbilgin*

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

** Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

*** Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Manisa, Türkiye

Atıf/Cite as: Çavuş İ, Özalp Ateş FS, Güntin Y et al. *Leishmania'nın soğuk yolculuğu: Kriyoprezervasyon*. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(4): 278-286.

Öz

Amaç: *Leishmania* türleri, zorunlu hücre içi protozoonlardır ve Türkiye'de kutanöz ve visseral leişmanyaz klinik formlarına neden olmaktadır. Bu çalışmada, *Leishmania tropica* ve *Leishmania infantum* izolatlarının kriyoprezervasyon sonrası canlılık oranları ve üreme süreleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem: Kriyoprezervasyonda dimetilsülfoksit (DMSO), etilen glikol, glukoz ve etilen glikol ile glukozun farklı oranlardaki karışımları kullanılmıştır. İzolatlar sıvı azotta üç, altı ve dokuz ay saklanmış; canlılık oranları tripan mavisi ile, üreme süresi ise NNN besiyerinde logaritmik faza geçiş günü ile belirlenmiştir.

Bulgular: DMSO, her iki izolat için de en yüksek canlılık ve en kısa üreme süresi sağlamıştır. Glukoz ve etilen glikol grupları daha düşük canlılık ve geç üreme göstermiştir. Karışım gruplarından özellikle K3'te canlılık belirgin olarak azalmıştır. Zaman ve canlılık arasında anlamlı bir fark saptanmamış, ancak kriyoprotektanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$). DMSO, *Leishmania* türlerinin kriyoprezervasyonu için en etkili kriyoprotektan olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç: Bu çalışma, *Leishmania* izolatlarının uzun süreli muhafazasına yönelik kriyoprezervasyon protokollerine katkı sunmakta ve moleküler-epidemiolojik çalışmalar için referans kaynak oluşturma potansiyeli taşımaktadır.

Alındığı tarih / Received:

18.08.2025 / 18.August.2025

Kabul tarihi / Accepted:

28.10.2025 / 28.October.2025

Yayın tarihi / Publication date:

24.12.2025 / 24.December.2025

ORCID Kayıtları

İ. Çavuş 0000-0002-3860-0146
F. S. Özalp Ateş 0000-0002-0475-7612
Y. Güntin 0009-0007-3383-9864
A. B. Çöplü 0009-0006-8868-4735
M. Demirkıran 0009-0008-8042-5370
Ş. Malgır 0009-0006-7988-0814
Ş. Karabıyık 0009-0003-6247-8982
A. Özbilgin 0000-0003-3613-8741

✉ icvs26@yahoo.com

Anahtar kelimeler: *Leishmania tropica*, *leishmania infantum*, kriyoprezervasyon, kriyoprotektan

ABSTRACT

Objective: *Leishmania* species are obligate intracellular protozoa responsible for the cutaneous and visceral forms of leishmaniasis in Türkiye. In this study, the post-cryopreservation viability rates and growth durations of *Leishmania tropica* and *Leishmania infantum* isolates were compared.

Methods: Cryopreservation was performed using dimethylsulfoxide (DMSO), ethylene glycol, glucose, and various mixtures of ethylene glycol and glucose at different ratios. The isolates were stored in liquid nitrogen for 3, 6, and 9 months; viability was assessed using Trypan blue staining, and growth duration was determined by the day of transition to the logarithmic phase in NNN medium.

Results: DMSO provided the highest viability and the shortest growth time for both isolates. Glucose and ethylene glycol groups showed lower viability and delayed growth. Among the mixtures, the K3 group exhibited a notably reduced viability. While no significant difference was observed between viability and storage duration, statistically significant differences were found among the cryoprotectants ($p<0.05$). DMSO was identified as the most effective cryoprotectant for preserving *Leishmania* species.

Conclusion: This study contributes to the optimization of cryopreservation protocols for the long-term storage of *Leishmania* isolates. It offers valuable data for the establishment of reference parasite banks to support molecular and epidemiological research.

Keywords: *Leishmania tropica*, *leishmania infantum*, cryopreservation, cryoprotectant

GİRİŞ

Leishmania, *Trypanosomatidae* ailesinin *Mastigophora* alt şubesinde yer alan, kan ve dokuya yerleşen zorunlu hücre içi bir protozoondur. Parazitin yaşam döngüsünde iki morfolojik form mevcuttur: Vektör olan dışi kum sineğinin bağırsağında bulunan

kamçılı formu promastigot, memeli konaklarda yerleşen kamçısız formu ise amastigot olarak adlandırılır⁽¹⁾. Her iki form, morfolojik açıdan belirgin farklılıklar gösterse de hücresel yapı açısından benzer temel organizasyona sahiptir; her ikisinde de çekirdek, kinetoplast ve bazal gövdeden çıkan flagellum yapısı korunur⁽²⁾.

Leishmaniasis, farklı *Leishmania* türlerinin neden olduğu, dişi tatarcıkların (*Phlebotomus* spp.) ısırmasıyla bulaşan, ihmal edilmiş tropikal hastalıklar grubuna dahil bir enfeksiyondur. Dünya genelinde yılda 50.000–90.000 yeni visseral leishmaniasis (VL) ve 600.000–1 milyon yeni kutanöz leishmaniasis (KL) vakası bildirildiği tahmin edilmektedir⁽³⁾. Türkiye, bu hastalık açısından endemik bölgeler arasında yer almaktadır. KL açısından 1988-2010 yılları arasında 50381 olgu bildirilmiştir⁽⁴⁾. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2008-2013 yılları arasında 148 VL olgusu⁽⁵⁾, yapılan bir çalışmaya göre 2013-2022 yılları arasında 94 VL olgusu bildirilmiştir⁽⁶⁾.

Leishmania suşlarının laboratuvar ortamında canlı tutulması için genellikle besiyeri transferleri veya deney hayvanlarında pasajlama yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemler maliyetli, zaman alıcı ve kontaminasyon riskine açık olmasının yanı sıra, parazitin genetik yapısında değişimlere yol açarak araştırma sonuçlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle, parazitlerin uzun süreli ve güvenli biçimde saklanması amacıyla kriyoprezervasyon uygulamaları önem kazanmıştır.

Kriyoprezervasyon, hücrelerin biyolojik aktiviteleri durdurularak çok düşük sıcaklıklarda (genellikle -80°C veya sıvı azotta -196°C) uzun süre fonksiyonlarını kaybetmeden saklanmasını sağlayan bir yöntemdir⁽⁷⁾. Bu süreçte, hücreleri dondurmanın zararlı etkilerinden korumak amacıyla kriyoprotektan adı verilen koruyucu bileşikler kullanılır. Kriyoprotektanlar, buz kristallerinin oluşumunu engelleyerek veya kristal boyutunu azaltarak hücresel bütünlüğün korunmasına katkı sağlar⁽⁸⁻¹⁰⁾. Kriyoprotektanlar genel olarak iki gruba ayrılır. İnternal kriyoprotektanlar (örn. Dimetilsülfoksit (DMSO), gliserol, etilen glikol (EG), propilen glikol)), hücre zarını geçerek hücre içinde osmotik dengeyi düzenler. Eksternal kriyoprotektanlar (örn. glukoz, sükroz, rafinoz) ise hücre dışı ortamda etki göstererek hücre şişmesini önler⁽¹¹⁻¹²⁾.

Bu çalışmada, DMSO'ya ek olarak internal bir kriyoprotektan olan etilen glikol (EG) ve eksternal bir kriyoprotektan olan glukoz ayrı ayrı test edilmiş; ayrıca bu iki maddenin farklı oranlardaki kombinasyonları kullanılarak en uygun kriyoprotektan seçimi ve

optimum kriyoprezervasyon koşullarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından (05.06.2024 tarih ve 2473) onaylanmıştır.

NNN Besiyerinin Hazırlanması: NNN besiyerleri, Özbilgin ve ark.'na⁽¹³⁾ göre kanlı agar, maya özütü ve fruktoz içeren katı faz, distile suda çözündükten sonra otoklavlanarak steril hale getirildi. Sterilizasyon sonrasında, antibiyotik solüsyonları (gentamisin ve penisilin/streptomisin) ile %10 oranında tavşan kanı eklenerek homojenize edildi. Besiyeri, steril cam tüplere 5 mL hacminde dağıtıldıktan sonra, 45° açıyla soğumaya bırakılarak eğik formda donduruldu ve kullanılıncaya kadar +4°C'de saklandı. Kullanım öncesinde, her tüpe %10 fetal bovine serum, %1 gentamisin ve %1 penisilin/streptomisin içeren 1 mL RPMI-1640 sıvı fazı ilave edilerek hazır hale getirildi.

İzolatların Canlandırılması: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesindeki Parazit Bankası'nda saklanan ve sıvı azot tankında muhafaza edilen MHOM/TR/2012/CBCL-LT kodlu kutanöz leishmaniasis hastasından elde edilmiş *Leishmania tropica* izolatu ile MHOM/TR/2012/CBCL-LI kodlu visseral leishmaniasis hastasından elde edilmiş *Leishmania infantum* izolatu çıkarılarak, 37°C'ye getirilmiş su banyosu içerisinde iki dakika bekletilerek çözdürüldü. Çözdürülen izolatlar, önceden hazırlanmış NNN besiyerlerine ekildi ve besiyerleri 26°C'lik etüv içerisinde inkübasyona bırakıldı. Besiyerleri, her iki günde bir üreme açısından kontrol edildi. Üreme gözlenen besiyerlerinden, içerisinde 5 mL RPMI-1640 besiyeri bulunan 25 cm²'lik steril hücre kültür flasklarına inokülasyon yapıldı ve flasklar 26 °C'lik etüv içerisinde inkübasyona bırakıldı. Flasklar, her gün invert mikroskop kullanılarak parazitin üreme durumu açısından kontrol edildi.

İzolatların Kriyoprotektan ile Dondurulması: Farklı dondurma mekanizmalarına sahip DMSO, EG ve glukoz *L. tropica* ve *L. infantum* izolatlarının dondurulmasında kullanıldı. Her bir izolat, DMSO,

EG ve glukoz ile ayrı ayrı donduruldu. Ayrıca, %25 EG + %75 glukoz (K1), %50 EG + %50 glukoz (K2) ve %75 EG + %25 glukoz (K3) karışımları ile dondurma işlemi gerçekleştirildi. Besiyerinde üretilen izolatların yoğunluğu Thoma lamında sayılarak hesaplandı ve seçilen kriyoprotektanlar ile dondurma işlemi yapıldı. İstenen yoğunluğa ulaşan parazitlerden internal kapaklı steril kriyo tüpüne 850 µL aktarıldı ve üzerine 150 µL kriyoprotektan çözeltisi eklendi. Tüplerin içeriği homojen olacak şekilde karıştırıldı. Bütün izolatlar ve kriyoprotektanlar için aynı işlem uygulandı. Karşılaştırma amacıyla, referans kriyoprotektan olarak DMSO kullanılarak aynı protokol uygulandı. Hazırlanan tüm kriyo tüpler cool cell kutularına yerleştirildi ve -86°C'lik derin dondurucuya kaldırıldı. Bir gece burada bekletilen tüpler, daha sonra sıvı azot tankına nakledildi. Her bir kriyoprotektandan 10 adet olmak üzere toplamda 100 adet kriyo tüp sıvı azot tankına yerleştirildi.

Dondurulmuş İzolatların Farklı Zaman Aralıklarında Canlandırılması ve Üreme Durumlarının Değerlendirilmesi: Sıvı azot tankına aktarılan kriyo tüpler, 3., 6. ve 9. aylarda sıvı azot tankından çıkarıldı ve 37°C'ye getirilmiş su banyosu içerisinde iki dakika bekletilerek çözündürüldü. Çözdürülen örnekler steril tüplere aktarıldı ve üzerlerine dört mL RPMI-1640 besiyeri eklendi ve karıştırıldı. Tüpler, daha sonra 3000 rpm'de iki dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda üst kısım uzaklaştırıldı. Bu yıkama işlemi, üç kez tekrarlandı. Son santrifüj işleminden sonra üst kısım uzaklaştırıldı ve pelet üzerine 1 mL RPMI-1640 besiyeri eklendi. Süspansiyon, pipet yardımıyla homojen hale getirildi. Canlılık oranı, tripan mavisı boyası ve Thoma lamı kullanılarak mikroskopta hesaplandı. Bu işlemler, 3., 6. ve 9. aylarda sıvı azot tankından çıkarılan kriyo tüpler için uygulandı.

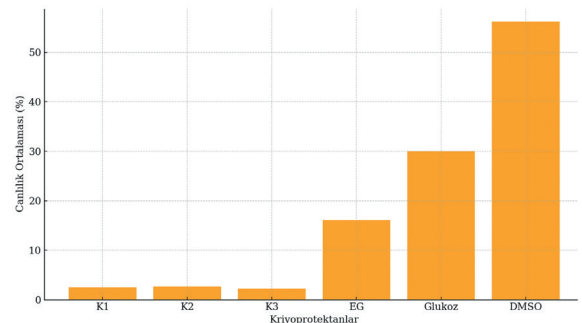
İstatistiksel Analiz: Bu çalışmada, kullanılan kriyoprotektan türünden bağımsız olarak *L. tropica* ve *L. infantum* izolatlarının kriyoprezervasyon sonrası canlılık yüzdeleri ile zaman (3., 6. ve 9. aylar) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. Ayrıca, zaman değişkeninden bağımsız olarak, farklı kriyoprotektan grupları arasında canlılık yüzdeleri bakımından anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek amacıyla Kruskal-Wallis testi uygulandı. Tüm istatistiksel

analizler, SPSS for Windows 11.5 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi ve anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

İzolatların Canlandırılması: Çalışma kapsamında canlandırılan MHOM/TR/2012/CBCL-LT kodlu *L. tropica* izolatı ile MHOM/TR/2012/CBCL-LI kodlu *L. infantum* izolatı %10 fetal bovine serum, %1 gentamycin solüsyonu ve %1 penicillin/streptomycin solüsyonu içeren RPMI-1640 besiyerinde logaritmik faza gelinceye kadar üretilmiştir. Kriyoprezervasyon işlemi için Thoma lamı ile sayımları yapılan *L. tropica* süspansiyonu 49.10^6 promastigot/mL ve *L. infantum* süspansiyonu 13.5×10^6 promastigot/mL olacak şekilde sayımları yapılmıştır.

Dondurulmuş İzolatların Farklı Zaman Aralıklarında Canlandırılması ve Üreme Durumlarının Değerlendirilmesi: Kriyoprezervasyon işlemi sonrası, farklı kriyoprotektanlar ile dondurulan *L. tropica* izolatlarının 3., 6. ve 9. aylardaki canlılık düzeyleri ve yüzdeleri değerlendirilmiştir (Tablo 1, Şekil 1). DMSO kullanılan grupta canlılık düzeyleri tüm zaman dilimlerinde en yüksek düzeyde olup sırasıyla %59.18, %55.10 ve %54.08 olarak hesaplanmıştır. Bunu sırasıyla glukoz (%30.61–29.18) ve EG (%16.73–15.51) grupları takip etmiştir. K1, K2 ve K3 kriyoprotektan karışımları ise %2.45'in altında kalan canlılık oranları ile en düşük değerlere sahip gruplar olmuştur. Zaman ilerledikçe tüm gruplarda canlılık oranlarında hafif azalma gözlenmiş, ancak bu düşüş DMSO ve glukoz gruplarında minimal düzeyde kalmıştır.



Şekil 1. Leishmania tropica canlılık ortalama grafiği
EG: Etilen glikol; DMSO: Dimetilsülfoksit.

Tablo 1. *Leishmania tropica* kriyoprezervasyon sonra canlılık durumları

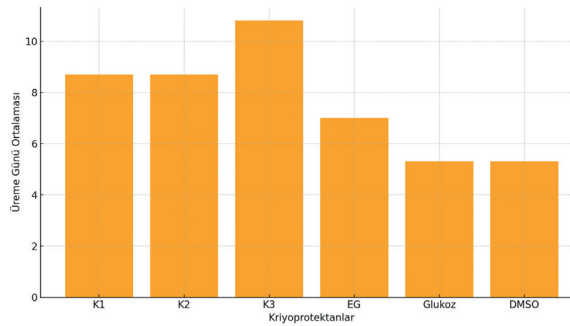
<i>Leishmania tropica</i>	3. Ay		6. Ay		9. Ay	
	10 ⁶ /mL	%	10 ⁶ /mL	%	10 ⁶ /mL	%
K1	1.10	2.24	1.00	2.04	0.96	1.96
K2	1.20	2.45	1.14	2.33	1.10	2.24
K3	0.90	1.84	0.85	1.73	0.84	1.71
EG	8.20	16.73	7.80	15.92	7.60	15.51
Glukoz	15.00	30.61	14.70	30.00	14.30	29.18
DMSO	29.00	59.18	27.00	55.10	26.50	54.08

EG: Etilen glikol; DMSO: Dimetilsülfoksit.

Tablo 2. *Leishmania tropica* NNN besiyerine ekim sonrası mikroskopik üreme gözlemleri

<i>Leishmania tropica</i>	3. Ay Üreme (Gün)	6. Ay Üreme (Gün)	9. Ay Üreme (Gün)
DMSO	4.	5.	5.
Glukoz	4.	5.	5.
EG	6.	7.	7.
K1	8.	9.	9.
K2	8.	9.	9.
K3	10.	11.	11.

EG: Etilen glikol; DMSO: Dimetilsülfoksit.

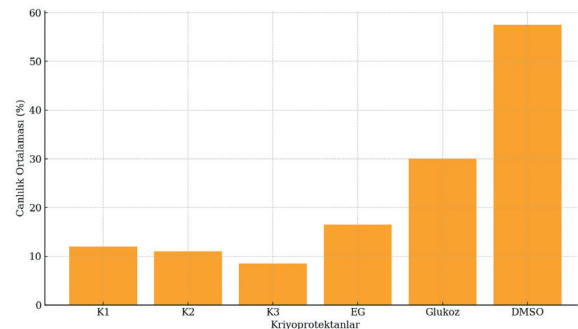
Şekil 2. *Leishmania tropica* üreme günleri ortalama grafiği

EG: Etilen glikol; DMSO: Dimetilsülfoksit.

Her kriyoprotektan grubundan alınan örneklerin NNN besiyerine ekimi sonrası mikroskopik olarak yapılan üreme gözlemlerinde, yüksek canlılıkla paralel şekilde erken üreme gözlenmiştir (Tablo 2, Şekil 2). DMSO ve glukoz gruplarında 3. ayda 4. günde üreme başlarken, bu süre K1 ve K2 için 8. gün, K3 için ise 10. gün olarak tespit edilmiştir. 6. ve 9. aylarda da benzer bir eğilim sürmüştür; canlılığı yüksek olan gruplarda daha erken üreme gözlenmiştir.

Korelasyon analizinde, canlılık oranı ile üreme süresi arasında negatif yönlü bir ilişki belirlenmiştir; canlılığı yüksek olan izolatların daha erken ürettiği gösterilmiştir.

Kriyoprezervasyon işleminden sonra farklı kriyoprotektanlar ve bunların kombinasyonları kullanılarak dondurulan *L. infantum* izolatlarının 3., 6. ve 9. aylardaki canlılık düzeyleri ve yüzdeleri karşılaştırılmıştır (Tablo 3, Şekil 3). En yüksek canlılık oranları tüm zaman noktalarında DMSO grubunda gözlenmiş olup, sırasıyla %60.00, %56.30 ve %55.56 olarak hesaplanmıştır. DMSO'yu sırasıyla glukoz (%31.11–28.89) ve EG (%17.78–15.56) izlemiştir. K1, K2 ve K3 gibi kriyoprotektan karışımları ise %13'ün altında kalan canlılık oranları ile daha düşük başarı göstermiştir. Zamanla tüm gruplarda canlılık oranlarında kısmi azalma tespit edilmiştir; ancak DMSO ve glukoz gruplarında bu düşüş minimal düzeyde kalmıştır.

Şekil 3. *Leishmania infantum* canlılık ortalama grafiği

EG: Etilen glikol; DMSO: Dimetilsülfoksit.

Tablo 3. *Leishmania infantum* kriyoprezervasyon sonra canlılık durumları

<i>Leishmania infantum</i>	3. Ay		6. Ay		9. Ay	
	10 ⁶ /mL	%	10 ⁶ /mL	%	10 ⁶ /mL	%
K1	1.70	12.59	1.60	11.85	1.50	11.11
K2	1.50	11.11	1.40	10.37	1.40	10.37
K3	1.20	8.89	1.10	8.15	1.10	8.15
EG	2.40	17.78	2.20	16.30	2.10	15.56
Glukoz	4.20	31.11	4.00	29.63	3.90	28.89
DMSO	8.10	60.00	7.60	56.30	7.50	55.56

EG: Etilen glikol; DMSO: Dimetilsülfoksit.

Tablo 4. *Leishmania infantum* NNN besiyerine ekim sonrası mikroskopik üreme gözlemleri

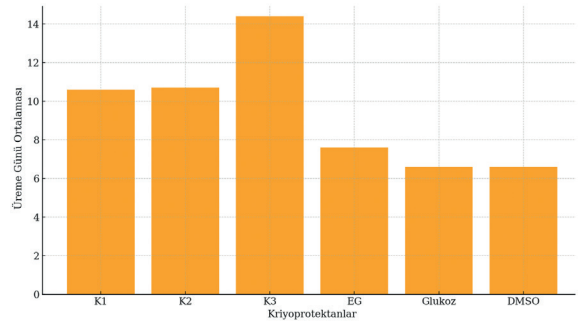
<i>Leishmania tropica</i>	3. Ay Üreme (Gün)	6. Ay Üreme (Gün)	9. Ay Üreme (Gün)
DMSO	6.	7.	7.
Glukoz	6.	7.	7.
EG	7.	8.	8.
K1	10.	11.	11.
K2	10.	11.	11.
K3	13.	15.	15.

EG: Etilen glikol; DMSO: Dimetilsülfoksit.

Her tüpten yapılan NNN besiyeri ekimlerinin mikroskopik değerlendirmesiyle üreme günleri belirlenmiş ve canlılık düzeyleriyle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 4, Şekil 4). En erken üreme DMSO ve glukoz gruplarında 3. ayda 6. günde başlamış, bunu EG takip etmiştir. Kriyoprotektan karışımları ise daha geç üremeye karakterize edilmiş; K3 grubunda üreme ancak 13. günde başlamıştır. Altıncı ve dokuzuncu aylarda da benzer bir sıra korunmuştur.

Korelasyon analizinde, canlılık oranı arttıkça üremenin daha erken başladığı, yani bu iki parametre arasında belirgin negatif korelasyon olduğu gözlemlenmiştir.

Leishmania tropica izolatında, kriyoprotektan türü ayırt edilmeksizin yapılan analizde kriyoprezervasyon sonrası canlılık yüzdeleri ile zaman arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (*Spearman* $r=-0.171$, $p=0.499$). Zaman faktöründen bağımsız olarak farklı kriyoprotektan grupları arasında canlılık yüzdeleri bakımından anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (*Kruskal-Wallis* testi, $p=0.006$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, K3 grubu ile DMSO ve

**Şekil 4. *Leishmania infantum* canlılık ortalama grafiği**

EG: Etilen glikol; DMSO: Dimetilsülfoksit.

Glukoz grupları arasında anlamlı fark gözlenmiştir. K3 grubunda canlılık yüzdesi, DMSO ve Glukoz gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Leishmania infantum izolatında da benzer şekilde, kriyoprotektan türü ayırt edilmeksizin yapılan analizde canlılık yüzdeleri ile zaman arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (*Spearman* $r=-0.158$, $p=0.532$). Zaman faktöründen bağımsız olarak kriyoprotektanlar arasında canlılık yüzdeleri bakımından anlamlı farklılık

saptanmıştır (*Kruskal-Wallis* testi, $p=0.005$). İkili karşılaştırma analizlerine göre, K3 grubu ile DMSO ve Glukoz grupları arasında anlamlı fark belirlenmiştir. *L. infantum* için de K3 grubunda canlılık yüzdesi, DMSO ve Glukoz gruplarına kıyasla belirgin şekilde daha düşüktür.

TARTIŞMA

Kriyoprotektanlar hücrelerin donmaya bağlı oluşabilecek hasarlardan koruyarak canlı kalma oranlarını yükseltmektedir. Kriyoprotektanların etkinliği ise uygulanan kriyoprezervasyon protokolüne, kriyoprezervasyon yöntemine ve kriyoprezervasyon uygulanacak parazit türüne göre değişiklik göstermektedir^(8,14).

Dimetilsülfoksit, hücre zarını kolaylıkla geçebilen küçük moleküler yapısı sayesinde etkili bir internal kriyoprotektan olarak görev yapmaktadır. Hücre içine penetre olarak buz kristali oluşumunu engellemekte, aynı zamanda donma noktasını düşürerek soğuga bağlı hücre hasarını önüne geçmektedir⁽¹⁴⁾. Kriyoprezervasyon uygulamalarında DMSO genellikle %5–15 final konsantrasyon aralığında tercih edilmektedir⁽⁸⁾. Çavuş ve ark.⁽¹⁵⁾ tarafından yürütülen çalışmada, DMSO ile kriyoprezerve edilen *Leishmania* promastigotlarının çözülmesini takiben yaklaşık %60–65 oranında canlılığın korunduğu ve NNN besiyerine yapılan ekim sonrası yedinci günde logaritmik büyüme fazına ulaşıldığı bildirilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise benzer şekilde DMSO kullanılarak *L. tropica* ve *L. infantum* izolatlarının kriyoprezervasyonu gerçekleştirilmiş ve örnekler 3., 6. ve 9. aylarda çözülerek canlılık oranları ile NNN besiyerine yapılan ekim sonuçları değerlendirilmiştir. *L. tropica* izolatında canlılık oranları sırasıyla %59.18, %55.10 ve %54.08; *L. infantum* izolatında ise %60.00, %56.30 ve %55.56 olarak saptanmıştır. Ayrıca, NNN besiyerine yapılan ekim sonrasında *L. tropica* izolatının dördüncü, beşinci ve beşinci günlerde; *L. infantum* izolatının ise altıncı, yedinci ve yedinci günlerde logaritmik büyüme fazına ulaştığı gözlemlenmiştir. Her iki çalışmanın bulguları genel olarak benzer canlılık oranları ve NNN besiyerindeki üreme performansları ortaya koymakla birlikte, çalışmamızda örneklerin farklı zaman noktalarında

değerlendirilmiş olması, kriyoprezervasyonun uzun dönem etkilerine yönelik daha kapsamlı bir analiz sağlamaktadır. Ayrıca, logaritmik büyüme fazına ulaşma süresinin *L. tropica* izolatında daha kısa, *L. infantum* izolatında ise daha uzun olması, türler arası farklılıkların DMSO'nun etkinliği üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Dimetilsülfoksitin ardından, bu çalışmada test edilen bir diğer internal kriyoprotektan olan EG'nin etkinliği değerlendirilmiştir. EG, düşük molekül ağırlığına sahip, hücre içine nispeten hızlı şekilde penetre olabilen bir internal kriyoprotektandır. Küçük moleküler yapısı ve içerdiği iki hidroksil grubu sayesinde su ile kolayca karışmakta, buz kristallerinin oluşumunu engellemekte ve hem hücre içi hem de hücre dışı ortamın aşırı konsantre hale gelmesini önleyerek donmaya bağlı hücre hasarını azaltmaktadır⁽¹⁴⁾. DMSO'dan farklı olarak sülfoksit grubu içermemekle birlikte, kriyoprotektif etkisini moleküler boyutu ve hidrojen bağları oluşturma kapasitesi aracılığıyla göstermektedir. EG, birçok mikroorganizma için etkili olduğu gösterilmiş olan DMSO ile birlikte en yaygın kullanılan internal kriyoprotektanlar arasında yer almaktadır. İnsan sperm hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, 1 M EG'nin, benzer konsantrasyondaki gliserolden yaklaşık dört kat daha yüksek membran geçirgenliğine sahip olduğu bildirilmiş; bu da daha düşük hacimsel stres ve sonuç olarak dondurma sonrası daha yüksek canlılık oranları ile ilişkilendirilmiştir⁽¹⁶⁾. Benzer şekilde, *Theileria parva* sporozoitlerinin kriyoprezervasyonuna yönelik yapılan bir başka çalışmada, test edilen tüm kriyoprotektanlar arasında DMSO ve EG'nin en yüksek canlılık sonuçlarını verdiği; gliserol için ise optimal konsantrasyonun %7.5 olduğu rapor edilmiştir⁽¹⁷⁾. Bizim çalışmamızda ise EG ile kriyoprezerve edilen *L. tropica* izolatında canlılık oranları sırasıyla %16.73, %15.92 ve %15.51; *L. infantum* izolatında ise %17.78, %16.30 ve %15.56 olarak saptanmıştır. Ayrıca, NNN besiyerine yapılan ekim sonrasında *L. tropica* izolatının üçüncü ayda altıncı günde, altıncı ve dokuzuncu aylarda ise yedinci günde; *L. infantum* izolatının ise üçüncü ayda yedinci günde, altıncı ve dokuzuncu aylarda sekizinci günde logaritmik büyüme fazına ulaştığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, EG'nin her iki *Leishmania* türü üzerinde canlılık koruyucu etkisinin sınırlı olmakla birlikte, kültürde yeniden üremenin

mümkün olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, elde edilen canlılık oranlarının DMSO ile elde edilen değerlere göre daha düşük olması, EG'nin bu türlerde kriyoprotektan olarak sınırlı etkinliğe sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Dimetilsülfoksit ve EG'nin ardından, bu çalışmada eksternal bir kriyoprotektan olarak değerlendirilen glukozun etkileri incelenmiştir. Glukoz, hücre zarından geçemeyen yapısı nedeniyle eksternal kriyoprotektan olarak sınıflandırılmaktadır. Hücre dışı ortamda etki göstererek, donmaya bağlı hüresel hasarı azaltmaya katkı sağlar. Glukozun kriyoprotektif etkisi büyük ölçüde ozmoprotektan özelliğinden kaynaklanmaktadır⁽¹⁴⁾. Kriyoprezervasyon öncesinde hücre dışı ortama eklendiğinde, hücreden su çıkışını teşvik ederek hücre içi sıvısının kontrollü şekilde azalmasını sağlar. Bu kontrollü dehidrasyon, donma sırasında hücre içinde buz kristali oluşumunu azaltmakta ve hücre zarının yırtılmasını önlemektedir. Ayrıca glukoz, donma sürecinde çözünmüş tuzların aşırı yoğunlaşmasını engelleyerek tuz kaynaklı zararlı etkilerin önüne geçebildiği bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Önceki çalışmalarda, Alsever solüsyonu gibi hafif hipertonic tampon sistemleri ve %5–10 glukoz içeren karışımların, *Trypanosoma brucei* promastigotlarının -196°C'de başarılı şekilde saklanması etkili olduğu bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Wen ve ark.⁽¹⁸⁾ ise, *T. brucei*'nin kan formunu %5 gliserol ile birlikte 0.4 M trehaloz içeren kriyoprotektan çözeltisi ile dondurarak, tek ajanlı koşullara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek canlılık ve enfektivite oranları elde etmişlerdir. Çalışmamızda ise yalnızca glukoz kullanılarak kriyoprezervasyonu yapılan *L. tropica* izolatının canlılık oranları sırasıyla %30.61, %30.00 ve %29.18; *L. infantum* izolatının ise %31.11, %29.63 ve %28.89 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, NNN besiyerine yapılan ekim sonrasında *L. tropica* izolatının üçüncü ayda dördüncü günde, altıncı ve dokuzuncu aylarda ise beşinci günde; *L. infantum* izolatının ise üçüncü ayda altıncı günde, altıncı ve dokuzuncu aylarda yedinci günde logaritmik büyüme fazına ulaştığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, glukozun dış ortamda etkili olarak hücre bütünlüğünü koruyabildiğini ve her iki *Leishmania* türü için kültürde üremesini sürdürebilecek düzeyde canlılık sağladığını ortaya koymaktadır.

Kriyoprezervasyon çalışmamızda, yalnızca tek başına kullanılan kriyoprotektanlara ek olarak, hem internal (EG) hem de eksternal (glukoz) kriyoprotektanları birlikte içeren karışımların potansiyel sinerjik etkileri değerlendirilmiştir. Bu kombinasyonların, farklı mekanizmalarla etkili olan kriyoprotektanların bir araya getirilmesiyle donma kaynaklı hasarı daha etkin şekilde azaltılabileceği hipoteziyle hazırlanmıştır. Ancak elde edilen bulgular, bu karışımların canlılık oranları açısından tek ajanlı uygulamalara kıyasla belirgin bir avantaj sağlamadığını göstermektedir. *L. tropica* izolatında K1, K2 ve K3 karışımlarıyla yapılan kriyoprezervasyon işlemleri sonucunda canlılık oranları sırasıyla %2.24, %2.04, %1.96 (K1); %2.45, %2.33, %2.24 (K2); ve %1.84, %1.73, %1.71 (K3) olarak tespit edilmiştir. NNN besiyerindeki üreme durumları ise K1 ve K2 için sekizinci–dokuzuncu günlerde, K3 için ise 10.–11. günlerde logaritmik faza ulaşıldığını göstermiştir. *L. infantum* izolatında ise canlılık oranları K1'de %12.59, %11.85, %11.11; K2'de %11.11, %10.37, %10.37; ve K3'te %8.89, %8.15, %8.15 olarak belirlenmiş; NNN besiyerindeki üreme durumu ise K1 ve K2'de 10.–11. günlerde, K3'te ise daha geç, 13.–15. günlerde gerçekleşmiştir. Bu bulgular, karışım grubundaki internal ve eksternal kriyoprotektanların birlikte kullanımının bazı türlerde sınırlı bir koruyuculuk sağladığını; ancak genel olarak canlılık oranlarının düşük kaldığını ortaya koymuştur. Özellikle *L. infantum*'da K1 ve K2 karışımlarıyla nispeten daha yüksek canlılık ve daha erken üreme gözlemlenirken, *L. tropica*'da bu kombinasyonların etkisi sınırlı kalmıştır. Bu durum, türler arası kriyoprotektan yanıt farklarını ve karışımların sinerjik etki yaratma potansiyelinin her parazit türü için geçerli olmayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, düşük canlılık oranları, kullanılan karışımlardaki bileşenlerin bazı antagonistik etkilerin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

İstatistiksel analizler sonucunda, saklama süresine bağlı olarak canlılık oranlarında anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0.05$). Buna karşın, kullanılan kriyoprotektan tipinin canlılık üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu saptanmıştır (*L. tropica* için $p=0.006$; *L. infantum* için $p=0.005$). Özellikle DMSO ile K3 grubu arasındaki farkın anlamlı olması, DMSO'nun üstün etkinliğini desteklemektedir. Ayrıca,

canlılık oranı ile üreme süresi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu belirlendi. Bu ilişki, yüksek canlılık oranlarının daha erken kültür pozitifliği ile bağlantılı olduğunu ortaya koydu.

Dimetilsülfoksitin *Leishmania* izolatlarının kriyoprezervasyonunda en etkili kriyoprotektan olduğu gösterildi. EG, glukoz ve bu bileşiklerin karışımları, canlılık ve kültüre alınabilirlik açısından daha düşük etkinlik gösterdi.

Leishmania türlerinin kriyoprezervasyonunda DMSO, standart kriyoprotektan olarak tercih edilmelidir. EG ve glukoz gibi alternatif kriyoprotektanların karışım oranları ve konsantrasyonlarının optimize edilmesi gereklidir. Kriyoprezervasyon sonrası canlılık ve üreme sürelerinin iyileştirilmesi için hücre geçirgenliğini artıracak yeni kriyoprotektan bileşenleri araştırılmalıdır. Bu çalışma, *Leishmania* türlerinin uzun süreli ve güvenli biçimde saklanabilmesi için kullanılabilecek protokollerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı ayrıca, referans parazit bankalarının oluşturulması ve bu izolatların moleküler ya da epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere saklanması açısından değerli bir temel oluşturduğu düşünülmüştür.

Çalışmanın sınırlılıkları arasında yalnızca iki *Leishmania* türü ile sınırlı kalınması, kullanılan kriyoprotektan oranlarının sabit olup doz optimizasyonunun yapılmamış olması ve deney sayısının artırılabilmesi sayılabilir. Bu sınırlamalar, sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır.

Bu çalışmada, *L. tropica* ve *L. infantum* izolatlarının farklı kriyoprotektanlar kullanılarak sıvı azot koşullarında kriyoprezervasyonu sonrasında canlılık oranları ve kültür ortamındaki logaritmik üreme süreleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Bulgular, en yüksek canlılık oranlarının ve en erken üreme sürelerinin DMSO ile elde edildiğini göstermiştir. Buna karşılık glukoz, EG ve bu bileşiklerin kombinasyonları, daha düşük canlılık düzeyleri ve geç üreme başlangıcı ile daha sınırlı etkinlik sergilemiştir. Elde edilen veriler, DMSO'nun *Leishmania* izolatlarının uzun süreli ve güvenli biçimde korunmasında halen en etkili kriyoprotektan

olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, kriyoprotektan etkinliğinin türler arasında farklılık gösterebildiği ve bu farklılıkların kriyobiyojik yanıtlar üzerinde belirleyici olabileceği gözlemlenmiştir. Bu doğrultuda, *Leishmania* izolatlarının parazit bankalarında uzun dönemli saklanması amacıyla DMSO'nun öncelikli olarak tercih edilmesi önerilmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından (05.06.2024 tarih ve 2473) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Manisa Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Health Sciences Ethics Committee (06.05.2024; 2473).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Kima PE. The amastigote forms of *Leishmania* are experts at exploiting host cell processes to establish infection and persist. *Int J Parasitol.* 2007;37(10):1087-96. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2007.04.003>
2. Sunter J, Gull K. Shape, form, function and *Leishmania* pathogenicity: From textbook descriptions to biological understanding. *Open Biol.* 2017;7(9):170165. <https://doi.org/10.1098/rsob.170165>
3. World Health Organization (WHO). *Leishmaniasis – Fact sheet.* Geneva: WHO; 2025. [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>] (Accessed on: 09.July.2025).
4. Harman M. Kutanöz *Leishmaniasis.* *Turkderm Turk J Dermatol.* 2015;9:168-76. <https://doi.org/10.4274/tdd.2880>
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Leishmaniasis* surveyans ve epidemiyoloji kongresi raporu. 14 Nisan 2014. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Birimler/Saha_Epidemiyolojisi_ve_Erken_Uyari/16-leish_surv_epi_kongresi__14.04.2014.pdf] (Erişim tarihi: 09.Temmuz.2025).

6. Şakru N, Özbel Y, Töz S. Refugees/immigrants and leishmaniasis in the world's largest hosting country, Türkiye: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2025;19(4):e0012947. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012947>
7. Wetzels AMM, Bras M, Lens JW, Piederiet MH, Rijnders PM, Zeilmaker GH. Laboratory aspects of in vitro fertilization. Cryopreservation/Theory. 1996;229-44.
8. Miyake Y, Karanis P, Uga S. Cryopreservation of protozoan parasites. Cryobiology. 2004;48(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2003.10.004>
9. Pegg DE. Principles of cryopreservation. In: Day JG, Stacey GN, editors. Cryopreservation and freeze-drying protocols. 2nd ed. Totowa: Humana Press; 2007:39-59.
10. Sanger WG, Olson JH, Sherman JK. Semen cryobanking for men with cancer-Criteria change. Fertil Steril. 1992;58(5):1024-7. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55454-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55454-5)
11. Delilbaşı L. Tüp bebek yardımcı üreme tekniklerinde laboratuvar yöntemleri. İstanbul: Baysed Yayıncılık; 1997:229-52.
12. De Leeuw FE, De Leeuw AM, Den Daas JH, Colenbrander B, Verkleij AJ. Effects of various cryoprotective agents and membrane-stabilizing compounds on bull sperm membrane integrity after cooling and freezing. Cryobiology. 1993;30(1):32-44. <https://doi.org/10.1006/cryo.1993.1005>
13. Özbilgin A, Tünger Ö, Inanır I, Çavuş İ, Perk NE, Özel Y. Layşmanyaz tanısı için karaciğer ekstreli besiyerinin Novy-MacNeal-Nicolle besiyeri ve moleküler yöntemle karşılaştırılması. Klimik Derg. 2020;33(2):137-41. <https://doi.org/10.5152/kd.2020.29>
14. Hubálek Z. Protectants used in the cryopreservation of microorganisms. Cryobiology. 2003;46(3):205-29. [https://doi.org/10.1016/S0011-2240\(03\)00046-4](https://doi.org/10.1016/S0011-2240(03)00046-4)
15. Çavuş İ, Ocak F, Kaya T, Özbilgin A. Cryopreservation of *Leishmania* species in Manisa province. Türkiye Parazitol Derg. 2017;41(3):152-5. <https://doi.org/10.5152/tpd.2017.5267>
16. Best BP. Cryoprotectant toxicity: Facts, issues, and questions. Rejuvenation Res. 2015;18(5):422-36. <https://doi.org/10.1089/rej.2014.1656>
17. Kimbita EN, Silayo RS, Dolan TT. Comparison of cryoprotectants in the preservation of *Theileria parva* sporozoites using an in vitro infectivity assay. Trop Anim Health Prod. 2001;33(1):29-41. <https://doi.org/10.1023/a:1010329409637>
18. Wen YZ, Su BX, Lyu SS, Hide G, Lun ZR, Lai DH. Trehalose, an easy, safe and efficient cryoprotectant for the parasitic protozoan *Trypanosoma brucei*. Acta Trop. 2016;164:297-302. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.09.024>

Çay Ağacı Uçucu Yağı (*Melaleuca alternifolia*)'nın Antibakteriyel ve Antifungal Etkinliğinin *In-Vitro* Değerlendirilmesi

In-Vitro Evaluation of Antibacterial and Antifungal Activities of Tea Tree Essential Oil (Melaleuca alternifolia)

Sümeyye Akyüz*, Emrullah Akyüz**

* Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

** Akyüz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Erzincan, Türkiye

Atıf/Cite as: Akyüz S, Akyüz E. Çay ağacı uçucu yağı (*Melaleuca alternifolia*)'nın antibakteriyel ve antifungal etkinliğinin *in-vitro* değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(4):287-292.

Öz

Amaç: Bu çalışmada yerli bir firmaya ait olan ve ticari olarak satılan; antibakteriyel, antifungal, antiinflamatuar, antiviral, antiprotazoal etkileri olduğu bildirilen *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel - çay ağacı uçucu yağının altı farklı standart bakteri ve iki standart maya izolatına karşı antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: İzolatlar karşı test edilen çay ağacı uçucu yağının (üreticisi tarafından %100 saf olduğu bildirilen) antibakteriyel etkinliği EUCAST; antifungal etkinliği CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Mikrobiyal suşlar American Type Culture Collection (ATCC) suşu olup, üniversitemizin Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir.

Bulgular: Çay ağacı uçucu yağı, test edilen tüm standart suşlara karşı inhibisyon zonu oluşturmuş olup bakterilerde en etkili bulunanlar sırasıyla *Escherichia coli* (17.67 ± 0.57 mm), *Staphylococcus aureus* (15.00 ± 0.57 mm) ve *Klebsiella pneumoniae* (13.33 ± 0.57 mm) olmuştur. Antifungal aktivite antibakteriyel aktiviteden anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Tüm izolatlar içinde en yüksek aktivite sırasıyla *Candida albicans* (43.33 ± 0.57 mm) ve *Candida glabrata* (37.00 ± 0.57 mm)'ya karşı gözlenmiştir.

Sonuç: Standart suşlar üzerinde antimikrobiyal etkinliği araştırılan çay ağacı uçucu yağının farklı düzeyde antibakteriyel ve antifungal etkisinin olduğu tespit edilmiş olup antifungal etkisi daha belirgin olarak bulunmuştur. Antimikrobiyal direncin küresel bir sorun olduğu günümüzde çalışmamızın çay ağacı uçucu yağının tek başına, diğer uçucu yağlar ve hali hazırda kullanılan diğer antimikrobiyal ilaçlarla kombine edilmesine yönelik çalışmalar için bir basamak olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: *Melaleuca alternifolia*, çay ağacı uçucu yağı, disk difüzyon

ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate the antimicrobial activities of *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel-Tea Tree essential oil, which is reported to have antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, antiviral, and antiprotazoal effects and is sold commercially by a local company, against six different standard bacterial strains and two standard yeast strains.

Methods: The antimicrobial activity of tea tree essential oil (claimed to be 100% pure by the manufacturer) against the isolates was determined using the disc diffusion method in accordance with the recommendations of the EUCAST and the antifungal activity was determined by CLSI. The microbial strains were American Type Culture Collection (ATCC) strains and were obtained from the Medical Microbiology Laboratory of our university.

Results: Tea tree essential oil produced inhibition zones against all tested standard strains. Among bacteria, the most effective inhibition zones were observed in *Escherichia coli* (17.67 ± 0.57 mm), *Staphylococcus aureus* (15.00 ± 0.57 mm), and *Klebsiella pneumoniae* (13.33 ± 0.57 mm). Antifungal activity was found to be significantly higher than antibacterial activity ($p < 0.05$). The highest activity among all isolates was observed against *Candida albicans* (43.33 ± 0.57 mm) and *Candida glabrata* (37.00 ± 0.57 mm).

Conclusion: According to our study, tea tree essential oil exhibited varying levels of antibacterial and antifungal effects on standard strains, with its antifungal effect being more pronounced. Given the global concern about antimicrobial resistance, our findings suggest that tea tree essential oil could form a basis for further research on its use alone, in combination with other essential oils, or incorporation into existing antimicrobial agents.

Keywords: *Melaleuca alternifolia*, tea tree essential oil, disc diffusion

Alındığı tarih / Received:

15.05.2025 / 15.May.2025

Kabul tarihi / Accepted:

11.11.2025 / 11.November.2025

Yayın tarihi / Publication date:

24.12.2025 / 24.December.2025

ORCID Kayıtları

S. Akyüz 0000-0003-1999-7827

E. Akyüz 0000-0002-5475-6394

✉ sumeyye_sfl@hotmail.com

GİRİŞ

Melaleuca alternifolia (Maiden and Betch) Cheel, halk arasında çay ağacı olarak da bilinen, Avustralya'ya özgü bir bitkidir. Bu bitkinin yapraklarından elde edilen uçucu yağ (çay ağacı yağı, TTO), halk arasında ve geleneksel tıpta uzun yıllardır antiseptik olarak kullanılmaktadır. Özellikle antibakteriyel ve antifungal özellikleri, modern bilimsel araştırmaların ilgisini çekmiştir. Yapılan çalışmalar, TTO'nun çeşitli patojen mikroorganizmalara karşı etkinliğini ortaya koymuştur. TTO'nun temel bileşenleri olan terpinen-4-ol ve sineol, antimikrobiyal aktivitesinden sorumlu başlıca maddeler olarak tanımlanmaktadır. Buna ek olarak, TTO'nun antiviral ve antiprotozoal özellikler de gösterdiği rapor edilmiştir⁽¹⁻³⁾. Ayrıca analjezik, antiinflamatuvar ve antitümör etkileri de bulunmaktadır. TTO, egzama, cilt yaraları, yanıklar, böcek ısırıkları, mantar enfeksiyonları ve vajinal enfeksiyonlar gibi pek çok sağlık sorununun tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. 1980'li yılların sonlarında yapılan çalışmalar, TTO'nun *Trichomonas vaginalis* kaynaklı vajinit ve servisit ile *Candida albicans* kaynaklı vajinit tedavisinde çeşitli konsantrasyonlarda kullanıldığında terapötik etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, kronik sistitli kadınlarda semptomlarda iyileşme gözlemlenmiştir^(1,4,5).

Günümüzde artan antimikrobiyal direnç, tedavide ciddi zorluklara yol açmaktadır. Direnç oranlarındaki yükseliş, konvansiyonel antibiyotiklerin etkinliğini azaltmış ve yeni tedavi seçeneklerine duyulan ihtiyacı daha da artırmıştır. Bu bağlamda, bitkisel kökenli uçucu yağlar ve çeşitli çözücülerle elde edilen ekstraktlar gibi alternatif tedavi yaklaşımları ön plana çıkmaktadır. Bu alternatifler arasında TTO, umut vadeden bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, *M. alternifolia*'dan elde edilen çay ağacı uçucu yağının altı standart bakteri ve iki standart maya suşuna karşı antimikrobiyal etkinliğini değerlendirmektir. Elde edilecek bulguların, TTO'nun mikrobiyal enfeksiyonların tedavisindeki potansiyel rolünü derinlemesine ortaya koyması beklenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, üreticisi tarafından %100 saf olduğu belirtilen TTO'nun antibakteriyel aktivitesini değerlendirmek amacıyla European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)'in standart disk difüzyon yöntemi uygulanmıştır⁽⁶⁾. Antifungal duyarlılık testleri ise Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'in yönergelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir⁽⁷⁾. Bu çalışmada kullanılan TTO, ticari olarak yerel bir firmadan (Gland Aromaterapi, Türkiye) temin edilmiştir. Çalışmamızda kullanılan TTO'nun (Lot No: K250230149) firmadan talep edilen ve gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS) ile elde edilen analiz sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çay Ağacı (*Melaleuca alternifolia*) uçucu yağının uçucu bileşenlerinin kromatografik değerleri (%)

Bileşen	%
α-Pinene	3.19
β-Pinene	0.70
Sabinene	0.18
β-Myrcene	0.76
α-Phellandrene	0.57
α-Terpinene	9.76
dl-Limonene	1.00
β-Phellandrene	0.90
1,8-Cineole	3.12
γ-Terpinene	20.29
p-Cymene	2.95
α-Terpinolene	3.53
Terpinen-4-ol	42.85
trans-Caryophyllene	0.18
Neoolloocimene	0.26
Aromadendrene	0.63
α-Terpineol	2.72
Ledene	0.68
δ-Cadinene	0.71
Toplam	94.98

Mikrobiyal Suşlar: Bu çalışmada, EUCAST tarafından önerilen ve duyarlılık profilleri bilinen American Type Culture Collection (ATCC) standart suşları kullanılmıştır. Gram pozitif bakteriyel suşlar; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 suşlarını içermektedir. Gram negatif izolatlar ise *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 suşlarından oluşmaktadır. Maya izolatları arasında ise *Candida albicans* ATCC 90028 ve *Candida glabrata* ATCC 90030 yer almaktadır. Tüm mikroorganizma izolatları, hastanemizin Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir.

İnokulum Hazırlanması: -70°C'de saklanan standart suşlar, %5 koyun kanlı agara (bioMérieux, Fransa) ekilerek 37.2°C'de 18–24 saat süreyle inkübe edilmiştir. Ertesi gün, üreyen kolonilerden kanlı agara yeni bir pasaj yapılmıştır. Ardından, üreyen bakteri ve maya izolatları, %0.9'luk salin solüsyonu kullanılarak ve DensiCHEK Plus cihazı (bioMérieux, Fransa) ile 0.5 McFarland bulanıklık standardına ayarlanmıştır (bakteriler için yaklaşık 1×10^8 CFU/mL, mayalar için yaklaşık 1×10^7 CFU/mL).

Disk Difüzyon Testi: TTO'nun antibakteriyel aktivitesini değerlendirmek amacıyla Kirby-Bauer yöntemi, EUCAST 2025 kılavuzunda belirtilen standart disk difüzyon protokolüne uygun olarak uygulanmıştır⁽⁸⁾. Antifungal duyarlılık testlerinde ise CLSI tarafından yayımlanan M44-A2 dökümanı esas alınmıştır⁽⁷⁾. Hazırlanan bakteri süspansiyonları, steril pamuklu çubuklar (Firatmed, Türkiye) kullanılarak Mueller-Hinton agara (MHA) (bioMérieux, Fransa) homojen bir şekilde yayılmıştır. Maya süspansiyonları için %2 glukoz ve 0.5 µg/mL metilen mavisi (Merck, Almanya) içeren MHA besiyeri kullanılmıştır. *S. pneumoniae* için ise 20 mg/L β-NAD ve %5 defibrine at kanı içeren Mueller-Hinton-F agarı (bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Steril, boş 6 mm çapındaki diskler (Bioanalyse, Türkiye), 15 µL uçucu yağ ile emdirilmiş, oda sıcaklığında 15 dakika kurutulduktan sonra agar yüzeyine yerleştirilmiştir. Petri kapları,

bakteriler için 37.2°C'de, mayalar için ise 35°C'de 24 saat süreyle inkübe edilmiştir. Tüm analizler her izolat için üçlü tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Pozitif kontrol diskleri olarak; gram pozitif bakteriler için linezolid (10 µg/disk, Bioanalyse, Türkiye), gram negatif bakteriler için amikasin (30 µg/disk, Bioanalyse, Türkiye) ve maya izolatları için nistatin (25 µg/disk, Bioanalyse, Türkiye) kullanılmıştır. Negatif kontrol diskleri ise boş bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda, disklerin etrafındaki inhibisyon zon çapları (disk çapı dahil) ölçülmüş ve her izolat için sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak hesaplanmıştır. Pozitif kontrol disklerinden elde edilen zon çapları değerlendirme için referans olarak kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizler, Statistical Program for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) sürüm 23.0 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Veriler, tek yönlü ANOVA testi ve bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda, TTO'nun test edilen tüm izolatlara karşı inhibisyon zonu oluşturduğu gözlemlenmiştir. TTO'ya en duyarlı bakteriler, etkinlik sırasına göre *E. coli* (17.67 ± 0.57 mm), *S. aureus* (15.00 ± 0.57 mm) ve *K. pneumoniae* (13.33 ± 0.57 mm) olarak belirlenmiştir. Bakteriyel izolatlar arasında, TTO'nun pozitif kontrol diskine en yakın inhibisyon zonunu *E. coli* suşuna karşı oluşturduğu saptanmıştır (%91.4). En az duyarlılık gösteren bakteriler ise *E. faecalis* (8.67 ± 0.57 mm) ve *P. aeruginosa* (9.00 ± 0.57 mm) olmuştur.

Antifungal aktiviteye bakıldığında, her iki standart maya suşu için de inhibisyon zonu tespit edilmiştir. Tüm izolatlar arasında en yüksek inhibisyon zon çapları sırasıyla *C. albicans* (43.33 ± 0.57 mm) ve *C. glabrata* (37.00 ± 0.57 mm) suşlarında gözlemlenmiştir. Pozitif kontrol diskine en yakın inhibisyon zon çapı, *C. albicans* suşunda belirlenmiştir (% 94.9).

Tablo 2. Çay Ağacı (*Melaleuca alternifolia*) uçucu yağının antimikrobiyal aktivite sonuçları (ortalama±standart sapma, n=3)

Standart Suşlar	İnhibisyon son çapı (mm±SD)	Linezolid (10 µg/disk)	Amikasin (30 µg/disk)	Nistatin (25µg/disk)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	15.00 ± 0.57	22.67 ± 0.57		
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	8.67 ± 0.57	21.33 ± 0.57		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	13.00 ± 0.57	23.00 ± 0.57		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	9.00 ± 0.57		22.67 ± 0.57	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	13.33 ± 0.57		22.33 ± 0.57	
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	17.67 ± 0.57		19.33 ± 0.57	
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	43.33 ± 0.57			45.66 ± 0.57
<i>Candida glabrata</i> ATCC 90030	37.00 ± 0.57			42.33 ± 0.57

İstatistiksel analiz sonuçlarına göre, antifungal etkinliğin anlamlı düzeyde antibakteriyel etkiden daha belirgin olduğunu görülmüştür ($p<0.05$). Tüm izolatlar için inhibisyon zon çapları Tablo 2’de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Antibakteriyel ve antifungal ilaçların etkinliği, mikroorganizmaların direnç geliştirmesi nedeniyle giderek azalmaktadır. Bu durum, tedavi süreçlerinde güçlükler yaratmakta; hastanede yatış sürelerinin uzamasına, sağlık harcamalarının artmasına ve en önemlisi morbidite ile mortalitenin yükselmesine neden olmaktadır⁽³⁾. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, dirençli mikroorganizmalar nedeniyle dünya genelinde her yıl yaklaşık 700.000 kişi hayatını kaybetmektedir ve çözüm bulunamaması halinde bu sayının 2050 yılına kadar yıllık 10 milyona ulaşabileceği öngörülmektedir. Ayrıca, 2024 yılı Eylül ayında Lancet dergisinde yayımlanan, “Global Burden of Disease Antimicrobial Resistance” araştırmacıları tarafından yürütülen çalışmada, antibiyotiklerin gereksiz kullanımının önlenmemesi ve yeni/alternatif antimikrobiyal ajanların geliştirilmemesi durumunda bu sayının 39 milyonu aşabileceği tahmin edilmektedir^(9,10).

Sadece Avustralya’ya özgü bir bitkiden elde edilen çay ağacı yağı (*M. alternifolia*), güçlü antiseptik özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmakta ve dünya genelinde birçok ülkeye ihraç edilmektedir.

TTO; analjezik, antiinflamatuvar, antitümör ve geniş spektrumlu antimikrobiyal etkileriyle tanınmakta olup, egzama, yara enfeksiyonları, yara bakımı, yanıklar, böcek ısırıkları ve deri ile vajinal mantar enfeksiyonları gibi sağlık problemlerinin tedavisinde kullanılmaktadır⁽¹¹⁾. Bu çalışmada, TTO’nun altı farklı standart bakteri suşu ve iki standart maya izolatına karşı antimikrobiyal etkinliği disk difüzyon yöntemiyle değerlendirilmiştir.

Literatürde TTO’nun antibakteriyel ve antifungal etkisini disk difüzyon yöntemi ile değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Gustafson ve ark.’ları⁽¹²⁾, çay ağacı ekstresinin

E. coli üzerindeki antimikrobiyal etkisini araştırmış ve TTO’nun bakteri hücre zarındaki proteinleri denatüre ederek bakteriyostatik etki oluşturduğunu rapor etmiştir. Ayrıca, literatürde TTO’nun *S. aureus* üzerine bakterisidal etki gösterdiği ve özellikle cerrahi alan enfeksiyonlarından izole edilen metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarına karşı kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu sonuçlarla uyumlu olarak, çalışmamızda da gram negatif ve gram pozitif bakteriler arasında TTO’ya en duyarlı suşlar olarak *E. coli* ve *S. aureus* belirlenmiştir^(13,14).

Çin’de 2018 yılında yürütülen bir çalışmada, TTO’nun antibakteriyel etkisi üç farklı standart bakteri suşuna karşı disk difüzyon ve sıvı mikrodilüsyon yöntemleriyle test edilmiştir. Her iki yöntemde de *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarının TTO’ya karşı

en duyarlı bakteriler olduğu saptanmış; çay ağacı ekstresinin gıda, tarım ve ilaç sanayinde doğal bir kaynak olarak kullanım potansiyeline sahip olduğu sonucuna varılmıştır⁽¹⁵⁾.

Aslan ve ark.'ları⁽³⁾ tarafından yapılan başka bir çalışmada, 16 farklı uçucu yağın beş bakteri ve bir maya suşuna karşı disk difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiştir. TTO'nun tüm izolatlar karşı etkili olduğu; en yüksek etkinliğin

C. albicans ve *E. coli* suşlarında gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar, çalışmamızla da uyumludur. Ayrıca, 16 uçucu yağ içerisinde en yüksek antimikrobiyal etkinliğe sahip dört yağdan biri olarak tanımlanan TTO'nun, enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde bitkisel ilaç geliştirilmesinde kullanılabileceği önerilmiştir.

Literatürdeki çalışmalar, TTO'nun antifungal aktivitesinin büyük ölçüde *C. albicans* suşları üzerinde, tek başına ya da antifungal ajanlarla kombine şekilde test edildiğini göstermektedir. Polonya'da yürütülen bir çalışmada, flukonazole dirençli *C. albicans* suşları TTO ile birlikte tedavi edilmiş ve flukonazolün minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) yeniden değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, TTO'nun flukonazolün etkinliğini belirgin şekilde artırdığı bildirilmiştir. Başka bir antifungal aktivite çalışmasında ise, TTO'nun immünsüprese hastalarda görülen oral kandidiyazisin tedavisinde potansiyel fitoterapötik ajan olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Candida albicans ve *C. glabrata* suşları üzerine yapılan çalışmalarda, TTO ve bileşenlerinin antifungal etkilerinin hücre zar yapısını bozarak membran fonksiyonlarını değiştirme yoluyla gerçekleştiği gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Slovakya'da Borotová ve ark.'ları⁽²⁰⁾ tarafından yürütülen bir çalışmada, disk difüzyon yöntemiyle yapılan testlerde TTO'nun *E. faecalis* ve *C. albicans* suşlarına karşı güçlü, *C. glabrata*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı ise orta düzeyde etkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise

C. albicans ve *C. glabrata* suşlarına karşı oluşan inhibisyon zon çapları, test edilen tüm bakteriyel suşlardan daha yüksek bulunmuş; en küçük inhibisyon zonu *E. faecalis* için ölçülmüştür.

TTO'nun antimikrobiyal etkinliği, bitkinin içerik yapısına, ticari uçucu yağların depolama koşullarına ve test edilen mikroorganizmalara göre farklılık gösterebilir. Ticari olarak satılan on farklı TTO'nun antimikrobiyal etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, dört adet TTO'nun test edilen hiçbir bakteride zon oluşturmadağını belirlemiştir. Yine aynı çalışmada test edilen altı adet TTO'nun, çalışmamızda kullanılan suştan farklı bir *K. pneumoniae* suşunda (ATCC 700603) daha geniş zon çapları oluşturduğu belirlenmiştir^(2,21).

Sonuç olarak bu çalışma, TTO'nun altı standart bakteri suşu ve iki standart maya izolatına karşı antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduğunu ve bu bulguların literatürle uyumlu olduğunu ortaya koymuştur. TTO'nun antifungal etkinliğinin antibakteriyel etkinliğine kıyasla daha belirgin olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın sınırlılıkları, sadece ATCC referans suşlarının kullanılması olabilir. Uçucu yağlar, özellikle çok ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde alternatif bitkisel ilaçların geliştirilmesinde umut vaat edebilir. Bu nedenle uçucu yağların klinik izolatlar üzerinde; tek başlarına olduğu gibi, farklı uçucu yağlarla ve klinikte kullanılan mevcut antimikrobiyal ajanlarla kombine halde antimikrobiyal etkilerinin araştırılması literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Gerekli değildir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Not required.

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Çakır NT, Kaleağası S, Kökdil G. Umut vaat eden bir antimikrobiyal: Tea tree oil (Çay ağacı yağı). Ankara Ecz Fak Derg. 2005;34(4):315-27.
- Hancı H. Ticari olarak satılan farklı çay ağacı yağlarının antibakteriyel etkinliğinin araştırılması. Biyoloji Bil Araş Derg. 2022;15(2):87-92.
- Aslan R, Taşkın Kafa AH, Hasbek M, Çelik C. Farklı esansiyel yağların in vitro antimikrobiyal etkinliğinin değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg. 2021;78(4):525-34.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2021.87864>
- Başer KHC. Çay ağacı (Tea tree oil) yaprağı (*Melaleuca alternifolia* [Maiden et Betchel] Cheel). Bağbahçe. 2017;69(Ocak-Şubat):28-29.
- Carson CM, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: A review of antimicrobial and other medicinal properties. Clin Microbiol Rev. 2006;19(1):50-62.
<https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.50-62.2006>
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Disc diffusion method. EUCAST. Version 13.0, 2025.
- Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, nineteenth informational supplement. CLSI. Approved Standard M100-S19, Wayne, PA, 2009.
- Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J Clin Pathol. 1966;45(4):493-6.
- Piddock LJ. Reflecting on the final report of the O'Neill Review on Antimicrobial Resistance. Lancet Infect Dis. 2016;16(7):767-8.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30127-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30127-X)
- GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet. 2024 Sep 28;404(10459):1199-1226.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1)
- Sürme Y, Çürük GN. Yara bakımında fitoterapi: Çay ağacı yağı. ERU Sağlık Bil Derg. 2020;7(2):35-41.
- Gustafson JE, Liew YC, Chew S, et al. Effects of tea tree oil on *Escherichia coli*. Lett Appl Microbiol. 1998;26(3):194-8.
<https://doi.org/10.1046/j.1472-765x.1998.00317.x>
- Carson CF, Riley TV. Antimicrobial activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. Lett Appl Microbiol. 1993;16(2):49-55.
<https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.1993.tb00340.x>
- Falci SP, Teixeira MA, Chagas PF, et al. Antimicrobial activity of *Melaleuca* sp. oil against clinical isolates of antibiotics resistant *Staphylococcus aureus*. Acta Cir Bras. 2015;30(6):401-6.
<https://doi.org/10.1590/S0102-865020150060000005>
- Zhang X, Guo Y, Guo L, Jiang H, Ji Q. In vitro evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of *Melaleuca alternifolia* essential oil. Biomed Res Int. 2018;2396109.
<https://doi.org/10.1155/2018/2396109>
- Ergin A, Arikan S. Comparison of microdilution and disc diffusion methods in assessing the in vitro activity of fluconazole and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against vaginal *Candida* isolates. J Chemother. 2002;14(5):465-72.
<https://doi.org/10.1179/joc.2002.14.5.465>
- Mertas A, Garbusińska A, Szliszka E, Jureczko A, Kowalska M, Król W. The influence of Tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) on fluconazole activity against fluconazole-resistant *Candida albicans* strains. Biomed Res Int. 2015;2015:590470.
<https://doi.org/10.1155/2015/590470>
- de Medeiros Silva WA, de Oliveira AMBM, de Oliveira Coelho LF. Curative evaluation of *Melaleuca alternifolia* oil in oral candidiasis in immunosuppressed patients. Rev Arace. 2024;6(3):9377-92.
<https://doi.org/10.56238/arev6n3-300>
- Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antifungal effects of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its components on *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae*. J Antimicrob Chemother. 2004;53(6):1081-5.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkh243>
- Borotová P, Galovičová L, Vukovic NL, Vukic M, Tvrdá E, Kačániová M. Chemical and biological characterization of *Melaleuca alternifolia* essential oil. Plants (Basel). 2022;11(4):558.
<https://doi.org/10.3390/plants11040558>
- Brun P, Bernabè G, Filippini R, Piovan A. In vitro antimicrobial activities of commercially available tea tree (*Melaleuca alternifolia*) essential oils. Curr Microbiol. 2019;76(1):108-16.
<https://doi.org/10.1007/s00284-018-1594-x>

Polimikrobiyal Cerrahi Alan Enfeksiyonunda *Trueperella bernardiae*: Türkiye’den Bildirilen İlk Olgu[§]

Trueperella bernardiae in Polymicrobial Surgical Site Infection: The First Case from Türkiye

Zafer Habip*, Tansu Dünder**, Abdurrahman Okutan***, Mahmut Tayyar Kalcioğlu***

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

** Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

*** İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atıf/Cite as: Habip Z, Dünder T, Okutan A, Kalcioğlu MT. Polimikrobiyal cerrahi alan enfeksiyonunda *Trueperella bernardiae*: Türkiye’den bildirilen ilk olgu. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(4):293-298.

ÖZ

Trueperella bernardiae, normal flora üyesi olan ancak nadiren patojen olarak izole edilen gram pozitif bir bakteri olup, özellikle cerrahi sonrası fırsatçı enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu olgu sunumunda, kronik otitis media ve petröz apeks kolesteatoması nedeniyle opere edilen bir hastada gelişen *T. bernardiae* cerrahi alan enfeksiyonu sunulmaktadır.

Yirmi dört yaşında erkek hasta, kronik otitis media ve petröz apeks kolesteatoması tanısıyla sol total petrozektomi operasyonu geçirmiştir. Hastanın öyküsünde, 11 yıldır devam eden intravenöz ilaç kullanımı mevcuttur. Operasyon sonrası 15. günde hastada cerrahi alan enfeksiyonu geliştiği tespit edilmiştir. Aspirat numunesinin anaerobik kültüründe, *T. bernardiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Fingoldia magna* ve *Prevotella buccalis* üremesi saptanmıştır. Bakteri identifikasyonu MALDI-TOF MS ile yapılmış ve antibiyotik duyarlılık testleri gradient test yöntemiyle belirlenmiştir. Hasta linezolid ve piperasilin-tazobaktam kombinasyon tedavisiyle başarılı şekilde tedavi edilmiştir.

Bu vaka, Türkiye’den bildirilen ilk *T. bernardiae*’ye bağlı gelişen cerrahi alan fırsatçı enfeksiyonu olgusudur. *T. bernardiae* özellikle cerrahi girişim geçiren hastalarda, intravenöz ilaç kullanıcılarında ve kronik yara varlığında postoperatif enfeksiyon etkeni olarak polimikrobiyal enfeksiyonlara neden olabilen önemli bir patojendir. Tanıda MALDI-TOF MS gibi ileri teknoloji yöntemlerinin kullanılması kritik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: *Trueperella bernardiae*, cerrahi alan enfeksiyonu, otitis media

ABSTRACT

Trueperella bernardiae is a Gram-positive bacterium that belongs to the normal flora but is rarely isolated as a pathogen, particularly a cause of postoperative infections following surgical procedures. This case report presents a surgical site infection caused by *T. bernardiae* that developed in a patient who underwent surgery for chronic otitis media and petrous apex cholesteatoma.

A 24-year-old male patient underwent a left total petrosectomy to treat chronic otitis media and petrous apex cholesteatoma. The patient had a 11-year history of intravenous drug use. A surgical site infection developed on the 15th postoperative day. Anaerobic culture of the aspirate revealed the growth of *T. bernardiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Fingoldia magna*, and *Prevotella buccalis*. Bacterial identification was performed using MALDI-TOF MS, and the antibiotic susceptibility was determined using the gradient test method. The patient was successfully treated with a combination of linezolid and piperacillin-tazobactam.

To our knowledge, this is the first reported case of a surgical site infection caused by *T. bernardiae* in Türkiye. *T. bernardiae* is an important pathogen that can cause polymicrobial infections, particularly in patients undergoing surgery, intravenous drug users, and individuals with chronic wounds. Accurate diagnosis requires advanced technological methods such as MALDI-TOF MS.

Keywords: *Trueperella bernardiae*, surgical site infection, otitis media

Alındığı tarih / Received:

00.00.2025 / 00.January.2025

Kabul tarihi / Accepted:

10.08.2025 / 10.August.2025

Yayın tarihi / Publication date:

24.12.2025 / 24.December.2025

ORCID Kayıtları

Z. Habip 0000-0002-9624-7790

T. Dünder 0000-0003-3715-9579

A. Okutan 0009-0006-9006-2628

M. T. Kalcioğlu 0000-0002-6803-5467

✉ drzaferhabip@gmail.com

[§] Bu çalışmanın ilk verileri XLI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi’nde (13-17 Kasım 2024, Antalya) e-poster bildirisi olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Trueperella bernardiae, gram-pozitif, fakültatif anaerob, katalaz-negatif bir basil olup cilt ve üst solunum yolunun normal mikrobiyotasında bulunur⁽¹⁾. Nadir bir patojen olarak kabul edilmesine rağmen, immün yetmezlikli hastalarda veya invaziv cerrahi girişim yapılan hastalarda ciddi fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Literatürde yara enfeksiyonları, bakteriyemi ve beyin absesi gibi klinik durumlar bildirilmiştir⁽¹⁾. Bu olguda, uzun süreli uyuşturucu madde kullanımı olan kronik otitis media ve petroz apeks kolesteatoma tanılı hastada cerrahi sonrası gelişen *T. bernardiae* enfeksiyonu sunulmaktadır.

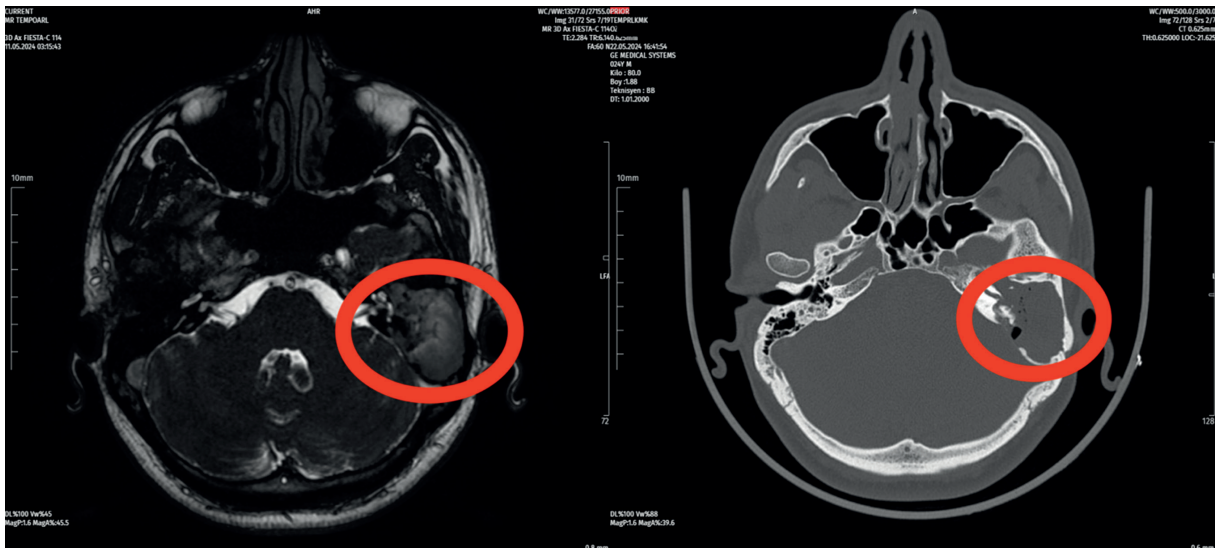
OLGU

Sol dış kulak yolunda akıntı, işitme kaybı, kulakta çınlama, baş ağrısı olan 24 yaşındaki erkek hasta, antibiyotik kullanmasına rağmen şikayetlerinin artarak devam etmesi üzerine kulak burun boğaz (KBB) polikliniğine başvurdu. Hasta öyküsünde, altı yaşındayken otitis media enfeksiyonuna bağlı sol kulağına ventilasyon tüpü takıldığı ve altı yaşından beri oral ve topikal antibiyotikler ile gerileyen aralıklı dış kulak yolu akıntılarının olduğu öğrenildi. Ayrıca 13 yaşından beri aktif olarak çok çeşitli uyuşturucu madde ve alkol kullandığı bilgisi alındı.

Yapılan otoskopik muayenesinde dış kulak yolunu dolduran kolesteatoma izlendi. İşitme değerlendirmesinde sol kulakta total işitme kaybı saptandı. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntülemelerinde; dış kulak yolunu, mastoid kemiği ve petroz apeksi dolduran, fasiyal sinir üzerindeki kemiği ve tegmen timpaniyi erode eden kolesteatoma ile uyumlu görünüm tespit edildi (Resim 1).

Elde edilen bulgular ışığında operasyona alınan hastada görüntüleme bulguları ile uyumlu olacak şekilde yaygın kolesteatoma varlığı izlendi. Hastaya sol total petrozektomi yapılarak lezyon tamamen temizlendikten sonra batından alınan yağ ile kavite ve dış kulak yolunun obliterasyonu yapıldı. Ameliyat sonrası kulak arkasından ve oblitere edilen dış kulak yolundan püy gelmesi üzerine ilk ameliyattan 15 gün sonra eksploratif timpanotomi yapıldı, enfekte görülen alanlar temizlenerek önce sefazolin, ardından seftriakson ve klaritromisin antibiyoterapisi uygulandı. İkinci ameliyat sonrasındaki iki hafta içerisinde postaurikuler insizyon bölgesinde ödem, hiperemi, akıntı ve şişlik şikâyeti ile hasta polikliniğe yeniden başvurdu. Bölgeden yara sürüntü kültürü alındı (Resim 2).

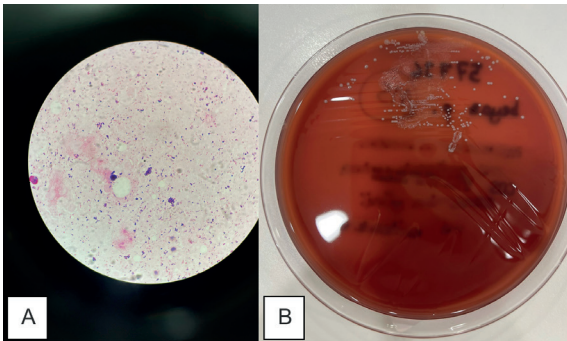
Kulaktan gelen akıntıdan alınan sürüntü örneği, aerobik kültür ile değerlendirildi. Koyun kanlı ve



Resim 1. Temporal MR ve kontrastlı BT. Sol orta kulak boşluğunda mastoid kavitede difüzyon kısıtlılığı oluşturan 35x28 mm boyutunda kolesteatoma düşündürülen lezyon



Resim 2. Postauriküler insizyon bölgesi ve kulaktan gelen akıntı



Resim 3. (A) Örneğin mikroskop altında gram boyama görünümü. (B) Besiyerinde üreyen *Trueperella bernardiae* kolonileri

çikolatamsı besiyerlerinde (bioMérieux, Fransa) *T. bernardiae* üremesi saptanan hastanın Gram boyama ile değerlendirilen preparatında (Resim 3) polimikrobiyal enfeksiyon düşünülmesi nedeniyle mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından aspirat numunesi alınarak anaerobik kültür yapılması önerildi. Sürüntü örneğinden Gram boyama ile yapılan incelemede çok sayıda lökosit ile beraber polimikrobiyal enfeksiyonu düşündüren gram pozitif koklar ve gram negatif basiller gözlemlendi. Koyun kanlı besiyerinde gri renkli 3-5 mm çapında *T. bernardiae* kolonileri üremesi saptandı (Resim 3).

Yara yerinden alınan aspirat numunesi, koyun kanlı ve çikolatamsı besiyerlerine (bioMérieux, Fransa) ekilerek anaerobik koşullarda inkübe edildi. Anaerobik ortamda *T. bernardiae*'nin yanı sıra *Staphylococcus epidermidis*, *Finexgoldia magna*, *Prevotella buccalis* üremesi saptandı. Besiyerlerinde

Tablo 1. *Trueperella bernardiae* için elde edilen minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) sonuçları (µg/ml)

Antibiyotik	MİK değeri (µg/ml)
Levofloksasin	0.19
Tetrasiklin	0.25
Vankomisin	0.125
Linezolid	0.38
İmipenem	0.01

üreme saptanan koloniler MALDI-TOF MS (Matriks yardımcı lazer desorpsiyon/ionizasyon-zaman uçuşlu kütle spektrometresi, Vitek MS, bioMérieux, Fransa) ile tanımlandı ve antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, gradient test (E-TEST®, bioMérieux, Fransa) ile belirlendi. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ve EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) antimikrobiyal duyarlılık testi rehberlerinde *T. bernardiae* için klinik sınır değerler bulunmadığından, sonuçlar duyarlı/dirençli olarak kategorize edilmeden MİK değerleri olarak raporlandı (Tablo 1).

Kültür sonrası hastaya vankomisin ve piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Hastada vankomisine bağlı "Red Man Sendromu" görülmesi üzerine vankomisin, linezolid ile değiştirildi. Bir haftalık tedavi sonunda hastanın şikayetleri geriledi ve hasta taburcu edildi. Ameliyat sonrası ikinci ay kontrolünde hastada enfeksiyon belirtilerinin kalmadığı ve insizyon hatlarının tamamen iyileştiği görüldü

TARTIŞMA

Trueperella bernardiae, Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC) tarafından 1987 yılında ilk olarak "fermentatif coryneform grup 2" adı altında tanımlanmıştır. 1995 yılında Funke ve ark.⁽²⁾ tarafından *Actinomyces bernardiae* ismi önerilmiş, daha sonra Ramos ve ark.⁽³⁾ tarafından 1997 yılında *Arcanobacterium bernardiae* olarak isimlendirilmiştir. Son olarak 2011 yılında Yassin ve ark.⁽⁴⁾ çalışmasıyla *Trueperella* cinsine dahil edilerek *Trueperella bernardiae* adını almıştır.

Trueperella bernardiae, laboratuvar pratiğinde tanımlanması güç bir patojendir. Özellikle biyokimyasal parametreler üzerinden tanımlama yapan sistemlerde hatalı tanımlamalar yapılabilmektedir. API® Coryne sistemi (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) ile yapılan çalışmalarda izolatların *Gardnerella vaginalis* olarak rapor edildiği, ancak inokulumun artırılmasıyla doğru identifikasyonun mümkün olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁻⁸⁾. Benzer biçimde, VITEK® 2 otomatik ID/AST sistemi (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) kullanan laboratuvarlarda da bakterinin *Gardnerella vaginalis* şeklinde yanlış tanımlandığı raporlanmıştır^(9,10). BBL™ Crystal™ GP Gram-pozitif paneli (Becton, Dickinson and Company, Integrated Diagnostic Solutions, Sparks, MD, ABD) *Arcanobacterium pyogenes* olarak hatalı sonuç verebilirken, RapID™ ANA II paneli (Thermo Fisher Scientific, Remel Products, Lenexa, KS, ABD) ile güvenilir tanımlama sağlanamadığı belirtilmiştir^(11,12). MALDI-TOF MS cihazının rutin kullanıma girmesiyle beraber hatalı tanımlama oranları azalmaya başlamıştır. Hijazin ve ark.⁽¹³⁾ tarafından yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi MALDI-TOF kütle spektrometrisi ile *Trueperella* türleri yüksek doğrulukla tanımlanabilmektedir. 2025 yılı itibari ile literatürde olgu sunumu şeklinde paylaşılan 39 vakanın 26 tanesi MALDI-TOF MS ile tanımlanmıştır⁽¹⁴⁾.

Trueperella bernardiae, hasta örneklerinden, özellikle de karışık floraya sahip bir bölgeden izole edildiğinde, laboratuvar tarafından doğru tanımlansa bile kontaminant olarak değerlendirilebilmektedir. Düşük virülanslı olması, normal floranın bir parçası olması ve birçok vakada polimikrobiyal enfeksiyonun bir parçası olarak yer alması, etken olarak değerlendirilmesinde gözden kaçmasını kolaylaştırmaktadır⁽¹⁾. 2025 yılına kadar literatürde olgu sunumu şeklinde paylaşılan 39 vakanın 22 tanesinde *T. bernardiae* polimikrobiyal enfeksiyonun parçası olarak izole edilmiştir⁽¹⁴⁾. Sunulan olguda da benzer şekilde *S. epidermidis*, *F. magna*, *P. buccalis* ile çoklu etkenler içerisinde izole edilmiştir. Bu durum bazı laboratuvarlarda kontaminasyon olarak yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır.

Tüm bu tanımlama ve etken olup olmadığı konusunda yorumlama zorluklarına karşın son yıllarda, bu bakterinin etken olarak değerlendirildiği olgu bildirimlerinin sayısı artmaktadır. Özellikle diabetes mellitus, protez varlığı, cerrahi operasyon öyküsü, kronik yara varlığı gibi hazırlayıcı faktörlerin varlığında, *T. bernardiae*'nin enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkabileceği görülmektedir⁽¹⁴⁾. En sık idrar yolu, deri ve yumuşak doku, eklem-protez enfeksiyonları ile bunlara sekonder gelişebilen bakteriyemi ve sepsis tanıları literatürde bahsi geçen başlıca klinik durumlardır⁽¹⁴⁾. Literatürde sunulan bu olgudakine benzer otitis media hikayesi olan üç vaka bildirilmiştir ve bu olguların hepsinde de beyin apsesi komplikasyonu saptanmıştır⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Parha ve ark.⁽¹⁵⁾ kronik otitis media hikayesi ve kolesteatoma tanısı olan bir hastada *T. bernardiae* ile beraber *Peptoniphilus harei*'ye bağlı beyin absesi olgusu raporlamışlardır. Otitis mediaya nedeniyle oluşan enflamasyonu azaltmak amacıyla kronik dexamethasone kullanımının beyin apsesi oluşumuna katkı sağladığını düşünmüşlerdir. Kumai ve ark.⁽¹⁷⁾ da immünokompetan bir hastada menenjit, subdural ampiyem ve septik pulmoner emboli ile komplike olan *T. bernardiae*'nin neden olduğu bir otitis media olgusu yayınlamışlardır. Orta kulak enfeksiyonu seyrinde mastoidit, sigmoid sinüs trombozu ve subdural ampiyem gelişmiş daha sonra tabloya septik pulmoner emboli ve sepsis ilişkili dissemine intravasküler koagülasyon eklenmiştir. Pan ve ark.⁽¹⁶⁾ tarafından bildirilen olguda ise kronik otitis media nedeniyle perkütan timpanostomi tüpü yerleştirilen beş yaşındaki çocukta gelişen temporal lob absesinde *T. bernardiae*, *Actinomyces europaeus* ve karışık anaerobik Gram pozitif koklar izole edilmiştir. Sunulan bu olguda öne çıkan hususlardan biri de 11 yıldır devam eden intravenöz ilaç kullanım öyküsünün bulunmasıdır. Literatürde iki vaka intravenöz ilaç kullanım öyküsüne sahiptir ve bu vakaların ikisinde de klinik tablo ilaç kullanımına bağlı gelişen septik tromboflebittir⁽¹⁸⁾. Olgulardan birinin her gün enjeksiyon yapmadan önce enjektör iğnesini yalama alışkanlığının olması ve muhtemelen ağız florasından kaynaklanan bakterinin tromboflebite neden olması ilginç bir ayrıntıdır. Bizim hastamızda ise bu yönde bir tablo gelişmemiştir. Literatürdeki bugüne kadar yayınlanan vakalar incelendiğinde

olguların yaklaşık dörtte birinde geçirilmiş cerrahi işlem öyküsünün bulunması, cerrahi işlemlerin *T. bernardiae* enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir⁽¹⁴⁾. Bizim olgumuzda da kolesteatoma yönelik operasyon gerçekleştirilmiştir ve cerrahi sonrası enfeksiyon bulguları gelişmiştir.

Trueperella enfeksiyonuna yönelik önerilen standart bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Tedavide kullanılan antibiyotiklerin çeşidi ve tedavinin süresi; klinik tanıya, enfeksiyonun şiddetine, eşlik eden diğer bakterilere, altta yatan başka hastalıkların varlığı gibi çeşitli nedenlerle birbirinden farklılık göstermektedir. Literatür incelendiğinde tedavide sıklıkla β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü (özellikle amoksisilin-klavulanat) tercih edilmiş ve özellikle yumuşak doku, idrar yolu enfeksiyonları ile bakteriyemilerde başarılar elde edilmiştir. Florokinolonlar, karbapenemler, klindamisin, glikopeptidler gibi geniş bir yelpazedeki antibiyotiklerde uygun doku geçişi olan dokularda, uygun süre tedavide etkin olarak kullanılmıştır⁽¹⁴⁾. Bunun yanında florokinolon, klindamisin, metronidazol başta olmak üzere çok sayıda antibiyotığın *T. bernardiae*'ye karşı etkisiz olabildiği vakalar da raporlanmıştır. CLSI ve EUCAST gibi otoriteler *Trueperella*'ya yönelik klinik sınır değerleri yayınlamadığından, bu etkene yönelik standart bir antibiyotik duyarlılık test yaklaşımı belirlenememiştir. Bazı laboratuvarlar sadece MİK değeri sunmakla yetinirken, bazıları da CLSI'nın anaerob bakterilere yönelik klinik sınır değerlerinden veya EUCAST'ın farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) değerlendirme tablolarından yola çıkarak duyarlılık sonucu bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda ürettiğimiz bakteriye ait çeşitli antibiyotiklerin duyarlılık sonuçlarını gradient test ile çalışarak sadece MİK değerlerini raporladık. Sunulan olguda hasta, linezolid ve piperasilin-tazobaktam antibiyoterapisi ile tamamen iyileşmiştir.

Bu çalışma, *Trueperella bernardiae* ilgili Türkiye'den bildirilen ilk olgu sunumudur. Bu bakteri, özellikle immünsüpresif hastalarda, intravenöz ilaç bağımlılarında, ameliyat sonrası cerrahi alanlarda, anaerobik bakterilerle birlikte polimikrobiyal enfeksiyonlara neden olabilen önemli bir etken olarak değerlendirilmektedir. Biyokimyasal

yöntemlerle tanımlama yapan sistemlerde yanlış isimlendirme yapılabileceği, bu nedenle MALDI-TOF MS gibi yöntemlerin doğru tanımlamada öne çıktığı görülmektedir. Tedavide hastanın klinik durumu, enfeksiyonun yeri, eşlik eden diğer bakterilerin varlığı seçilecek antibiyotığın türünü ve tedavi süresini belirleyecektir. Fakat literatürde en sık tercih edilen β -laktam/ β -laktamaz inhibitörleri genel olarak etkin tedavi sağlamıştır. CLSI ve EUCAST rehberlerinde spesifik klinik sınır değerleri bulunmadığı için MİK sonucu saptanarak epidemiyolojik sınır değeri ile kıyaslamak kesin bir sonuç vermese bile hangi antibiyotığın kullanılacağına karar vermede yardımcı olabilir. Enfeksiyonun tedavisi için laboratuvar ile klinisyen arasında yakın bir iş birliği gereklidir.

Etik Kurul Onayı: Hastadan onam formu alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Consent form has been signed.

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Abddelgader RM, Karamooz S, Choi H, Hwang M, Jinadatha C, Navarathna DH. Skin abscess caused by *Trueperella bernardiae*: case report and literature review. IDCases. 2024;36:e01985 <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2024.e01985>
2. Funke G, Ramos CP, Fernández-Garayzábal JF, Weiss N, Collins MD. Description of human-derived Centers for Disease Control coryneform group 2 bacteria as *Actinomyces bernardiae* sp. nov. Int J Syst Bacteriol. 1995;45(1):57-60. <https://doi.org/10.1099/00207713-45-1-57>
3. Ramos CP, Foster G, Collins MD. Phylogenetic analysis of the genus *Actinomyces* based on 16S rRNA gene sequences: description of *Arcanobacterium phocae* sp. nov., *Arcanobacterium bernardiae* comb. nov., and *Arcanobacterium pyogenes* comb. nov. Int J Syst Bacteriol. 1997;47(1):46-53. <https://doi.org/10.1099/00207713-47-1-46>

4. Yassin AF, Hupfer H, Siering C, Schumann P. Comparative chemotaxonomic and phylogenetic studies on the genus *Arcanobacterium* Collins et al. 1982 emend. Lehnert et al. 2006: proposal for *Trueperella* gen. nov. and emended description of the genus *Arcanobacterium*. Int J Syst Evol Microbiol. 2011;61(6):1265-74.
<https://doi.org/10.1099/ijs.0.020032-0>
5. Weitzel T, Braun S, Porte L. *Arcanobacterium bernardiae* bacteremia in a patient with deep soft tissue infection. Surg Infect (Larchmt). 2011;12(1):83-4.
<https://doi.org/10.1089/sur.2010.069>
6. Bemer P, Eveillard M, Touchais S, Redon H, Corvec S. A case of osteitis due to *Staphylococcus aureus* and *Arcanobacterium bernardiae* coinfection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;63(3):327-9.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.10.016>
7. Loiez C, Tavani F, Wallet F, et al. An unusual case of prosthetic joint infection due to *Arcanobacterium bernardiae*. J Med Microbiol. 2009;58(6):842-3.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.007237-0>
8. Lepargneur JP, Heller R, Soulié R, Riegel P. Urinary tract infection due to *Arcanobacterium bernardiae* in a patient with a urinary tract diversion. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17(6):399-401.
<https://doi.org/10.1007/BF01691570>
9. Otto MP, Foucher B, Lions C, Dardare E, G  r  me P. *Trueperella bernardiae* soft tissue infection and bacteremia. Med Mal Infect. 2013;43(11-12):487-9.
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.09.006>
10. Gilarranz R, Chamizo F, Horcajada I, Bordes-Ben  tez A. Prosthetic joint infection caused by *Trueperella bernardiae*. J Infect Chemother. 2016;22(9):642-4.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.02.003>
11. Kawahara N, Irimura K, Koga T. A case of acute pyelonephritis with bacteremia caused by *Trueperella bernardiae*. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 2017;27(3):39-44.
12. Clarke TM, Citron DM, Towfigh S. The conundrum of the gram-positive rod: are we missing important pathogens in complicated skin and soft-tissue infections? A case report and review of the literature. Surg Infect (Larchmt). 2010;11(1):65-72.
<https://doi.org/10.1089/sur.2008.085>
13. Hijazin M, Hassan AA, Alber J, et al. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for species identification of bacteria of genera *Arcanobacterium* and *Trueperella*. Vet Microbiol. 2012;157(1-2):243-5.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.12.022>
14. Dela  e-Mart  nez MA, Vanegas-Rodr  guez ES, Mendez-Sotelo B, et al. Polymicrobial osteomyelitis in a patient with isolation of *Trueperella bernardiae*: A case report and literature review. Case Rep Infect Dis. 2025;2025(1):6010539.
<https://doi.org/10.1155/crdi/6010539>
15. Parha E, Alalade A, David K, Kaddour H, Degun P, Namnyak S. Brain abscess due to *Trueperella bernardiae*. Br J Neurosurg. 2015;29(5):728-9.
<https://doi.org/10.3109/02688697.2015.1023776>
16. Pan J, Ho A, Pendharkar A, et al. Brain abscess caused by *Trueperella bernardiae* in a child. Surg Neurol Int. 2019;10(1):35.
https://doi.org/10.4103/sni.sni_376_17
17. Kumai T, Inoue T, Sakaue S, Ohara K, Takahara M. An otogenic variant of Lemierre's Syndrome caused by *Trueperella bernardiae*: A case report and literature review. Cureus. 2023;15(8):e42977.
<https://doi.org/10.7759/cureus.42977>
18. Lawrence CHD, Waseem S, Newsholme W, Klein JL. *Trueperella bernardiae*: an unusual cause of septic thrombophlebitis in an injection drug user. New Microbes New Infect. 2018;26:89-91.
<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.09.001>

Laktoz-Negatif, Hareketsiz *Escherichia coli* Suşunun Neden Olduğu İdrar Yolu Enfeksiyonu: Olağandışı Bir Fenotipik Varyant

Urinary Tract Infections Caused by a Lactose-Negative, Non-Motile *Escherichia Coli* Strain: An Unusual Phenotypic Variant

Ceren Yağmur Erorhan*, Murat Telli*

* Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Atıf/Cite as: Erorhan CY, Telli M. Laktoz-negatif, hareketsiz *Escherichia coli* suşunun neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu: Olağandışı bir fenotipik varyant. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(4):299-304.

Öz

Escherichia coli, besinlerin sindirimi ve emiliminde önemli rol oynayan ve normal bağırsak florasının elemanı olan bir mikroorganizmadır, ancak belirli şartlar altında patojen hale gelebilir. İdrar yolu enfeksiyonları, gastroenterit ve sepsis dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara neden olabilir. Bazı *E. coli* suşlarının, hareketlilik ve şeker fermentasyonu gibi karakteristik biyokimyasal özelliklerini kaybedebildiği gösterilmiştir. Bu suşların tanımlanması mikrobiyoloji laboratuvarları için önemli bir zorluk teşkil etmektedir. Bu olguda, mesane karsinomu olan 62 yaşında erkek bir hastada gelişen idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan laktoz-negatif, hareketsiz *E. coli* suşu sunulmuştur. Bakterinin tanımlanmasında, geleneksel biyokimyasal testler (şeker fermentasyonu, hareket, ornitin, lizin, indol testleri), tam otomatik bakteri tanımlama testi (Phoenix, BD, ABD), yarı otomatik bakteri tanımlama testi (API 20E, bioMérieux, Fransa), özgül anti serumlar ve MALDI-TOF MS (MALDI Biotyper Sirius, Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) tanımlama sistemi kullanılmıştır. Bakterimiz laktoz-negatif, hareketsiz fenotipik özellik gösteren *E. coli* suşu olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, idrar yolu enfeksiyonuna neden olan laktoz-negatif, hareketsiz bir *E. coli* suşunu inceleyerek bu zorlu fenotipleri vurgulamayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: *Escherichia coli*, laktoz negatif, hareketsiz, idrar yolu enfeksiyonu

ABSTRACT

Escherichia coli is a microorganism that plays an important role in digestion and nutrient absorption and belongs to intestinal flora. However, under certain conditions, it can become pathogenic and cause various infections, including urinary tract infections, gastroenteritis and sepsis. It has been demonstrated that certain *E. coli* strains can lose characteristic biochemical properties, including motility and sugar fermentation. Identification of these strains poses a considerable challenge for microbiology laboratories. Our case presents a lactose-negative, non-motile *E. coli* strain causing a urinary tract infection in a 62-year-old male patient with bladder carcinoma. For bacterial identification, traditional biochemical tests (sugar fermentation, motility, ornithine, lysine, indole tests), a fully automated bacterial identification test (Phoenix, BD, USA), a semi-automated bacterial identification test (API 20E, bioMérieux, France), specific antisera, and MALDI-TOF MS (MALDI Biotyper Sirius, Bruker Daltonics, Bremen, Germany) identification system were used. The analyses revealed a lactose-negative, non-motile *E. coli* strain that exhibited phenotypic characteristics. In the present study, we examined a lactose-negative, non-motile *E. coli* strain that caused a urinary tract infection in order to highlight these challenging phenotypes.

Keywords: *Escherichia coli*, lactose negative, non-motile, urine tract infection

Alındığı tarih / Received:
23.09.2025 / 23.September.2025
Kabul tarihi / Accepted:
31.10.2025 / 31.October.2025
Yayın tarihi / Publication date:
24.12.2025 / 24.December.2025

ORCID Kayıtları

C. Y. Erorhan 0009-0002-2752-582X
M. Telli: 0000-0003-2648-881X

✉ mutelli@hotmail.com

GİRİŞ

Escherichia coli, insanların gastrointestinal sisteminde yaygın olarak bulunan fakültatif anaerob, fermentatif, oksidaz-negatif, hareketli Gram-negatif basillerdir⁽¹⁾. Normal bağırsak florasının bir üyesi olarak *E. coli*, besinlerin sindirimi ve emiliminde kritik bir rol oynar. Ancak belirli hazırlayıcı koşullar

altında bazı *E. coli* suşları patojen hale gelerek idrar yolu enfeksiyonları, gastroenterit ve sepsis gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olabilir⁽²⁾.

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), böbrekler, üreterler, mesane ve üretra dahil olmak üzere idrar yolunun herhangi bir bölümünü içeren enfeksiyonları tanımlamak için kullanılan bir terimdir⁽³⁾. İYE'ları

önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonlar çeşitli patojenlerden kaynaklanmakla birlikte, en yaygın etkenler *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* spp. ve *Staphylococcus saprophyticus*'tur. *E. coli*, hem komplike olmayan hem de komplike idrar yolu enfeksiyonlarının başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir⁽⁴⁾.

Escherichia coli genetik olarak oldukça çeşitlilik gösteren bir bakteridir ve yüksek uyum sağlama kapasitesine sahiptir⁽¹⁾. Bazı *E. coli* suşlarının, hareketlilik veya çeşitli şekerleri fermente etme (özellikle laktoz) gibi karakteristik biyokimyasal özelliklerini kaybedebildiği gösterilmiştir. Bu durum genetik ya da fenotipik değişikliklerle açıklanabilir. Bu tür varyantlar "inaktif *E. coli*" olarak sınıflandırılmakta ve laboratuvar tanımlamasında önemli bir zorluk oluşturmaktadır⁽⁵⁾.

Laktoz fermente etmeyen (NLF) *E. coli* suşları, MacConkey agarda saydam ve pigmentsiz koloniler oluşturması ile tanınır; biyokimyasal testlerde laktoz fermentasyonunun olmaması ile de karakterizedir. Bu özellikler, tanımlama sürecinde genellikle fark edilmeyebilir ve gözden kaçabilir⁽⁶⁾.

Son yıllarda NLF *E. coli* izolatları dünya genelinde nadir görülmekle birlikte, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında idrar örneklerinden giderek daha sık izole edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda *E. coli* izolatlarının yaklaşık %10'unun yavaş veya hiç laktoz fermente etmediği bildirilmiştir. NLF *E. coli* suşlarının toplum kökenli enfeksiyonlardan daha sık izole edildiği, ancak enfeksiyon bölgesi veya doku tropizmi açısından anlamlı bir farklılık göstermediği belirtilmektedir⁽⁷⁾.

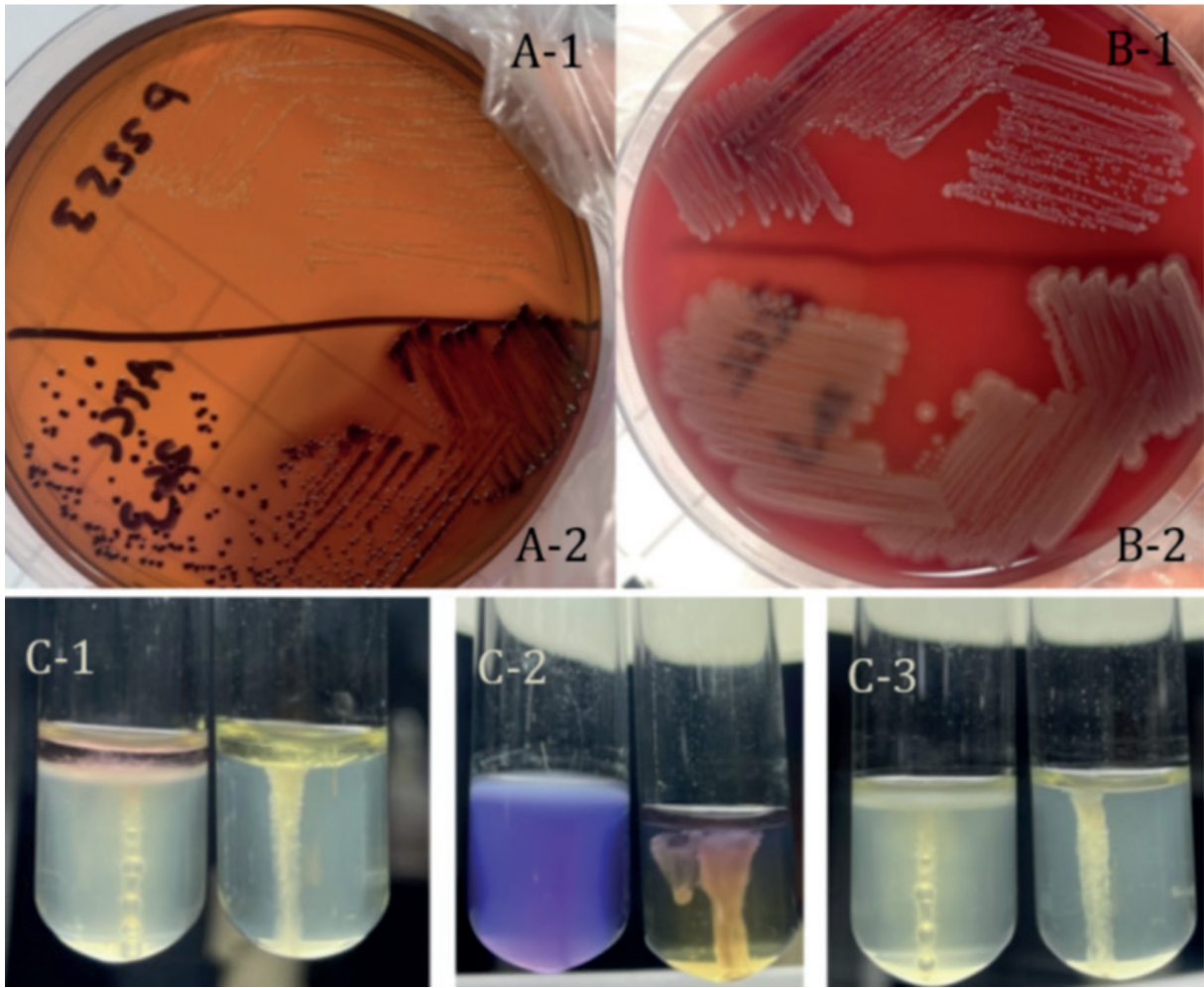
Bu olgu sunumunda, laktoz negatif ve hareketsiz özellikler sergileyen, idrar yolu enfeksiyonu etkeni bir *E. coli* suşu ele alınmıştır. Bu olgu ile, rutin laboratuvar tanısında önemli zorluklar yaratan atipik fenotiplere sahip *E. coli* suşlarının varlığına dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

OLGU

Hasta, 62 yaşında, erkek, dizüri ve idrar kaçırma şikâyeti ile üroloji polikliniğine başvurmuştur. Hastanın şikâyetleri nedeniyle idrar biyokimyasal analizi ve kültürü yapılmıştır. Hastanın tıbbi öyküsünde 2008 yılında low-grade transizyonel hücreli mesane karsinomu tümörü tanısı yer almıştır. Ayrıca hastada üreter taşı ve üretra darlığı da mevcuttur. Hastanın kültür sonuçlarının geriye dönük incelenmesinde, 2020 ile 2023 yılları arasında *E. coli* etken olduğu altı idrar yolu enfeksiyonu atağı geçirdiği görülmüştür. Ancak bu enfeksiyonlardan sorumlu *E. coli* suşlarının fenotipik benzerliği ortaya konamamıştır.

Hastanın tam idrar tahlilinde, her alanda 36/HPF bakteriüri ve 23 lökosit/HPF saptamıştır. Nitrit testi pozitif (+2) ve lökosit esterase kuvvetle pozitif (+3) bulunmuştur. Hemoglobinin negatif olup, idrar pH'sı 5.5 olarak ölçülmüş ve idrar berrak görülmüştür. Mikrobiyolojik incelemede, aerobik inkübasyonun 36–48 saati sonrasında, idrar kültüründe 10⁵ CFU/mL düzeyinde bakteri üremesi gözlenmiştir. Eozin metilen mavisi (EMB) agarda laktoz fermente etmeyen, zayıf gelişim gösteren ve renksiz görünen koloniler ile %5 koyun kanlı agarda hemoliz yapmayan koloniler tespit edilmiştir. Gram boyama incelemesinde Gram-negatif basillerin varlığı doğrulanmıştır. İlk olarak yapılan tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testi için tam otomatik bakteri tanımlama sistemi (Phoenix, BD, ABD) kullanılmıştır. İzolat sistem tarafından *Shigella* spp. olarak tanımlanmıştır. Ancak grup A (*Shigella dysenteriae*), grup B (*Shigella flexneri*), grup C (*Shigella boydii*) ve grup D (*Shigella sonnei*) antiserumları ile yapılan testler negatif sonuç vermiştir. (Denka Seiken Co. Ltd., Tokyo, Japonya).

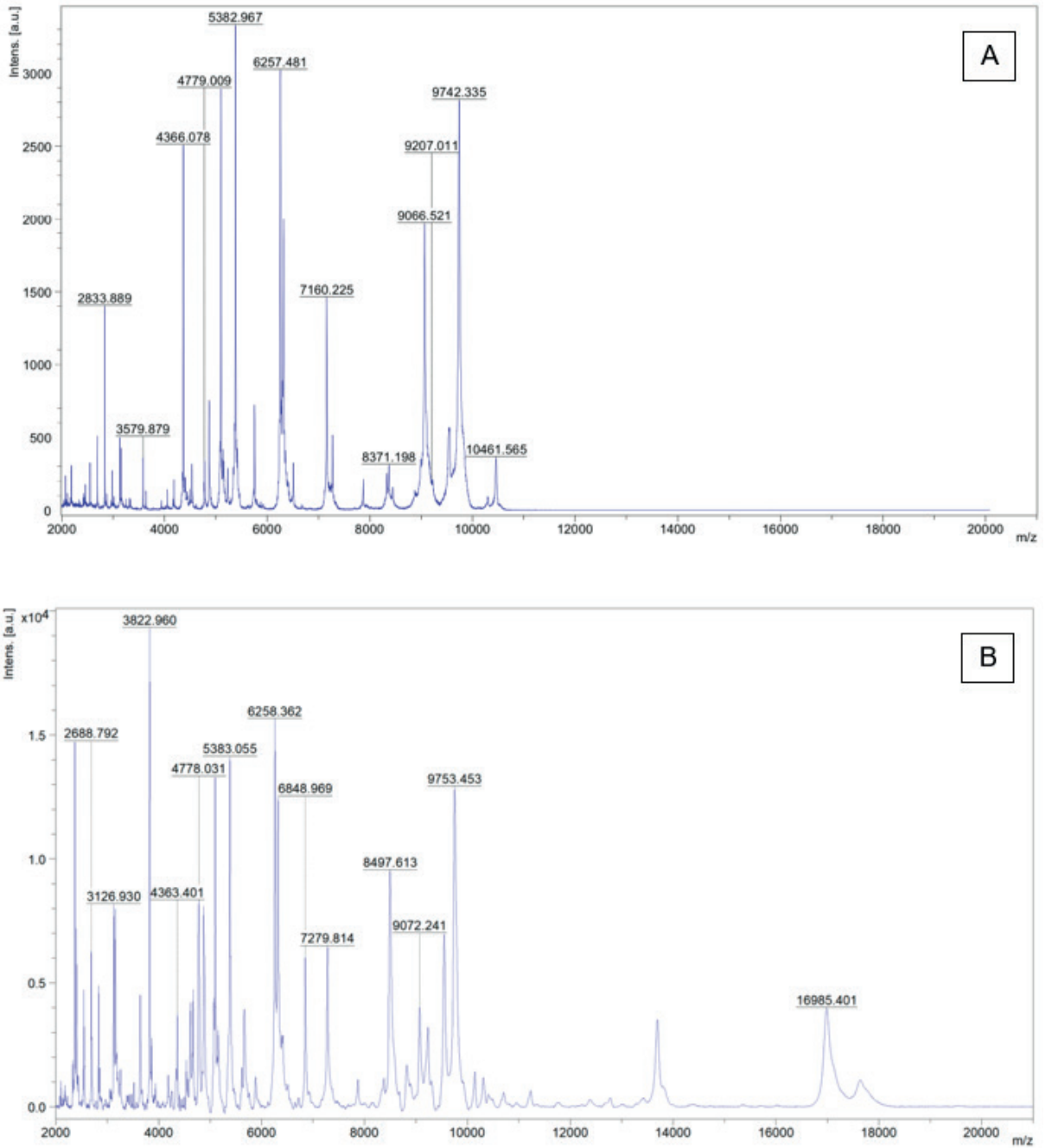
Bakteri izolatına ek tanımlama testi için geleneksel biyokimyasal testler yapılmıştır. Test sonuçlarına göre; hareketsiz, indol negatif, ornitin dekarboksilaz negatif, lizin dekarboksilaz pozitif ve oksidaz negatif fenotipik özellikler gösterdiği bulunmuştur. Triple şeker iron (TSI) agarda, laktoz negatif, gaz üretimi olmadı görülmüştür (Resim 1). Yapılan fenotipik



Resim 1. Besiyeri kolonileri ve biyokimyasal tanımlama besiyeri görünüşleri. (A) EMB agarda üreme; A-1: NFL *Escherichia coli* kökeni, A-2: *Escherichia coli* ATCC 25922. (B) Kanlı agarda üreme; B-1: NFL *Escherichia coli* kökeni, B-2: *Escherichia coli* ATCC 25922. C: Biyokimyasal tanımlama besiyerleri testleri: C-1: İndol testi, C-2: Motilite-indol-ornitin testi, C-3 Motilite testi. İlk test tüpü: *Escherichia coli* ATCC 25922, ikinci test tüpü: NFL *Escherichia coli* kökeni

biyokimyasal testler ile kesin bir bakteriyel tanımlama yapılamamıştır. Daha sonra, ek tanımla testi olarak yarı otomatik ticari bir bakteri tanımlama kiti (API 20E, bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Bu test ile suş *E. coli* olarak tanımlanmıştır. Ayrıca ileri tanımlama ve doğrulama için, MALDI Biotyper Sirius (Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) sistemi kullanılarak Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) yöntemi kullanılmıştır. Suş bu sistemle ile de *E. coli* olarak tanımlanmıştır (Resim 2). Tüm ek tanımlama ve doğrulama testlerinde pozitif kontrol olarak *E. coli* ATCC 25922 suşu kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testi (AST), Phoenix (BD Phoenix, ABD)

otomatik sistemi ile gerçekleştirilmiştir ve sonuçlar Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) kılavuzlarına göre yorumlanmıştır⁽⁸⁾. Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre suş; amikasin, amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin-sulbaktam, sefepim, seftazidim, seftalozon-tazobaktam, seftriakson, sefuroksim sodyum, ertapenem, gentamisin, imipenem, meropenem ve piperasilin-tazobaktam antibiyotiklerine duyarlı bulunmuştur. İzolat sefazolin için orta düzey duyarlılık gösterdi. İzolat; ampisilin, siprofloksasin, levofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazol antibiyotiklerine dirençli bulunmuştur.



Resim 2. MALDI-TOF MS grafiği. (A) NLF *Escherichia coli*; (B) *Escherichia coli* ATCC 25922

TARTIŞMA

Atipik özellik gösteren, laktoz fermente etmeyen, biyokimyasal olarak “inaktif” *E. coli* suşlarının klinik örneklerden izole edildiği literatürde bildirilmiştir. Bu durum önemli bir tanısal zorluk oluşturabilir ve idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli*, mikrobiyoloji laboratuvarlarında tanımlamada

güçlükler yaratmaktadır. Benzer NLF *E. coli* tipleri, Mac Conkey agarda laktozu fermente edememeleri ile tanımlanmakta ve *Shigella* türleri de dahil olmak üzere diğer laktoz-negatif Gram-negatif bakterilerden ayırt edilebilmeleri için ek tanımlama yöntemleri gerektirmektedir⁽⁶⁾. Olgumuzda da, EMB agarda renksiz koloniler (laktoz-negatif) gözlenmiş ve biyokimyasal testlerle atipik bulgular tespit edilmiştir.

Tanının doğrulanabilmesi için ileri düzey bir yöntem olan MALDI-TOF MS dâhil olmak üzere birden fazla tanımlama yöntemi uygulanmıştır. Bu atipik fenotipik özellikler, bakteriyel tanımlamada önemli zorluklar yaratmıştır. 16S rRNA dizilemesi, çoğu rutin klinik mikrobiyoloji laboratuvarında standart bakteri tanımlama yöntemleri arasında yer almadığından tiplendirme için kullanılmamıştır.

Olgumuzdaki hastanın tıbbi öyküsünde mesane tümörleri, üretra darlığı ve ürolitiazis yer almaktadır. Daha önce bu hastadan birkaç kez konvansiyonel *E. coli* suşları izole edilmiş, ancak bu izolatlar arasındaki klonal ilişkiler değerlendirilmemiştir.

Laktozu fermente etmeyen *E. coli* prevalansı üzerine yapılan önceki çalışmalarda, *E. coli* izolatlarının %10'una kadarının yavaş veya hiç laktoz fermente etmeyen fenotipler sergilediği bildirilmiştir. NLF *E. coli*'nin toplumdaki hastalardan izole edilme olasılığının daha yüksek olduğu, tercih edilen enfeksiyon bölgesi veya enfeksiyon yeri açısından bir fark bulunmadığı ve sefalosporinlere dirençli olma olasılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir⁽⁷⁾. Kapsamlı bir beş yıllık retrospektif çalışmada, NLF *E. coli* tüm *E. coli* izolatlarının %3.3'ünü oluşturmuş ve hem ayaktan hem de yatan hasta örneklerinde yıllık olarak tanımlanmıştır. Bu suşlar; hareketlilik göstermeme, indol negatiflik ve laktoz fermente edememe gibi fenotipik özellikler sergilemiştir⁽⁹⁾. NLF *E. coli*'nin doğru tanımlanması, geleneksel biyokimyasal testler ile ileri moleküler tekniklerin birlikte kullanılmasını gerektirir. Geleneksel yöntemler bu atipik suşları tespit etmede yetersiz kalabilmekteyken, spesifik genleri hedefleyen PZR tabanlı testler kesin tanı sağlayabilmektedir. Bu suşlar, rutin tanı prosedürlerinde sıklıkla göz ardı edilmekte, bu da olası yanlış tanımlara ve tedavide gecikmelere yol açabilmektedir⁽⁶⁾. Bastidas-Caldes ve ark.⁽¹⁰⁾ yaptıkları çalışmada, laktoz-negatif *E. coli* türlerinin, idrar yolu enfeksiyonlarındaki etkenler içinde tanı zorlukları oluşturduğu, biyokimyasal hatalı tiplendirmelerin, 16-RNA gen bölgesi sekansı gibi ileri moleküler teknikler ile doğrulandığı bir çalışma bildirmişlerdir.

Chang ve ark.⁽¹¹⁾, NLF *E. coli* suşlarında, laktoz fermente eden suşlara kıyasla daha yüksek oranda siprofloksasin direnci saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise izolatımızın hem siprofloksasin hem de levofloksasine dirençli olduğu bulunmuştur.

Laktozu fermente etmeyen *E. coli*, idrar yolu enfeksiyonları dışında da klinik tablolarla rapor edilmiştir. Sharma ve ark., bu bakterinin ishal etkeni olarak önemini vurgulamıştır^(12,13). Watwe ve ark.⁽¹⁴⁾, inaktif *E. coli*'nin neden olduğu bir perianal apse olgusunu bildirmiştir.

Yaptığımız literatür taramasında, Türkiye'den herhangi bir NLF *E. coli* olgu bildirimine rastlanmamıştır. Bu çalışma, Türkiye'den insan klinik örneklerinden etken olarak bildirilen ilk NLF *E. coli* olgusu olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, NLF *E. coli* suşları, rutin laboratuvar tanımlarında gözden kaçabilecek atipik fenotipler sergilemektedir. Bu suşlar, klinik izolatlar arasında giderek daha sık bildirilmektedir. Ortaya çıkan fırsatçı patojenler olarak artan epidemiyolojik önemleri vurgulamaktadır. Bizim olgumuz da, idrar yolu enfeksiyonlarında NLF *E. coli* suşlarının tanımlanmasının önemini ve zorluğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle biyokimyasal tanımlama testlerinde dikkate alınması ve akla getirilmesi gereklidir.

Etik Kurul Onayı: Hastadan onam formu alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Consent form has been signed.

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Braz VS, Melchior K, Moreira CG. *Escherichia coli* as a multifaceted pathogenic and versatile bacterium. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:548-92. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.548492>
2. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007:670-7.
3. Tan CW, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J*. 2016;57(9):485-90. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016153>
4. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
5. Bajpai T, Pandey M, Varma M, Bhatambare G. Importance of identification of lactose nonfermenting *Escherichia coli* and their prevalence in urinary isolates. *Chrimed J Health Res*. 2016;3(4):288-90. <https://doi.org/10.4103/2348-3334.190581>
6. Mazumder R, Hussain A, Phelan JE, et al. Non-lactose fermenting *Escherichia coli*: Following in the footsteps of lactose fermenting *E. coli* high-risk clones. *Front Microbiol*. 2022;13:1027494. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1027494>
7. Yaratha G, Perloff S, Changala K. Lactose vs non-lactose fermenting *Escherichia coli*: epidemiology, clinical outcomes, and resistance. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(Suppl 1):589-90. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx163.1546>
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0. 2025.
9. Gajdács M, Ábrók M, Lázár A, Burián K. Differential epidemiology and antibiotic resistance of lactose-fermenting and non-fermenting *Escherichia coli*: Is it just a matter of taste? *Biologia Futura*. 2020;71(1-2):175-82. <https://doi.org/10.1007/s42977-020-00016-6>
10. Bastidas-Caldes C, Hernández-Alomía F, Almeida M, et al. Molecular identification and antimicrobial resistance patterns of *Enterobacterales* in community urinary tract infections among indigenous women in Ecuador: addressing microbiological misidentification. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):1195. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-10096-7>
11. Chang J, Yu J, Lee H, Ryu H, Park K, Park YJ. Prevalence and characteristics of lactose non-fermenting *Escherichia coli* in urinary isolates. *J Infect Chemother*. 2014;20(11):738-40. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.07.005>
12. Sharma B, Modgil V, Mahindroo J, et al. Are non-lactose-fermenting *Escherichia coli* important diarrhoeal pathogens in children and adults? *Access Microbiol*. 2023;5(7):acmi000459.v3. <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000459.v3>
13. Ghosh D, Halder P, Samanta P, et al. Lactose fermenting enteroinvasive *Escherichia coli* from diarrhoeal cases confers enhanced virulence. *Sci Rep*. 2025;15(1):24040. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07232-x>
14. Watwe SA, Das NK, Chate S, Mukhida S. Inactive *Escherichia coli* causing perianal abscess. *MRIMS J Health Sci*. 2025;13(2):83-5. https://doi.org/10.4103/mjhs.mjhs_74_24

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 bildirimi olabilir. Bir şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik ve en çok 5 kaynak içerebilir.

Metin yazımı esnasında uyulacak kurallar

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

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

Örnekler

A. Makaleler

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

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

B. Kitaplar

- **Kitap:** Appanna VD. Human Microbes - The Power Within Health, Healing and Beyond. Singapur: Springer Singapur; 2018.

- **e-kitap:** Appanna VD. Human Microbes - The Power Within Health, Healing and Beyond. Singapur: Springer Singapur; 2018. İnternet adresi: <http://.....> Erişim tarihi: .././20..
- **Kitap bölümü:** Piret J. Antiviral drug resistance in herpesviruses. In: Berghuis A, Matlashewski G, Sheppard D, Wainberg MA (Eds.) Handbook of antimicrobial resistance. New York: Springer-Verlag, 2017:87-122. (Türkçe kitaplar için; cümle sonuna kitabında ifadesini ekleyiniz.)
- **Kurumsal yayın:** CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard M27-A3. 3rd ed. CLSI, Wayne: ABD; 2008.
- **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 cevaplaması beklenmektedir. Değerlendirmenin hakem tarafından kabul edilmediği durumlarda ilgili gerekçenin yazılması beklenmektedir. Bu gerekçe ileriki dönemlerde hakem davetindeki muhtemel sorunları engelleyecektir.
- Hakemlerin kendilerine gönderilen yazılarda yazar(lar) ile ve/veya finansal konuda çıkar çatışması olmamalıdır. Çalışmalar tarafsız ve nesnel değerlendirilmelidir.
- Değerlendirmeyi kabul eden hakemlerimiz için inceleme süresi 20 (yirmi) gündür. Bu süre içinde gecikme olması durumunda hakemlere ek olarak 7 (yedi) gün süre bölüm editörü tarafından verilebilir. Bu sürede 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.

