Cilt / *Volume* 55
Sayı / *Number* 3
Eylül / *September* 2025

ISSN 0258-2171
e-ISSN 2458-7516

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi

Journal of Turkish Society of Microbiology

✔ İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Kümülatif Antibiyogram

✔ Klinik *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks İzolatlarında Kültür, Mikroskopi ve Birinci Basamak Anti-Tüberküloz İlaçlara Duyarlılık Profillerinin Retrospektif Analizi (2019-2023)

✔ *Escherichia coli* Bakterisinden Rekombinant Protein Eldesinde Sonikasyon ve Yüksek Basınç Yöntemlerinin Karşılaştırılması

✔ Nadir Bir Olgu: İdrar Yolu Enfeksiyon Etkeni *Lactobacillus delbrueckii*

ISSN 0258-2171
e-ISSN 2458-7516

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / *Volume* 55

Sayı / *Number* 3

Eylül / *September* 2025

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ
JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / *Volume* 55 Sayı / *Number* 3 Eylül / *September* 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 Çiftçioğlu; 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: tmcdeditor@gmail.com
www.tmc-online.org

Mart, Haziran, Eylül, Aralık olmak üzere yılda 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*

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

Asuman Birinci, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun
0000-0002-8653-4710

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

Ayşe Esin Aktaş, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0003-1836-3902

Ayşe Gülşen Hasçelik, Hacettepe Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0001-5480-4790

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

Caner Yürüyen, İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü, İSLAB-2 Bölge Laboratuvarı, İstanbul
0000-0001-5164-5296

Erdal Özbek, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır
0000-0002-8593-224X

Hasan Cenk Mirza, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-8853-3893

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

Mahmut Ülger, Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin
0000-0001-6649-4195

Mehmet Baysallar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi. Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-2497-7348

Nuran Esen, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
0000-0001-9796-3003

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

Salih Cesur, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0003-4960-7375

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

Sema Aşkın Keçeli, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli
0000-0002-2014-6395

Serpil Erol, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0001-5655-3665

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

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

Vildan Avkan Oğuz, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
0000-0001-7648-7730

Yeliz Çetinkol, Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ordu
0000-0003-4940-4498

Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Samsun
0000-0002-9251-1953

Zeynep Ceren Karahan, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0001-7727-3363

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

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ
JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / *Volume* 55 Sayı / *Number* 3 Eylül / *September* 2025

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR / *RESEARCH ARTICLES*

- **İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Kümülatif Antibiyogram**
  Cumulative Antibiogram in Urinary Tract Infections
  Serpil Genç, İrem Nur Babadağ Maraş 169-174
- **Bağışıklık Sistemi Baskılanmış Hastalardan İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarına Karşı Sefiderokol ve Trimetoprim/Sulfametoksazolün In Vitro Etkinliğinin Değerlendirilmesi**
  Evaluation of In Vitro Activity of Cefiderocol and Trimethoprim/Sulfamethoxazole Against Stenotrophomonas maltophilia Isolated from Immunocompromised Patients
  Serap Süzük Yıldız, Mehmet Dal, Mert Emre Ölmez, İpek Mumcuoğlu, Tuba Dal 175-181
- **Klinik *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks İzolatlarında Kültür, Mikroskopi ve Birinci Basamak Anti-Tüberküloz İlaçlara Duyarlılık Profillerinin Retrospektif Analizi (2019-2023)**
  Retrospective Analysis of Culture, Microscopy, and First-Line Anti-Tuberculosis Drug Susceptibility Profiles in Clinical Mycobacterium tuberculosis Complex Isolates (2019-2023)
  Rukiye Aslan, Abdulhamit Çalı, Resul Ekrem Akbulut, Mürşit Hasbek 182-193
- ***Hyoscyamus reticulatus* L.'nin (Solanaceae) *Caenorhabditis elegans* Nematodları Üzerindeki Antihelmintik Etkisi ve Fitokimyasal Bileşimi**
  Antihelmintic Effect and Phytochemical Composition of Hyoscyamus reticulatus L. (Solanaceae) on Caenorhabditis elegans Nematodes
  Necati Özpınar 194-203
- ***Escherichia coli* Bakterisinden Rekombinant Protein Eldesinde Sonikasyon ve Yüksek Basınç Yöntemlerinin Karşılaştırılması**
  Comparison of Sonication and High Pressure Methods in The Extraction of Recombinant Proteins from Escherichia coli
  Zeynep Erdem Aynur, Bülent Bozdoğan 204-211
- **Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen Acinetobacter spp. Suşlarının Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Beş Yıllık Deneyim**
  Antimicrobial Susceptibilities of Acinetobacter spp. Strains Isolated from Intensive Care Units: A Five-Year Experience
  Zeynep Ayaydın, Erkan Sanmak 212-217

OLGU SUNUMLARI / *CASE REPORTS*

- **Nadir Bir Olgu: İdrar Yolu Enfeksiyon Etkeni *Lactobacillus delbrueckii***
  A Rare Case: Urinary Tract Infection Due to Lactobacillus delbrueckii
  Fadile Yıldız Zeyrek, Salim Yakut, Ayşegül Alataş Eroğlu, Arjen Ulaba 218-221
- **Antifosfolipid Sendromu Düşünülen HİV-Negatif Bir Hastada *Cryptococcus neoformans* Menenjiti**
  Cryptococcus neoformans Meningitis in an HIV-Negative Patient Suspected of Having Anti-Phosholipid Syndrome
  Zehra Leyla Yapalak, Aysun Yalçı, Serhat Duyan, Ramazan Gümral 222-225

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / *Volume* 55 Sayı / *Number* 3 Eylül / *September* 2025

YAZARLARA BİLGİ ..... VII-VII

ETİK POLİTİKALAR ..... IX-X

HAKEMLERE BİLGİ XI

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2025;55(3):169-174
doi:10.54453/TMCD.2025.55376

Araştırma / *Research Article*

İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Kümülatif Antibiyogram[§]

Cumulative Antibiogram in Urinary Tract Infections

Serpil Genç*, İrem Nur Babadağ Maraş*

* Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

Atıf/Cite as: Genç S, Babadağ Maraş İN. İdrar yolu enfeksiyonlarında kümülatif antibiyogram. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(3):169-174.

ÖZ

Amaç: *Dünya genelinde halk sağlığı sorunu olan antibiyotik direnç gelişiminin takibi, her hastanenin direnç durumunu bilmesi, ampirik antibiyotik kullanımında akılcı bir yol izlenmesi için önemlidir. Bu amaçla kullanılan en sık yöntem, kümülatif (toplu) antibiyogram verilerinin yıllık düzenli olarak değerlendirilmesidir. Bu çalışma ile hastanemiz poliklinik ve servis/yoğun bakım ünitesi hastalarının idrar yolu enfeksiyonlarında (İYE) kümülatif antibiyogram verilerini değerlendirerek, hastanemiz güncel direnç durumunu belirlemek ve uygun ampirik antibiyotik kullanımına katkıda bulunmayı amaçladık.*

Yöntem: *Aralık 2021- Kasım 2022 tarihleri arasında laboratuvara gönderilmiş idrar örneklerinde, enfeksiyon etkeni olarak izole edilen, polikliniklerden 2068 ve servis/yoğun bakım ünitesinden 1314 olmak üzere toplam 3382 izolat değerlendirmeye alındı. İzolatların tanımlama ve antibiyotik duyarlılıkları, BD PhoenixTM M50 tam otomatize identifikasyon ve antibiyogram cihazı ve disk difüzyon yöntemiyle çalışıldı. Duyarlılık sonuçları EUCAST standartlarına göre değerlendirildi. "Antibiyotik duyarlılık verilerinin analizi ve sunumu rehberi" önerileri doğrultusunda, her hastadan aynı tür bakteri için ilk izolat değerlendirmeye alınmış, sayısı 30'un altında olan türler değerlendirmeye alınmamıştır.*

Bulgular: *Servis/yoğun bakım ünitesi izolatlarında, poliklinik izolatlarına göre tüm antibiyotiklerde duyarlılık oranlarının düşük olduğu görülmektedir. İYE'de en sık saptadığımız etken Escherichia coli için ertapenem (%95.7), imipenem (%97.0) ve meropenem (%96.6) tüm hastalarda ampirik tedavide kullanılabilir. Poliklinik hastalarında enterokoklar için nitrofurantoin (%91.6), Proteus spp. için meropenem (%94.0) ve Enterobacter spp. için meropenem (%96.0), imipenem (%98.0) ile siprofloksasin (%90.1) ampirik kullanım için önerilebilir. Klebisella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii izolatlarında ampirik kullanım için önerilebilecek düzeyde duyarlılığa sahip antimikrobiyal ajan bulunmamaktadır.*

Sonuç: *İYE'de ampirik tedavi kullanılmakla birlikte, hem tür düzeyinde değişen direnç oranları hem de mevcut antibiyotiklere direnç gelişimini önlemek için, özellikle servis/YBÜ hastalarında mutlaka kültür antibiyogram sonuçlarının takip edilerek tedavinin tekrar düzenlenmesi yerinde olacaktır.*

Anahtar kelimeler: *kümülatif antibiyogram, antibiyotik direnci, idrar yolu enfeksiyonu*

ABSTRACT

Objective: *Monitoring antibiotic resistance, a global public health issue, is critical for guiding the rational use of empirical antibiotics. Understanding resistance profiles in each hospital is essential for effective management. A common approach is the annual evaluation of cumulative antibiogram data. In this study, we analyzed cumulative antibiogram data for urinary tract infections (UTIs) at our hospital, focusing on outpatient clinic and ward/intensive care unit patients. The goal was to assess current resistance trends and support appropriate empirical antibiotic selection.*

Methods: *Between December 2021 and November 2022, 3382 isolates from urine samples were analyzed - 2068 from outpatients and 1314 from ward/intensive care unit patients. Identification and antibiotic susceptibility testing were conducted using the BD Phoenix™ M50 system and disk diffusion, evaluated per EUCAST guidelines. Following the "Guide for the analysis and presentation of antibiotic sensitivity data," only the first isolate per patient of the same bacterial species was included, and species with fewer than 30 isolates were excluded.*

Results: *In ward/intensive care unit isolates, antibiotic sensitivity rates are lower than in outpatient isolates. For Escherichia coli, the most common UTI agent, ertapenem (95.7%), imipenem (97.0%), and meropenem (96.6%) may be used empirically. In outpatients, nitrofurantoin (91.6%) for enterococci, meropenem (94.0%) for Proteus spp., and meropenem (96.0%), imipenem (98.0%), and ciprofloxacin (90.1%) for Enterobacter spp. are suitable. No antibiotic shows sufficient sensitivity for empirical use against Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, or Acinetobacter baumannii.*

Conclusion: *Due to varying resistance and risk of resistance development, culture-based treatment is recommended over empirical therapy, especially in ward and ICU UTI cases.*

Keywords: *cumulative antibiogram, antimicrobial resistance, urinary tract infection*

Alındığı tarih / Received:
17.02.2025 / 17.February.2025
Kabul tarihi / Accepted:
12.05.2025 / 12.May.2025
Yayın tarihi / Publication date:
25.09.2025 / 25.September.2025

ORCID Kayıtları

S. Genç 0000-0001-5399-3374
İ. N. Babadağ Maraş 0009-0005-9941-467X

[§] *Bu araştırma 13. Uluslararası Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi'nde (23-26 Kasım 2023, Marmaris, Muğla) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.*

✉ metin.serpil@yahoo.com

© 2025 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2025 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Dünya genelinde hızla artan antibiyotik direnç oranları ile birlikte, yeni antibiyotik geliştirilemiyor oluşu yadsınamaz bir gerçektir. Bu bağlamda antibiyotik direnç oranlarının sürekli izlenmesi, direnç gelişiminin ve yayılmasının önlenmesi için çeşitli önlemler alınması gerekliliği önem arz etmektedir. Ampirik antimikrobiyal tedavi büyük ölçüde, her hastanede en sık izole edilen mikroorganizmaların direnç paternlerine göre şekillendiğinden, mikrobiyoloji laboratuvarlarının düzenli aralıklarla kümülatif antibiyotik duyarlılık verilerini klinisyenlerle paylaşması, etkisiz ya da geniş spektrumlu uygunsuz antibiyotik kullanımını önleyecektir. Kümülatif antibiyogram verileriyle birlikte kısıtlı antibiyogram bildiriminin de uygulanması, antibiyotik direnciyle mücadelede önemli katkı sağlayacaktır[1].

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) antimikrobiyal dirençle ilişkili ölümlerin en yaygın nedenlerinden biridir ve antimikrobiyal dirençle ilişkili ölümlerde suçlanan çoğu patojen, aynı zamanda sık görülen idrar yolu enfeksiyonu etkenleridir[2].

Bu çalışmanın amacı; hastanemiz poliklinik ve servis/yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarının İYE kümülatif antibiyogram verilerini değerlendirerek, klinisyenlerin ampirik tedavi seçimine katkıda bulunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (11.10.2023 tarih ve 2023/11-11 sayı) onaylanmıştır.

Hastanemiz poliklinik ve servis/YBÜ hastalarından Aralık 2021-Kasım 2022 tarihleri arasında laboratuvara gönderilmiş idrar örneklerinde, enfeksiyon etkeni olarak izole edilen izolatların tür düzeyinde tanımlamaları ve antibiyotik duyarlılıkları, BD Phoenix™M50 tam otomatize identifikasyon/antibiyogram cihazı ve disk difüzyon testiyle çalışılmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçları, EUCAST standartlarına göre değerlendirilmiştir[3]. "Antibiyotik duyarlılık verilerinin analizi ve sunumu rehberi" önerileri doğrultusunda, her hastadan aynı tür bakteri için ilk izolat değerlendirmeye alınmış, sayısı 30'un altında olan türler değerlendirmeye alınmamıştır. Ampirik tedavi için kümülatif antibiyotik duyarlılık sınırı >%90 olarak kabul edilmiştir[1,4]. Antibiyotik gruplandırmaları (A, B ve C grubu), Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti ADTS kısıtlı bildirim tablosuna göre yapılmıştır[5].

BULGULAR

Hastanemiz polikliniklerinden 2068, servis/YBÜ'den 1314 olmak üzere toplam 3382 izolat değerlendirmeye alınmıştır. Hem poliklinik hem de servis/YBÜ hastalarında en sık saptanan etkenler sırasıyla *Escherichia coli* (%55.1), *Klebsiella pneumoniae* (%18.2) ve enterokoklar (%13.2) olup bunu, diğer enterik bakteriler (%7.8) (*Proteus spp.*, *Enterobacter spp*.), *Pseudomonas aeruginosa* (%4.3) ve *Acinetobacter baumannii* (%1.4) izlemiştir (Tablo 1).

Servis/YBÜ izolatlarında, poliklinik izolatlarına göre tüm antibiyotiklerde duyarlılık oranlarının düşük olduğu görülmüştür. Hem poliklinik hem de YBÜ/servislerdeki *E. coli* izolatları, TMC/ADTS kısıtlı bildirim tablosu B grubundan amikasin (AK) ve ertapenem (ETP) ile C grubundan imipenem (İMP) ve meropenem (MEM) sırasıyla %95.2, %95.7, %97.0 ve %96.6 duyarlılık oranına sahiptir. Poliklinik hastalarında *Proteus spp.* için MEM (%94.0) ve *Enterobacter spp.* için MEM (%96.0), İMP (%98.0) ile siprofloksasin (CİP) (%90.1) ampirik kullanım için önerilebilir. *K. pneumoniae* izolatlarında ampirik kullanım için önerilebilecek düzeyde duyarlılığa sahip antimikrobiyal ajan bulunmamaktadır.

Tablo 1. İdrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak üreyen bakterilerin servis/yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve polikliniklere göre dağılımı

	Servis/YBÜ n (%)	Poliklinik n (%)	Toplam n (%)
Escherichia coli	492 (37.4)	1373 (66.4)	1865 (55.1)
Klebsiella pneumoniae	354 (26.9)	261 (12.6)	615 (18.2)
Enterokok spp.	253 (19.3)	192 (9.3)	445 (13.2)
Diğer Enterik bakteriler (*Proteus spp., Enterobacter spp.*)	97(7.4)	168 (8.1)	265 (7.8)
Pseudomonas aeruginosa	79 (6.0)	65 (3.1)	144 (4.3)
Acinetobacter baumannii	39 (3.0)	9 (0.5)	48 (1.4)
Toplam n (%)	1314 (38.9)	2068 (61.1)	3382 (100)

Poliklinik örneklerinden izole edilen enterokok izolatları için B grubunda bulunan nitrofurantoin (NF) (%91.6) ampirik tedavide oldukça etkili bir seçenek olarak görülmektedir. Enterokok izolatlarında poliklinikte vankomisin (VA) direnci görülmezken, YBÜ/servis'de iki izolat VA dirençli saptanmıştır. *P. aeruginosa* için meropenem (%66.6) dışında kullanılabilecek yüksek duyarlılıkta bir ajan olmadığı görülmektedir. *A. baumannii* izolatlarında ise en yüksek duyarlılık oranı %16.6 ile aminoglikozid grubu antibiyotiklerde saptanmıştır. Enterik bakteriler, non fermenter ve enterokoklara ait antibiyotik duyarlılık yüzdeleri poliklinik ve servis/YBÜ için ayrı olarak Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Enterik bakteriler için kısıtlı bildirim gruplarına göre antibiyotik duyarlılık yüzdeleri (%)

	Grup A					Grup B				Grup C	
	AMP	**SXT**	**GN**	**FOS**	**AK**	**AMC**	**CRO**	**CİP**	**ETP**	**İMP**	**MEM**
Escherichia coli (poliklinik) (n=1373)	42.4	65.4	86	89.2	96.2	68.8	76.6	72.5	96.6	97.3	97.3
Escherichia coli (servis/YBÜ) (n=492)	34.1	60.1	75.2	-	92.6	60.9	56.5	46.1	93.2	96.1	94.5
Escherichia coli (tümü) (n=1865)	40.2	63.9	83.1	-	95.2	66.7	71.3	65.5	95.7	97.0	96.6

	Grup A			Grup B				Grup C	
	SXT	**GN**	**AK**	**AMC**	**CRO**	**CİP**	**ETP**	**İMP**	**MEM**
Klebsiella pneumoniae (poliklinik) (n=261)	61.6	78.9	86.9	53.2	56.7	60.1	77.4	80.4	82.0
Klebsiella pneumoniae (servis/YBÜ) (n=354)	33	51.6	48.8	18.6	21.7	18	29.9	33.3	35.5
Klebsiella pneumoniae (tümü) (n=615)	45.2	63.2	65.0	33.3	36.5	35.9	50.1	53.3	55.2

	Grup A				Grup B			Grup C
	AMP	**SXT**	**GN**	**AK**	**AMC**	**CRO**	**CİP**	**MEM**
Proteus spp. (poliklinik) (n=117)	56.4	57.2	65.8	90.5	85.4	78.6	77.7	94.0
Proteus spp. (servis/YBÜ) (n=67)	28.3	31.3	28.3	55.2	47.7	34.3	34.3	52.2
Proteus spp. (tümü) (n=184)	46.1	47.8	52.1	77.7	71.7	62.5	61.9	78.8

	Grup A				Grup B			Grup C	
	AMP	**SXT**	**GN**	**AK**	**AMC**	**CRO**	**CİP**	**İMP**	**MEM**
Enterobacter spp. (poliklinik) (n=51)	17.6	86.2	100.0	100.0	19.6	64.7	90.1	98.0	96.0
Enterobacter spp. (servis/YBÜ) (n=30)	3.3	63.3	76.6	86.6	10.0	20	46.6	63.3	50.0
Enterobacter spp. (tümü) (n=81)	12.3	77.7	91.3	95.0	16.0	48.1	74.0	85.1	79.0

AMP: Ampisilin; SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol; GN: Gentamisin; AK: Amikasin; AMC: Amoksisilin-klavulonik asit; CRO: Seftriakson; CIP: Siprofloksasin; MEM: Meropenem; FOS: Fosfomisin; ETP: Ertapenem; IMP: İmipenem; YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

Tablo 3. Nonfermenter bakteriler için kısıtlı bildirim gruplarına göre antibiyotik duyarlılık yüzdeleri (%)

	Grup A			Grup B				
	TZP	**CAZ**	**AK**	**CİP**	**LEV**	**FEP**	**İMP**	**MEM**
Pseudomonas aeruginosa (poliklinik) (n=65)	26.1	23.0	87.6	27.6	24.6	24.6	26.1	70.7
Pseudomonas aeruginosa (servis/YBÜ) (n=79)	17.7	18.9	72.1	13.9	12.6	-	20.2	63.2
Pseudomonas aeruginosa (tümü) (n=144)	21.5	20.8	79.1	20.1	18.0	-	22.9	66.6
	Grup A				**Grup B**			
	CİP	**GN**	**İMP**	**MEM**	**SXT**	**LEV**	**AK**	
Acinetobacter baumannii (n=48)	4.16	16.6	10.4	12.5	22.9	8.3	16.6	

FEP: Sefepim; TZP: Piperasilin/tazobaktam; CAZ: Seftazidim; AK: Amikasin; CİP: Siprofloksasin; LEV: Levofloksasin; IMP: İmipenem; MEM: Meropenem; GN: Gentamisin; SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol; YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

Tablo 4. *Enterokok* spp. için kısıtlı bildirim gruplarına göre antibiyotik duyarlılık yüzdeleri (%)

	Grup A	Grup B			Grup C
	AMP	**CİP**	**NF**	**LEV**	**VA**
Enterococcus spp. (poliklinik) (n=192)	86.9	73.4	91.6	75.5	100.0
Enterococcus spp. (servis/YBÜ) (n=253)	37.5	30.4	80.6	32.4	99.2
Enterococcus spp. (tümü) (n=445)	58.8	49.0	85.4	51.0	99.5

AMP: Ampisilin; CİP: Siprofloksasin; NF: Nitrofurantoin; LEV: Levofloksasin; VA: Vankomisin; YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonları hem toplum kökenli hem de hastane kökenli enfeksiyonlar arasında en yaygın enfeksiyonlardan biridir. Dünya genelinde yaklaşık 450 milyon İYE ve 267.000 İYE kaynaklı ölüm olduğu bildirilmiştir[6]. En sık saptanan etkenler *E. coli* başta olmak üzere enterik bakteriler, enterokoklar ve non fermenter bakterilerdir. Infectious Diseases Society of America (İDSA) antibiyotik direnç riski düşük hastalarda, komplike olmayan sistit için NF, fosfomisin (FOS) veya trimetoprim-sülfametoksazol (SXT) ile ampirik tedavi önermektedir[7]. Son 30 yılda artan İYE vakaları, özellikle yaşlanan toplumlarda uygun önleme ve tedavi çabalarının güçlendirilmesi gerektiğini göstermektedir[8]. Bu anlamda kümülatif antibiyogram verilerinin takibi ve buna uygun ampirik antibiyotik kullanımı, direnç gelişiminin önlenmesinde akılcı bir yol olacaktır.

İYE'lere en sık neden olan bakteriler, tüm yaş gruplarında Gram negatifler olup, en sık izole edilen etken *E. coli* ve sonrasında *K. pneumoniae*'dir. Üriner sistem enfeksiyonlarında antibiyotik direnç oranlarının paylaşıldığı Düzce'den bildirilen bir çalışmada, örneklerin %69'unda *Enterobacterales* türleri bulunmuş olup, bunların %73'ünü *E. coli*, %19'unu *Klebsiella spp*. olarak bildirmişlerdir[9]. Çalışmamızda da benzer şekilde hem poliklinik hem de servis/YBÜ hastalarında en sık saptanan etken *E. coli* (%55.1) olup bunu, *K. pneumoniae* (%18.2) izlemiştir (Tablo 1).

Servis/YBÜ hastalarının, komplike ve hastane kökenli enfeksiyonların görülmesi ile uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı nedeniyle, poliklinik hastalarına kıyasla dirençli mikroorganizmalarla enfekte olmaları kaçınılmazdır[10,11].

Ampirik tedavide öncelikli olarak önerilen antibiyotikler genellikle oral kullanımı olan SXT, CİP, NF, FOS ve beta laktam gurubu antibiyotiklerdir[7]. Bu ajanların sık kullanımı artan direnç oranlarını beraberinde getirmiştir. Çalışmamızda tüm bakteri türleri için, antibakteriyel ajanların hiçbiri, İDSA önerilerindeki ampirik olarak önerilecek duyarlılık yüzdesine sahip değildir (Tablo 2). En sık karşılaşılan etken *E. coli* (tümü) için SXT (%63.9), CİP (%65.5),

amoksisilin-klavulonik asit (AMC) (%66.7), seftriakson (%71.3) duyarlılık oranlarının düşük olduğu ve ampirik kullanımda önerilemeyeceği görülmektedir. Hem poliklinik hem de YBÜ/servis *E. coli* izolatlarında, TMC/ADTS kısıtlı bildirim tablosu B grubundan AK ve ETP ile C grubundan İMP ve MEM, literatürle uyumlu olarak >%90 duyarlılık oranına sahiptir[10,12].

İkinci sıklıkta saptanan *K. pneumoniae* izolatlarında *E. coli*'ye göre duyarlılık oranlarının düşük olduğu görülmüştür. En yüksek duyarlılık oranı poliklinik izolatlarında sırasıyla AK (%86.9), MEM (%82.0) ve İMP (%80.4) olmuştur. YBÜ/servis hastalarında ise bu oranlar dramatik şekilde azalmıştır (AK (%48.8), MEM (%35.5) ve İMP (%33.3). Duran ve ark.[11] çalışmalarında benzer şekilde YBÜ izolatlarında poliklinik izolatlarına göre tüm antibiyotiklerde direnç artışı bildirmişlerdir.

Gram negatif idrar yolu enfeksiyon etkenlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, *Enterobacter spp.* için en duyarlı antibiyotikleri kolistin (%100.0), MEM (%94.2), CİP (%93.2), *Proteus spp.* için MEM (%98.8), seftazidim (%96.3) ve AK (%96.0) olarak bildirmişlerdir[13]. Çalışmamızda da benzer şekilde, *Enterobacter spp.* için en duyarlı bulunan antibiyotikler Grup A da gentamisin (%100.0), Grup B de AK (%100.0) ve CİP (%90.1), C grubunda İMP (%98.0) ve MEM (%96.0) olmuştur. Aminoglikozid grubu sıklıkla bir beta laktam ajanla kombine olarak kullanıldığından, yüksek duyarlılık oranlarına rağmen tek başına ampirik olarak önerilemez. YBÜ/servis hastalarında duyarlılık oranları belirgin olarak azalmıştır (Tablo 2). *Proteus spp.*'de en duyarlı antibiyotikler grup B'den AK (%90.5) ve AMC (%85.4) olurken, grup C'den MEM (%94.0) olmuştur. Diğer tüm izolatlarda olduğu gibi yatan hastalarda duyarlılık oranları belirgin olarak azalmıştır (Tablo 2).

Etiz ve ark.[14] idrar kültüründen izole edilen enterokok türlerinin ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirildiği çalışmalarında ampisilin duarlılığın %15.8 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise çok daha yüksek duyarlılık oranıyla grup A'dan ampisilin (%86.9), poliklinik hastalarında oldukça etkili bir seçenek olarak görülmektedir. Çalışmamızda enterokoklarda %91.6 duyarlılık oranıyla grup B'den NF, poliklinik hastalarında komplike olmayan İYE'de ampirik kullanım için önerilebilir olduğu görülmektedir. C grubundan VA için poliklinikte direnç saptanmazken, YBÜ/servis'te iki izolat VA dirençli saptanmıştır.

Demir Çuha ve ark.[15] idrar kültürlerinden izole edilmiş 1395 nonfermentatif bakterinin antibiyotik direnç profillerini inceledikleri çalışmalarında, en sık iki etkeni sırasıyla *Pseudomonas spp.* (%68.3) ve *Acinetobacter spp. (*%18.8) olarak bildirmişlerdir. En yüksek direnç oranlarını test edilen tüm antibiyotiklerde %60'ın üzerinde direnç ile *A. baumannii/calcoaceticus* kompleks izolatlarında bildirmişlerdir. Hem *P. aeruginosa* (%91.7) hem de *A. baumannii/calcoaceticus* (%36.7) için en yüksek duyarlılık oranını AK için saptamışlardır. Benzer şekilde, çalışmamızdaki *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında, ampirik olarak önerilecek duyarlılıkta bir ajan olmadığı, *P. aeruginosa* için en yüksek duyarlılık oranı MEM (%66.6), *A.baumannii* içinse AK (%16.6) olduğu görülmüştür (Tablo 3). Bu izolatlar için kombinasyon tedavisi ve kültür antibiyogram testlerinin sonucuna göre tedavi yerinde olacaktır.

Sonuç olarak, kümülatif antibiyogram verileri doğrultusunda, hastanemiz özelinde, sık karşılaşılan etkenlerden *E. coli* için karbapenem grubu, enterokoklar için NF ampirik olarak kullanılabilir görünmektedir. *K. pneumoniae* için ampirik olarak önerilebilecek duyarlılık yüzdesine sahip antimikrobiyal ajan bulunmamaktadır. Yatan hastalarda ise non fermenter bakterilerin etken olma olasılığı da düşünülerek, yüksek direnç oranları nedeniyle kombinasyon tedavileri düşünülmelidir. Ancak, hem tür düzeyinde değişen direnç oranları hem de mevcut antibiyotiklere direnç gelişimini önlemek adına, özellikle servis/YBÜ hastalarında mutlaka kültür antibiyogram sonuçlarının takip edilerek tedavinin tekrar düzenlenmesi yerinde olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (11.10.2023 tarih ve 2023/11-11 sayı) onaylanmıştır.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Aproval: This research was conducted with the approval of University of Kütahya Health Sciences, Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (10.01.2023; 2023/11-11).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Kohlmann R, Gatermann SG. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data – The influence of different parameters in a routine clinical microbiology laboratory. PLoS One. 2016;11(1):e0147965. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147965
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-55. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0
3. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. [http://www.eucast.org]
4. KLİMUD. Antibiyotik duyarlılık verilerinin analizi ve sunumu rehberi, 2019. [https://www.klimud.org/icerik/rehberler-38/klimud-rehberleri-8265] (Erişim Tarihi: Aralık.2024).
5. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti- Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Çalışma Grubu. TMC-ADTS kısıtlı bildirim tabloları, 2022. (Erişim Tarihi: Aralık.2024).
6. Timm MR, Russell SK, Hultgren SJ. Urinary tract infections: Pathogenesis, host susceptibility and emerging therapeutics. Nat Rev Microbiol. 2025;23(2):72-86. https://doi.org/10.1038/s41579-024-01092-4
7. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011;52(5):e103-20. https://doi.org/10.1093/cid/ciq257
8. Yang X, Chen H, Zheng Y, Qu S, Wang H, Yi F. Disease burden and long-term trends of urinary tract infections: A worldwide report. Front Public Health. 2022;10:888205. https:// doi.org/10.3389/fpubh.2022.888205
9. Keskin BH, Çalışkan E, Kaya S, Köse E, Şahin İ. Üriner sistem enfeksiyonlarında etken bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(3):254-62. https://https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.82787
10. Avcıküçük H, Altın N. Evaluation of the distribution and antibiotic resistance profile of strains isolated from urine specimens. Klimik Derg. 2022;35(2):95-102. https://doi.org/10.36519/kd.2022.3974
11. Duran H, Çeken N, Kula Atik T. İdrar kültüründen izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları: Dört yıllık analiz. ANKEM Derg. 2020;34(2):41-7. https:// doi.org/10.5222/ankem.2020.041
12. Mağden K. İdrar kültürlerinden üretilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Kocaeli Med J. 2021;10(2):16-21. https://doi.org/10.5505/KTD.2021.09581
13. Kömürlüoğlu A, Aykaç K, Özsürekçi Y. et al. Gram negatif idrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin antibiyotik direnç dağılımı: Tek merkez deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg. 2018;1:10-7. https://doi.org/10.12956/tjpd.2017.279
14. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. İdrar kültüründen izole edilen enterokok türlerinin antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2014;44(3):107-13. https://doi.org/10.5222/TMCD.2014.107
15. Demir Çuha M, Hazırolan G. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılım özelliklerinin ve antibiyotik direncinin analizi. ANKEM Derg. 2020;34(2):56-64. https://doi.org/10.5222/ankem.2020.048

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2025;55(3):175-181
doi:10.54453/TMCD.2025.91069

Araştırma / *Research Article*

Bağışıklık Sistemi Baskılanmış Hastalardan İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarına Karşı Sefiderokol ve Trimetoprim/Sulfametoksazolün In Vitro Etkinliğinin Değerlendirilmesi[§]

Evaluation of In Vitro Activity of Cefiderocol and Trimethoprim/Sulfamethoxazole Against Stenotrophomonas maltophilia Isolated from Immunocompromised Patients

Serap Süzük Yıldız*, Mehmet Dal*, Mert Emre Ölmez*, İpek Mumcuoğlu*, Tuba Dal*

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Atıf/Cite as: Süzük Yıldız S, Dal M, Ölmez ME, Mumcuoğlu İ, Dal T. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalardan izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarına karşı sefiderokol ve trimetoprim/sulfametoksazolün in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(3):175-181.

ÖZ

Amaç: *Stenotrophomonas maltophilia, birçok antibiyotiğe karşı doğal dirençli olmasından dolayı tedavide sorun yaşanan bir bakteridir. Bu çalışmada enfeksiyon etkeni olarak izole edilen S. maltophilia izolatlarında trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SXT) ve sefiderokolün in-vitro duyarlılığının The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ve The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) klinik sınır değerlerine göre belirlenmesi amaçlandı.*

Yöntem: *Çalışmaya kanser tanısı almış hastalarda enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen, her hastanın ilk izolatı olmak üzere, 42 S. maltophilia izolatı dahil edildi. Klinik örneklerden izole edilen bakteriler MALDI TOF MS (Biotyper® sirius System, Bruker, Germany) ile tanımlandı. Bakterilerin TMP-SXT ve sefiderokol duyarlılık testleri disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı. Antibiyotik duyarlılık sonuçları EUCAST ve CLSI rehberlerine göre değerlendirildi.*

Bulgular: *Hastaların %16.7'sinin hematolojik malignitesi ve %83.7'sinin solid organ tümörü vardı. Hastaların 21'i (%50) yoğun bakım ünitesinde, 13'ü (%31) cerrahi servislerde, 6'sı (%14.3) dahili servislerde ve 2'si (%4.8) kemik iliği ünitesinde yatmaktaydı. Bakterilerin 4'ü (%9.5) kandan, 7'si (%16.7) idrardan, 7'si (%16.7) apseden ve 24'ü (%57.1) derin trakeal aspirat örneklerinden izole edildi. EUCAST'a göre yapılan değerlendirmelerde izolatların tümü TMP-SXT'ye doza bağımlı duyarlı ve sefiderokole duyarlı tespit edildi. CLSI'a göre ise TMP-SXT'ye izolatların 14'ü (%33,3) doza bağımlı duyarlı, 28'i (%66.7) duyarlı ve sefiderokol için tüm izolatlar duyarlı tespit edildi. Sefiderokol için zon çapları 22-37mm arasında tespit edildi.*

Sonuç: *Sefiderokolün S. maltophilia enfeksiyonlarının tedavisi için uygun bir alternatif olacağını düşünüyoruz. Ancak direnç gelişiminin yerel epidemiyolojik veriler ile takip edilmesi gerektiği kanısındayız.*

Anahtar kelimeler: *Sefiderokol, Stenotrophomonas maltophilia, trimetoprim/sulfametoksazol, disk difüzyon, çok ilaca direnç*

ABSTRACT

Objective: *Stenotrophomonas maltophilia is a bacterium that presents challenges in treatment due to its resistance to numerous antibiotics. This study aimed to assess the in vitro susceptibility of trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SXT) and cefiderocol in S. maltophilia strains isolated as infectious agents following the clinical cut-off values established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and the Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI).*

Methods: *The study included 42 S. maltophilia strains identified as the causative agents of infection, with the initial isolate from each patient included in the analysis. Bacteria obtained from clinical specimens were identified using MALDI-TOF MS (Biotyper® sirius System, Bruker, Germany). Susceptibilities of isolates to TMP-SXT and cefiderocol were tested using disc diffusion method. The results of antibiotic susceptibility test were evaluated according to EUCAST and CLSI guidelines.*

Results: *Of the patients, 16.7% had haematological malignancy and 83.7% had solid organ tumours. Of the patients, 21 (50%) were hospitalised in intensive care unit, 13 (31%) in surgical wards, 6 (14.3%) in internal wards and 2 (4.8%) in bone marrow unit. 4 (9.5%) of the bacteria were isolated from blood, 7 (16.7%) from urine, 7 (16.7%) from abscess and 24 (57.1%) from deep tracheal aspirate samples. According to EUCAST, all*

Alındığı tarih / Received:
13.01.2025 / 13.January.2025
Kabul tarihi / Accepted:
14.05.2025 / 14.May.2025
Yayın tarihi / Publication date:
25.09.2025 / 25.September.2025

ORCID Kayıtları

S. Süzük Yıldız 0000-0002-4820-6986
M. Dal 0009-0003-4624-1088
M. E. Ölmez 0009-0005-2377-4185
İ. Mumcuoğlu 0000-0002-6392-8880
T. Dal 0000-0001-7045-1462

[§] *Bu çalışma 15. Antimikrobial Kemoterapi Günlerinde (9-11 Mayıs 2024, İstanbul), Sözlü Sunum (SS-004) olarak sunulmuştur.*

serapsuzuk@gmail.com

© 2025 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2025 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

isolates were dose-dependent susceptible to TMP-SXT and susceptible to cefideroxol. According to CLSI, 14 (33.3%) isolates were dose-dependently susceptible, 28 (66.7%) were susceptible to TMP-SXT and all isolates were susceptible to cefiderocol. Zone diameters for cefiderocol were between 22-37mm.
Conclusion: *Cefiderocol is considered a suitable alternative for the treatment of infections caused by S. maltophilia. However, local epidemiological data should be utilized to monitor the emergence of resistance.*

Keywords: *Cefiderocol, Stenotrophomonas maltophilia, trimethoprim/sulfamethoxazole, disc diffusion, multidrug resistance*

GİRİŞ

Stenotrophomonas maltophilia birçok antibiyotiğe karşı doğal dirence sahip non-fermentatif, zorunlu aerop bir basildir. Birçok ilaca doğal dirençli olmasından dolayı özellikle immunsupresif hastalarda kolonizasyon ve enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Bakterinin biyofilm oluşturması kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Kolonize olduğu hastalarda özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına ve kan dolaşım enfeksiyonlarına neden olur. Bakterinin klinikte sıklıkla tercih edilen sefalosporin, karbapenem, aminoglikozit gibi antibiyotiklere doğal dirençli olmasından dolayı genellikle ampirik tedaviler etkisiz kalmaktadır. *S. maltophilia*, birçok antibiyotiğe karşı hem doğal hem de kazanılmış dirence sahip olmasından dolayı klinisyenleri sınırlı tedavi seçeneklerine zorlamaktadır[1,2]. Infectious Diseases Society of America'nın (IDSA) ve Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) kılavuzlarında bu patojene yönelik tedavi protokolleri şu şekildedir: Hafif enfeksiyonlarda monoterapide trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SXT) ya da minosiklin önerilmektedir, alternatif olarak monoterapide tigesiklin, levofloksasin veya sefiderokol kullanılabileceği belirtilmektedir. Orta ya da şiddetli enfeksiyonlarda üç yaklaşım öngörülmektedir: i) TMP-SXT ve minosiklin kombinasyonu, ii) tek başına TMP-SXT başlanması ancak iyileşme olmaması durumunda minosiklin (başta olmak üzere), tigesiklin, levofloksasin veya sefiderokol ilavesiyle kombine tedaviye dönülmesi ve iii) bu ajanların intoleransı veya etkisiz olduğu durumlarda seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombine tedavisi önerilmektedir[3]. Ülkemizde 2014 yılından beri, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında antibiyotik duyarlılık sonuçları, The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) rehberine göre değerlendirilmektedir. EUCAST'a göre *S. maltophilia* için klinik sınır değere sahip tek antibiyotik TMP-SXT'dir[4]. The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) rehberinde ise TMP-SXT'nin yanı sıra levofloksasin, minosiklin ve sefideroko için de klinik sınır değerler bulunmaktadır[5].

Karbapenem dahil, çok ilaca dirençli hale gelen gram negatif basil enfeksiyonlarında sefiderokol tercih edilen yeni grup bir antibiyotiktir. Sefiderokol, Gram-negatif bakterilere karşı güçlü in vitro aktivite gösteren ve kullanıma sunulan ilk siderofor-konjuge antibiyotiktir[6]. Sefiderokol bu zorlu patojene karşı hem in vitro hem de in vivo aktivite göstermektedir[6,7]. Sefiderokol, bakteriyel siderofor aracılığıyla aktif transportla ve dış membran porin kanallarından pasif difüzyonla gram negatif bakterilerin periplazmik boşluğuna taşınmaktadır[8,9]. Diğer β-laktamların çoğu, gram negatif bakterilerin dış membranını porin kanalları ile pasif difüzyonla geçerken sefiderokol demir transport sistemlerini kullanmaktadır[9]. CLSI, sefiderokol için klinik sınır değer vermekle birlikte EUCAST bu antibiyotiğin kullanılabileceğini önermekte ancak yetersiz kanıttan dolayı *S. maltophilia* için klinik sınır değer vermemektedir[4,5].

Hastanemiz onkoloji hastalarına hizmet eden üçüncü basamak bir hastane olup bu çalışmada immun sistemi baskılanmış hastaların farklı klinik örneklerinden izole edilen *S. maltophilia* izolatlarının sefiderokole in-vitro duyarlılığını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (03.10.2024 tarih ve 2024-09/124 sayı) onaylanmıştır.

Çalışmaya 01.03.2023-03.03.2024 tarihleri arasında hastanemize başvuru yapan hastaların kan, derin trakeal aspirat, idrar ve apse kültürlerinden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *S. maltophilia* dahil edildi. Kan kültürü örneklerinde iki sette üreme olması, derin trakeal aspirat örneklerinde hastanın ateşi (≥38°C) ve solunum sıkıntısı olması, apse örneklerinde bakterinin saf bir şekilde üremesi ve idrar örneklerinde ise hastanın başka hiçbir enfeksiyon odağının bulunmaması durumunda bakteri etken olarak kabul edildi.

Her hastanın tek ve ilk izolatı olup enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen toplam 42 *S. maltophilia* çalışmaya dahil edildi. TMP-SXT (Bioanalyse, Türkiye) için antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST'a ve CLSI'a göre disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı ve değerlendirildi. Sefiderokol çalışması için izolatlar -20°C'de %16'lık gliserollü buyyonda saklandı ve çalışma gününde %5 Koyun kanlı agara pasajlanarak taze kültürden EUCAST ve CLSI'ın önerdiği 30 µg'lık sefiderokol (Oxoid, Birleşik krallık) ile antibiyotik duyarlılık testi disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı. Çalışmada EUCAST'ın önerdiği şekilde ≥20 mm bulunan izolatlar duyarlı kabul edildi[10]. CLSI'a göre de ≥15 mm bulunan izolatlar duyarlı kabul edildi[5]. Kalite kontrol çalışması için *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı.

İstatistik analizler, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

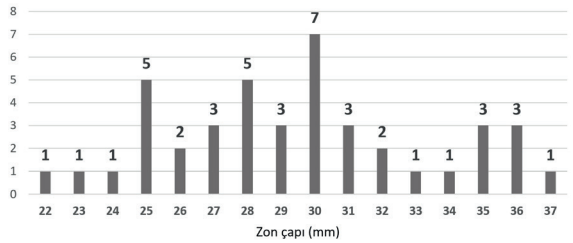
Çalışmaya dâhil edilen izolatların elde edildiği hastaların 24'ü (%57.1) erkek, 18'i (%42.9) kadındı. Erkek hastaların yaş ortalaması 63, kadınların yaş ortalaması 61.9 olarak belirlendi. Hastaların %16.7'sinin hematolojik malignitesi ve %83.7'sinin solid organ tümörü vardı. 42 bakteri tür düzeyinde Maldi-ToF/MS (Biotyper® Sirius System, Bruker, Almanya) ile tanımlandı. Kan kültürlerindeki üremelerin tamamı tek tip bakteri üremesi olup hastaların tümünde birden fazla sette üreme gözlendi. Derin trakeal aspirat, idrar ve apse örneklerinde monobakteri üremeleri tespit edildi.

Hastaların 21'i (%50.0) yoğun bakım ünitesinden, 13'ü (%31.0) cerrahi servislerden, altısı (%14.3) dahili servislerden ve ikisi (%4.8)'si kemik iliği ünitesindendir. Bakterilerin dördü (%9.5) kandan, yedisi (%16.7) idrardan, yedisi (%16.7) apseden ve 24'ü (%57.1) derin trakeal aspirattan izole edildi.

İzolatların tamamı EUCAST'a göre TMP-SXT'ye duyarlı, yüksek dozda, CLSI'a göre ise izolatların 14'ü (%33.3) orta duyarlı 28'i (%66.7) duyarlı olarak tespit edildi. CLSI'a göre orta duyarlı bulunan izolatların biri (7.2) idrar, ikisi (14.3) kan ve 11'i (78.5)' derin trakeal aspirat örneğindendir. İzolatların klinik örneklere göre ve EUCAST ile CLSI kriterlerine göre antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. Klinik örneklerden izole edilen izolatların EUCAST ve CLSI kriterlerine göre antibiyotik duyarlılık sonuçları

Klinik Örnek	Sayı n (%)	EUCAST			CLSI		
		TMP-SXT		Sefiderokol	TMP-SXT		Sefiderokol
		Duyarlı (%)	Yüksek dozda duyarlı n (%)	Duyarlı n (%)	Duyarlı n (%)	Orta Duyarlı n (%)	Duyarlı n (%)
Kan	4 (9.5)	0	4 (9.5)	4 (9.5)	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (9.5)
Apse	7 (16.7)	0	7 (16.7)	7 (16.7)	7 (100.0)	0	7 (16.7)
İdrar	7 (16.7)	0	7 (16.7)	7 (16.7)	6 (85.7)	1 (14.3)	7 (16.7)
Derin trakeal aspirat	24 (57.1)	0	24 (57.1)	24 (57.1)	13 (54.2)	11 (45.8)	24 (57.1)
Toplam	42	0	42	42	28	14	42



Şekil 1. ***Stenotrophomonas maltophilia*** **izolatlarının sefiderokol zon çaplarına göre dağılımı**

Sefiderokol için yapılan çalışmada izolatların zon çapları 22-37mm arasında tespit edildi. İzolatların zon çaplarına göre dağılımı Şekil 1'de gösterildi. Zon çapı içinde çift zon olan 15 (%35.7) izolatın saf olduğu teyit edilip test tekrar edildi ve aynı zon çapı ve çift zon çapı görüntüsü elde edildi. EUCAST önerisi ile iç zona göre zon çapı ölçüldü[10]. Buna göre tüm izolatlar hem EUCAST hem de CLSI'a göre yapılan değerlendirmede duyarlı olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Hastanemizden izole edilen *S. maltophilia* türleri için TMP-SXT'ye dirençli izolat olmamasına karşın izolatların tamamının duyarlı, yüksek dozda olmasından ve olası yan etkilerden dolayı her zaman ikinci bir tedavi seçeneğine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, henüz ülkemizde olmamakla birlikte sefiderokolün özellikle immunsupresif hastalara hizmet veren hastanemizde iyi bir tedavi seçeneği olup olmayacağını in vitro koşullarda belirlemeyi amaçladık. Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm izolatların sefiderokole karşı antibiyotik duyarlılık testi sonucu hem EUCAST hem de CLSI'a göre duyarlı tespit edildi.

Yeni nesil antibiyotiklerden olan sefiderokol aerobik gram negatif bakterilere karşı etkili bir siderofor sefalosporindir[8,9]. Ekim 2019'da idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için ve Eylül 2020'de sağlık hizmeti ile ilişkili bakteriyel pnömoni ve ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından tedavi amaçlı sefiderokol kullanımı onaylanmıştır[11]. Ardından yetişkinlerde gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için Avrupa Birliği'nden de onay almıştır[12].

Dünya çapında 52 ülkenin katıldığı 2014-2016 yılları arasında yapılan SENTRY sürveyans çalışmasında 217 *S. maltophilia* izolatı için sefiderokol $MİK_{90}$ değerinin 0.25 µg/mL olduğu, tüm izolatların duyarlı olduğu gözlendi. Sefiderokolün minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri hem Amerika Birleşik Devletleri'nden hem de Avrupa ülkelerinden izole edilen *S. maltophilia* suşları için benzer bulundu. *S. maltophilia* izolatlarında sefiderokol duyarlılığı %100 bulunurken, tedavide önerilen diğer antibiyotiklerin duyarlılık oranları sırasıyla levofloksasin için %82.5, minosiklin için %99.4 ve TMP-SXT için %97.9 olarak tespit edildi. Yüksek duyarlılık sonuçları sefiderokolün direnç enzimlerinden etkilenmemesi ya da porin mutasyonlarına karşı stabilitesinin yüksek olması ile ilişkilendirildi[13]. 2020 yılında yenilenen SENTRY çalışmasında ise *S. maltophilia* için sefiderokolün duyarlılık oranı CLSI'a göre %98.6, EUCAST'a göre %99.6 olarak belirlendi[14]. Birçok ülkenin dâhil olduğu SIDERO sürveyans çalışmasında da toplanan *S. maltophilia* izolatlarında duyarlılık oranı %98.6 olarak belirlendi[15].

Sefiderokolün sıvı mikrodilüsyon ile yapılan antibiyotik duyarlılık testi için kullanılacak Mueller-Hinton sıvı besiyeri (MHB) demirden uzaklaştırılmış olarak hazırlanmalıdır. Bir litre Mueller-Hinton sıvı besiyerine demir dâhil tüm katyonları ortamdan uzaklaştırmak için katyon bağlayıcı bir reçine eklenip süzülmeli ve pH 7.3'e ayarlanmalıdır. Besiyeri performansını sağlamak için besiyerine tekrar kalsiyum, magnezyum ve çinko eklenmelidir[16]. Disk difüzyon yöntemi uygulamasında ise Mueller-Hinton agar için herhangi bir katyondan arındırılma işlemine gerek duyulmamaktadır[16]. Rutin kullanım için kolay ve uygulanabilir olmasından dolayı disk difüzyon ile antibiyotik duyarlılık testinin yapılması daha uygundur. Bu nedenle hem EUCAST hem de CLSI disk difüzyon testi için rutinde Mueller-Hinton agar besiyerinin kullanımını önermektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı çalışmamızda disk difüzyon yöntemi tercih edildi.

EUCAST, çift zon veya zonlar içinde farklı koloniler olması durumunda, saflığın kontrol edilmesini ve testin tekrarlanmasını önermektedir; kültürler safsa, çap ölçülürken çift zon görünümünde iç zona göre,

okunması gerektiği belirtilmektedir[10]. Bizim de çalışmamıza dahil ettiğimiz izolatların %35.7'sinde çift zon görülmüş olup yapılan tekrar çalışması sonunda da benzer görüntü elde edildiğinden iç zona göre okuma yapıldı.

EUCAST'ın epidemiyolojik cut-off (ECOFF) tablosuna göre *S. maltophilia*'da zon çapı dağılımları 19-40 mm arasında olup, bakteriler en sık 25-37 mm arasında dağılım göstermektedir[10]. Bizim çalışmamıza dâhil edilen bakterilerin de zon çapları bu dağılımla benzer bir dağılım gösterdi.

Sefiderokol *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia* gibi non-fermentatif basiller ile birlikte özellikle karbapenem dirençli Enterobacterales türleri de dahil çok ilaca dirençli gram negatif basillere karşı etkin bir antibakteriyel aktiviteye sahiptir[17]. Sefiderokol, özellikle her türlü karbapenemaz aktivitesine sahip ya da enzim olmaksızın efluks pompası ile karbapenem direncine sahip gram negatif bakterilerde de etkilidir[18]. Bu durumda sefiderokolün çok ilaca dirençli bakteriler açısından endemik olan ülkemizde ampirik tedavi için de iyi bir seçenek olabileceği düşünülebilir.

Antibiyotik kullanımına bağlı direnç gelişimi artık bilinmekte olup sefiderokolün standart uygulama dozunda uygulanması ile in-vivo ve in-vitro koşullarda direnç gelişiminin incelendiği bir çalışmada sefiderokol MİK değerleri 0.03 0.5 mg/L olan toplam yedi *S. maltophilia* izolatı incelendi. 72 saatlik tedaviden (üç saatlik infüzyon olarak her 8 saatte bir 2 g) sonra direncin ortaya çıkışı, hem in-vitro şartlarda hem de in-vivo enfeksiyon modelinde değerlendirildi. In-vitro ortamda kullanılan zenginleştirilmiş besiyerinde üreyen bakterilerin *ton*B *exb*B-*exb*D bölgesindeki mutasyonlardan kaynaklı direnç mekanizması geliştirdiği bildirildi. In-vivo bakterisidal aktivite ve insan simülasyonlu maruziyette değerlendirilen *S. maltophilia* bakterilerinde direnç gelişim potansiyelinin çok düşük olduğu öngörüldü[19]. Bakteride sefiderokol direnç gelişiminin değerlendirildiği başka bir çalışmada da seri pasajlarla bakterideki MİK değişimleri fenotipik olarak değerlendirildi. Ayrıca direnç varlığı tüm genom analizi ile genotipik olarak da gösterildi. Başlangıçtaki MİK değerleri 0.03125, 0.03125 ve 0.125 mg/L MİK olan bakterilerin seri pasajlarında MİK değerleri 8-32 mg/L'ye çıkarıldı. Tüm genom analizi ile yapılan değerlendirmede ise bakteriler farklı genetik mutasyonlarla direnç geliştirmiş olsa da direncin fenotipte demir taşınması ile ilgili mekanizmada geliştiği gösterildi[20].

Ülkemizden yapılan bir çalışmada genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli* ile OXA-48 pozitif *K. pneumoniae* izolatlarında sefiderokolün etkinliğinin yüksek olduğu bildirilmiştir[21]. Sefiderokolün, ülkemizde en yaygın görülen bla_{OXA-48}-benzeri ve bla_{OXA-48}-benzeri + bla_{NDM} birlikteliği ve genişlemiş spektrumlu β-laktamaz enzimlerinin varlığının sefiderokol etkisini azaltmakta olduğu ama zor enfeksiyonların tedavisinde tercih edilebileceği bildirilmiştir[22]. Karbapenemlere dirençli *P.aeruginosa* için sefiderokolün duyarlılığı %97.8 olarak tespit edilmiştir[23]. Ülkemizden yapılan çalışmalar ile çalışmamız verileri birlikte ele alındığında sefiderokolün karbapenemaz üreten bakterilerde iyi bir seçenek olacağı, ancak direnç gelişimi göz önüne alınıp duyarlılık testlerinin çalışılması gerekmektedir.

Çalışmamızda özellikle yoğun bakım ünitelerinden izole edilen bakteriler arasında klonal ilişki belirlenemediği için, etken olarak izole edilen bakterilerin aynı bakteriler olma olasılığı bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Çalışma sonunda elde edilen verilere göre çalışmadaki *S. maltophilia* izolatları hem EUCAST hem de CLSI rehberlerine göre duyarlı bulunmuştur. *S. maltophilia* için klinik kullanımdaki antibiyotiklerin kısıtlı olması ve antibiyotik duyarlılık çalışmasının basit ve uygulanabilir olmasından dolayı sefiderokolün Türkiye için *S. maltophilia* enfeksiyonlarında uygun bir tedavi alternatifi olacağını düşünüyoruz. Bu çalışmaların mutlaka klinik çalışmalar ile desteklenmesi de gerekmektedir. Kullanıma girmesiyle birlikte, ülkemizde direncin çok hızlı gelişmesinden dolayı yerel epidemiyolojik verinin sıkı takip edilmesi gerektiğinin de altını çizmek isteriz.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (03.10.2024 tarih ve 2024-09/124 sayı) onaylanmıştır.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Aproval: This research was conducted with the approval of University of Health Sciences, Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology HPRC Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (10.03.2024; 2024-09/124).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Majumdar R, Karthikeyan H, Senthilnathan V, Sugumar S. Review on *Stenotrophomonas maltophilia*: An emerging multidrug-resistant opportunistic pathogen. Recent Pat Biotechnol. 2022;16(4):329-54. https://doi.org/10.2174/1872208316666220512121205
2. Bostanghadiri N, Ardebili A, Ghalavand Z, et al. Antibiotic resistance, biofilm formation, and biofilm-associated genes among *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. BMC Res Notes. 2021;14(1):151. https://doi.org/10.1186/s13104-021-05567-y
3. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Treatment guidelines for multidrug-resistant Gram-negative microorganisms. Rev Esp Quimioter. 2023;36(Suppl 1):46-51. https://doi.org/10.37201/req/s01.11.2023
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, (v 14.0), 2024. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf] (Erişim tarihi: 20.Ekim.2024).
5. Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: M100. 30th ed. 2024.
6. Yamano Y. In vitro activity of cefiderocol against a broad range of clinically important Gram-negative bacteria. Clin Infect Dis. 2019;69(Suppl 7):S544-51. https://doi.org/10.1093/cid/ciz827
7. Chen IH, Kidd JM, Abdelraouf K, Nicolau DP. Comparative in vivo antibacterial activity of human-simulated exposures of cefiderocol and ceftazidime against *Stenotrophomonas maltophilia* in the murine thigh model. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(12):e01558-19. https://doi.org/10.1128/AAC.01558-19
8. McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. New perspectives on antimicrobial agents: Cefiderocol. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(8):e0217120-14. https://doi.org/10.1128/AAC.02171-20
9. El-Lababidi RM, Rizk JG. Cefiderocol: A siderophore cephalosporin. Ann Pharmacother. 2020;54(12):1215-31. https://doi.org/10.1177/1060028020929988
10. Matuschek E, Longshaw C, Takemura M, Yamano Y, Kahlmeter G. Cefiderocol: EUCAST criteria for disc diffusion and broth microdilution for antimicrobial susceptibility testing. J Antimicrob Chemother. 2022;77(6):1662-9. https://doi.org/10.1093/jac/dkac080
11. Food and Drug Administration (FDA). Cefiderocol Injection, 2020. [https://www.fda.gov/drugs/development-resources/cefiderocolinjection] (Erişim tarihi: 20.Ekim.2024).
12. European Medicines Agency. Fetcroja 1 g powder for concentrate for solution for infusion: EU summary of product characteristics, 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetcroja-epar-product-information_en.pdf] (Erişim tarihi: 20.Ekim.2024).
13. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(2):e01968-17. https://doi.org/10.1128/AAC.01968-17
14. Shortridge D, Streit JM, Mendes R, Castanheira M. In vitro activity of cefiderocol against U.S. and European Gram-negative clinical isolates collected in 2020 as part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Microbiol Spectr. 2022;10(2):e0271221. https://doi.org/10.1128/spectrum.02712-21
15. Karlowsky JA, Hackel MA, Takemura M, Yamano Y, Echols R, Sahm DF. In vitro susceptibility of Gram-negative pathogens to cefiderocol in fve consecutive annual multinational SIDERO-WT surveillance studies, 2014 to 2019. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(2):e0199021-14. https://doi.org/10.1128/AAC.01990-21

16. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. Reproducibility of broth microdilution MICs for the novel siderophore cephalosporin, cefiderocol, determined using iron-depleted cation-adjusted Mueller-Hinton broth. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019;94(4):321-5. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.03.003
17. Viale P, Sandrock CE, Ramirez P, Rossolini GM, Lodise TP. Treatment of critically ill patients with cefiderocol for infections caused by multidrug-resistant pathogens: Review of the evidence. Ann Intensive Care. 2023;13(1):52. https://doi.org/10.1186/s13613-023-01146-5
18. Wu JY, Srinivas P, Pogue JM. Cefiderocol: A novel agent for the management of multidrug-resistant Gram-negative organisms. Infect Dis Ther. 2020;9(1):17-40. https://doi.org/10.1007/s40121-020-00286-6
19. Gill CM, Abdelraouf K, Oota M, et al. Discrepancy in sustained efficacy and resistance emergence under human-simulated exposure of cefiderocol against *Stenotrophomonas maltophilia* between in vitro chemostat and in vivo murine infection models. J Antimicrob Chemother. 2021;76(10):2615-21. https://doi.org/10.1093/jac/dkab221
20. Werth BJ, Ashford NK, Penewit K, et al. Evolution of cefiderocol resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* using *in vitro* serial passage techniques. JAC Antimicrob Resist. 2022;4(1):dlac011. https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac011
21. Mirza HC, İnce Ceviz G. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten ve karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarına karşı sefiderokolün in vitro etkinliğinin araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(3):240-5. https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.35119
22. Kars B, Er DK, Öztaş S, et al. Karbapenem dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında sefiderokol direncinin çeşitli direnç mekanizmalarına göre değerlendirilmesi. Flora. 2024;29(4):534-9. https://doi.org/10.5578/flora.2024041142
23. Mirza HC, İnce Ceviz G. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı sefiderokol, imipenem/relebaktam ve diğer antibiyotiklerin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2022;79(3):433-42. https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2022.79095

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2025;55(3):182-193
doi:10.54453/TMCD.2025.24650

Araştırma / *Research Article*

Klinik *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks İzolatlarında Kültür, Mikroskopi ve Birinci Basamak Anti-Tüberküloz İlaçlara Duyarlılık Profillerinin Retrospektif Analizi (2019-2023)

Retrospective Analysis of Culture, Microscopy, and First-Line Anti-Tuberculosis Drug Susceptibility Profiles in Clinical Mycobacterium tuberculosis Complex Isolates (2019-2023)

Rukiye Aslan*, Abdulhamit Çalı, Resul Ekrem Akbulut***, Mürşit Hasbek*****

* Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye
** Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Ankara, Türkiye
*** Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Atıf/Cite as: Aslan R, Çalı A, Akbulut RE, Hasbek M. Klinik Mycobacterium tuberculosis kompleks izolatlarında kültür, mikroskopi ve birinci basamak anti-tüberküloz ilaçlara duyarlılık profillerinin retrospektif analizi (2019-2023). Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(3):182-193.

ÖZ

Amaç: *Tüberküloz halen tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olup, ilaç direnci tedavi başarısını etkileyen temel faktörler arasında yer almaktadır. Bu çalışmada, 2019-2023 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na tüberküloz şüphesi ile gönderilen klinik örneklerden üretilen Mycobacterium tuberculosis kompleks (MTBK) ve tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) izolatlarının izolasyon oranları, aside dirençli basil (ARB) mikroskopi sonuçları ile MTBK izolatlarının birinci basamak anti-tüberküloz ilaçlara karşı duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.*

Yöntem: *2019-2023 yılları arasında hastanemize tüberküloz ön tanısı ile başvuran 8540 hastaya ait farklı klinik örnekler retrospektif olarak analiz edilmiştir. Kültür işlemleri BD BACTEC MGIT 960 sistemi ve Löwenstein-Jensen besiyeri ile yapılmış, ARB mikroskopisi Ziehl-Neelsen yöntemiyle değerlendirilmiştir. Kültür pozitif MTBK izolatlarının izoniazid, rifampisin, streptomisin ve etambutole karşı duyarlılıkları laboratuvar otomasyon sisteminden retrospektif olarak incelenmiştir.*

Bulgular: *Toplam 8540 örneğin %2.06'sında kültür pozitifliği saptanmış, 150 izolat MTBK, 26 izolat TDM olarak tanımlanmıştır. ARB mikroskopi ve kültür sonuçları arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p<0.0001). MTBK izolatların 117'si (%78.0) dört antibiyotiğe de duyarlı, 33'ü (%22.0) ise en az bir ilaca dirençli olarak tespit edilmiştir. Birinci basamak ilaçlardan izoniazide %8.7, streptomisine %5.3, rifampisine %2 ve etambutole %1.3 oranında direnç belirlenmiştir. Tüm izolatların %17.3'ü tek, %4'ü iki, %0.7'si ise üç ilaca dirençli tespit edilmiş olup, toplam %4.7'si çok ilaca dirençli olarak belirlenmiştir.*

Sonuç: *Pandemi sonrası dönemde tüberküloz ilaç direncinde gözlenen artış dikkat çekicidir. Kültür ve mikroskopinin birlikte kullanımı tanı güvenilirliğini artırırken, çalışmamız hastanemizdeki direnç verilerini güncelleyerek, ampirik tedavi planlamalarının şekillendirilmesine katkı sunmaktadır.*

Anahtar kelimeler: *Mycobacterium tuberculosis kompleks, tüberküloz, anti-tüberküloz ilaçlar*

ABSTRACT

Objective: *Tuberculosis remains a significant public health challenge worldwide, with drug resistance being one of the primary factors influencing treatment success. In this study, we retrospectively evaluated the isolation rates of Mycobacterium tuberculosis complex (MTBC) and non-tuberculous mycobacteria (NTM) from clinical samples submitted to the Microbiology Laboratory of Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Research and Training Hospital for suspected tuberculosis between 2019 and 2023. Additionally, we analyzed the results of acid-fast bacillus (AFB) microscopy and the susceptibility profiles of MTBC isolates to first-line anti-tuberculosis drugs.*

Methods: *We retrospectively analyzed 8,540 samples from suspected TB cases between 2019 and 2023. Cultures were performed using the BD-BACTEC-MGIT-960 system and Löwenstein-Jensen medium. Ziehl-Neelsen staining was used for AFB microscopy. Drug susceptibility testing of culture-positive MTBC isolates against isoniazid, rifampicin, streptomycin, and ethambutol was performed retrospectively using an automated system.*

Results: *Culture positivity was observed in 2.06% of the total 8,540 samples. Among these, 150 were MTBC and 26 were NTM. A significant correlation was found between ARB and culture results (p<0.0001). Among MTBC isolates, 117 (78.0%) were fully susceptible, while 33 (22.0%) showed resistance to at least one drug. Resistance*

Alındığı tarih / Received:
06.04.2025 / 06.April.2025
Kabul tarihi / Accepted:
07.07.2025 / 07.July.2025
Yayın tarihi / Publication date:
25.09.2025 / 25.September.2025

ORCID Kayıtları

R. Aslan 0000-0001-5843-626X
A. Çalı 0000-0001-6423-9609
R. E. Akbulut 0000-0002-7069-3127
M. Hasbek 0000-0002-5217-8607

✉ raslan@cumhuriyet.edu.tr

© 2025 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2025 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

rates were 8.7% for isoniazid, 5.3% for streptomycin, 2% for rifampicin, and 1.3% for ethambutol. Resistance to one, two, and three drugs was found in 17.3%, 4.0%, and 0.7% of isolates, respectively. Multidrug resistance was observed in 4.7%.
Conclusion: *The increase in TB drug resistance in the post-pandemic era is concerning. Joint use of culture and microscopy improve diagnostic reliability. Our study contributes to local empirical treatment planning by updating the resistance data in our hospital.*

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis complex, tuberculosis, anti-tuberculosis drugs*

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) grubu bakterilerin etkeni olduğu, başta akciğerler olmak üzere birçok organı etkileyebilen kronik granülomatöz seyirli enfeksiyon hastalığıdır. Enfeksiyon hem primer hem de sekonder formlarda ortaya çıkabilmekte ve klinik açıdan farklı tablolara yol açabilmektedir[1]. TB'ye karşı küresel düzeyde yürütülen tüm tedbirlere ve tedavi hizmetlerine rağmen, TB halen yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla önemli halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2024 yılı Küresel Tüberküloz Raporu'na göre, 2023 yılında yaklaşık 10.8 milyon yeni TB vakası bildirilmiş, bu sayı 2022'deki 7.5 milyon vakaya göre belirgin artış göstermiştir. Ayrıca, bu oran, DSÖ'nün 1995 yılından itibaren TB'yi izlemeye başlamasından bu yana kaydedilen en yüksek yıllık vaka sayısını temsil etmektedir[2,3]. Rapora göre TB, 2023 yılında tek bir enfeksiyöz etken kaynaklı ölümler arasında ilk sıraya yükselmiş; bu durum, Corona Virus Disease-19 (COVID-19) pandemisi sırasında sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan aksamalarla ilişkilendirilmiştir. Pandemi sürecinde TB tanı ve tedavi hizmetlerinin kesintiye uğraması, TB ile mücadelede sağlanan ilerlemenin sekteye uğramasına da yol açmıştır. DSÖ verilerine göre, 2015 ile 2022 yılları arasında TB'ye bağlı küresel ölüm oranlarında %19'luk bir düşüş kaydedilmiş olsa da bu oran, DSÖ'nün "*TB'yi Bitirme Stratejisi (End TB)*" kapsamında 2025 yılına kadar hedeflenen %75'lik azalmanın oldukça gerisindedir[1-5].

Tüberkülozun kontrol altına alınabilmesi amacıyla hem küresel düzeyde hem de Türkiye'de birçok enfeksiyon kontrol programı uygulanmaktadır. Bu programların temeli hastalığın erken teşhisi, etkin tedavisi, kontrolünün sağlanması yönündedir[6]. TB tedavisinde birinci ve ikinci seçenek olmak üzere iki grup ilaç kullanılmaktadır. Birinci seçenek olarak kullanılan ilaçlar pirazinamid (PZA), izoniazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (EMB), streptomisin (SM) ve ikinci seçenek olarak kullanılan ilaçlar amikasin, kanamisin, sikloserin, etiyonamid, kapreomisin, paraaminosalisilik asit, rifabutin, levofloksasin, rifabentin, moksifloksasin ve gatifloksasindir[7]. Mikobakterilerin çok tabakalı hücre duvarından kaynaklanan doğal ilaç direnci dışında, uygunsuz tedavi rejimleri, tedavi başarısızlığı, hasta-tedavi uyumsuzluğu ve ilaçların yüksek toksisite profili gibi etkenler de edinilmiş direnç gelişimine zemin hazırlamaktadır. Sonuç olarak TB tedavisinde kullanılabilecek anti-tüberküloz (anti-TB) ilaçların sayısı oldukça sınırlıdır[8]. TB tedavisinde iki temel birinci basamak ilaç olarak kullanılan RIF ve INH'ye karşı direnç gelişimi durumunda "çok ilaca dirençli-TB (ÇİD-TB)"; RIF ve INH direncine ek olarak ve en az bir florokinolon (levofloksasin veya moksifloksasin gibi) ve en az bir Grup A ikinci basamak ilaca (bedakulin veya linezolid gibi) karşı direnç gelişmesi durumunda ise "yaygın ilaca dirençli-TB (YİD-TB)" tanımlaması yapılmaktadır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 250 hastada ÇİD-TB durumu saptanmaktadır. ÇİD-TB olgularının kontrol altına alınmasındaki en etkili strateji erken tanı ve uygun anti-TB tedavi programı ile sağlıklı bireylerde direnç gelişmesinin önlenmesi yönünde yürütülmektedir[6-8].

Tüberküloz direnç sürveyansının etkin bir şekilde yürütülmesi, ulusal TB kontrol programlarının başarısı açısından kritik öneme sahiptir. Literatürde, son yıllarda ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalar yer alsa da, belirli merkezlerden elde edilen güncel ilaç duyarlılık verilerinin sınırlı olduğu görülmektedir[9-12].Bu çalışmada, TB hastalarına uygulanacak ampirik tedaviye rehberlik etmek ve özellikle ÇİD-TB vakalarının insidansını belirlemeye yönelik araştırmalara katkı sağlamak amacıyla, laboratuvarımıza TB şüphesiyle gönderilen klinik örneklerden üretilen *M. tuberculosis* kompleks izolatlarının birinci basamak anti-TB ilaçlara karşı duyarlılık profilleri ile bu bakterilerdeki direnç paternlerinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, çalışmamızdan elde edilen verilerin bölgesel direnç paternlerinin daha iyi anlaşılmasına destek olacağı öngörülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (19.09.2024 tarih ve 2024/09-28 sayı) onaylanmıştır.

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 1 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2023 tarihlerindeki beş yıllık dönemde, TB ön tanısı ile gönderilen 8540 adet klinik örnekten üretilen MTBK izolatlarının anti-TB ilaç duyarlılıklarına ait veriler retrospektif kesitsel çalışma şeklinde incelenmiştir. Hastalara ait klinik örnek türleri, Mikobakteri türleri ve primer anti-TB ilaç duyarlılıklarına ait veriler laboratuvar elektronik veri kayıt sisteminden anonim olarak geriye dönük şekilde sorgulanarak elde edilmiştir. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen ilkelere uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma kapsamında laboratuvara gönderilen örnekler arasından Mikobakteri üremesi gözlenen tüm örnekler araştırmaya dâhil edilmiştir. Bir tedavi süresinde aynı hastadan ve aynı klinik örnekten tekrar eden izolatlardan sadece biri çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Yine aynı hastadan tedavi dönemi sonrasında farklı ilaç duyarlılık profiline sahip izolat varsa, bunların biri araştırmaya dâhil edilmiştir. Tüberküloz Dışı Mikobakteri (TDM)'lere ait klinik örneklerin dağılımları da çalışma kapsamında incelenmiştir.

Laboratuvarımıza gönderilen balgam, bronko-alveolar lavaj (BAL), açlık mide sıvısı ve trakeal aspirat gibi steril olmayan klinik örneklere homojenizasyon, dekontaminasyon ve homojenizasyon işlemlerini gerçekleştirmek amacıyla N-asetil-L-sistein (NAC) ve %4 sodyum hidroksit (NaOH) solüsyonları ile muamele edilmiştir. Steril olduğu kabul edilen beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve plevral sıvı gibi vücut sıvıları ise dekontaminasyon işlemine tabi tutulmadan işleme alınmıştır[7]. Örnekler Löwenstein-Jensen (LJ; Becton Dickinson, ABD) katı besiyerine ve TB tanımlama ve anti-TB duyarlılık testleri için örnekler BD BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi sıvı kültür tüplerine ekilerek, üretici firma prosedürleri doğrultusunda incelenmiştir. Kültür sonuçları, laboratuvar bilgi yönetim sisteminden elde edilmiş olup, yalnızca toplam kültür pozitifliği bilgisi kaydedilmiştir. Pozitif kültürlerin hangi yöntemle (LJ veya MGIT 960) elde edildiğine dair ayrıntılı kayıt tutulmadığından, yöntem bazlı analiz yapılamamıştır. MGIT otomatize sistemi tüplerine ekim yapılmadan önce olası kontaminasyon riskini önlemek amacıyla 0.8 mL PANTA (polimiksin B, amfoterisin B, nalidiksik asit, trimetoprim, azlosilin) solüsyonu ilave edilmiştir. Daha sonra bu tüplere; homojenizasyon, dekontaminasyon ve konsantrasyon işlemlerine tabii tutulmuş klinik örneklerden 0.5'er mL eklenerek otomatize cihaza yüklenmiş ve 42 gün boyunca inkübasyona bırakılarak, her gün takibi yapılmıştır. Otomatize sistemde pozitif sonuç veren tüplerdeki örneklere asido-rezistan boyama yapılmıştır. MTBK ve TDM yönünden ayrım için paranitrobenzoik asit (pNBA) inhibisyon testi uygulanmıştır. pNBA içeren tüplerde floresan saptanmaması MTBK lehine, floresan saptanması ise TDM lehine değerlendirilmiştir[13]. pNBA ile MTBK/TDM ayrımı yapıldıktan sonra, tür düzeyinde tanımlama matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS, Bruker Daltonics, Almanya) cihazında üretici firma önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir[14]. MTBK olarak tanımlanan izolatların anti-TB ilaçlara duyarlılık testleri BD BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sisteminde, RIF (1 µg/mL), INH (0.1 µg/mL), EMB (5 µg/mL) ve SM (1 µg/mL) kullanılarak araştırılmıştır[13].

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS v23.0 (IBM, ABD) istatistik paket programına yüklenerek frekans dağılımları incelenmiş ve sonuçlar sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Aside dirençli basil (ARB) ve kültür sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla ki kare (χ^2) testi uygulanmıştır. İstatistiksel açıdan $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) hesaplamaları standart tanısal test performans ölçütlerine göre gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada, 1 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına TB ön tanısı ile gönderilen 8540 klinik örnek retrospektif kesitsel çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Bu örnekler MTBK ve TDM yönünden incelenerek, klinik özellikleri değerlendirilmiş olup, MTBK izolatlarının

ilaç birinci basamak anti-TB ilaçlara karşı duyarlılık profilleri analiz edilmiştir.

Klinik örneklerin dağılımı değerlendirildiğinde hem MTBK hem de TDM izolatlarının solunum yolu örneklerinden daha fazla izole edildiği belirlenmiştir. MTBK izolatlarının büyük bir kısmı balgam (n=90, %60) ve bronş lavajı (n=22, %14.67) örneklerinden elde edilmiş olup; bunun yanında idrar, doku biyopsisi, plevral sıvı, lenf nodu, BOS ve diğer klinik materyallerden de üreme saptanmıştır. Benzer şekilde TDM izolatlarının da büyük çoğunluğunun (n=18, %73.08) solunum yolu kaynaklı örneklerden izole edildiği görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Klinik örneklerin örnek türlerine göre dağılımları

Klinik Örnekler	MTBK	TDM	Toplam
Solunum Örnekleri	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Balgam	90 (60.00)	15 (57.69)	3043 (35.63)
Bronş Lavajı	22 (14.67)	3 (11.54)	1383 (16.19)
Trakeal Aspirat	-	1 (3.85)	17 (0.20)
Solunum Sekresyonu	-	-	3 (0.04)
Steril Sıvı Örnekleri			
Plevral Sıvı	5 (3.33)	-	960 (11.24)
Beyin Omurilik Sıvısı	1 (0.67)	-	478 (5.60)
Periton Sıvı	1 (0.67)	1 (3.85)	225 (2.63)
Eklem Sıvısı	2 (1.33)	-	334 (3.91)
Perikardiyal Sıvı	-		9 (0.11)
Doku ve Biyopsi Örnekleri			
Doku Biyopsi	5 (3.33)	1 (3.85)	556 (6.51)
Akciğer ve Plevra Dokusu	2 (1.33)	-	28 (0.33)
Lenf Nodu	5 (3.33)	-	67 (0.78)
Kemik İliği	-	-	45 (0.53)
İntraoperatif Materyaller	-	1 (3.85)	54 (0.63)
Aspirat Materyalleri	3 (2.00)	-	262 (3.07)
Genitoüriner Sistem Örnekleri			
İdrar	6 (4.00)	1 (3.85)	446 (5.22)
Genital Akıntı	-	-	5 (0.06)
Yaralar ve Akıntılar			
Yara Yeri	2 (1.33)	2 (7.69)	252 (2.95)
Apse	3 (2.00)	-	173 (2.03)
Akıntı	-	-	13 (0.15)
Gastrointestinal Sistem Örnekleri			
Açlık Mide Sıvısı	1 (0.67)	-	30 (0.35)
Gaita	-	-	7 (0.08)
Diğer	2 (1.33)	1 (3.85)	150 (1.76)
Toplam	150 (100)	26 (100)	8540 (100)

MTBK: Mycobacterium tuberculosis kompleks, TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteriler.

Tablo 2. Kültür sonuçları ve ARB mikroskopi sonuçlarının karşılaştırması, n (%)

		Kültür Sonuçları [n (%)]			
		Pozitif		Negatif	Toplam
		MTBK	TDM		
ARB Sonuçları [n (%)]	Pozitif	79 (0.93)	16 (0.19)	39 (0.46)	132 (1.5)
	Negatif	71 (0.83)	10 (0.11)	8325 (97.48)	8408 (98.5)
	Toplam	150 (1.76)	26 (0.3)	8364 (98.94)	8540 (100)

χ2=2622, p<0.0001, ARB: Aside Dirençli Basil.

Çalışma kapsamında incelenen 8540 klinik örneğe ait ARB mikroskopisi ve mikobakteri kültür sonuçları değerlendirildiğinde, ARB pozitifliği 132 (%1.5) ve kültür pozitifliği 176 (%2.06) olarak saptanmıştır (Tablo 2). Kültür pozitif örneklerin 150'si MTBK, 26'sı TDM olarak tanımlanmıştır (Tablo 3). MTBK pozitif 150 örneğin 79'unda ARB pozitifliği, 71'inde ise ARB negatifliği belirlenmiştir. Kültür sonucu TDM pozitif 26 örneğin ise 14'ünde ARB pozitifliği, 12'sinde ARB negatifliği saptanmıştır. ARB mikroskopisi ve kültür sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; 79 örnekte (%0.93) her iki test pozitif bulunurken, 53 örnekte (%0.62) yalnızca ARB mikroskopisi pozitif ve kültür negatif; 71 örnekte (%08.83) ise ARB negatif, kültür pozitif olarak tespit edilmiştir. ARB ve kültür sonuçları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.0001) (Tablo 2).

Tüberküloz kontrol programlarının başarısını, tanıda kullanılan laboratuvar testlerinin güvenilirliği doğrudan etkilemektedir. Çalışmamızda kültür yöntemi altın standart olarak kabul edilmiştir. ARB mikroskopi ve kültür sonuçlarının birbirini tamamlayıcı olduğu görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre ARB mikroskopinin tanıda duyarlılığı %53.9, özgüllüğü %99.5; PPD %%71.8 ve NPD %99 olarak belirlenmiştir (Tablo 4).

İncelenen örnekler arasından MTBK olduğu belirlenen 150 izolattan 117'sinin (%78) dört ilaca da duyarlı olduğu, buna karşın 33'ünün (%22) ilaçlardan en az birine dirençli olduğu tespit edilmiştir. Direnç tespit edilen izolatlardan 26'sının (%17.3) tek ilaca dirençli, 6'sının (%4) iki ilaca dirençli ve 1'inin (%0.7) de üç ilaca da dirençli olduğu tespit edilmiştir. İlk sıra anti-TB ilaçlara karşı direnç oranları INH, SM, RIF ve EMB için sırasıyla %8.7, %5.3, %2 ve %1.3 olarak belirlenmiştir. Toplam çok ilaca direnç (ÇİD-TB, ≥2

Tablo 3. 2019–2023 yılları arasında tespit edilen tüberküloz dışı *Mycobacteri* (TDM) türleri

TDM Türleri	n
Mycobacterium abscessus	4
Mycobacterium chelonae	3
Mycobacterium avium ssp. avium	2
Mycobacterium chimaera	2
Mycobacterium engbaekii	2
Mycobacterium malmoense	2
Mycobacterium peregrinum	2
Atipik Mycobacterium species	2
Mycobacterium chimaera–intracellulare gr.	1
Mycobacterium gordonae	1
Mycobacterium kansasii	1
Mycobacterium lentiflavum	1
Mycobacterium parogordonae	1
Mycobacterium species	2
Toplam	**26**

TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri.

Tablo 4. Aside dirençli basil (ARB) mikroskopinin tanısal parametreleri

Ölçütler	Değerler
Doğru Pozitif	95
Doğru Negatif	8325
Yanlış Pozitif	39
Yanlış Negatif	81
Duyarlılık	0.5398
Özgüllük	0.9953
Pozitif Prediktif Değeri (PPD)	0.7197
Negatif Prediktif Değeri (NPD)	0.9901

ARB: Aside Dirençli Basil.

Tablo 5. 2019-2023 yılları arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarının anti-tüberküloz ilaçlara direnç sonuçları, n (%)

	2019	2020	2021	2022	2023	Toplam
Toplam izolat sayısı	23	23	30	32	42	150 (100)
Tüm ilaçlara duyarlı izolat	18 (78.3)	20 (87.0)	26 (86.7)	22 (68.8)	31 (73.8)	117 (78.0)
Toplam dirençli izolat	5 (21.7)	3 (13.0)	4 (13.3)	10 (31.2)	11 (26.2)	33 (22.0)
EMB	-	-	-	2 (6.3)	0	2 (1.3)
INH	3 (13.0)	2 (8.7)	3 (10.0)	2 (6.3)	3 (7.1)	13 (8.7)
RIF	-	1 (4.3)	-	1 (3.1)	1 (2.4)	3 (2.0)
SM	-	-	1 (3.3)	3 (9.4)	4 (9.5)	8 (5.3)
Toplam tek ilaca direnç	**3 (13.0)**	**3 (13.0)**	**4 (13.3)**	**8 (25.0)**	**8 (19.0)**	**26 (17.3)**
EMB+INH	-	-	-	-	1 (2.4)	1 (0.7)
EMB+RIF	-	-	-	-	1 (2.4)	1 (0.7)
EMB+SM	-	-	-	-	-	-
INH+RIF	-	-	-	1 (3.1)	-	1 (0.7)
INH+SM	2 (8.7)	-	-	1 (3.1)	-	3 (2.0)
RIF+SM	-	-	-	-	-	-
Toplam iki ilaca direnç	**2 (8.7)**	**-**	**-**	**2 (6.3)**	**2 (4.8)**	**6 (4.0)**
EMB+INH+RIF	-	-	-	-	-	-
EMB+INH+SM	-	-	-	-	-	-
EMB+RIF+SM	-	-	-	-	-	-
INH+RIF+SM	-	-	-	-	-	-
EMB+INH+RIF+SM	-	-	-	-	1 (2.4)	1 (0.7)
Toplam >2 ilaca direnç	**-**	**-**	**-**	**-**	**1 (2.4)**	**1 (0.7)**

MTBK: Mycobacterium tuberculosis Kompleks; EMB: Etambutol; INH: İzoniazid; RIF: Rifampisin; SM: Streptomisin.

ilaç) oranı ise %4.7 olarak belirlenmiştir. INH ve SM ilaç kombinasyonu iki ilaca dirençli izolatlarda en sık rastlanan çift direnç paterni %2 olarak belirlenmiştir (Tablo 5).

TARTIŞMA

TB, küresel ölçekte en fazla mortaliteye neden olan enfeksiyöz hastalıklar arasındaki önemini korumaktadır. DSÖ'nün 2024 Küresel TB Raporu verilerine göre, pandemi sonrası dönemde TB insidansında gözlenen artış, vakaların hastalığın izlenmeye başlamasından bu yana kaydedilen en yüksek seviyeye ulaşmasına yol açmıştır[2,3]. Halk sağlığı açısından küresel bir tehdit oluşturan TB, özellikle ilaç dirençli izolatların erken tanısını zorunlu kılan kritik bir enfeksiyon hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamız TB hastalarına yönelik ampirik tedaviye rehberlik etmek amacıyla ve özellikle ÇİD-TB vakalarının insidansını anlamak üzere lokal verilerle özgün bir katkı sunmaktadır.

Çalışmamızda, hastanemize 2019-2023 yılları arasında başvuran hastaların örneklerinden üretilen MTBK izolatlarının birinci basamak anti-TB ilaçlara karşı duyarlılık ve direnç profilleri incelenerek, duyarlılığın ve direncin yıllar içerisindeki değişimleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre solunum yolu örneklerinden özellikle balgam örneklerinde MTBK izolatlarının üretilme oranın yüksek olduğu belirlenmiştir. Literatürdeki benzer çalışmalarda da TB'nin genellikle solunum sistemi kaynaklı bir enfeksiyon olduğu ve sıklıkla balgam örneklerinden izole edildiği belirlenmiştir[9,10,15,16].

Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Daire Başkanlığı, ilimizdeki TB insidansını istatistiklerinde 100.000 kişide 10.2 olarak bildirmiştir[17]. Çalışmamızda incelenen 8540 örneğin 150'sinde MTBK izole edilmiştir. MTBK izolatlarının %78'inin dört temel ilaca duyarlı olduğu tespit edilirken, %22'sinde direnç tespit edilmiştir. Bu oranların hem Türkiye'de hem de dünya genelinde rapor edilen direnç oranlarıyla uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızdaki dirençli izolatların %17.3'ünün tek bir ilaca, %4'ünün ise iki ilaca dirençli olduğu belirlenmiştir. ÇİD-TB insidansının ise %4.7 olduğu belirlenmiştir. Tek ilaca direnç oranları incelendiğinde INH direncinin %8.7 olduğu ve en sık direnç gözlenen anti-TB ilaç olduğu belirlenmiştir (Tablo 5). INH'nin birinci basamak tedavi uygulamalarında kullanılan önemli bir anti-TB ilaç olmasından dolayı bu direnç oranları kaygı vericidir. Diğer birinci basamak anti-TB ilaçlardan SM direnci %5.3 ile ikinci sırada yer alırken, RIF ve EMB direnç oranlarının nispeten düşük olması (%2 ve %1.3) tedavi planlamaları için değerlendirilmek üzere kritik önem taşımaktadır. Çalışmamızda belirlenen iki ve çok ilaca direnç profilleri incelendiğinde INH ve SM direncinin en sık görülen (%2) anti-TB ilaç kombinasyonu olduğu, >2 ilaca dirençli izolatların %0.7 ve ≥2 ilaca direnç oranının %4.7 olduğu belirlenmiştir. Bu durum ÇİD-TB prevalansı yüksek olmasa da ilaç direnç paterninin sıkı takip edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Hastanemizde 2006-2010 yılları arasında yapılan bir çalışmada incelenen 9241 örneğin 189'unda MTBK tespit edilmiştir. Çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi solunum yolu örnekleri anlamlı olarak yüksek belirlenirken, tespit edilen toplam direnç oranının ise %15.9 olduğu bildirilmiştir. Toplam ÇİD-TB ilaç direnci %6.9 olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi INH ve SM ilaç kombinasyonunun iki ilaca dirençli izolatlarda en sık rastlanan direnç paterni olduğu ifade edilmiştir[9]. Bu çalışmada bildirilen ilaç direnç oranının çalışmamıza kıyasla daha düşük olduğu görülse de ÇİD-TB oranının bizim çalışmamıza kıyasla daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Yıllar içerisinde toplam ilaç direnç oranı artmış olsa da çok ilaca direncin azalmış olduğu anlaşılmaktadır. Hastanemizde 2011-2018 yılları arasında yapılan bir diğer çalışmada toplam direnç oranı %9.6 ve ÇİD-TB oranı ise %2 olarak bildirilmiştir[10]. Bu çalışmadaki toplam direnç ve ÇİD-TB oranının çalışmamızın bulgularına kıyasla oldukça düşük olduğu görülmektedir. Hastanemizde yapılan her iki çalışmanın da sonuçlarına kıyasla bizim çalışmamızda yıllara göre anti-TB ilaç direncinde artış gözlenmiştir. Bu durumun COVID-19 pandemisinin gerçekleşmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda pandeminin gerçekleştiği yıllarda herhangi bir tek ya da çok ilaca direnç verisi elde edilmezken, pandeminin sona erdiği yıllarda her iki direnç türünde de artış gözlenmiştir. Çalışmamızda özellikle 2022-2023 yıllarında toplam dirençli izolat oranlarında gözlenen artış dikkat çekmektedir. Pandemi sürecinde sağlık sistemlerinin önceliklerinde yaşanan değişkenlikler, ilaç tedarik zincirlerindeki aksamalar ve uygunsuz tedavi uygulamalarının çok ilaca direnç gelişimine yol açması gibi etkenler; TB tanı, tedavi ve takip süreçlerini olumsuz etkilemiştir. Bu durumun hastanemizdeki TB vaka oranlarına ve ilaç direnç paternlerine de etki ettiği görülmektedir.

DSÖ, 2015-2021 yılları arasında dünyada yıllık ortalama 500.000 civarında ÇİD-TB olgusu varlığını bildirmiştir[2]. Yakupoğulları ve ark.[18] tarafından yapılan bir çalışmada 2014-2022 yılları arasındaki anti-TB ilaç duyarlılığı incelenmiş ve çalışmamıza benzer şekilde MTBK izolatlarının %79.2'sinin tüm ilaçlara duyarlı olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, ÇİD-TB oranı %3.6 olarak saptanmış olup bu oran çalışmamızın bulgularına yakınlık göstermektedir. Direncin yıllar içerisindeki değişimleri değerlendirildiğinde, çalışmamızda olduğu gibi 2020-2021 yılları arasında direnç oranlarında bir azalma gözlenmiştir. Ancak, söz konusu çalışmada belirgin bir direnç artışı rapor edilmezken, çalışmamızda bu yıla ait direnç oranlarında dikkat çekici bir artış gözlenmektedir. Görgün ve ark.[19] tarafından yürütülen ve çalışmamızla benzer dönemi kapsayan çalışmada, anti-TB ilaçlara karşı saptanan tek ilaca direnç oranları; INH için %10.6, SM için %7, RIF için %2.8, ve EMB için %1.1 olarak tespit edilmiş olup, çalışmamızdaki bulgularla büyük ölçüde örtüşmektedir. Ancak, çalışmamızın aksine bu çalışmada ÇİD-TB oranı %2.8 olarak rapor edilmiştir. Bu bulgu, hastanemizdeki ÇİD-TB oranının daha yüksek olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda, 2019 yılında %21.7 olarak belirlenen toplam direnç oranının 2023 yılında %26.2'ye yükselerek zaman içerisinde belirgin bir artış olduğu tespit edilmiştir.

Ancak, Görgün ve ark.'nın[19] çalışmalarında direnç oranlarının 2018 yılında en yüksek seviyeye ulaştığı, pandemi sürecinde ise belirgin bir şekilde azalma gösterdiği ve sonrasında ise değişmediği bildirilmiştir. Buna karşın, bu çalışmada 2022 yılında INH direncinde gözlenen artış, çalışmamızdaki bulgularla tutarlılık göstermektedir. Bu veriler TB kontrol programlarının bölgesel olarak değişkenlik gösterebileceğini ve INH ve SM gibi birinci basamak ilaçlarda gözlenen yüksek direnç oranlarının bu ilaçların ampirik tedavide dikkatli bir şekilde uygulanması gerektiğini düşündürmektedir.

Pandemi öncesi ve pandemi sonrası dönemlerdeki TB direnç oranları karşılaştırıldığında, çalışmamızda pandemi süresince direnç oranlarında belirgin bir düşüş ve pandeminin sona ermesiyle ise yeniden bir artış saptanmıştır. Küresel düzeyde de benzer eğilimler bildirilmiştir. DSÖ'nün 2024 yılı Küresel TB Raporu'na göre, pandemi yıllarında TB tanı ve tedavi hizmetlerine erişimde azalma ve vaka sayılarında geçici düşüş bildirilirken, 2022-2023 döneminde hem insidans hem de ilaç direnç oranlarında hızlı bir toparlanma bildirilmiştir[2]. Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP) tarafından ÇİD-TB insidansındaki artış, kırsal ve düşük gelirli ülkelerdeki sağlık hizmeti erişimindeki aksaklıklara bağlanmıştır[20]. Pandemi döneminde direnç oranlarındaki bu düşüşün, toplum genelinde virüsün yayılımını sınırlamaya yönelik uygulanan izolasyon, maske kullanımı ve sosyal mesafe gibi önleyici tedbirlerin yalnızca COVID-19'u değil, aynı zamanda TB'nin de hava yolu ile bulaşını da geçici olarak baskılamış olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca pandemi döneminde TB tanı ve tedavi hizmetlerine erişimde yaşanan aksaklıklar, semptomları olan bireylerin sağlık hizmetlerine başvuramaması gibi nedenlerden dolayı TB vakalarının eksik bildirilmesinde etkili olmuştur[2]. Pandemi sonrası dönemde TB ilaç direnç oranlarında gözlemlenen artış hem çalışmamızda hem de dünyada paralel bir trendi yansıtmaktadır. Pandeminin sona ermesiyle sağlık hizmetlerine yeniden erişimin ardından tanı oranlarının artmasıyla özellikle INH ve SM direnç oranlarımızda anlamlı yükselme görülmüştür. Bu bulgular Lin ve ark.[21] tarafından Çin'in Shandong eyaletinde yapılan çok merkezli çalışmada da doğrulanmıştır. Çalışmada pandemi sonrası dönemde INH için tek ilaç direnci ve ÇİD-TB oranlarında dikkat çekici bir artış bildirilmiştir[21]. 19 ülkede yer alan 43 TB merkezinin çalışmalarında, COVID-19 pandemisi sürecinde ÇİD-TB vakalarının tanı sayılarında geçici düşüş yaşandığı ancak 2021-2022 döneminde tanı oranlarının hızla arttığı bildirilmiştir[22,23]. Bu araştırmalarla, çalışmamızda gözlemlenen direnç artışındaki paralellikler hem küresel ölçekte hem de yerel olarak pandeminin TB kontrol sistemleri üzerindeki yaygın etkilerini net bir şekilde ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda birinci basamak anti-TB ilaçlara yönelik tek ilaç direnç profili incelendiğinde en yaygın direncin INH'de (%8.7) gözlendiği saptanmıştır. Literatürde benzer şekilde, tek ilaç direncinin en yaygın şekilde INH için raporlandığı araştırmalar yer almaktadır[21,24,25]. Özen ve ark.[24] tarafından yürütülen bir çalışmada, çalışmamızla uyumlu şekilde, tek ilaç direncinin en sık INH (%7.9) için gözlendiği bildirilmiştir. Buna karşın, Balcı ve ark.[16] tarafından yapılan çalışmada ise en sık karşılaşılan tek ilaç direncinin SM'de (%46.4) olduğu raporlanmıştır. Uluslararası düzeyde yürütülen çalışmalar da çalışmamıza benzer eğilimler göstermektedir[26]. Kapsamlı bir meta-analizde, INH'ye karşı tek ilaç direnç prevalansı %15.7 olarak bildirilmiştir[27]. Ayrıca Hindistan'da gerçekleştirilen ulusal düzeydeki anti-TB ilaç direnci araştırması verilerine göre, yeni TB olgularında INH'ye karşı tek ilaç direnç oranı %11.06 olarak rapor edilmiştir[28].Bu sonuçlar, INH'ye yönelik direnç gelişiminin küresel ölçekte yaygın bir sorun olmaya devam ettiğini göstermektedir. Çalışmamızda iki ilaca direnç ise en sık INH+SM (%2) kombinasyonunda gözlemlenmiştir. Bu bulgu ile benzer şekilde Dündar ve Sönmez-Tamer[25] tarafından yapılan araştırmada da INH+SM (%4) kombinasyonu, en sık rastlanan iki ilaca direnç olarak raporlanmıştır. INH ve SM'nin yaygın kullanımı, bu ilaçlara karşı gelişen direncin temelini oluşturmakta olup, monoterapi veya kombine rejimlerde sık tercih edilmeleri direnç gelişim riskini artırabilmektedir. Gürcistan'da 2007-2009 yılları arasında yürütülen bir çalışmada, TB hastalarında INH+SM kombinasyonuna karşı direnç oranı yıllara göre %12.3 ila %14 arasında değişen yüksek oranlarda bildirilmiştir[29]. INH ve SM'nin, TB tedavisinde yaygın kullanımının ilaç maruziyetinin artmasına, direnç genlerindeki genetik değişikliklerin sık gözlenmesine ve dolayısı ile direnç gelişiminin daha sık görülmesinde etken olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda iki ilaca direnç oranı %4, üç ve daha fazla ilaca direnç oranı ise %0.7 olarak belirlenmiştir. Toplam çok ilaca direnç (ÇİD-TB, ≥2 ilaç) oranı %4.7 olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde, çalışmamızda elde edilen oranlar; Görgün ve ark.[19] tarafından 2018-2023 döneminde bildirilen %2.8 ve Tanrıverdi-Çaycı ve ark.[30] tarafından 2014-2017 döneminde bildirilen %3.6'lık ÇİD-TB oranlarına kıyasla daha yüksek bulunmuş olup, bu durum hastanemizde direnç oranlarında artış eğilimine işaret etmektedir. Çalışmamızın aksine, Ibnouf ve Esenkaya-Taşbent'in[12] 2018-2022 yıllarını kapsayan çalışmalarında ÇİD-TB olgusu bildirilmemiştir. Payaslıoğlu ve ark.'nın[31] 1996-2023 yılları arasındaki verileri inceledikleri çalışmalarında, yeni pulmoner TB olgularındaki ÇİD-TB oranı %2.9 olarak rapor edilmiştir. Düzce bölgesinde 2004-2021 yıllarına ait 18 yıllık verilerin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise toplam ÇİD-TB oranı %1.6 olarak saptanmış ve bu oran hem küresel hem de Türkiye'deki bölgesel verilere kıyasla daha düşük bulunmuştur[32]. Molla ve ark.[33] tarafından Pakistan'da yürütülen bir meta-analizde yeni TB olgularındaki ÇİD-TB prevalansı %4 olarak; Abbasian ve ark.[34] tarafından İran'da gerçekleştirilen benzer bir meta-analizde ise bu oran %6 olarak bildirilmiştir. Bu farklılıkların, bölgesel TB kontrol programlarının etkinliğinden, hasta popülasyonlarındaki farklılıklara ve sağlık hizmetlerine erişim düzeylerine kadar çok çeşitli etkenden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda çalışmamızda elde edilen veriler hem küresel prevalanslarla uyumlu görünmekte hem de ulusal düzeyde bölgesel direnç farklılıklarına işaret etmektedir. Ayrıca DSÖ'nün 2024 raporuna göre de pandemi sonrasında ÇİD-TB olgularında belirgin bir artış gözlendiği bildirilmiş olup, bu durum çalışmamızda 2022-2023 yıllarında direnç oranlarında izlenen artışla paralellik göstermektedir[2]. Son yıllarda ÇİD-TB izolatlarında gözlenen bu artışın, pandemi dönemiyle beraber bölgesel TB kontrol programlarında meydana gelen aksaklıkların yanı sıra, TB izolatlarının genetik adaptasyon süreciyle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle *rpo*B, *rps*L ve *kat*G genlerinde meydana gelen mutasyonların RIF, SM ve INH'ye karşı direnç gelişimlerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Direnç oranlarının yıllar içindeki dalgalanmaları incelendiğinde, bu durumun sadece sağlık politikalarındaki, hasta popülasyonlarındaki ve tanı yöntemlerindeki değişikliklerden kaynaklı değil aynı zamanda pandemi dönemindeki gelişmelerden kaynaklı olabileceği de ifade edilebilir. Çalışmamızdaki 2022 yılında toplam ilaç direncindeki artış literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olduğu gözlenmektedir[19,22]. Pandemi sürecinde oluşan TB kontrol programlarındaki aksamaların, bu sonuçlara katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda klinik örneklerden TDM izole edilme oranı %0.3 olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde Ersoy ve ark.[35] tarafından yapılan araştırmada da TDM oranı %0.7 olarak raporlanmıştır. Bu oranlar birbirine yakın olup, ülkemizde TDM izolasyon oranlarının düşük ancak ihmal edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Doğu Asya bölgelerinde kistik fibrozis dışı bronşektazisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda, TDM izolasyon oranı %10 olarak bulunmuştur[36]. Bu çalışmaya kıyasla çalışmamızdaki TDM oranı düşük kalmaktadır. Bunun nedenlerinin arasında seçilen örnek gruplarının farklı olması, coğrafi ve çevresel etkenler, laboratuvar yöntemlerindeki çeşitliliklerin olabileceği düşünülmektedir. Öte yandan, TDM tür çeşitliliği bakımından çalışmamızda en sık izole edilen tür *Mycobacterium abscessus* iken, bahsi geçen çalışmada *Mycobacterium intracelularea, Mycobacterium kansasii* ve *M. abscessus* en sık rastlanan türler arasında yer almıştır[35]. Bu sonuçlar bölgelere göre TDM tür dağılımlarında farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir.

Laboratuvar testlerinin güvenilirliği TB kontrol programlarının başarısı açısından kritik önem taşımaktadır. Bu kapsamda, çalışmamızda altın standart olarak kabul edilen kültür yöntemi ile ARB mikroskopi testlerinin performansı değerlendirilmiştir. ARB testlerinin duyarlılığı %52.7 ve özgüllüğü ise %99.4 olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, ARB testlerinin özellikle özgüllük açısından güvenilir olmakla birlikte, düşük duyarlılık nedeniyle kültür gibi altın standart yöntemlerle desteklenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlar ARB testlerinin kültür yöntemleri ile desteklenmesi gerektiğine işaret etmektedir. Literatürde ARB testlerinin düşük maliyetli, hızlı ve pratik olması ile özellikle düşük basilli örneklerde duyarlılığın sınırlı olduğu ve bu nedenle tek başına tanı için yeterli olmadığı ifade edilmektedir[2,37,38].

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. İlk olarak çalışmamız retrospektif olarak kurgulandığından verilerin doğruluğu laboratuvar kayıtlarının niteliğiyle sınırlıdır. İkinci olarak ise çalışmamız sadece tek merkezde yürütüldüğü için literatüre lokal veri girişi sağlamaktadır. Dolayısı ile bölgesel farklılıkların göz önünde tutulması gerekmektedir. Son olarak ise COVID-19 pandemisi süresince sağlık hizmetlerinde zaman zaman yaşanan aksamalar nedeniyle verilerin bazı yıllar için temsil gücünün değişkenlik gösterebileceği göz önünde tutulmalıdır. Tüm bu sınırlılıklara rağmen çalışmamız bölgesel TB kontrol programları ve ilerde yapılacak kapsamlı araştırmalar için veriler sunması açısından önemlidir.

Sonuç olarak, TB hastalarının erken tanısı, uygun tedavi rejiminin planlanması ve hasta takibi, TB kontrol programlarının en önemli amaçları arasında yer almaktadır. Uygun tedavi planının belirlenmesinde MTBK izolatlarının direnç paternlerinin ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi kritik önem taşımaktadır[39]. Çalışmamız Türkiye'deki MTBK izolatlarının ilaç direnç paternleri inceleyerek, bölgesel sağlık politikalarına katkı sağlayabilecek veriler sunmaktadır. Bunun yanında pandemi döneminin TB üzerindeki etkilerini inceleyecek geniş ölçekli çalışmalarla birleştirilmesi ve yorumlanması TB alanındaki halk sağlığı politikaları açısından oldukça önemlidir. Pandemi döneminde sağlık hizmetlerinde yaşanan aksamaların TB'nin teşhis ve tedavi sürecine olan etkilerini değerlendiren araştırmalarla direnç oranların izlenmesi net sonuçların elde edilmesini sağlayabilir. Bölgesel ÇİD-TB oranlarındaki artış eğiliminin araştırılmasında, genetik mutasyonların izlenmesini ve uygun moleküler sürveyans yaklaşımlarının değerlendirilmesini içeren ileri çalışmalar yararlı olabilir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (19.09.2024 tarih ve 2024/09-28 sayı) onaylanmıştır.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Aproval: This research was conducted with the approval of Sivas Cumhuriyet University, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (09.19.2024; 2024/09-28).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report, 2023. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1] (Erişim Tarihi: 13.Ağustos.2024).
2. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report, 2024. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf?sequence=1] (Erişim Tarihi: 10.Haziran.2025).
3. Anderer, S. New global tuberculosis cases hit record high. JAMA. 2025;333(1):12. https://doi.org/10.1001/jama.2024.24261
4. Goletti D, Meintjes G, Andrade BB, Zumla A, Shan Lee S. Insights from the 2024 WHO global tuberculosis report – More comprehensive action, innovation, and investments required for achieving WHO End TB goals. Int J Infect Dis. 2025;150:107325. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107325
5. Estaji F, Kamali A, Keikha, M. Strengthening the global response to tuberculosis: Insights from the 2024 WHO global TB report. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2925;39:100522. https://doi.org/10.1016/j.jctube.2025.100522
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi Başkanlığı. Türkiye'de verem savaşı 2021 raporu, 2023. [https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/dokumanlar-tuberkuloz/raporlar.html] (Erişim Tarihi: 28.Ağustos.2024).
7. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. 2nd ed. 2019. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf] (Erişim Tarihi: 28.Ağustos.2024).
8. De Rossi E, Aínsa JA, Riccardi G. Role of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: An unresolved question. FEMS Microbiol Rev. 2006;30(1):36-52. https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2005.00002.x

9. Celik C, Dayı F, Kaygusuz R, Bakıcı Z. Sivas ilinde klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2011;41(1):37-41. https://doi.org/10.5222/TMCD.2011.037
10. Kafa AHT, Hasbek M, Celik C, Bakıcı MZ. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2011-2018 yılları arasında primer antitüberküloz ilaçlara direnç durumu. ANKEM Derg. 2019;33(3):83-8. https://doi.org/10.5222/ankem.2019.1914
11. Şahin Hİ, Akpolat N, Yakıcı G, Özcan N. Primer antitüberküloz ilaçlara dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarında dirençle ilişkili yaygın mutasyonların araştırılması. Dicle Tıp Derg. 2024;51(3):461-9. https://doi.org/10.5798/dicletip.1552636
12. Ibnouf SAA, Esenkaya Taşbent F. Resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates to primary anti-tuberculosis drugs: A 5-year retrospective study. Genel Tıp Derg. 2024;34(2):190-4. https://doi.org/10.54005/geneltip.1333907
13. Becton Dickinson (BD) Company. BD BACTEC MGIT-960 SIRE kit for the antimycobacterial susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis*. Sparks, MD, USA: Becton Dickinson & Company. [http://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/clsi/clsi-960sire.pdf] (Erişim tarihi: Haziran.2025)
14. Rodríguez-Sánchez B, Ruiz-Serrano MJ, Marín M, Lopez Roa P, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry for identification of nontuberculous mycobacteria from clinical isolates. J Clin Microbiol. 2015;53(8):2737-40. https://doi.org/10.1159/000442517
15. Terzi HA, Aydemir Ö, Karakeçe E, Köroğlu M, Altındiş M. *M. tuberculosis* kompleks izolatlarının antitüberküloz ilaçlara direnç oranlarında yıllara göre değişim; Sakarya. OTSBD. 2019;4(1):47-56. https://doi.org/10.26453/otjhs.441168
16. Balcı A, Günay E, Demir C, Çilekar Ş, Coşgun İG, Aydın S. Kliniğimizde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının antitüberküloz ilaçlara duyarlılık durumları. Kocatepe Tıp Derg. 2021;22(6):488-93. https://doi.org/10.18229/kocatepetip.802182
17. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi Başkanlığı. İstatistikler. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Istatistikler/4-Illere_Gore_Olgu_Hzlar_ve_TB_Insidans_2018.pdf] (Erişim Tarihi: 11.Haziran.2025).
18. Yakupoğulları Y, Otlu B, Tekerekoğlu MS, Polat A. Tüberküloz hastalarından 2014-2022 yılları arasında izole edilen mikrobakterilerin anti-tüberküloz ilaç duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2023;37(3):74-81. https://doi.org/10.54962/ankemderg.1405325
19. Görgün S, Aydogdu O, Cekic Cihan C, Aydogdu S, Isler H. *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance and evaluation of the current situation. Turk J Clin Lab. 2024;15(2):169-75. https://doi.org/10.18663/tjcl.1441463
20. Dall C. WHO report shows global tuberculosis cases are rising. 2024. CIDRAP - Center for Infectious Disease Research & Policy. Minneapolis, MN: Research and Innovation Office, University of Minnesota. [https://www.cidrap.umn.edu/tuberculosis/who-report-shows-global-tuberculosis-cases-are-rising?utm_source=chatgpt.com] (Erişim Tarihi: 19.Haziran.2025)
21. Lin Q, Shrestha S, Zhao S, et al. Changing epidemiology of TB in shandong, china driven by demographic changes. Front Med (Lausanne). 2022;9:810382. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.810382
22. Migliori GB, Thong PM, Akkerman OW, et al. Worldwide effects of coronavirus disease pandemic on tuberculosis services, January–April 2020. Emerg Infect Dis. 2020;26(11):2709-12. https://doi.org/10.3201/eid2611.203163
23. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JC, et al. Gauging the impact of the Covid-19 pandemic on tuberculosis services: A global study. Eur Respir J. 2021;58(5):2101786. https://doi.org/10.1183/13993003.01786-2021
24. Özen N, Kula-Atik T, Çetin-Duran A. Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kültür ve ilaç duyarlılık test sonuçlarının analizi ve tüberküloz dışı mikobakterilerin dağılımının incelenmesi. Mikrobiyol Bul. 2020;54(4):559-74. https://doi.org/10.5578/mb.70088
25. Dündar D, Sönmez-Tamer G. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. KLİMİK Derg. 2009;22(2):52-4.
26. Al Mahrouqi S, Gadalla A, Al Azri S, et al. Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Oman: Resistance-conferring mutations and lineage diversity. PeerJ. 2022;10:e13645. https://doi.org/10.7717/peerj.13645
27. Salari N, Kanjoori AH, Hosseinian-Far A, Hasheminezhad R, Mansouri K, Mohammadi M. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Infect Dis Poverty. 2023;12(1):57. https://doi.org/10.1186/s40249-023-01107-x

28. Hymn PK, Gurjar Y, Savani NM. A retrospective analysis of clinico-demographic and genetic characteristics and treatment outcomes in isoniazid mono-resistant tuberculosis patients: A single-center study. Cureus. 2023;15(7):e42166 https://doi.org/10.7759/cureus.42166
29. Gegia M, Cohen T, Kalandadze I, Vashakidze L, Furin J. Outcomes among tuberculosis patients with isoniazid resistance in Georgia, 2007-2009. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(6):812-6. https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0637
30. Tanrıverdi-Çaycı Y, Avan T, Bilgin K, Birinci A. Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. Van Tıp Derg. 2020;27(2):155-9. https://doi.org/10.5505/vtd.2020.74317
31. Payaslıoğlu M, Sağlık İ, Özakın C. Resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: A retrospective study in Türkiye. Medicina (Kaunas). 2025;61(6):1060. https://doi.org/10.3390/medicina61061060
32. Akbaş E, Keskin BH, Çalışkan E, Öksüz Ş, Şahin İ, Öztürk CE. *Mycobacteria* presence and anti-tuberculosis drug resistance profile in Düzce region: 18 years of experience. Duzce Med J. 2025;27(1):29-34. https://doi.org/10.18678/dtfd.1564849
33. Molla KA, Reta MA, Ayene YY. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in East Africa: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022;17(6):e0270272. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270272
34. Abbasian S, Heidari H, Tadi D, et al. Epidemiology of first- and second-line drugs-resistant pulmonary tuberculosis in Iran: Systematic review and meta-analysis. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2024;35:100430. https://doi.org/10.1016/j.jctube.2024.100430
35. Ersoy L, Elçi K, Bozok T, Özgür ES, Arslantürk A, Aslan G. Bölgemizdeki tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları: Buzdağının sadece görünen yüzü. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2023;16(3):406-19. https://doi.org/10.26559/mersinsbd.1198963
36. Zhou Y, Mu W, Zhang J, Wen SW, Pakhalé S. Global prevalence of non-tuberculous mycobacteria in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis 2006–2021: A systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2022;12(8):e055672. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055672
37. Zachariou M, Arandjelović O, Sloa DJ. Automated methods for tuberculosis detection/diagnosis: A literature review. BioMedInformatics. 2023;3(3):724-51. https://doi.org/10.3390/biomedinformatics3030047
38. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in an assay suitable for point-of-care testing. mBio. 2017;8(4):e00812-17. https://doi.org/10.1128/mbio.00812-17
39. Kıyan M. Mycobacteriaceae. In: Ustaçelebi Ş, editör. Temel ve klinik mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999: 419-61.

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2025;55(3):194-203
doi:10.54453/TMCD.2025.19971

Araştırma / *Research Article*

Hyoscyamus reticulatus L.'nin (Solanaceae) *Caenorhabditis elegans* Nematodları Üzerindeki Antihelmintik Etkisi ve Fitokimyasal Bileşimi

Antihelmintic Effect and Phytochemical Composition of Hyoscyamus reticulatus L. (Solanaceae) on Caenorhabditis elegans Nematodes

Necati Özpınar*

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

Atıf/Cite as: Özpınar N. *Hyoscyamus reticulatus* L.'nin (Solanaceae) *Caenorhabditis elegans* nematodları üzerindeki antihelmintik etkisi ve fitokimyasal bileşimi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(3):194-203.

ÖZ

Amaç: *Helmintiyaz, özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülen ve büyük kısmı zoonotik özellik taşıyan önemli paraziter hastalık gruplarındandır. Bu enfeksiyonlar, çocukluk döneminde fiziksel büyümenin yavaşlaması ve zihinsel gelişimin gerilemesi açısından başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır. Literatürdeki bulgular, helmint enfeksiyonlarının yalnızca bireysel sağlık üzerinde değil, aynı zamanda enfekte çocukların eğitim başarısı ve dolaylı olarak toplumların geleceği üzerinde de belirgin etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Bu çalışmada Hyoscyamus reticulatus L. (Solanaceae)'in yaprak, çiçek ve meyve ethanol ekstraktlarının bir nematod olan Caenorhabditis elegans'lar üzerindeki anti-helmintik etkisinin test edilmesi amaçlandı.*

Yöntem: *C. elegans bireylerine, H. reticulatus'un yaprak, çiçek ve meyve ekstraktları dört farklı dozda (1.25–10 mg/mL) uygulandı. Antihelmintik etki değerlendirildi. Ekstrakt bileşenleri GC-MS yöntemiyle tanımlandı ve olası etken maddeler belirlendi.*

Bulgular: *Yaprak ekstrat dozlarından 10 mg/mL'lik dozun 2. günden itibaren, petri kaplarında bulunan bütün nematodları öldürdüğü görüldü. 5 mg/mL konsantrasyonda ise 5. günün sonunda petlerde bulunan nematodları tamamen öldürdüğü saptandı. Çiçek ektraktında ise 5 mg/mL, 2.5 mg/mL ve 1.25 mg/mL extrat doz verilen Petri kaplarında sırasıyla 5, 6 ve 7. gün sonunda nematodların tamamının öldüğü görüldü. Meyve ekstraktında ise 5 mg/mL, 2.5 mg/mL, 1.25 mg/mL konsantrasyonlarda verilen petri kaplarındaki nematodların sırasıyla 3, 4, ve 5. gün sonunda tümünün öldüğü saptandı. GC-MS analiz sonuçları incelendiğinde 9-octadecenamide (Oleamide, Oleic acid); yaprak (%23.42), çiçek (%15.36), meyve (%20.21) en yüksek düzeyde bulunan maddelerdi.*

Sonuç: *H. reticulatus'un antihelmintik özelliklere sahip olduğunu ve potansiyel bir doğal ilaç kaynağı olabileceğini göstermektedir.*

Anahtar kelimeler: *Antihelmintik aktivite, Caenorhabditis elegans, Hyoscyamus reticulatus L. (Solanaceae)*

ABSTRACT

Objective: *Helminthiasis is one of the major groups of parasitic diseases, commonly observed in developing countries, with the majority being zoonotic in nature. These infections are considered among the primary risk factors for slowed physical growth and impaired cognitive development during childhood. Findings in the literature indicate that helminth infections have significant impacts not only on individual health but also on the educational performance of infected children and, indirectly, on the future of societies. This study aimed to evaluate the anti-helminthic effects of ethanol extracts obtained from the leaves, flowers, and fruits of Hyoscyamus reticulatus L. (Solanaceae) on the nematode Caenorhabditis elegans.*

Methods: *C. elegans individuals were exposed to leaf, flower, and fruit extracts of H. reticulatus at four different concentrations (1.25–10 mg/mL). Anti-helminthic activity was assessed through survival analysis. Extract compositions were identified by GC–MS, and the potential active compounds were determined.*

Results: *The 10 mg/mL dose of the leaf extract resulted in complete mortality of nematodes by the 2nd day. At 5 mg/mL, total nematode death was observed by the 5th day. In the flower extract group, 5, 2.5, and 1.25 mg/mL doses caused complete nematode mortality by the 5th, 6th, and 7th days, respectively. In the fruit extract group, 5, 2.5, and 1.25 mg/mL doses achieved total mortality by the 3rd, 4th, and 5th days, respectively. GC–MS analysis revealed that 9-octadecenamide (Oleamide/Oleic acid) was the most abundant compound: leaf (23.42%), flower (15.36%), and fruit (20.21%).*

Conclusion: *The findings demonstrate that H. reticulatus possesses significant anti-helminthic properties and may serve as a promising natural therapeutic agent.*

Keywords: *Anthelmintic effect, C. elegans, Hyoscyamus reticulatus L. (Solanaceae)*

Alındığı tarih / Received:
04.04.2025 / 04.April.2025
Kabul tarihi / Accepted:
11.07.2025 / 11.July.2025
Yayın tarihi / Publication date:
25.09.2025 / 25.September.2025

ORCID Kayıtları

N. Özpınar Yazar 0000-0002-7317-885X

necatiozpinar@gmail.com

© 2025 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2025 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Helmintiyaz, özellikle gelişmekte olan ülkelerde sıkça karşılaşılan ve çoğu zoonotik özellik taşıyan önemli paraziter hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu enfeksiyonlar, çocukluk döneminde fiziksel büyüme ile bilişsel gelişimin yavaşlamasında başlıca etkenlerden biri olarak görülmektedir. Yoksul bölgelerde yaşayan çocukların aynı anda birden fazla helmint türüyle enfekte olma olasılığı oldukça yüksektir. Yapılan bilimsel araştırmalar, helmint enfeksiyonlarının yalnızca çocukların sağlık durumlarını değil, aynı zamanda eğitim başarılarını ve uzun vadede toplumların gelişim potansiyelini de olumsuz etkileyebildiğini göstermektedir[1]. Buna karşın, eğitim, ekonomik yük ve halk sağlığı açısından taşıdığı öneme rağmen, hem tıp camiası hem de uluslararası sağlık kuruluşları tarafından büyük ölçüde göz ardı edilmektedir[2,3]. Bugün iki milyardan fazla insanın helmintlerle enfekte olduğu tahmin edilmektedir ve enfeksiyonlar, nadiren doğrudan ölüme neden olsa da, anemi ve yetersiz beslenme gibi kötüleşen sağlık koşullarıyla bağlantılıdır. Bu durumun doğal bir sonucu olarak, toplumun antihelmintik ilaçlara yönelmesi, parazitlerde ilaç direncinin ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır. Bu nedenle, hem etkili hem de kullanımı güvenli olan ve helmintlerin ilaçlara karşı direncinin gelişmesini önleyebilen veya geciktirebilen antihelmintiklerin geliştirilmesi önemlidir[4].

Son yıllarda gerek kolay ulaşım gerekse ucuz olması sebebiyle hastalıkların tedavisinde bitkisel ürünlerin kullanımı her geçen gün artmaktadır. Birçok bitkisel üründe sentetik ilaçları aratmayacak etkilerin görülmesi, yan etkilerinin çok az ya da hiç olmaması nedeniyle oldukça fazla kullanım alanı bulmaktadır. Tıbbi bitkilerin antihelmintik etkilerine ilişkin yapılan araştırmalar oldukça sınırlıdır. Bunun temel nedenlerinden biri, birçok helmint türünün laboratuvar koşullarında kültüre alınamamasıdır. Bu nedenle gerçekleştirilen çalışmalarda genellikle rat veya fare gibi deney hayvanları model olarak kullanılmaktadır. Ancak hayvan deneylerinin yoğun iş gücü gerektirmesi, uygun çalışma alanı ihtiyacı ve yüksek maliyet gibi çeşitli zorlukları da beraberinde getirdiği bilinmektedir. Yapılan birçok çalışma anti-helmintik çalışmalarda *Caenorhabditis elegans*'ın iyi bir model olduğunu göstermektedir[3-7].

Hyoscyamus reticulatus L. (Solanaceae) Güneybatı Asya, Mısır, İran ve Türkiye'deki en önemli şifalı bitkilerden biridir[8]. *Hyoscyamus* türleri, halk hekimliğinde yaygın olarak kullanılan tropan alkaloidlerin, özellikle de skopolamin ve hyossiyamin'in ana kaynağıdır[9]. Bu alkaloidler tıpta parkinson gibi hastalıkları tedavi etmek, şizoid hastaları sakinleştirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır[10]. *H. reticulatus*, esas olarak midriyatik, antispazmotik, antikolinerjik, sedatif ve analjezik özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılan tıbbi bir bitkidir. Ayrıca bitkinin astım, mide ülseri gibi hastalıklarda da geleneksel kullanımları ve faydaları olduğu iddia edilmektedir ancak bu bitkinin hatalı kullanımı oldukça toksik olabilir[11].

Bu çalışmada *H. reticulatus*'un yaprak, çiçek ve meyve ethanol ekstraktlarının bir nematod olan *C. elegans*'lar üzerindeki anti-helmintik etkisinin test edilmesi amaçlandı. Ayrıca bu ekstraktların GC-MS analizleri de yapılarak olası etken maddeler belirlendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bitki Materyali ve Ekstraksiyon Yöntemi: Çalışmada kullanılan bitki materyali Türkiye/Sivas'tan 39° 42' 28" kuzey, 37° 15' 17" doğu koordinatlarından 1270 metre yükseklikten temmuz ayında toplandı. Bitkilerin tür teşhisi Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üyesi Hülya Özpınar tarafından yapıldı. Nematod organizma N2 (yaban tip) *C. elegans* ve *Escherichia coli* OP50, Minnesota Üniversitesi *Ceanorhabditis* Genetik Merkezi (USA)'nden satın alındı.

Hyoscyamus reticulatus bitkisinin meyve, yaprak ve çiçek kısımları bitkiden ayrıldı ve ayrı ayrı kurutuldu. Kurutulan bitki materyalleri bir öğütücü kullanılarak toz haline getirildi. Ekstraksiyon işlemleri oda sıcaklığında yürütüldü. Kurutularak toz haline getirilen bitkisel materyalden 10 g tartıldı ve her biri 250 mL olacak şekilde dört kez etanol ile ekstraksiyon yapıldı. Bu işlem 24 saat boyunca aralıklı çalkalama ile sürdürüldü. Süre sonunda elde edilen karışım, Whatman No.1 filtre kâğıdı kullanılarak süzüldü ve süzüntüler birleştirildi. Daha sonra birleşik

ekstraktların çözücüsü, 40°C'de vakum altında rotary evaporatör (Buchi R-100; Vakum Pompası V-300 ve Kontrol Ünitesi I-300) ile uzaklaştırıldı. Konsantre edilen örnekler, ileri analizlerde kullanılmak üzere -20 °C'de saklandı.

Ceanorhabditis elegans kültür işlemleri: Deneylerde katı kültür ortamı tercih edilmiş olup, bu amaçla standart Nematode Growth Medium (NGM) olarak bilinen agar bazlı ortam hazırlandı.

Luria Broth Hazırlanması: Bacto Tryptone (5 g), Yeast Extract (2.5 g), NaCl (5 g) ve 1 M Tris çözeltisinden (5 mL) tartılarak 500 mL deiyonize su içerisinde çözüldü. Elde edilen çözelti 125 °C'de 15 dakika süreyle otoklavlandıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakıldı.

Escherichia coli OP50 suşun Hazırlanması: Hazırlanan Luria Broth içine *E. coli* OP50 suşu eklenerek 37 °C'de 24 saat inkübe edildi.

Nematot Growth Media (NCM) Hazırlaması: NaCl (3 g), pepton (2.5 g) ve agar (20 g) hassas terazide tartılarak 1 L deiyonize su içerisinde çözdürüldü. Karışım 125 °C'de 15 dakika otoklavlandıktan sonra 55 °C'ye kadar soğutuldu. Daha önce hazırlanmış ve 0.2 µm gözenekli filtrelerden geçirilmiş olan 1 mL 1 M $CaCl_2$, 1 mL 5 mg/mL kolesterol, 1 mL 1 M $MgSO_4$ ve 25 mL 1 M KH_2PO_4 (pH=6) çözeltileri besiyerine eklendi ve homojenizasyon sağlandı. Ortamın pH'sı 6 olacak şekilde ayarlandı ve ekstrakt eklenerek kullanılacak NGM plakları hazırlanuncaya kadar 55 °C'de muhafaza edildi.

Ceanorhabditis elegans'ların üretilmesi: *C. elegans*'ların üretilmesi ve pasajlanması amacıyla hazırlanan NGM ortamından, 6 mm çapındaki petri kaplarına 10 mL aktarıldı ve oda sıcaklığında katılaşması beklendi. Üzerlerine 200 µL *E. coli* OP50 kültürü eklenerek kuruması sağlandı. Daha sonra *C. elegans*'lar bu kaplara pasajlanarak çoğaltıldı.

Ceanorhabditis elegans'ların senkronizasyonu: Yaklaşık 10 adet erişkin *C. elegans*, bakteri içeren NGM Petri kaplarına aktarıldı. Altı saatlik yumurtlama süresi sonunda erişkin bireyler ortamdan uzaklaştırıldı. Bu işlem sonucunda elde edilen yumurtalar senkronize yavruları oluşturdu. Yavrular üçüncü günün sonunda erişkin evreye ulaştığında çalışmada kullanıldı.

Antihelmintik aktivitenin belirlenmesi: Steril koşullarda, 200 mL hacimli beherlere H. reticulatus meyve, çiçek ve yaprak ekstraktları ayrı ayrı, 10 mg/mL, 5 mg/mL, 2.5 mg/mL ve 1.25 mg/mL konsantrasyonlarında eklendi. Bu işlem için daha önce hazırlanmış ve 55 °C'de sıvı halde tutulan NGM kullanıldı. Karışımlar homojenize edildi. Nematotların yaşam döngüsü boyunca çoğalmasını engellemek amacıyla besiyerine fluorodeoksiüridin (FUDR) (33 µL, 150 mM FUDR/100 mL NGM) ilave edildi. Hazırlanan besiyerinden 10'ar mL alınarak 6 mm çapındaki Petri kaplarına dağıtıldı ve oda sıcaklığında katılaşmaları beklendi. Üzerlerine 200 µL E. coli OP50 kültürü eklenerek kuruması sağlandı. Pozitif kontrol grubu için 5 mg/mL konsantrasyonunda pyrantel pamoate hazırlandı; negatif kontrol grubuna ise herhangi bir etken madde eklenmedi.

Her bir konsantrasyon için dört Petri kabı hazırlandı. Senkronizasyonu yapılmış erişkin *C. elegans*'lardan 10'ar adet birey stereo mikroskop altında Petri kaplarına aktarıldı. Deney, 22 °C'de üç tekrarlı olarak 20 gün boyunca yürütüldü ve gruplardaki tüm nematotlar ölünceye kadar her gün canlı ve ölü bireyler kaydedildi. Yutak pompalama hareketini kaybetmiş nematotlar ölü kabul edilerek kayıtlara geçirildi (Şekil 1).

GC-MS Analizi: GC-MS analizleri için, GC 7890A cihazı ile dört kutuplu MS 5975C ünitesinin (Agilent Technologies, Waldbronn, Almanya) entegre edildiği bir sistem kullanıldı. Enjeksiyon hacmi 1 µL olarak ayarlandı (bölünmemiş enjeksiyon; enjeksiyon portu sıcaklığı 250 °C). Analizlerde, %5-fenil metilpolisiloksan içeren DB-5ms kolon (30 m × 0.25 mm iç çap, 0.25 µm film kalınlığı; Agilent) tercih edildi ve taşıyıcı gaz olarak helyum kullanıldı. Kolon sıcaklık programı şu şekilde uygulandı: başlangıç sıcaklığı 50 °C'de 2 dakika tutuldu, ardından 50 °C/dak hızla 120 °C'ye çıkarıldı. Daha sonra 3 °C/dak hızla 260 °C'ye yükseltildi ve 2 dakika sabit tutuldu. Son aşamada 15 °C/dak hızla 300 °C'ye çıkarıldı ve 4 dakika sabit tutuldu. Ekstraktlarda bulunan bileşikler, tarama modunda (kütle aralığı: 20–600 GeV)

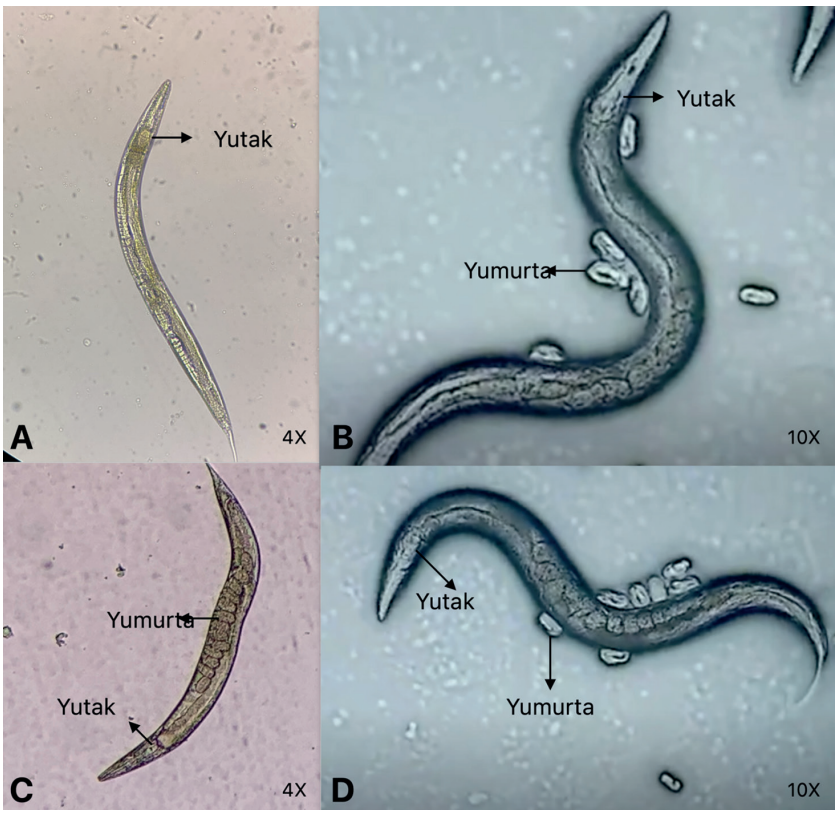
elektronik iyonizasyon (70 eV) yöntemiyle tespit edildi. Tanımlamalar, bileşiklerin tutulma süreleri ve kütle spektrumlarının WILEY 09 ve NIST 11 veri tabanlarıyla karşılaştırılması sonucunda yapıldı.

İstatiksel analiz: Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) yapıldı. Anlamlı fark tespit edilen durumlarda, bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için çoklu karşılaştırma yöntemi olarak Tukey testi uygulandı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 16.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi ve %95 güven düzeyinde $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hyoscyamus reticulatus yaprak ekstraktının antihelmintik etkileri incelendiğinde, 10 mg/mL dozunda uygulanan ekstraktın ikinci günden itibaren petri kaplarındaki tüm nematodları öldürdüğü belirlendi. Yarı doz olan 5 mg/mL ekstrakt ise beşinci günün sonunda nematodların tamamını ortadan kaldırdı. Yaprak ekstraktı dozları azaldıkça nematodların yaşam sürelerinin uzadığı gözlemlendi. Karşılaştırmalı olarak, 5 mg/mL pyrantel pamoate uygulamasında nematodların ancak dokuzuncu günün sonunda öldüğü kaydedildi. Kontrol grubunda ise yirminci günün sonunda tüm nematodların öldüğü tespit edildi (Şekil 1, Tablo 1). İstatistiksel analizler sonucunda, kontrol grubu ile 10 mg/mL, 5 mg/mL ve 2.5 mg/mL ekstrakt uygulanan gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu bulundu ($p<0.05$). Ayrıca, 10 mg/mL ekstrakt ile 5 mg/mL pyrantel pamoate uygulanan gruplar arasında da anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.05$). Buna karşın, 2.5 mg/mL ve 1.25 mg/mL ekstrakt uygulamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Hyoscyamus reticulatus çiçek ekstraktı grubu incelendiğinde, kontrol grubunda bulunan nematodlarının 20. gün sonunda öldüğü, Pyrantel pamoate 5 mg/mL verilen Petri kaplarında 9. gün sonunda, 10 mg/mL çiçek ekstraktı verilen Petri kaplarında ise 1. gün sonunda bütün nematodların



Şekil 1. Sağlıklı ve ölü nematodlar. A ve C: Ölü nematodlar; B ve D: Sağlıklı nematodlar

Tablo 1. ***Hyoscyamus reticulatus*** **yaprak, çiçek ve meyve özütlerine maruz kalan nematodların hayatta kalma oranları (%±SD)**

Gün	Çalışma konsantrasyonları (mg/mL)					
	Pyrantel pamoate 5	10	5	2.5	1.25	Kontrol
1	A100±0.01 B100±0.01 C100±0.01	A100±0.01 B100±0.01 C100±0.01	A100±0.01 B100±0.01 C100±0.01	A100±0.01 B100±0.01 C100±0.01	A100±0.01 B100±0.01 C100±0.01	A100±0.01 B100±0.01 C100±0.01
2	A100±0.01 B100±0.01 C100±0.01	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 48±1.32 B 56±2.29 C 46±1.85	A 52±1.53 B 61±1.85 C 50±1.81	A 61±2.12 B 52 ±2.58 C 58±1.78	A100±0.01 B100±0.01 C100±0.01
3	A 95±1.15 B 95 ±1.15 C 95±1.15	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 36±1.45 B 33±1.68 C 25±1.82	A 42±1.56 B 42 ±1.92 C 30±1.78	A 50±1.37 B 51 ±1.76 C 42±1.63	A100±0.01 B100±0.01 C100±0.01
4	A 95±0.78 B 95 ±0.78 C 95±0.78	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 25±1.32 B 24±1.15 C 0±0.00	A 31±1.76 B 28±2.21 C 12±2.04	A 39±1.92 B 30±1.50 C 20±1.59	A100±0.01 B100±0.01 C100±0.01
5	A 86±0.92 B 86 ±0.92 C 86±0.92	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 8±1.39 A 6±1.16 C 0±0.00	A 15±1.78 B 12±1.93 C 0±0.00	A 26±1.78 B 18±2.01 C 8±2.08	A100±0.01 B100±0.01 C100±0.01
6	A 85±0.92 B 85 ±0.92 C 85±0.92	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 2±1.00 B 4±1.78 C 0±0.00	A 11±1.76 B 8±168 C 0±0.00	A 99±0.58 B 99±0.58 C 99±0.58
7	A 50±1.35 B 50 ±1.35 C 50±1.35	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A0±0.00 B0±0.00 C0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 2±1.00 B 2±1.00 C 0±0.00	A 99±0.58 B 99±0.58 C 99±0.58
8	A36±1.53 B36 ±1.53 C36±1.53	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 99±0.58 B 99±0.58 C 99±0.58
9	A 4±1.82 B 4±1.82 C 4±1.82	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 99±0.58 B 99±0.58 C 99±0.58
10	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 99±0.58 B 99±0.58 C 99±0.58
11	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 99±0.58 B 99±0.58 C 99±0.58
12	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 99±0.58 B 99±0.58 C 99±0.58
13	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 99±0.58 B 99±0.58 C 99±0.58
14	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 95±0.76 B 95±0.76 C 95±0.76
15	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 90±0.86 B 90±0.86 C 90±0.86
16	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 80±0.97 B 80±0.97 C 80±0.97
17	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 20±1.00 B 20±1.00 C 20±1.00
18	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 11±1.05 B 11±1.05 C 11±1.05
19	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 5±1.37 B 5±1.37 C 5±1.37
20	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 5±1.37 B 5±1.37 C 5±1.37
21	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00	A 0±0.00 B 0±0.00 C 0±0.00

SD: Standart Sapma; A: Yaprak ekstraktı; B: Çiçek ekstraktı; C: Meyve ekstraktı.

Tablo 2. *Hyoscyamus reticulatus* etanol ekstresi dozlarının sağkalım testi sonuçları

	Kontrol	Pyrantel pamoate 5 mg/mL	10 mg/mL	5 mg/mL	2.5 mg/mL	1.25 mg/mL
Kontrol	1.000	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01
Pyrantel pamoate 5 mg/mL		1.00	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01
10 mg/mL			1.00	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01
5 mg/mL				1.00	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01	[a]0.01 [b]0.01 [c]0.01
2.5 mg/mL					1.00	[a]0.06 [b]0.06 [c]0.06
1.25 mg/mL						1.00

a: H. reticulatus yaprak ekstraktı dozları için sağkalım testi sonuçları, p değeri <0.05 fark önemli
b: H. reticulatus çiçek ekstraktı dozları için sağkalım testi sonuçları, p değeri <0.05 fark önemli
c: H. reticulatus meyve ekstraktı dozları için sağkalım testi sonuçları, p değeri <0.05 fark önemli

öldüğü gözlendi. 5 mg/mL, 2.5 mg/mL ve 1.25 mg/mL ekstrakt verilen Petri kaplarında sırasıyla 5, 6 ve 7. gün sonunda nematodların tamamının öldüğü görüldü (Tablo 1). Kontrol grubu ile 10 mg/mL ekstrakt verilen nematod grupları ve Pyrantel pamoate 5 mg/mL verilen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 5 mg/mL konsantrasyonunda ekstrakta maruz bırakılan nematod grubu ile Pyrantel pamoate 5 mg/mL verilen grup arasında farkın anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). 5 mg/mL ve 2.5 mg/mL ile 2.5 mg/mL ve 1.25 mg/mL dozları arasında anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 2).

Hyoscyamus reticulatus meyve ekstraktı grubu incelendiğinde, kontrol grubunda bulunan nematodlarının 20. gün sonunda ölürken Pyrantel pamoate 5 mg/mL ilaç verilen Petri kaplarında 9. gün sonunda, 10 mg/mL meyve ekstraktı bulunan Petri kaplarında ise 1. gün sonunda bütün nematodların öldüğü gözlendi. 5 mg/mL, 2.5 mg/mL, 1.25 mg/mL meyve ekstraktı bulunan Petri kaplarındaki nematodların sırasıyla 3, 4, ve 5. gün sonunda tümünün öldüğü saptandı (Tablo 1). Kontrol grubu ile 10 mg/mL meyve ekstraktı bulunan nematod grupları ve Pyrantel pamoate 5 mg/mL verilen grup arasında farkın anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). 5 mg/mL meyve ekstraktına maruz bırakılan nematod grubu ile 2.5 mg/mL meyve ekstraktına maruz bırakılan nematod grubu arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.05$). 2.5 mg/mL ve 1.25 mg/mL'lik konsantrasyonlardaki nematod grupları arasında yine anlamlı bir farkın olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 2).

Hyoscyamus reticulatus ethanol ekstraktının fitokimyasal analizi: GC-MS analizleri sonucunda tespit edilen fitokimyasal bileşikler Tablo 3'te sunulmuştur. Bulgulara göre, 9-octadecenamide (Oleamide, Oleic acid) bileşiği; yaprakta (%23.42), çiçekte (%15.36) ve meyvede (%20.21) en yüksek oranda bulunan bileşik olarak belirlenmiştir. Yaprak etanol ekstresinde 9-octadecenamide'den sonra en yüksek oranlarda phytol (%2.62), trans-tricyclotetradeca-7,9-diene (%2.42) ve linoleic acid (%2.31) tespit edilmiştir (Tablo 3). Çiçek etanol ekstresinde ise 9-octadecenamide bileşiğini takiben alpha-eudesmol (%1.25), 1-adamantanecarboxylic acid (%1.25) ve androst-5,16-diene-3 beta-ol (%1.25) en yüksek düzeyde saptanmıştır (Tablo 3). Meyve etanol ekstresinde ise 9-octadecenamide'den sonra en yüksek oranda bulunan bileşikler isoxazole-3-carboxylic acid (%2.52), atropin (%0.97) ve hyoscyamine (%0.97) olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. GC-MS analiz sonuçlarına göre elde edilen fitokimyasallar

GC-MS	Bileşen Adı	Tutunma Süresi	Etanol (%)
Hyocyamus reticulatus L. **Çiçek**	Alpha-Eudesmol	2.525	1.25
	1-adamantanecarboxylic acid	2.525	1.25
	Androst-5,16-diene-3 beta -ol	2.525	1.25
	2-Pentadecanone	33.956	0.52
	Tricosane	42.396	0.89
	Hexacosane	42.396	0.89
	Docosane	42.396	0.89
	9-Octadecenamide (Oleamide, Oleic acid amide)	43.466	15.36
Hyocyamus reticulatus L. **Yaprak**	Trans-Tricyclo tetradeca-7,9-diene	2.519	2.42
	1-Hexadecene	22.638	0.25
	1-Pentadecene	22.638	0.25
	1-Tetradecanol (Myristyl alcohol)	22.638	0.25
	Dihydroactinidiolide	26.420	0.64
	Hexadecane	28.211	0.75
	(-)-Loliolide	32.331	0.70
	2-Hexadecen-1-ol	33.824	1.23
	2-Pentadecanone	33.956	2.21
	Palmitic acid (Hexadecanoic acid)	36.405	1.36
	Tridecanoic acid	36.405	1.36
	Phytol (2-Hexadecen-1-ol)	39.186	2.62
	Heptadecanoic acid	39.437	0.31
	Linoleic acid (9,12-Octadecadienoic acid)	39.718	2.31
	n-Hexatriaconta	42.396	0.62
	2(1H)-Naphthalenone	43.363	0.56
	9-Octadecenamide (Oleamide, Oleic acid amide)	43.460	23.42
Hyocyamus reticulatus L. **Meyve**	Isoxazole-3-carboxylic acid	2.531	2.52
	1-Tetradecene	16.355	0.21
	1-Tridecene	16.355	0.21
	1-Dodecanol	16.355	0.21
	2-Butyl-2,7-octadien-1-ol	22.157	0.16
	1-Hexadecene	22.638	0.20
	1-Pentadecene	22.638	0.20
	2-Pentadecanone	33.956	0.38
	Palmitic acid (Hexadecanoic acid)	35.627	0.43
	9,12-Octadecadienoic acid	38.848	0.41
	Heptadecanoic acid	39.443	0.16
	Hexadecanamide	40.393	0.46
	Atropin	41.291	0.97
	Hyoscyamine	41.291	0.97
	Eicosane	42.396	0.20
	Heneicosane	42.396	0.20
	9-Octadecenamide (Oleamide, Oleic acid amide)	43.466	20.21
	Cyclododecyne	45.245	0.16
	Eicosane	49.016	0.33

TARTIŞMA

Helmint enfeksiyonları özellikle sosyoekonomik açıdan dezavantajlı popülasyonlar arasında, küresel olarak önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalık etkileri insanlar için iyileştirilmiş sanitasyon ve evcil hayvanlarda mera kontrolü ile önemli ölçüde azaltılabilse de bu yöntemler bu parazitleri ortadan kaldırmak için yeterli değildir. Aşıların yokluğunda bu parazitlerin kontrolü, semptomları hafifletmek ve bulaşmayı azaltmak kemoterapiye bağlıdır. Hayvancılık endüstrisinde ilaçların yoğun kullanımı, mevcut tüm antihelmintiklere karşı yaygın bir dirence yol açmıştır[12]. Son raporlar, hayvan parazitlerinde olduğu gibi, insanlarda da helmint enfeksiyonlarında direncin ortaya çıkmaya başladığını göstermektedir[13]. Az sayıda yeni ilaç veya aşı ile parazitlere karşı mücadele kaybedilen bir savaşa dönüşebilir. Parazitik helmintlerde ilaç direncinin gelişimini anlamak, mevcut antihelmintiklerin etkinliğini uzatmak ve ilaç direncini izlemek için belirteçler geliştirmek açısından çok önemlidir. Ayrıca, direncin üstesinden gelmek veya onu önlemek için yeni kemoterapötik ajanların tasarlanmasında ve yeni ilaç hedeflerinin belirlenmesinde de faydalı olacaktır[14]. Son yıllarda birçok hastalık için bitkisel droglar oldukça sık kullanılmakta ve sentetik ilaçları aratmayacak etkiler oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda *H. reticulatus* çiçek, meyve ve yaprak ethanol ekstraktları nematodlar üzerinde denenmiş ve oldukça güçlü antihelmintik aktivite sergilediği gözlenmiştir. Yapılan literatür taramasında *H. reticulatus* bitkisi ile ilgili yeterli sayıda antihelmintik aktiviteye rastlanmazken, aynı bitkinin antioksidan[15], antinosiseptif[11], antibakteriyel[16] etkilerinden bahsedilmiştir.

Çalışmamızın verileri incelendiğinde *H. reticulatus*'un yaprak, çiçek ve meyve ekstraktlarında antihelmintik aktivitesi çalışmaya alınan bütün konsantrasyonların pyrantel pamoate den daha etkili olduğu görülmüştür. GC-MS bulguları incelendiğinde tüm ekstraktlarda en yüksek oranda tespit ettiğimiz; 9-octadecenamide (Oleamide, Oleic acid amide) antihelmintik etkili bazı bitki türlerinde yüksek oranda tespit edilmiştir[17,18]. Bu bileşik, oleik asit biyosentezinden türetilen bir amid olan bir oleamiddir[19]. 9-octadecenamide ayrıca anti ruh hali ve uyku bozuklukları için potansiyel bir tıbbi tedavi olarak önerildiği gibi antiplasmodial etkinlik gösterebileceği de ileri sürülmüştür[20,21]. Oleamid, nöroaktif yağ asidi amidleri arasında yer alır ve merkezi sinir sistemi üzerinde inhibitör etkiler oluşturabilir[20]. Bu bileşiğin *C. elegans*'ta da benzer şekilde sinaptik iletiyi baskılayarak hareket kısıtlılığına yol açabileceği düşünülmektedir. Linoleik ve palmitik asit gibi doymamış yağ asitleri ise hücre membranı geçirgenliğini artırarak iyon dengesini bozabilir ve böylece hücresel homeostazisi sekteye uğratabilir. Bu tür bileşiklerin kombinasyonu, nöromüsküler etkilerin ortaya çıkmasında sinerjik rol oynayabilir. Ayrıca *H. reticulatus* yaprak ve meyve etanol ekstresinde tespit ettiğimiz palmitik asitin ve yaprak etanol ekstresinde tespit ettiğimiz linoleik asit bazı çalışmalarda nematotoksik bileşikler olarak tanımlanmıştır[22,23] (Tablo 3).

Literatürde *Hyoscyamus* türlerinin sitotoksik etkilerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bonde ve Pinjari[24], *H. reticulatus* ekstraktlarının A549 (akciğer kanseri) ve PC-3 (prostat kanseri) hücre hatları üzerinde yüksek düzeyde sitotoksik etki gösterdiğini, ancak sağlıklı hücreler üzerinde düşük toksisiteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Bu bulgu, bitkinin seçici toksisite özelliğine sahip olabileceğini göstermektedir. Ionkova[25] ise hem *H. reticulatus* hem de *Hyoscyamus aegypticus* türlerinden elde edilen *in vitro* kültürlerin çeşitli insan tümör hücre hatlarında doza bağlı olarak antikanser etkiler gösterdiğini ve düşük doz uygulamalarında sağlıklı hücreler üzerinde belirgin bir toksik etki gözlemlenmediğini bildirmiştir. Benzer şekilde, *Hyoscyamus niger* türü üzerinde yapılan bir başka çalışmada, Hep-2 hücre hattı üzerinde orta düzeyde sitotoksik etki saptanırken, sağlıklı hücreler üzerinde bu etkinin minimal düzeyde olduğu belirtilmiştir[26]. Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, *H. reticulatus* ekstraktlarının antihelmintik etkinlik düzeyinde kullanılan konsantrasyonlarda sağlıklı hücre hatları üzerinde toksisite riskinin düşük olduğu ve seçici sitotoksik potansiyel taşıdığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, *H. reticulatus* bitkisinin farklı bölümlerinden (yaprak, çiçek ve meyve) elde edilen etanol ekstraktlarının *C. elegans* modeli kullanılarak antihelmintik potansiyeli sistematik olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, özellikle yaprak ekstraktının kısa sürede yüksek mortaliteye neden olduğunu ortaya koymuştur. Yaprak ekstraktı,

10 mg/mL dozunda 48 saat içinde %100 nematod ölümü sağlamış ve bu etki, pozitif kontrol olan pyrantel pamoat'a göre daha hızlı gerçekleşmiştir. GC-MS analizleri, oleamid, linoleik asit ve palmitik asit gibi biyolojik açıdan aktif bileşiklerin varlığını ortaya koyarak bu etkilerin kimyasal temelini desteklemiştir. Çalışmanın sonuçları, *H. reticulatus*'un özellikle yaprak ekstraktının güçlü, hızlı ve çok yönlü antihelmintik etki gösterdiğini açıkça ortaya koymaktadır. Literatürde bu bitki üzerine sınırlı sayıda farmakolojik çalışma bulunmasına rağmen, geleneksel kullanımıyla örtüşen bu bulgular, *H. reticulatus*'un farmasötik düzeyde değerlendirilmesi gereken bir doğal ürün adayı olduğunu desteklemektedir.

Ayrıca yapılan çalışmalara göre kullanılan doz aralığının *in vitro* güçlü sitotoksik etki göstermemesi, bu bitki ekstraktlarının güvenliğini desteklemekte ve farmasötik formülasyonlara dönüştürülme potansiyelini artırmaktadır. Bununla birlikte, bu sonuçların daha ileri düzeyde *in vivo* hayvan modelleriyle doğrulanması, spesifik etken maddelerin izole edilerek test edilmesi ve farmakokinetik–farmakodinamik profilinin netleştirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, *H. reticulatus* bitkisi, özellikle yaprak bileşenleri bakımından, doğal kaynaklı antihelmintik ajan geliştirme süreçlerinde yüksek potansiyele sahip, umut vadeden bir bitkisel ilaç adayıdır. Bu bulgular, doğal ürün araştırmaları ve etnofarmakoloji alanlarına önemli katkılar sunmakta, ilaç direnci sorununa karşı alternatif çözümler geliştirilmesine ışık tutmaktadır.

Teşekkür

Araştırmaya yaptığı katkılardan dolayı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Hülya Özpınar'a teşekkür ederim.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Drake L, Bundy D. Multiple helminth infections in children: impact and control. Parasitology. 2001;122(S1):S73-81. https://doi.org/10.1017/S0031182000017662
2. Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet. 2006;367(9521):1521-32. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68653-4
3. Özpınar N. A model organism for antihelminthic activity: *Caenorhabditis elegans* and *Nigella sativa*. Turkiye Parazitol Derg. 2020;44(1):31-5. https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2020.6759
4. Lei J, Leser M, Enan E. Nematicidal activity of two monoterpenoids and SER-2 tyramine receptor of *Caenorhabditis elegans*. Biochem Ppharmacol. 2010;79(7):1062-71. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.11.002
5. Mallarino Miranda LP, Alvear Alayon MR, Tejeda Benítez LP. Antihelmintic activity of extracts of papaya and avocado seed using *Caenorhabditis elegans* as model. ISEE: 33rd Annual Conference of the International Society of Environmental Epidemiology. ISEE Conference Abstracts. 2021;2021(1):P-088. https://doi.org/10.1289/isee.2021.P-088
6. Ozpinar H. Anti-helminthic activity of *Consolida orientalis* (Gay) Schröd. on *Caenorhabditis elegans* nematodes and determination of possible active ingredients. Turkish JAF Sci Tech. 2021;9(8):1593-8. https://doi.org/10.24925/turjaf.v9i8.1593-1598.4561
7. Suárez G, Alcántara I, Salinas G. *Caenorhabditis elegans* as a valuable model for the study of anthelmintic pharmacodynamics and drug-drug interactions: The case of ivermectin and eprinomectin. Front Pharmacol. 2022;13:984905. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.984905
8. Madani H, Hosseini B, Dehghan E, Rezaei-chiyaneh E. Enhanced production of scopolamine in induced autotetraploid plants of *Hyoscyamus reticulatus* L. Acta Physiol Plant. 2015;37:55. https://doi.org/10.1007/s11738-015-1795-x

9. Moharrami F, Hosseini B, Sharafi A, Farjaminezhad M. Enhanced production of hyoscyamine and scopolamine from genetically transformed root culture of *Hyoscyamus reticulatus* L. elicited by iron oxide nanoparticles. In Vitro Cell Dev Biol Plant. 2017;53(2):104-11. https://doi.org/ 10.1007/s11627-017-9802-0
10. Khezerluo M, Hosseini B, Amiri J. Sodium nitroprusside stimulated production of tropane alkaloids and antioxidant enzymes activity in hairy root culture of Hyoscyamus reticulatus L. Acta Biol Hung. 2018;69(4):437-48. https://doi.org/10.1556/018.69.2018.4.6
11. Oto G, Ozdemir H, Yaren B, et al. Antinociceptive activity of methanol extract of Hyoscyamus reticulatus L. in mice. Am J Phytomed Clin Ther. 2013;1(2):117-23.
12. Wolstenholme AJ, Fairweather I, Prichard R, von Samson-Himmelstjerna G, Sangster NC. Drug resistance in veterinary helminths. Trends Parasitol. 2004;20(10):469-76. https://doi.org/10.1016/j.pt.2004.07.010
13. Osei-Atweneboana MY, Eng JK, Boakye DA, Gyapong JO, Prichard RK. Prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection and efficacy of ivermectin in endemic communities in Ghana: A two-phase epidemiological study. Lancet. 2007;369(9578):2021-9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60942-8
14. James CE, Hudson AL, Davey MW. Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest? Trends Parasitol. 2009;25(7):328-35. https://doi.org/10.1016/j.pt.2009.04.004
15. Mohammad MK, Almasri IM, Tawaha K, et al. Antioxidant, antihyperuricemic and xanthine oxidase inhibitory activities of *Hyoscyamus reticulatus*. Pharma Biol. 2010;48(12):1376-83. https://doi.org/10.3109/13880209.2010.483521
16. Akbaş P, Kaya E, Alkan H, Ceylan G. Determination of the content of *Hyoscyamus reticulatus* seeds by XRF method and antibacterial characteristics of ethyl alcohol extract. Eskisehir Technical Univ J Sci Tech A-Appl Sci Eng. 2020;21(1):199-204. https://doi.org/10.18038/estubtda.622224
17. Zeid IMA, Al Thobaitil S, El Hag G, Alghamdi SA, Umar A, Ahmed Hamdi O. Phytochemical and GC-MS analysis of bioactive compounds from *Balanites aegyptiaca*. Acta Sci Pharm Sci. 2019;3:129-34. https://doi.org/10.31080/ASPS.2019.03.0352
18. Dwivedi A, Joshi V, Barpete P, Akhtar A, Kaur A, Kumar S. Anthelmintic activity of root bark of *Balanites aegyptiaca* (L.) Del. Ethnobotanical Leaflets. 2009;13:564-7.
19. Iwu I, Chijioke-okere M, Onu U, Uchegbu R. GC-MS, phytochemical and antimicrobial analysis of the leaf of *Newboudia laevis* P. Benth. Int J Innov Res Dev. 2018;7(7):242-50. https://doi.org/10.24940/ijird/2018/v7/i7/JUL18053
20. Chaniad P, Phuwajaroanpong A, Techarang T, Viriyavejakul P, Chukaew A, Punsawad C. Antiplasmodial activity and cytotoxicity of plant extracts from the Asteraceae and Rubiaceae families. Heliyon. 2022;8(1):e08848. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e08848
21. Chinonye II, Lynda OU, Augustina UA, Fidelis CO. Characterization of the volatile components of the leaf of *Starchytarpheta cayennesis* (Rich) Vahl. Int J Herbs Spices Med Plants. 2019;4(1):41-9.
22. Chitwood DJ. Phytochemical based strategies for nematode control. Annu Rev Phytopathol. 2002;40:221-49. https://doi.org/10.1146/annurev.phyto.40.032602.130045
23. Anke H, Stadler M, Mayer A, Sterner O. Secondary metabolites with nematicidal and antimicrobial activity from nematophagous fungi and Ascomycetes. Can J Bot. 1995;73(S1):932-9. https://doi.org/10.1139/b95-372
24. Bonde AR, Pinjari RM. Therapeutic importance of *Hyoscyamus* species-A review. Review. Int J Forest Animal Fish Res. 2023;7(5):18-32.
25. Ionkova I. Anticancer compounds from in vitro cultures of rare medicinal plants. Pharmacognosy Reviews. 2008;2(4):206-18.
26. Ismeel AO. Cytogenetic and cytotoxic studies on the effect of phytoinvestigated active compounds of *Hyoscyamus niger* (in vivo and ex vivo). [Degree of Doctorate of Philosophy of Science in Biotechnology]. Iraq: Al-Nahrain University-College of Science, Irak. 2011.

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2025;55(3):204-211
doi:10.54453/TMCD.2025.19052

Araştırma / *Research Article*

Escherichia coli Bakterisinden Rekombinant Protein Eldesinde Sonikasyon ve Yüksek Basınç Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Sonication and High Pressure Methods in The Extraction of Recombinant Proteins from Escherichia coli

Zeynep Erdem Aynur*, Bülent Bozdoğan*,**

* Adnan Menderes Üniversitesi, Rekombinant DNA ve Rekombinant Protein Merkezi, Aydın, Türkiye
** Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Atıf/Cite as: Erdem Aynur Z, Bozdoğan B. *Escherichia coli* bakterisinden rekombinant protein eldesinde sonikasyon ve yüksek basınç yöntemlerinin karşılaştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(3):204-211.

ÖZ

Amaç: *Rekombinant protein üretiminde hücre parçalama aşaması, elde edilecek protein miktarı ve kalitesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada, sonikasyon ve yüksek basınç yöntemlerinin etkinliği, rekombinant SpdAZ proteini üreten E. coli BL21 hücresi E. coli NAZ üzerinde test edilmiştir.*
Yöntem: *Bu çalışmada, E. coli NAZ hücrelerinden total protein ekstraksiyonu, yüksek basınç yöntemi ve sonikasyon yöntemi ile yapılmıştır. Üç, 6 ve 9 tekrarlı olarak yapılan işlemlerde, yüksek basınç yöntemi; 5000, 10000 ve 20000 psi basınçlarda uygulanmıştır. Sonikasyon işlemi ise 50 khz ultrasonik ses ile yapılmıştır. Parçalama işleminin değerlendirilmesi için kontrol grubu olarak işlem yapılmayan kültür kullanılmıştır. Hücre parçalanmasının etkinliği, lizatların seri seyreltilip katı besiyerine ekilmesiyle canlı hücre sayılarak belirlenmiştir. Enzim aktivitesi, santrifüj edilen ve filtrelenen lizatların, DNase agar testi ve DNA kesim analizleri ile değerlendirilmiştir. Protein miktarı, Bradford yöntemiyle ölçülmüştür.*
Bulgular: *Her iki yöntemde de tekrar sayısı arttıkça canlı bakteri sayısının azaldığı gözlenmiştir. Sonikasyonda, 9 tekrardan sonra canlı bakteri sayısı 1022 cfu/ml'den, 1016 cfu/ml'ye düşerken, yüksek basınçta 20000 psi'de 108 cfu/ml'ye kadar azalma olmuştur. Enzim aktivitesinin korunması için yapılan DNase agar testinde sonikasyon lizatıyla 7 mm, yüksek basınç lizatıyla ise 23 mm zon çapı ölçülmüştür. DNA kesim testinde yüksek basınç lizatı, sonikasyona göre %19 daha etkin bulunmuştur. Elde edilen protein miktarları, sonikasyonla en fazla 12320 mg/ml, yüksek basınçla ise 16570 mg/ml olmuştur.*
Sonuç: *Rekombinant protein eldesinde hücrelerin parçalanması, enzim aktivitesi ve protein yapısının korunması için kritik öneme sahiptir. Hücre parçalama basamağında, yüksek basınç yöntemi canlı hücre sayısı, enzim aktivitesi ve total protein miktarı açısından sonikasyondan daha üstün bulunmuştur.*

Anahtar kelimeler: *Rekombinant protein eldesi, Sonikasyon, Yüksek basınç*

ABSTRACT

Objective: *The cell disruption step in recombinant protein production is critical for the quantity and quality of the protein obtained. In this study, the effectiveness of sonication and high-pressure methods was tested on E. coli BL21 cells producing recombinant SpdAZ protein.*
Methods: *This study assessed the effectiveness of sonication and high-pressure techniques on E. coli BL21 cells expressing recombinant SpdAZ protein.Cell disruption was performed using high pressure (5000, 10000, and 20000 psi) and sonication (50 kHz) methods, with 3, 6, and 9 repetitions. A control group with no treatment was included to evaluate the disruption efficiency. The degree of cell lysis was measured by counting live cells after serial dilution and plating, and enzyme activity was tested with DNase agar. DNA fragmentation and protein concentration were also analyzed.*
Results: *Both methods showed a decrease in live cell counts as the number of repetitions increased. After 9 cycles, sonication reduced live bacteria to 1016 cfu/ml, while high pressure (20000 psi) reduced it to 108 cfu/ml. Enzyme activity, as indicated by the DNase test, revealed a 23 mm zone for high-pressure lysates compared to 7 mm for sonication. DNA fragmentation analysis showed that high-pressure treatment was 19% more effective. Protein concentrations reached 16570 mg/ml for the high-pressure method versus 12320 mg/ml for sonication.*
Conclusion: *The disruption of cells is crucial for maintaining enzyme activity and protein structure in recombinant protein production. In the cell disruption phase, the high-pressure method was found to be superior to sonication in terms of live cell count, enzyme activity, and total protein yield.*

Keywords: *Recombinant protein extraction, Sonication, High pressure*

Alındığı tarih / Received:
18.09.2024 / 18.September.2024
Kabul tarihi / Accepted:
14.07.2025 / 14.July.2025
Yayın tarihi / Publication date:
25.09.2025 / 25.September.2025

ORCID Kayıtları

Z. Erdem Aynur 0000-0003-2736-0316
B. Bozdoğan 0000-0003-2469-9728

z.erdem.06@gmail.com

© 2025 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2025 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Rekombinant proteinler hem protein yapıda yeni ilaçlarının geliştirilmesi hem de ilaç hedeflerinin belirlenmesi açısından hayati öneme sahiptir[1]. Rekombinant proteinlerin üretiminde maksimum ürün eldesi için, plazmid ve konak hücrenin seçimi, gen aktarımı, gen aktarılan hücrelerin üretimi, parçalanması ve rekombinant proteinlerin saflaştırılması aşamalarının optimal koşullarda yapılması önemlidir.

Hücre yapısının tamamen bozulması, biyoteknolojinin ve biyolojik ürünlerin üretimiyle ilgili alt süreçlerin önemli bir parçasıdır. Hücrelerin bozulması, istenilen ürünlerin çıkarılması ve geri alınması için gereklidir ve biyolojik ürünlerin geri kazanımını önemli ölçüde artırır. Saflaştırılmak istenen biyolojik ürünler hücre dışına atılabildiği gibi, hücre içinde veya periplazmik alanda da bulunabilir. Hücrede bulunan ürünlerin elde edilmesinde ilk aşama hücrelerin parçalanmasıdır ve çeşitli hücre parçalama yöntemleri mevcuttur. Hücrelerin parçalanması için, homojenizsyon, sonikasyon, yüksek basınç yöntemi, öğütmek, cam boncukla vortekslemek, dondurma çözdürme gibi mekanik yöntemler ile enzimle sindirmek, deterjan ya da organik çözücülerle lize etmek gibi mekanik olmayan yöntemler kullanılmaktadır[2,3].

Sonikasyon ve yüksek basınç sistemleri gibi mekanik hücre parçalama yöntemleri, hücre süspansiyonlarının hızlı bir şekilde işleme tabi tutulmasını sağlamaktadır. Bunun yanı sıra bu yöntemler, tüm hücre türlerine uygundur[4-6].

Emülsiyon oluşturmak için tasarlanan cihazdan uyarlanan yüksek basınç sisteminde, mikrobiyal süspansiyon ilk önce pozitif deplasmanlı bir pompa kullanılarak basınca maruz bırakılır. Basınç, ince bir delik veya halka şeklindeki boşluktan geçilerek hızla serbest bırakılır. Bundan sonra, hücre süspansiyonu, hücrenin parçalanmasını daha da arttırmak için katı bir yüzeye çarpar. Yüksek basınç sisteminde kullanılan vananın tasarımı emülsiyon hazırlamada ve Gram negatif bakterilerin hücre bütünlüğünün bozulmasında büyük önem arz etmektedir[7]. Yüksek basınç sisteminde, başarılı hücre parçalanmasının sağlanabilmesi için, basınç salınımının hızı ve büyüklüğü önem taşır[7,8].

Yüksek basınçlı homojenizatörler uzun zamandır mikroorganizmaların hücre bütünlüğünün bozulması işlemlerinde kullanılmaktadır. Bakteri hücreleri, 40-250 ml'lik hacimleri işlemeye uygun, sürekli dolumlu bir Fransız presi kullanılarak yüksek basınçlı homojenizasyon yoluyla verimli bir şekilde parçalanabilir[7].

İğne uçlu sonikasyon, yüksek yoğunluklu ultrasonik dalgaların kullanıldığı bir hücre parçalama yöntemidir. Ultrasonik dalgalar, 15-20 kHz'den daha yüksek bir frekanstaki sesi ifade eder ve sıvılarda kavitasyona neden olur. Sonikasyon, mikrobiyal hücre parçalanmasının bir yöntemi olarak uzun zamandır tanınmakta olup yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar tekniğidir[8]. Ses dalgaları, sıvı hücre süspansiyonuna batırılmış titreşen bir prob içeren bir cihaz kullanılarak iletilir. Probun mekanik enerjisi, anlık olarak oluşan ve içe doğru patlayan mikroskobik buhar baloncuklarının oluşumunu başlatır, bu da bir örneğin içinden şok dalgalarının yayılmasına neden olur. Aşırı ısınmayı önlemek için, ultrasonik işlem buz banyosuna batırılmış bir örneğe çoklu kısa patlamalar halinde uygulanır. Sonikasyon yönteminin optimal çalışma hacmi 100 mililitreden az olan hücrelerdir[9]. Sonikasyon işleminin bilinen avantajları, tüm hücreleri etkili bir şekilde parçalayabilmesi, nükleaz gerektirmeden kromozomları kesebilmesi ve yüksek oranda hücre parçalamasını sağlaması iken, işlem sırasında oluşan ısı proteinleri degrade edebilmekte, gürültü kaynaklı sağlık problemlerine yol açmaktadır[9].

Bu çalışmamızda uygulamalarda sıkılıkla kullanılan hücre parçalama yöntemlerinden olan, sonikasyon ve yüksek basınç yöntemi tekniklerinin rekombinant protein eldesindeki performansları karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yöntem karşılaştırılmasında kullanılan *E. coli* NAZ suşu: *E. coli* BL21 hücresine pET30a Ω*spdAZ* plazmidi aktarılarak elde edilen rekombinant *E. coli* NAZ suşu kullanılmıştır.

Hücrelerin hazırlanması: Toplam 1000 ml Luria-Bertani (LB) besiyerine *spdAZ* genini içeren *E. coli* NAZ'ın gecelik kültüründen 1/20 oranında inoküle edilmiş ve 37°C'de OD600'deki absorbans değeri OD 0.6-0.8 oluncaya kadar inkübe edilmiştir. İndüksiyon için 1 mM izopropil-β-D tiyogalaktopiranozit (IPTG) eklenmiş ve bir gece boyunca 37°C'de çalkalanarak kültüre bırakılmıştır.

Hücre lizatlarının eldesi: Gecelik inkübasyonun ardından, 50 mililitrelik falkonlara kültür bölünerek, +4°C'de 5000 rpm'de on dakika sanrifüj edilmiş, peletlere 45 mililitre 1X fosfat buffer saline eklenerek homojenize edilmiştir. Elde edilen süspansiyon üç ayrı falkona her birinde 15 ml süspansiyon olacak şekilde bölünmüştür. Elde edilen süspansiyonlara 1X PBS eklenerek hacim 50 mililitreye tamamlanmıştır. Süspansiyonlardan bir tanesi, başlangıçtaki canlı bakteri yoğunluğunun tespiti için hiçbir işleme tabii tutulmamıştır. Elde edilen ikinci süspansiyon, Sonopuls (Bandelin Electronics, Almanya) cihazı yardımıyla, bir dakika boyunca %50 güç ile sonikasyon işlemine tabii tutulmuş, her parçalama işleminin ardından örnekler bir dakika bekletilmiştir. Sonikasyon işlemi 3, 6 ve 9 tekrarlı olacak şekilde yapılmıştır. Sonikasyonla parçalama işlemi sonrasında canlı hücre sayımı yapmak amacıyla steril ependorflara birer ml lizat alınmıştır. Kalan lizat ise sonraki işlemlerde kullanılmak amacıyla -20C saklanmıştır. Elde edilen üçüncü süspansiyon ise, LM10 Mikrofluidizer® (Microfluidics, MA, ABD) cihazı kullanılarak yüksek basınç sistemi yöntemi ile, 5000 psi, 10000 psi ve 20000 psi basınçta 3, 6 ve 9 tekrarlı olacak şekilde parçalama işlemine tabii tutulmuştur. Parçalama sonrasında her lizattan birer ml örnek canlı hücre sayımı için steril ependorflara alınmıştır. Kalan lizatlar ise -20°C'da saklanmıştır. Tüm parçalama işlemleri proteinlerin ısı ile denatürasyonlarını önlemek amacıyla buz içerisinde gerçekleştirilmiştir.

Canlı kalan hücrelerin tespiti: Bu amaçla, steril ependorflara ayrılan lizatlar kullanılmıştır. Elde edilen lizatlardan 100ul alınarak 900 µl PBS içeren tüplere aktarılmış ve seri dilüsyonlar (10^{-1}… 10^{-22}) hazırlanmıştır. Seri dilüsyonlardan 100 µl alınarak "tryptic soy agar"a yayma ekim gerçekleştirilmiştir. Hiçbir işleme tabii tutulmayan süspansiyonda da aynı işlem gerçekleştirilmiştir. Gecelik inkübasyondan sonra 30-300 koloni arasında koloni oluşan dilüsyondaki koloniler sayılarak ml'deki canlı hücre sayısı belirlenmiştir. Canlı bakteri sayımından sonra kalan 0.9 ml lizatlar 15000 rpm.de 30 dakika santrifüjlendikten sonra 0.22 mikronluk şırınga ucu filtreden geçirilmiş ve sonraki enzim aktivitesini belirleme ve protein miktarını hesaplama işlemlerinde kullanılmıştır.

Enzim aktivitesinin DNaz agarda değerlendirilmesi: Sonikasyon ve yüksek basınç sistemi yöntemi ile hazırlanan ve filtrelenen lizatlardan 10 µl alınarak DNaz agara damlatılmış, damlanın kuruması beklendikten sonra 37°C'de gecelik inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sürecinin ardından agar üzeri 1 N hidrojen klorür ile kaplanmış ve oluşan şeffaf zon çapları ölçülmüştür.

Enzim aktivitesinin DNA degradasyonu ile değerlendirilmesi: Bu amaç için ticari olarak satılan lambda faj DNA (Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanılmıştır. DNA örneğinden 3 µg (10 µl) alınmış, ayrı ependorflarda sonikasyon ve yüksek basınç yöntemiyle elde edilen filtratlardan onar µl eklenmiştir. Kontrol olarak, ayrı bir ependorf içindeki DNA üzerine 10 µl dH_2O eklenmiştir. Ependorflar, 37°C'de 1 saat inkübasyona tabi tutulmuştur. İnkübasyon sonucunda örnekler %1'lik agaroz jelde görüntülenmiştir.

Total protein miktarının ölçümü: Bu amaç için, Bradford spektrofotometrik ölçümünden yararlanılmıştır. 96 kuyucuklu ELISA mikrotitrasyon plağına 150 µl %0.01 (w/v) Coomassie Brilliant Mavisi G-250; %4.7 (w/v) etanol; %8.5 (w/v) fosforik asit karışımı eklenerek üzerine, 50 µl örnek yüklemesi yapılmıştır. Karışım beş dakika oda ısısında bekletilmiştir. İnkübasyon sürecinin ardından 595 nm dalga boyunda Thermo Multiskan FC® (Thermo Fischer Scientific, ABD) cihazı

ile ölçüm alınmıştır[10]. Sonuçlar "Bovine Serum Albumin" standardı kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

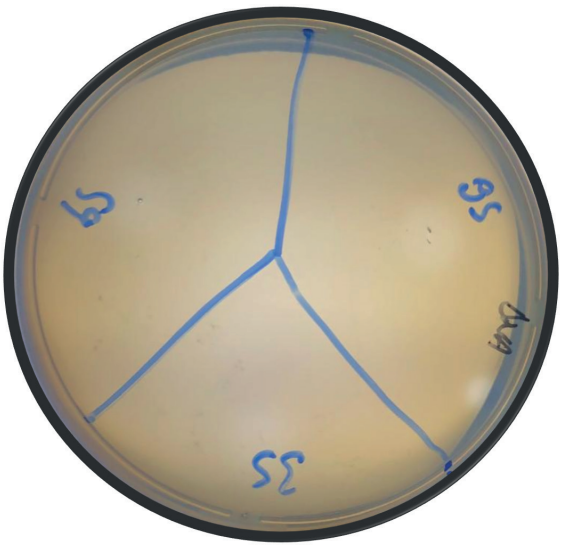
Canlı kalan hücre sayısının tespiti: Hiçbir işleme tabii tutulmayan, süspansiyondaki canlı hücre sayısı $3x10^{22}$ cfu/ml olarak belirlenmiştir. Üç tekrarlı yapılan sonikasyon işleminin ardından canlı kalan hücre sayısında herhangi bir azalma görülmezken altı tekrarlı sonikasyon işlemi sonucunda canlı kalan hücre sayısı 10^{20} cfu/ml, dokuz tekrarlı sonikasyon işleminde ise, 10^{16} cfu/ml yoğunlukta canlı bakteri hücresi sayılmıştır. Böylece sonikasyon yöntemiyle maksimum canlı bakteri azalması 6 log olarak hesaplanmıştır.

Üç tekrarlı yapılan yüksek basınç yönteminde, 5000 psi basınçta $8x10^{18}$ cfu/ml, 10000 psi basınçta $9x10^{15}$ cfu/ml, 20000 psi basınçta $3.2x10^{14}$ cfu/ml canlı hücre kaldığı belirlenmiştir. Tekrar sayısı altı ve dokuz olduğunda sırasıyla 5000 psi basınçta $2x10^{16}$ ve $3x10^{15}$ cfu/ml, 10000 psi basınçta $5x10^{13}$ ve $5x10^{10}$ cfu/ml, 20000 psi basınçta $1x10^{12}$ ve $1.82x10^{8}$ cfu/ml canlı hücre kaldığı saptanmıştır (Tablo 1). Yüksek basınçla maksimum canlı hücre azalması 14 log olarak hesaplanmıştır.

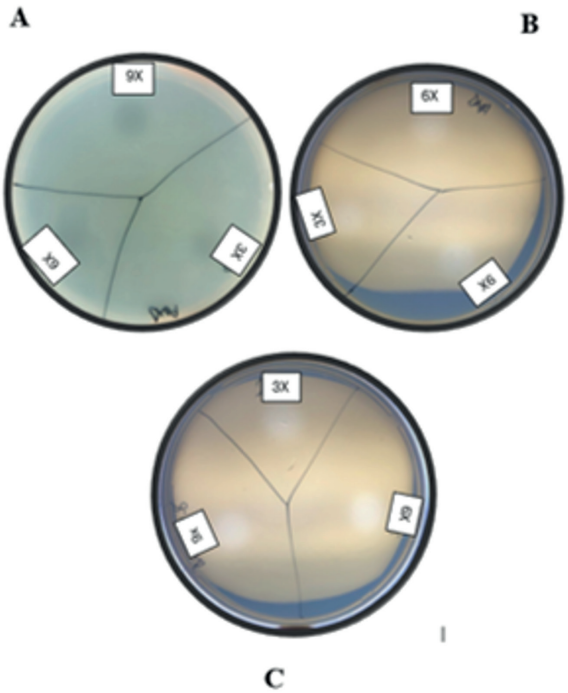
Enzim aktivitesinin DNaz agarda değerlendirilmesi: Parçalama sonrası enzim aktivitesi değerlendirmelerinde üç ve altı tekrarlı yapılan sonikasyon işlemlerinde enzim aktivitesi saptanmazken, dokuz tekrarlı yapılan sonikasyon işleminde DNaz agarda ölçülen zon çapı 7 mm olarak bulunmuştur (Resim 1). Yüksek basınç yönteminde

Tablo 1. Yüksek Basınç Sistemi yönteminde farklı basınç ve tekrar sayılarında canlı kalan hücre sayıları

Tekrar Sayısı	Basınç (psi)	Canlı kalan hücre miktarı (cfu/ml)
3	5000	8×10^{18}
3	5000	9×10^{15}
3	5000	3.2×10^{14}
6	10000	2×10^{16}
6	10000	5×10^{13}
6	10000	1×10^{12}
9	20000	3×10^{15}
9	20000	5×10^{10}
9	20000	2×10^{8}



Resim 1. Sonikasyon işlemi sorasında DNaz agarda enzim aktivitesinin değerlendirilmesi
3S: Üç tekrarlı sonikasyon işlemi; **6S:** Altı tekrarlı sonikasyon işlemi; **9S:** Dokuz tekrarlı sonikasyon işlemi.

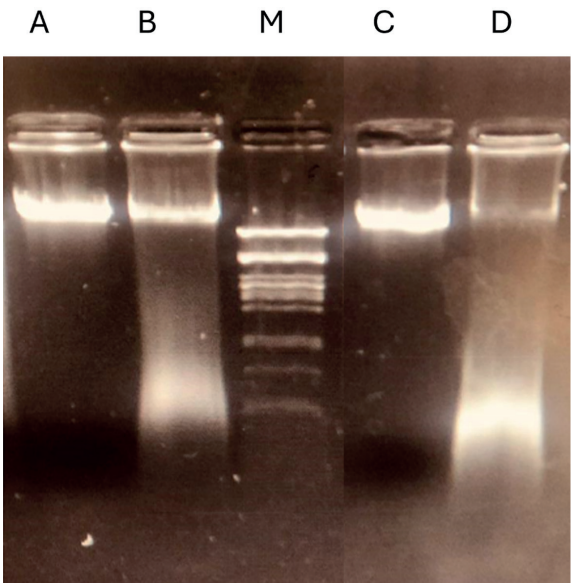


Resim 2. Yüksek Basınç Yöntemi işlemi ile hücre parçalaması sonrasında DNaz agarda enzim aktivitesinin değerlendirilmesi
A: 5000 psi basınç; **B:** 10000 psi basınç; **C:** 20000 psi basınç. **3X:** Üç tekrarlı işlem; **6X:** Altı tekrarlı işlem; **9X:** Dokuz tekrarlı işlem.

5000 psi basınçta yapılan işlem sonucunda üç tekrarlı olanda 7 mm, altı tekrarlı olanda 9 mm ve dokuz tekrarlı olanda 12 mm zon çapı ölçülmüştür (Resim 2a) 10000 psi basınç üç tekrarlıda 9 mm, altı tekrarlıda 13 mm ve dokuz tekrarlıda 16 mm zon çapı ölçülmüştür (Resim 2b). 20000 basınçla yapılan işlemlerde ise üç tekrarlı 12 mm, altı tekrarlıda 18 mm ve dokuz tekrarlıda 23 mm zon çapı ölçülmüştür (Resim 2c).

Enzim aktivitesinin DNA degradasyonu ile değerlendirilmesi: Değerlendirme ticari lambda faj DNA'sının degrade edilmesi ile test edilmiştir. Bu çalışmada da hem sonikasyonda hem de yüksek basınç yönteminde enzim aktivitesi saptanmıştır (Resim 3). Sonuçlar ImageJ® programı ile analiz edilmiştir. Analiz sonucunda, yüksek basınç yönteminde sonikasyona göre, %19 oranında absorbans azalması gözlemlenmiştir.

Total protein miktarlarının tayini: Bradford yöntemi ile ölçülen total protein miktarları ise hem sonikasyon hem de yüksek basınç sistemlerinde üç tekrarlı olan uygulamada en az olurken dokuz tekrarlıda en yüksek düzeyde ölçülmüştür. Protein miktarı açısından, dokuz tekrarlı yapılan yüksek basınç yönteminde elde edilen total protein miktarı 5000 psi basınçta, 8000 mg/ml, 10.000 psi basınçta, 12745 mg/ml ve 20.000 psi basınç için, 16570 mg/ml olurken, dokuz tekrarlı sonikasyon işleminde bu miktar 12320 mg/ml olarak bulunmuştur.



Resim 3. Enzim aktivitesinin DNA degradasyonu ile değerlendirilmesi
A: *Escherichia coli* total DNA'sı; **B:** *Escherichia coli* DNA'sının dokuz tekrarlı sonikasyon işlemi sonrasında elde edilen lizatla muamelesi; **M:** Marker; **C:** *Escherichia coli* total DNA'sı; **D:** *Escherichia coli* DNA'sının dokuz tekrarlı 20000 basınç altında parçalanması işlemi sonrasında elde edilen lizatla muamelesi.

TARTIŞMA

Hücre parçalanması (lizis), hücre bütünlüğünün bozularak hücre içi materyallerin (DNA, RNA, proteinler ve organeller gibi) serbest bırakıldığı bir süreçtir. Hücre lizisi, moleküler biyoloji, biyoteknoloji ve biyokimya alanlarında, özellikle protein saflaştırma, patojen tanısı, ilaç taraması ve çeşitli biyomoleküllerin analizi gibi süreçlerde kritik bir rol oynar[11]. Bu süreçte kullanılan hücre parçalama yöntemi, hem süreç boyunca yapılacak saflaştırma adımlarını hem de analiz edilecek hedef moleküller ve elde edilecek nihai ürünlerin kalitesini doğrudan etkilediği bilinmektedir[7].

Hücre bütünlüğünün bozulması için mekanik ve kimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Mekanik yöntemler, hücre zarını parçalamak için dış kuvvet kullanır ve bu kuvvetler genellikle ısı, basınç ve ses enerjisi gibi kaynaklardan elde edilir. Kimyasal yöntemler ise deterjanlar veya çözücüler gibi kimyasal ajanlar kullanarak hücre zarını bozar. Diğer bir yöntem ise enzimatik yöntemlerdir, hücre yapısını oluşturan protein veya şeker bağlarının yıkılmasıyla hücre bütünlüğü bozulur. Bu yöntemler arasında rekombinant protein elde edilmesi için bu proteinlere zarar vermeyen sonikasyon ve yüksek basınç hücre parçalama teknikleri tercih edilmektedir. Sonikasyon, ultrasonik dalgaların hücrelere iletilerek mekanik enerjiye dönüştürülmesiyle çalışır. Bu enerji, hücre duvarlarını parçalayarak içeriğin serbest hale gelmesini sağlar. Ancak, sonikasyon işlemi sırasında meydana gelen ısı, özellikle proteinlerin denatürasyonuna neden olabilir. Ayrıca, yüksek hücre yoğunluklarında sonikasyonun verimliliği düşebilir, çünkü ultrasonik dalgaların tüm hücrelere ulaşması zorlaşır[12]. Çalışmamızda, mikro akışkan temele dayanan yüksek basınç sistemi ve ses ile hücre parçalama yöntemi olan iğne uçlu sonikatör kullanılmış ve sonuçlar analiz edilmiştir. Mikro akışkan

temelli yüksek basınç sistemi ile iğne uçlu sonikasyon yönteminin karşılaştırdığımız çalışmamızda, mikro akışkan temelli yüksek basınç sistemi çok daha üstün bulunmuştur.

İğne uçlu sonikatörler, ultrasonik dalgaların hücrelere iletilerek mekanik enerjiye dönüştürülmesiyle çalışır. Bu enerji, hücre duvarlarını parçalayıp içeriğini serbest hale getirir. Bakteri ve maya hücrelerinde ürettirilen rekombinant ürünlerin elde edilmesinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir[13,14]. İğne uçlu sonikasyon ile yapılan parçalamalarda, özellikle yüksek yoğunluklu kültürlerde verimlilik oranı düşük olmaktadır. Yüksek hücre yoğunlukları, sonikasyonun etkili bir şekilde tüm hücrelere ulaşmasını engellemekte, parçalanma verimliliğini azalmaktadır[12]. Mikro akışkan temele dayalı yüksek basınç yönteminde ise, yüksek basınç altında hücrelerin hızlı ve etkili bir şekilde parçalanması sağlanmaktadır. Bu sayede, hücre duvarları ve zarlar etkili bir şekilde kırılarak hücre içeriği serbest kalmaktadır[15,16]. Çalışmamızda, Mikroakışkan temelli yüksek basınç sistemi ile yapılan hücre parçalanmasında, parçalanan hücre sayısının ($1.82x10^8$ cfu/ml), sonikasyonla elde edilen (10^{16} cfu/ml) hücre sayısından 8 log daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu, mikroakışkan sistemin hücreleri daha homojen ve etkili bir şekilde parçaladığını göstermektedir. Bu yöntemde, hücre duvarlarının parçalanması, proteinlerin yapısal bütünlüğünü koruyarak yüksek saflıkta protein elde edilmesine olanak tanır[17,18].

Hücre duvarları ve zarların etkili bir şekilde kırılması, proteinlerin yapısal bütünlüğünü koruyarak ve denatürasyon riskini minimize ederek yüksek saflıkta protein elde edilmesini sağlamaktadır[17,18].

Sonikasyon işlemi sırasında meydana gelen ısı, özellikle iğne uçlu sonikatörlerde, proteinlerin denatürasyonuna neden olabilmektedir. Yüksek enerji yoğunluğu ve süre uzunluğu, proteinlerin yapısal bütünlüğünü bozmakta ve proteinlerin fonksiyonel özelliklerini kaybetmesine yol açabilmektedir[19]. İğne uçlu sonikatörler genellikle belirli bir bölgeye odaklanarak çalışırlar. Bunun sonucunda büyük hacimlerdeki hücrelerin, eşit şekilde parçalanması zorlaşabilir. Bu durum, bazı hücrelerin sonikasyon etkisi dışında kalmasına dolayısıyla daha düşük verimlilikte hücre parçalanmasına yol açabilmektedir[20,21]. Sonikasyonun etkili olmadığı durumlarda ve aşırı ısınma gerçekleştiğinde proteinlerin çıkış verimliliği düşebilmektedir. Yine bazı durumlarda, proteinler sonikasyon işlemi sırasında yapısal değişikliklere uğramakta ve etkinlikleri azalabilmektedir[20,21]. Sonikasyon işlemi, kontaminasyon riskine de açık olan bir sistem olup, proteinlerin işlenmesi ve analiz edilmesi sırasında zorluklar yaratabilmektedir[22]. Mikroakışkan temelli yüksek basınç sisteminde ise, uygulanan basınç seviyesi hassas bir şekilde kontrol edebilir. Bu sayede, hücrelerin homojen bir şekilde parçalanması ve proteinlerin optimum şekilde serbest bırakılması sağlanır. Bu kontrollü parçalama hem hücre parçalanma verimliliğini artırır hem de proteinlerin yüksek saflıkta ve aktif formda elde edilmesini sağlar[23,24]. Mikroakışkan yüksek basınç sistemi, genellikle düşük termal etkilerle çalışmaktadır bu sayede proteinler, ısı denatürasyonundan olumsuz etkilerinden korunabilirler[25,26]. Çalışmamızda, enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi açısından, mikroakışkan temelli yüksek basınç sisteminin, sonikasyon yöntemine göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir. Bu üstünlüğün temel nedeni, yüksek basınç sisteminin hücre parçalanmasında çok daha etkin olması ve bu yöntemde, hücre parçalama sırasında oluşan ısının sonikasyona kıyasla çok daha düşük seviyelerde kalmasıdır. Yüksek basınç sistemi, hücreleri yüksek basınç altında hızlı ve etkili bir şekilde parçalayarak enzimlerin çevreye salınmasını sağlar. Bu yöntem, hücre bütünlüğünü daha verimli bir şekilde bozarken, aynı zamanda işlem sırasında minimum ısı üretir. Düşük sıcaklık, enzimlerin doğal yapısını ve aktivitesini koruyarak, daha doğru ve yüksek enzim aktivite ölçümleri elde edilmesine olanak tanır. Sonikasyon ise, ultrasonik dalgalar kullanarak hücreleri parçalar, ancak bu süreçte önemli miktarda ısı açığa çıkar. Yüksek ısı, enzimlerin denatüre olmasına veya aktivitelerinin azalmasına yol açabilir, bu da sonikasyon yöntemiyle elde edilen enzim aktivitelerinin, yüksek basınç yöntemiyle elde edilen sonuçlara göre daha düşük olmasına neden olabilir. Çalışmamızda, enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi açısından, mikroakışkan temelli Yüksek basınç sisteminin, sonikasyon yöntemine göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir. Bu üstünlük, yüksek basınç sisteminin hücre parçalanmasında daha etkin olmasından ve hücre parçalama sırasında

oluşan ısının sonikasyona kıyasla çok daha düşük seviyelerde kalmasına bağlı olabilir. Bu da enzimlerin doğal yapısını ve aktivitesini koruyarak, daha doğru ve yüksek hassasiyette enzim aktivite ölçümleri elde edilmesine olanak tanımaktadır.

Çalışmamız sonucunda hücre parçalanmasında, protein aktivitesinin korunmasında ve açığa çıkan protein miktarında yüksek basınç sisteminin sonikasyon yöntemine göre daha iyi sonuçlar verdiği ortaya çıkmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Overton TW. Recombinant protein in bacterial hosts. Drug Discov Today. 2014;19(5):590-601. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.008
2. Edebo L, Magnusson KE. Disintegration of cells and protein recovery. Pure Appl Chem. 1973;36(3):325-38. https://doi.org/10.1351/pac197336030325
3. Engler CR. Disruption of microbial cells. In: Cooney CL, Humphrey AE, editors. Comprehensive biotecnology. Vol.2. Toronto: Pergamon Press; 1985: 305-24.
4. Balasundaram B, Harrison STL, Bracewell DG. Developments in product release for whole bioprocess design strategies. Trends Biotechnol. 2009;27(8):477-85. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2009.04.004
5. Hopkins TR. Physical and chemical cell disruption for the recovery of intracellular proteins. Bioprocess Technol. 1991;12:57-83.
6. Middelberg A. Process-scale disruption of microorganisms. Biotechnol Adv. 1995;13(3):491-551. https://doi.org/10.1016/0734-9750(95)02007-P
7. Harrison ST. Bacterial cell disruption: A key unit operation in the recovery of intracellular products. Biotechnol Adv. 1991;9(2):217-40. https://doi.org/10.1016/0734-9750(91)90005-g
8. Geciova J, Bury D, and Jelen P. Methods for disruption of microbial cells for potential use in the dairy industry - A review. Int Dairy J. 2002;12(6):541-53. https://doi.org/10.1016/S0958-6946(02)00038-9
9. Thermo Fisher Scientific Inc. Waltham, Massachusetts, 2006. [https://www.thermofisher.com/tr/en/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/traditional methods-cell-lysis.html#:~:text=reproducibility%20may%20vary,Sonication,spores%2C%20and%20finely%20diced%20tissue] (Erişim Tarihi: Ağustos.2024)
10. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976;72:248-54. https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3
11. Shehadul Islam M, Aryasomayajula A, Selvaganapathy PR. A review on macroscale and microscale cell lysis methods. Micromachines (Basel). 2017;8(3):83. https://doi:10.3390/mi8030083
12. Bystryak S, Santockyte R, Peshkovsky AS. Cell disruption of *Saccharomyces cerevisiae* by scalable high-intensity ultrasound. Biochem Eng J. 2015;99:99-106. https://doi.org/10.1016/j.bej.2015.03.014
13. Feliu JX, Cubarsi R, Villaverde A. Optimized release of recombinant proteins by ultrasonication of *Escherichia coli* cells. Biotechnol Bioeng. 1998;58(5):536-43. https://doi.org/b6v74s
14. Mason TJ, Lorimer JP. Applied sonochemistry: The uses of power ultrasound in chemistry and processing. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2002: 1-24. https://doi.org/10.1002/352760054X
15. Zhang R, Grimi N, Marchal L, Lebovka N, Vorobiev E. Effect of ultrasonication, high pressure homogenization and their combination on efficiency of extraction of bio-molecules from microalgae *Parachlorella kessleri*. Algal Res. 2019;40:101524. https://doi.org/10.1016/j.algal.2019.101524
16. Ke Y, Chen J, Dai T, et al. Developing industry-scale microfluidization for cell disruption, biomolecules release and bioaccessibility improvement of *Chlorella pyrenoidosa*. Bioresour Technol. 2023;387:129649. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2023.129649
17. Tribst AA, Augusto PE, Cristianini M. The effect of high pressure homogenization on the activity of a commercial β-galactosidase. J Ind Microbiol Biotechnol. 2012;39(11):1587-96. https://doi.org/10.1007/s10295-012-1179-9

18. Grigorov E, Kirov B, Marinov MB, Galabov V. Review of microfluidic methods for cellular lysis. Micromachines (Basel). 2021;12(5):498. https://doi.org/10.3390/mi12050498
19. Chandrapala J, Zisu B, Palmer M, Kentish S, Ashokkumar M. Effects of ultrasound on the thermal and structural characteristics of proteins in reconstituted whey protein concentrate. Ultrason Sonochem. 2011;18(5):951-7. https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2010.12.016
20. Ferdous S, Dopp JL, Reuel NF. Optimization of *E. coli* tip-sonication for high-yield cell-free extract using finite element modeling. AIChE J. 2021;67(10):e17389. https://doi.org/10.1002/aic.17389
21. Adamou P, Harkou E, Villa A, Constantinou A, Dimitratos N. Ultrasonic reactor set-ups and applications: A review. Ultrason Sonochem. 2024;107:106925. https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2024.106925
22. Qsonica. Best practices for ultrasonic homogenization, 2020. Newtown, Connecticut: Qsonica, LLC. [https://www.sonicator.com/best-practices-ultrasonic-homogenization] (Erişim Tarihi: Eylül.2025)
23. Diels AM, Michiels CW. High-pressure homogenization as a non-thermal technique for the inactivation of microorganisms. Crit Rev Microbiol. 2006;32(4):201-16. https://doi.org/10.1080/10408410601023516
24. Liu W, Liu J, Xie M, Liu C, Liu W, Wan J. Characterization and high-pressure microfluidization-induced activation of polyphenoloxidase from Chinese pear (*Pyrus pyrifolia* Nakai). J Agric Food Chem. 2009;57(12):5376-80. https://doi.org/10.1021/jf9006642
25. Wu M, He X, Feng D, et al. The effect of high pressure homogenization on the structure of dual-protein and its emulsion functional properties. Foods. 2023;12(18):3358. https://doi.org/10.3390/foods12183358
26. Baneyx F, Mujacic M. Recombinant protein folding and misfolding in *Escherichia coli*. Nat Biotechnol 2004;22(11):1399-408. https://doi.org/10.1038/nbt1029

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2025;55(3):212-217
doi:10.54453/TMCD.2025.77044

Araştırma / *Research Article*

Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen *Acinetobacter* spp. Suşlarının Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Beş Yıllık Deneyim

Antimicrobial Susceptibilities of Acinetobacter spp. Strains Isolated from Intensive Care Units: A Five-Year Experience

Zeynep Ayaydın*, Erkan Sanmak**

* Mardin Artuklu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mardin, Türkiye
** Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Mardin, Türkiye

Atıf/Cite as: Ayaydın Z, Sanmak E. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter spp*. suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları: Beş yıllık deneyim. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(3):212-217.

ÖZ

Amaç: *Acinetobacter spp., yoğun bakım ünitelerinde görülen dirençli enfeksiyonlarla önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bu çalışmada, 2020–2025 yılları arasında hastanemizin yoğun bakım ünitelerinde izole edilen Acinetobacter spp. suşlarının antibiyotiklere karşı direnç oranları değerlendirilmiştir.*
Yöntem: *Yoğun bakım hastalarından izole edilen Acinetobacter spp. suşları retrospektif olarak incelenmiştir. Klinik örnekler steril koşullarda toplanmış, standart mikrobiyolojik yöntemlerle işlenmiş ve antibiyotik duyarlılıkları VITEK-2 Compact (bioMérieux, Fransa) sistemi ile belirlenmiştir. Veriler hastane laboratuvar bilgi sisteminden elde edilmiştir.*
Bulgular: *Toplam 654 izolat değerlendirilmiş; en sık örnek türü %60.0 ile trakeal aspirat olmuştur. Bunu kan (%13.0), balgam (%9.3), yara (%5.5), idrar (%5.0), kateter (%4.7), beyin omurilik sıvısı (%1.5) ve solunum yolu örnekleri (%1.2) izlemiştir. En yüksek antibiyotik duyarlılığı %16.1 ile amikasine aitken, en düşük oran %0.8 ile siprofloksasin için saptanmıştır. Diğer antibiyotiklere karşı da düşük duyarlılık oranları izlenmiştir.*
Sonuç: *Çoklu ilaç direnci olan Acinetobacter spp. suşları, yoğun bakım enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmaktadır. Güncel direnç profillerinin izlenmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin güçlendirilmesi, bu patojenlerin yayılımını engellemek ve tedavi başarısını artırmak açısından kritik öneme sahiptir.*

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter spp., antibiyotik direnci, yoğun bakım enfeksiyonları*

ABSTRACT

Objective: *Acinetobacter spp. poses a significant public health challenge due to multidrug-resistant infections, particularly in intensive care units (ICUs). This study aimed to evaluate the antibiotic resistance rates of Acinetobacter spp. strains isolated from ICU patients between 2020 and 2025 at our hospital.*
Methods: *A retrospective analysis was conducted on Acinetobacter spp. isolates obtained from ICU patients. Clinical samples were collected under sterile conditions, processed with standard microbiological techniques, and antibiotic susceptibility was tested using the VITEK-2 Compact system (bioMérieux, France). Data were retrieved from the hospital's laboratory information system.*
Results: *A total of 654 isolates were evaluated, with tracheal aspirate being the most common sample type (60.0%), followed by blood (13.0%), sputum (9.3%), wound (5.5%), urine (5.0%), catheter (4.7%), cerebrospinal fluid (1.5%), and respiratory tract specimens (1.2%). The highest susceptibility rate was observed with amikacin (16.1%), whereas ciprofloxacin showed the lowest (0.8%). Other antibiotics exhibited similarly low susceptibility rates.*
Conclusion: *Multidrug-resistant Acinetobacter spp. strains complicate the treatment of intensive care unit infections. Monitoring current resistance profiles and strengthening infection control measures are critically important to prevent the spread of these pathogens and to improve treatment outcomes.*

Keywords: *Acinetobacter spp., antibiotic resistance, intensive care unit infections*

Alındığı tarih / Received:
16.06.2025 / 16.June.2025
Kabul tarihi / Accepted:
07.08.2025 / 07.August.2025
Yayın tarihi / Publication date:
25.09.2025 / 25.September.2025

ORCID Kayıtları

Z. Ayaydın 0000-0002-4701-1212
E. Sanmak 0000-0002-2341-3428

✉ zeynepayaydin@gmail.com

© 2025 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2025 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Acinetobacter spp., özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan önemli fırsatçı patojenler arasında yer almaktadır. Bu bakteriler, çevresel koşullara karşı yüksek direnç göstererek hastane ortamında uzun süre canlı kalabilmekte ve invaziv işlemler, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Son yıllarda, YBÜ'lerde izole edilen *Acinetobacter spp.* suşlarında antibiyotik direnç oranlarının giderek artması, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu direnç, özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonların yönetiminde tedavi sürecini güçleştirmekte ve mevcut antimikrobiyal ajanların etkinliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle, söz konusu suşlara ait direnç profillerinin belirlenmesi yalnızca epidemiyolojik izlemi kolaylaştırmakla kalmayıp, aynı zamanda uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de katkı sağlamaktadır[1-5].

Acinetobacter spp. sıklıkla çoklu ilaç direnci (MDR) ile karakterizedir. Sahip oldukları direnç mekanizmaları, enfeksiyon kontrolünü zorlaştırmakta ve mevcut tedavi seçeneklerinin yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Bu durum, alternatif terapötik yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Etkili enfeksiyon kontrolünün sağlanabilmesi için hastane personelinin sürekli eğitimi, düzenli izlem sistemlerinin kurulması ve farkındalık çalışmalarının kesintisiz sürdürülmesi büyük önem arz etmektedir. Ayrıca, direnç durumlarının periyodik olarak izlenmesi ve elde edilen bulguların güncel klinik uygulamalara entegre edilmesi, enfeksiyonların önlenmesi ve yönetimi açısından gereklidir[4,6].

Son yıllarda, çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter spp.* suşlarına karşı etkili olabilecek kombinasyon tedavileri gibi alternatif yaklaşımların araştırılması ön plana çıkmıştır. Bu kapsamda, bu tedavi stratejilerinin etkinliğini ortaya koyacak ileri düzey klinik ve laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte, enfeksiyon kontrol protokollerinin başarıyla uygulanabilmesi için hijyen kurallarına sıkı sıkıya uyulması gerekmektedir. *Acinetobacter spp.* kaynaklı enfeksiyonlarla mücadelede uluslararası düzeyde iş birliği ve bilimsel veri paylaşımı kritik öneme sahiptir. Bu alandaki çalışmaların sürdürülebilirliği, sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların etkin şekilde kontrol altına alınması ve önlenmesinde temel bir gereklilik olarak değerlendirilmektedir[6-8].

Bu çalışmada, hastanemiz YBÜ'lerinden beş yıllık süreçte izole edilen *Acinetobacter* suşlarına ait veriler değerlendirilerek antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Mardin Artuklu Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.01.2025 tarih ve 2025/1-34 sayı) onaylanmıştır.

Bu çalışmanın materyalini, çeşitli zamanlarda Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi YBÜ'de yatan hastalardan elde edilen *Acinetobacter spp.* suşları oluşturmuştur. Klinik örnekler, standart mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak işlenmiş ve antibiyotik duyarlılık testleri bu doğrultuda uygulanmıştır.

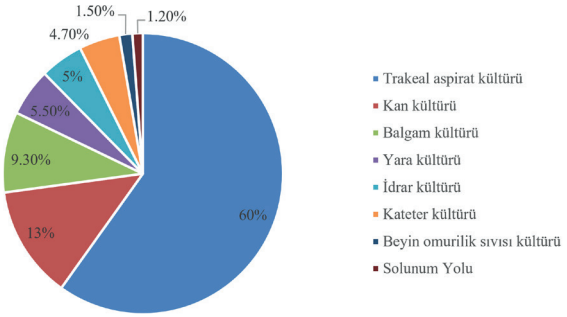
Yoğun bakım ünitesi hastalarından alınan klinik örnekler, steril koşullar altında toplanmış ve uygun şekilde laboratuvara taşınması sağlanmıştır. Bu örnekler, konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle detaylı şekilde incelenmiştir. İdrar örnekleri %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agara, idrar dışı örnekler ise bu besiyerlerine ek olarak çikolata agara da ekilerek, 37°C'de 16–18 saat süreyle inkübe edilmiştir. Her iki koldan alınan kan kültürleri, BD Bactec FX40 (Roche, ABD) otomatize kan kültür sistemine yüklenmiştir. Üreme sinyali veren şişeler %5 koyun kanlı agar (RTA, Türkiye), eosin metilen mavisi agar (RTA, Türkiye) ve çikolata agara (RTA, Türkiye) pasajlanmıştır. İnkübasyon sonrası gelişen koloni sayısı ve morfolojisine göre anlamlı üreme saptanan örneklerde tanımlama işlemlerine geçilmiştir.

Kanlı agarda üreyen opak, gri-beyaz, yapışkan (mukoid olmayan) yuvarlak koloniler, eozin metilen mavisi (EMB) agardaki laktoz negatif görünen kolonilerin ön değerlendirmesi Gram boyama yöntemiyle yapılmış, Gram boyamada Gram-negatif, küçük, yuvarlak uçlu çomak (cocco-bacillus) görünümündeki bakteriler konvansiyonel biyokimyasal testler olan oksidaz ve katalaz testleri için işleme alınmıştır. Oksidaz ayıracı (Tetrametil-p-fenilendiamin dihidroklorür) ile negatif, katalaz ayıracı (%3'lük hidrojen peroksit) ile pozitif reaksiyon veren koloniler tür düzeyinde tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri için VITEK-2 Compact (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemine yüklenmiştir. Tüm kültür verileri, hastanenin laboratuvar bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak elde edilmiş ve beş yıllık dönemi kapsayacak şekilde analiz edilmiştir.

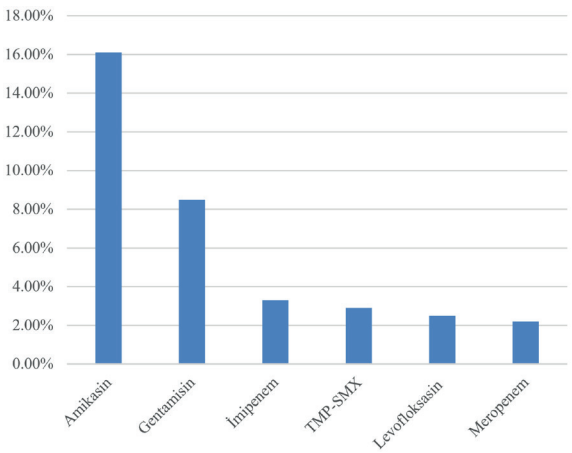
BULGULAR

Çalışmaya toplam 654 adet *Acinetobacter spp.* izolatı dahil edilmiştir. Bu suşlar, klinik örneklerin kültürlerinde etken olarak kabul edilebilen standart koloni sayısı kriterlerine uygun şekilde değerlendirilen kolonilerden elde edilmiştir. İzolatların elde edildiği klinik örnekler arasında en sık karşılaşılan örnek tipi %60.0 ile trakeal aspiratlar olmuştur. Diğer örnek türleri ise sırasıyla; kan kültürleri (%13.0), balgam kültürleri (%9.3), yara kültürleri (%5.5), idrar kültürleri (%5.0), kateter ucu kültürleri (%4.7), beyin omurilik sıvısı (%1.5) ve solunum yolu örnekleri (%1.2) şeklinde dağılım göstermiştir (Şekil 1).

Kültüründe üreme olan 1391 hastada 654 *Acinetobacter spp.* suşu (%47.0) tespit edilmiştir. Test edilen antibiyotikler arasında en yüksek duyarlılık oranı %16.1 ile amikasin için gözlenmiş, en düşük oran ise %2.2 ile meropenem için bulunmuştur. Diğer antibiyotiklere ait duyarlılık oranları şu şekildedir: Gentamisin %8.5, imipenem %3.3, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) %2.9 ve levofloksasin %2.5 (Şekil 2). Çalışmada siprofloksasine duyarlı herhangi bir *Acinetobacter* suşu tespit edilmemiştir.



Şekil 1. İzole edilen suşların klinik örnek türlerine göre dağılımı



Şekil 2. *Acinetobacter spp.* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranları

TARTIŞMA

Bu çalışma, Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter spp.* suşlarının antibiyotik duyarlılık profillerine yönelik kapsamlı bir analiz sunmaktadır.

Elde edilen bulgular, *Acinetobacter spp.*'nin YBÜ hastalarında önemli bir enfeksiyon etkeni olduğunu ve antibiyotik direncinin ciddi bir klinik sorun olarak varlığını sürdürdüğünü açıkça ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, *Acinetobacter spp.*'nin yoğun bakım ortamlarında yaygın bir patojen olduğunu vurgulayan Peleg ve ark.'nın[9] çalışmasıyla da uyumludur.

Örnek dağılımına ve izolatların kaynaklarına ilişkin yapılan analizde, *Acinetobacter spp.*'nin en sık trakeal aspiratlardan izole edildiği saptanmıştır. Bu bulgu, mikroorganizmanın solunum yolu enfeksiyonları ile olan güçlü ilişkisini ortaya koymaktadır. Bu durum, yoğun bakım hastalarında invaziv girişimlerin ve mekanik ventilasyon uygulamalarının yaygınlığı ile ilişkilendirilebilir. Benzer şekilde, *Acinetobacter spp.*'nin kritik bakım ünitelerinde sık görülen nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinden biri olduğunu vurgulayan Vincent ve ark.'nın[10] çalışmaları da bu bulguları desteklemektedir. Ayrıca, çalışmada kan ve balgam kültürlerinden elde edilen izolat sayısının da anlamlı düzeyde olması, bu patojenin sistemik ve pulmoner enfeksiyonlardaki klinik önemini pekiştirmektedir[11].

Antibiyotik duyarlılık testleri, *Acinetobacter spp.* suşlarının çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar olduğunu ve tedavi seçeneklerinin oldukça sınırlı kaldığını ortaya koymuştur. Bu çalışmada en etkili antibiyotik olarak belirlenen amikasinin duyarlılık oranı %16,1 olmakla birlikte, bu düşük oran söz konusu enfeksiyonların yönetiminde ciddi tedavi kısıtlılıklarına işaret etmektedir.

Fournier ve ark.[12] tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, *Acinetobacter spp.* izolatlarının amikasine karşı duyarlılık oranı yaklaşık %20 olarak bildirilmiştir. Bu bulgular, daha önceki çalışmalarla da uyumlu olup antibiyotik etkinliğinde zamanla meydana gelen düşüşü gözler önüne sermekte ve alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olan acil ihtiyacı vurgulamaktadır[9].

Bu çalışmada, siprofloksasine duyarlı hiçbir izolat tespit edilmemiştir. Bu durum, *Acinetobacter spp.*'nin florokinolon grubu antibiyotiklere karşı hızlı ve yaygın bir direnç geliştirdiğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, Falagas ve ark.[13] da *Acinetobacter spp.* suşlarının florokinolonlara karşı yüksek direnç oranlarına sahip olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, özellikle yoğun bakım ünitelerinde direnç profillerinin düzenli olarak izlenmesi ve güncellenmesinin kritik önemini ortaya koymaktadır[14].

Türkiye'de gerçekleştirilen benzer çalışmalar da antibiyotik direncinin endişe verici düzeylerde olduğunu göstermektedir. Örneğin, Kurtoğlu ve ark.[15] tarafından yürütülen bir çalışmada, *Acinetobacter spp.* izolatlarının birçok antibiyotiğe karşı yüksek direnç oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, Yıldırım ve ark.'nın[16] 2023 yılında yaptığı bir çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen etkenlerin %90'ının *Acinetobacter baumannii* olduğu, izolatların %97.8'inin çoklu ilaç dirençli ve %92.2'sinin karbapenemlere dirençli olduğu saptanmıştır.

Kuzey Kıbrıs'ta 2021 yılında Güvenir ve ark.[17] tarafından yapılan bir başka çalışmada, YBÜ hastalarından izole edilen *Acinetobacter* suşlarının en sık trakeal aspirat ve balgam örneklerinden elde edildiği ve karbapenem direnç oranının %70.7 olduğu bildirilmiştir. Bu oran, çalışmamızın bulguları ile de uyumludur. Benzer şekilde, Çolakoğlu ve ark.[18] da direnç oranlarının yüksek olduğunu ve en etkili antibiyotiğin %31.9 duyarlılık oranıyla amikasin olduğunu raporlamıştır Buna karşılık, Ateş ve ark.'nın[19] 2018 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada; amikasine (%46.3), imipeneme (%15.7) ve meropeneme (%14.9) duyarlılık oranları mevcut çalışmamıza kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Çakır ve ark.[20] tarafından 2023 yılında yürütülen bir çalışmada ise, YBÜ hastalarında *Acinetobacter spp.* kolonizasyon oranı %29 olarak saptanmıştır. Çalışmada, uzun süreli hastanede yatış, sepsis, nörolojik hastalıklar, invaziv mekanik ventilasyon ve üriner kateter kullanımı gibi faktörlerin mortaliteyi anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir.

Tüm bu bulgular, enfeksiyon kontrol stratejilerinin ve antibiyotik kullanım politikalarının yeniden gözden geçirilmesi ve revize edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. YBÜ'lerde sıkı enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması, antibiyotik direncinin gelişimini ve yayılımını azaltmada hayati bir rol oynamaktadır[14]. Benzer çalışmalar, hastane temelli direnç sürveyanslarının ve antibiyotiklerin uygun kullanımının etkili enfeksiyon kontrolünün temel unsurları olduğunu göstermektedir. Ayrıca, her

hastanenin kendi antimikrobiyal direnç paternlerini düzenli olarak izleyip tedavi protokollerini bu veriler ışığında güncellemesi büyük önem taşımaktadır[12].

Çalışmamızın başlıca sınırlılıklarından biri, tek bir hastaneye ait verilerle yürütülmüş olması ve retrospektif bir analiz temelinde gerçekleştirilmiş olmasıdır. Gelecekte yapılacak çalışmaların daha geniş bir hasta popülasyonunu ve çok merkezli verileri içerecek şekilde planlanması, elde edilecek bulguların genellenebilirliğini artıracaktır. Ayrıca, antibiyotik direnç mekanizmalarının daha ayrıntılı şekilde incelenebilmesi ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bağlamda, moleküler düzeyde gerçekleştirilecek araştırmalar, direnç genlerinin ve mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayarak hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak tanıyabilir.

Sonuç olarak, *Acinetobacter spp.* enfeksiyonları, özellikle yoğun bakım ünitelerinde, artan antibiyotik direnç oranları nedeniyle ciddi bir halk sağlığı tehdidi haline gelmiştir. Günümüzde mevcut tedavi seçeneklerinin giderek sınırlanması, bu enfeksiyonların yönetimini güçleştirmekte ve mortalite oranlarını artırmaktadır. Bu bağlamda, uygun antibiyotik seçimi yalnızca tedavi başarısı açısından değil, aynı zamanda direnç gelişiminin önlenmesi açısından da kritik bir rol oynamaktadır.

Hastane bazlı antimikrobiyal direnç sürveyanslarının düzenli aralıklarla yapılması ve elde edilen verilerin tedavi protokollerine entegre edilmesi, klinik karar süreçlerinde yol gösterici olmalıdır. Aynı zamanda, enfeksiyon kontrol önlemlerinin kesintisiz ve eksiksiz bir şekilde uygulanması, dirençli suşların yayılımını engellemede temel stratejilerden biridir. Bu karmaşık tablo karşısında, yalnızca tek bir disiplinin çabası yeterli olmayacaktır. Enfeksiyon hastalıkları uzmanları, mikrobiyologlar ve klinisyenler arasında kurulacak etkili bir iş birliği, hem enfeksiyonların daha etkin yönetilmesini hem de antibiyotik direncinin azaltılmasını sağlayacak temel yapı taşını oluşturacaktır. Bu çok yönlü ve koordineli yaklaşım, hem hastane ölçeğinde hem de toplum genelinde dirençle mücadelede sürdürülebilir başarı için vazgeçilmezdir.

Ayrıca, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine yönelik klinik ve deneysel araştırmaların teşvik edilmesi, mevcut tedavi olanaklarının ötesine geçebilmek adına büyük önem taşımaktadır. Bu çerçevede moleküler tanı yöntemlerinin yaygınlaştırılması, direnç genlerinin erken saptanması ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Mardin Artuklu Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.01.2025 tarih ve 2025/1-34 sayı) onaylanmıştır.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Aproval: This research was conducted with the approval of Mardin Artuklu University, Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (01.07.2025; 2025/1-34).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Ceylan MR, Karahoca M, Karagöz A, Çıkman A, Durmaz R. Çoğul ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarının pulsed-field gel elektroforezis ile klonal ilişkisinin araştırılması. Harran Univ Tıp Fak Derg. 2020;17(2):297-305. https://doi.org/10.35440/hutfd.757137
2. Karadağ E. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında efflux pompası ve quorum sensing genlerinin araştırılması. [Tıpta uzmanlık tezi]. Konya: Selçuk Üniversitesi, 2022.
3. Avcıküçük H, Altın N. Evaluation of the distribution and antibiotic resistance profile of strains isolated from urine specimens. Klimik Derg. 2022;35(2):95-102. https://doi.org/10.36519/kd.2022.3974

4. Eroğlu E, Tarakçı A, Çölkesen F ve ark. Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyon etkeni olan *Acinetobacter baumannii* suşlarının değerlendirilmesi. Fırat Tıp Derg. 2022;27(1):26-30.
5. Tanrıverdi Çaycı Y, Torun EG, Bilgin K, Birinci A. Yara yeri örneklerinden izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç profilleri. Duzce Univ Sağlık Bil Enst Derg. 2021;11(2):123-8. https://doi.org/10.33631/duzcesbed.562187
6. Oğuz Mızrakçı S. Microorganisms and antibiotic sensitivities isolated from deep tracheal aspirate samples of patients in the intensive care unit of a private hospital. Online Turk J Health Sci. 2022;7(3):441-5. https://doi.org/10.26453/otjhs.1068780
7. Mert D, Çeken S, Ertek M. İdrar yolu enfeksiyonlarında kültürden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg. 2020;77(1):25-32. https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.57984
8. Kalyoncu BN, Koçoğlu ME, Özekinci T, et al. İstanbul'da bir şehir hastanesinde izole edilen üriner sistem patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. Ankem Derg. 2023;37(1):18-27. https://doi.org/ 10.54962/ankemderg.1283517
9. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008;21(3):538-82. https://doi.org/10.1128/CMR.00058 07
10. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302(21):2323-9. https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754
11. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 8th ed. Elsevier; 2015.
12. Fournier PE, Richet H, Weinstein RA. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in healthcare facilities. Clin Infect Dis. 2006;42(5):692-9. https://doi.org/10.1086/500202
13. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: A systematic review. Crit Care. 2006;10(2):R48. https://doi.org/10.1186/cc4898
14. Paterson DL. Impact of antibiotic resistance in gram negative bacilli on empirical and definitive therapy. Clin Infect Dis. 2008;47(Suppl 1):S14-20. https://doi.org/10.1086/588597
15. Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekkaya Ş. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). Ankem Derg. 2011;25(1):35-41 https://doi.org10.5222/ankem.2011.35
16. Yıldırım MO, Demirbüken G, Doyuk Kartal E. Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal *Acinetobacter* bakteriyemisine ve mortaliteye yol açan risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Klimik Derg. 2023;36(3):183-9. https://doi.org/10.36519/kd.2023.4392
17. Güvenir M, Güler E, Süer K. Kuzey Kıbrıs'taki bir üniversite hastanesi yoğun bakım biriminde *Acinetobacter baumannii* kompleksi etkenli hastane enfeksiyonlarında karbapenem direnci: 3 yıllık izlem. Turk J Intensive Care. 2021;19:118-22. https://doi.org/10.4274/tybd.galenos.2019.72324
18. Çolakoğlu Ş, Alışkan HE, Göçmen JS. Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılık profilleri (2012-2014). Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2014;44(4):132-8. https://doi.org/10.5222/TMCD.2014.132
19. Ateş F, Çiftçi N, Tuncer İ, Türk Dağı H. Kan kültürlerinden soyutlanan non fermentatif bakterilerin dağılımlarının ve antibiyotik duyarlılık oranlarının incelenmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2018;48(1):66-71. https://doi.org/10.5222/TMCD.2018.066
20. Turan Çakır S, Enç N, Ergönül Ö. Yoğun bakım ünitesinde *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu gelişimine yol açan risk faktörleri ile bulaşma yolları. J Intensive Care Nurs. 2023;27(2):67-76.

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2025;55(3):218-221
doi:10.54453/TMCD.2025.88156

Olgu Sunumu / *Case Report*

Nadir Bir Olgu: İdrar Yolu Enfeksiyon Etkeni *Lactobacillus delbrueckii*

A Rare Case: Urinary Tract Infection Due to Lactobacillus delbrueckii

Fadile Yıldız Zeyrek*, Salim Yakut*, Ayşegül Alataş Eroğlu*, Arjen Ulaba*

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

Atıf/Cite as: Zeyrek FY, Yakut S, Alataş Eroğlu A, Ulaba A. Nadir bir olgu: idrar yolu enfeksiyon etkeni *Lactobacillus delbrueckii*. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(3):218-221.

ÖZ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) etkenin büyük çoğunlukla üropatojenik Escherichia coli olduğu yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Genellikle kontamitant olarak kabul edilen normal flora elemanı laktobasiller son yıllarda bazı enfeksiyonlarla ilişkilendirilmişlerdir. Bu olgu raporunda Lactobacillus delbrueckii (L. delbrueckii)'nin etken olduğu Türkiye'den ilk İYE olgusu sunulmuştur. İdrar yaparken ağrı, yanma, sık idrara çıkma, noktüri ve hematüri şikayetleri olan 91 yaşında kadın hastanın idrar kültüründe alfa ve non hemolitik, gram pozitif kalın basiller ve kümeli koklar görülmüştür. Baskın olan gram pozitif koklar MALDI-TOF MS ile Staphylococcus hominis (S. hominis) olarak tanımlanmış, kontaminasyon olarak düşünülmüş, ancak klinik bulgularının olması nedeniyle ampirik tedavi (nitrofurantoin artı fosfomisin) başlanmıştır. Hasta iki hafta sonra aynı şikayetler ile tekrar hastaneye başvurmuştur. Tekrarlanan idrar kültüründe koyun kanlı agarda >105 CFU/mL saf üreyen gram pozitif basiller, MALDI-TOF MS ile L. delbrueckii olarak tanımlandı. E test ile yapılan antibiyotik duyarlılık test sonucuna göre uygulanan 15 günlük amoksisilin tedavisi ile hastanın kliniği tamamıyla düzelmiştir. Hastanın her gün yoğurt ve kefir tüketmesi L. delbrueckii ile vajinal kolonizasyon sonrası idrar yolu enfeksiyonu gelişmiş olması ihtimalini güçlendirmiştir. Sonuç olarak, L. delbrueckii'nin kommensal kabul edilmesi nedeniyle vakaların önemli bir kısmının gözden kaçıyor olabileceği düşünülmüştür. Türkiye'den bildirilen bu ilk L. delbrueckii İYE vakası, özellikle probiyotik tüketen yaşlı kadınlarda olası bir İYE etkeni olarak L. delbrueckii'nin akılda tutulması gerektiğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: *İdrar yolu enfeksiyonu, Laktobasil, Lactobacillus delbrueckii, Probiyotik*

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTIs) are common bacterial infections in which the causative organism is mostly uropathogenic Escherichia coli. Lactobacilli, which are usually considered as contaminants, have been associated with some infections in recent years. In this case report, we present the first case of UTI caused by Lactobacillus delbrueckii (L. delbrueckii) from Türkiye. The urine culture of a 91-year-old woman with complaints of pain during urination, burning, frequent urination, nocturia and haematuria showed alpha and non-haemolytic, gram positive thick bacilli and clustered cocci. The predominant gram positive cocci were identified as Staphylococcus hominis (S. hominis) by MALDI-TOF MS and considered as contamination, but empirical treatment (nitrofurantoin plus fosfomycin) was started due to clinical findings. Two weeks later, the patient was admitted to hospital again with the same complaints. In repeated urine cultures, the gram-positive bacilli grown >105 CFU/mL pure on blood agar were identified as L. delbrueckii by MALDI-TOF MS. According to the antibiotic susceptibility test result by E test, the patient's clinical condition improved completely with 15-day amoxicillin treatment. The fact that the patient consumed yoghurt and kefir every day strengthened the possibility of urinary tract infection after vaginal colonisation with L. delbrueckii. In conclusion, it is thought that a significant proportion of cases may be overlooked since L. delbrueckii is considered commensal. This first case of L. delbrueckii UTI reported from Türrkiye showed that L. delbrueckii should be kept in mind as a possible UTI agent especially in elderly women consuming probiotics.

Keywords: *Uriner tract infection, Lactobacillus, Lactobacillus delbrueckii, Probiotic*

Alındığı tarih / Received:
23.03.2025 / 23.March.2025
Kabul tarihi / Accepted:
03.06.2025 / 03.June.2025
Yayın tarihi / Publication date:
25.09.2025 / 25.September.2025

ORCID Kayıtları

F. Y. Zeyrek 0000-0001-7386-9944
S. Yakut 0000-0003-2675-6677
A. Alataş Eroğlu 0009-0001-0864-544X
A. Ulaba 0000-0003-1454-8774

✉ fadilezeyrek@hotmail.com

© 2025 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2025 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), hem toplum kökenli hem de hastane kökenli bakteriyel enfeksiyonlar arasında en yaygın görülen, genellikle kendi kendini sınırlayan ancak tekrarlama eğilimi gösteren enfeksiyonlardır. Etken üropatojenler kişiden kişiye temasla bulaşabildiği gibi gıda ve sularla da bulaştırılırlar. Bu üropatojenler tüm popülasyonlarda cinsiyet, yaş ve altta yatan anatomik ve fonksiyonel bozukluklara bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte büyük çoğunluğu üropatojenik *Escherichia coli*'dir[1]. Normal flora elemanı olan laktobasiller genellikle patojen kabul edilmezler. Laktik asit üreten bu bakteriler doğum anından itibaren barsaklarda kolonize olur ve ilerleyen yaşla birlikte laktobasil tür profilinde değişiklikler olur[2-4]. Son yıllarda bazı laktobasil türlerinin kan, solunum sistemi ve yara örneklerinden izole edildiği ve etken olarak değerlendirildiği bildirilmiştir[2]. Bu raporda dünyada çok az sayıda vakada bildirilen, Türkiye'den ilk olarak bildirilen ileri yaşta bir kadın hastada *Lactobacillus delbrueckii*'nin etken olduğu bir idrar yolu enfeksiyonu vakası sunulmakta olup, özellikle düzenli probiyotik tüketen ileri yaş kadınlarda laktobasillerin İYE etkeni olabileceğine vurgu yapılması amaçlanmıştır.

OLGU

Yaklaşık iki haftadır idrar yaparken yanma ve ağrı şikayetleri son bir haftadır da noktüri, hematüri, sık idrara çıkma, idrarını tutamama şikayetleri olan 91 yaşında kadın hasta hastanemize başvurdu. Ateş ve yan ağrısı yoktu. Hastadan alınan anamnezde yüksek tansiyon öyküsü ve 20 yıl önce geçirdiği bypass operasyonu dışında bir özellik, yakın zamanda geçirilmiş operasyon veya kateter uygulanma öyküsü yoktu. Ayrıca hasta ileri yaş olması sebebiyle kemik erimesini yavaşlatmak amacıyla her gün düzenli süt ve süt ürünleri (kefir, yoğurt vs.) tükettiğini belirtmiştir.

Hastadan steril kaplara alınan orta akım idrar analizinde; Lökosit 35/mm^3, Lökosit (kalitatif) +2, Eritrosit 3/mm^3, nitrit, keton, protein ve glikoz negatif olarak bulundu. Kültür için koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agar (RTA, Türkiye) besiyerlerine ekimleri yapıldı. 36°C'de 18-24 saatlik inkübasyondan sonra kültürde >100.000 CFU/ml non-hemolitik, gram pozitif kümeli kok ve <10.000 CFU/ml alfa-hemolitik, kalın gram pozitif basil üremesi görüldü. Kalın gram pozitif basiller için *Lactobacillus* spp düşünülerek temel tanımlama, gram pozitif kümeli kokların baskın ve >100.000 CFU/ml olmasından dolayı ileri tanımlama yapıldı. MALDI-TOF MS (bioMérieux, Fransa) ile *Staphylococcus hominis* olarak tanımlanan bakteri kontaminasyon olarak değerlendirilse de hastanın semptomları ve piyürisi dikkate alınarak ampirik tedavi başlandı. İki haftalık nitrofurantoin (2x100 mg) ve iki doz fosfomisin (1x3 gr/hafta) kullanan hasta iki hafta sonra kısmi rahatlama hissettiğini ancak şikayetlerinin devam ettiğini belirterek tekrar hastanemize başvurdu. İdrar analizinde lökosit 147/mm^3, Lökosit (kalitatif) +3, eritrosit 4/mm^3, nitrit, keton, protein ve glikoz negatif olarak bulundu. Hastanın ileri yaş olması, piyüri varlığı ve komplike üriner sistem enfeksiyonu şüphesinden dolayı idrar kültürü koyun kanlı agar, çikolata agar, EMB agar ve Sabouraud dekstroz agar (RTA, Türkiye) besiyerlerine ekildi. İnkübasyon süresinin (24-48 saat) sonunda koyun kanlı agarda >100.000 CFU/ml saf alfa-hemolitik (Resim 1), katalaz ve oksidaz negatif, gram pozitif basil üremesi tespit edildi.



Resim 1. İdrar kültüründe Lactobacillus delbrueckii'nin Gram boyama ve kanlı agarda koloni görünümü.

Bu özellikler ve karakteristik Gram boyama morfolojisi ile *Lactobacillus* spp. olarak değerlendirilen bakteri MALDI-TOF MS ile *L. delbrueckii* olarak tanımlandı. Hastanın tekrarlayan ciddi klinik bulguları, başka bir etken olmaması, etkenin saf üremesi, uygulanan antibiyotik tedavisine cevap alınmaması dikkate alınarak *L. delbrueckii* etken olarak değerlendirip, antibiyotik duyarlılığı Gradiyent strip/Epsilometer test (E test) yöntemi ile çalışıldı: McFarland cihazı ile 0.5 bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton Fastidious agarda, tek kullanımlık "Gaspack (GENbox Anaer, bioMérieux, Fransa)" ile sağlanan anaerobik ortamda inkübasyona bırakıldı. Kırk sekiz saat sonra minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri; penisilin 0.047 µg/mL, ampisilin 0.032 µg/mL, imipenem 0.023 µg/mL, meropenem 0.016 µg/mL, vankomisin 0.25 µg/mL, linezolid 0.19 µg/mL, eritromisin ≤0.016 µg/mL, klindamisin ≤0.016 µg/mL olarak bulundu. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)[5] önerilerine göre bakteri tüm antibiyotiklere duyarlı bulundu. Hastaya günlük 3 gr oral amoksisilin on beş gün süreyle verildi. Tedavi sonrası hastanın klinik semptomlarında dramatik gerileme olduğu ve tedavi bitiminden bir hafta sonra yapılan idrar analizinde hastada piyüri ve kültüründe üreme olmadığı görüldü.

TARTIŞMA

Normal flora elemanı olan laktobasiller glikoz fermantasyonundan laktik asit üreten, spor oluşturmayan, katalaz, oksidaz negatif, mikroaerofilik, gram pozitif basillerdir. H_2S oluşturmazlar, nitratı nitrite indirgemezler[2,6,7]. Laktobasillerin bazı türleri, liyofilize formda veya fermente gıda ürünü olarak probiyotik bakteri olarak kullanılmaktadır[8]. Probiyotiklerin temel bileşenleridir ve yoğurt gibi fermente gıda ürünlerinde bulunabilirler. *L. delbrueckii*, başta yoğurt ve peynir olmak üzere çok sayıda süt ürününün hazırlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır[2,9]. Hastamızdaki enfeksiyon patogenezi net olmamakla beraber, her gün düzenli olarak bir kap yoğurt ve bir bardak kefir tüketme öyküsünün olması, *L. delbrueckii* ile vajinal kolonizasyon sonrası idrar yolu enfeksiyonu gelişmiş olması ihtimalini güçlendirmiştir. Her ne kadar bu teori kanıtlanamasa da hastamıza tedbir amaçlı gelecekte probiyotik tüketimini azaltması önerilmiştir.

Laktobasillerin genellikle düşük virülansa sahip olduğu ve insanlarda nadiren enfeksiyona neden olduğu kabul edilir. Klinik örneklerde tanımlanan laktobasillerin önemi konusunda tartışmalar mevcuttur. Bakteri tanımlandığında tipik olarak kommensal veya kontaminasyon olarak kabul edildiğinden, Laktobasil enfeksiyonlarının gerçek prevalansı tıbbi literatürde muhtemelen eksik bildirilmektedir[4]. Bazı türleri bakteriyemi, endokardit, menenjit, peritonit, ampiyem, endoftalmi, özofagus ve boğaz enfeksiyonları ve İYE ile ilişkilendirilmiştir[2,7-9]. Laktobasil türlerinin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonları son derece nadirdir. İlk defa 1984 yılında *Lactobacillus gasseri* İYE etkeni olarak bildirilmiştir. Hastanın idrar ve kan kültürlerinde saf *L. gasseri* üremiş ve amoksisilin tedavisinin ardından hasta tamamen iyileşmiştir[10]. *L. delbrueckii* çok nadir izole edilmiş ve çok az sayıda *L. delbrueckii* İYE rapor edilmiştir[4,7,9,11,12]. *L. delbrueckii* kaynaklı ilk idrar yolu enfeksiyonu vakası 2008 yılında bildirilmiştir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan 85 yaşında bir kadın hastanın iki haftalık klaritromisin tedavisi sonrası iyileştiği bildirilmiştir[7]. Bu ilk vakadan sonra çoğunluğu ileri yaş kadınlarda olmak üzere birkaç vaka daha bildirilmiştir[4,12]. İlk defa 2019 ve 2022 yıllarında sırasıyla 49 ve 82 yaşında iki erkek hastada *L. delbrueckii'nin* İYE etkeni olduğu ve her iki hastanın da amoksisilin tedavisi sonrası iyileştiği bildirilmiştir[9,11].

Bizim hastamızda da idrar kültüründe saf bir şekilde *L. delbrueckii* üremesi ve tedavi sonrası kültürde üreme olmaması etken olduğu düşüncesini güçlendirmiştir. Ayrıca idrar analizinde negatif nitrit testi laktobasil türlerinden kaynaklanan enfeksiyonla tutarlıdır[6]. Sonuç olarak, bildiğimiz kadarıyla Türkiye'den bildirilen ilk *L. delbrueckii* İYE vakasıdır. Laktobasillerin normal flora üyesi olmalarına rağmen, özellikle düzenli probiyotik tüketen ileri yaş kadınlarda olası İYE etkeni olabileceğinin akılda tutulması önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Hastadan onam formu alınmıştır.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Aproval: Consent form has been signed.
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. Nat Rev Urol. 2010;7(12):653-60. https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.190
2. Martinez RM, Hulten KG, Bui U, Clarridge JE. Molecular analysis and clinical significance of *Lactobacillus* spp. recovered from clinical specimens presumptively associated with disease. J Clin Microbiol. 2014;52(1):30-6. https://doi.org/10.1128/JCM.02072-13
3. Cribby S, Taylor M, Reid G. Vaginal microbiota and the use of probiotics. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2008;2008:256490. https://doi.org/10.1155/2008/256490.
4. Duprey KM, McCrea L, Rabinowitch BL, Azad KN. Pyelonephritis and bacteremia from *Lactobacillus delbrueckii*. Case Rep Infect Dis. 2012;2012:745743. https://doi.org/10.1155/2012/745743
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. CLSI Guideline M45. 3rd ed. CLSI; 2015.
6. Baek MG, Kim KW, Yi H. Subspecies-level genome comparison of *Lactobacillus delbrueckii*. Sci Rep. 2023;13(1):3171. https://doi.org/10.1038/s41598-023-29404-3
7. Darbro BW, Petroelje BK, Doern GV. *Lactobacillus delbrueckii* as the cause of urinary tract infection. J Clin Microbiol. 2009;47(1):275-7. https://doi.org/10.1128/JCM.01630-08
8. Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, Danziger LH. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: A retrospective review of over 200 cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24(1):31-40. https://doi.org/10.1007/s10096-004-1253-y
9. Maillet F, Passeron A, Podglajen I, Ranque B, Pouchot J. *Lactobacillus delbrueckii* urinary tract infection in a male patient. Med Mal Infect. 2019;49(3):226-8. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.11.006
10. Dickgiesser U, Weiss N, Fritsche D. *Lactobacillus gasseri* as the cause of septic urinary infection. Infection. 1984;12(1):14-6. https://doi.org/10.1007/BF01641017.
11. Neonakis IK, Skamagkas I, Stafylaki D, Maraki S. *Lactobacillus delbrueckii* urinary tract infection in a male patient: A case. *Germs.* 2022;12(2):304-7 https://doi.org/10.18683/germs.2022.1333
12. Bernier M, Njomnang Soh P, Lochet A, et al. *Lactobacillus delbrueckii*: Probable agent of urinary tract infections in very old women. Pathol Biol. 2012;60(2):140-2. https://doi.org/10.1016/j.patbio.2010.04.003

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2025;55(3):222-225
doi:10.54453/TMCD.2025.69335

Olgu Sunumu / *Case Report*

Antifosfolipid Sendromu Düşünülen HİV-Negatif Bir Hastada *Cryptococcus neoformans* Menenjiti

Cryptococcus neoformans Meningitis in an HIV-Negative Patient Suspected of Having Anti-Phosholipid Syndrome

Zehra Leyla Yapalak*, Aysun Yalçı, Serhat Duyan*, Ramazan Gümral***

* Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
** Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Atıf/Cite as: Yapalak ZL, Yalçı A, Duyan S, Gümral R. Antifosfolipid sendromu düşünülen HİV-negatif bir hastada *Cryptococcus neoformans* menenjiti. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(3):222-225.

Alındığı tarih / Received:
17.05.2025 / 17.May.2025
Kabul tarihi / Accepted:
18.07.2025 / 18.July.2025
Yayın tarihi / Publication date:
25.09.2025 / 25.September.2025

ORCID Kayıtları

Z. L. Yapalak 0000-0003-3183-019X
A. Yalçı 0000-0002-4074-0797
S. Duyan 0000-0002-3097-6317
R. Gümral 0000-0002-2303-8234

zehraleylayapalak@gmail.com

ÖZ

Cryptococcus neoformans, insanlara inhalasyon yolu ile bulaşabilen ve merkezi sinir sistemine tropizmi olan kapsüllü, fırsatçı bir maya türüdür. Bu raporda, çeşitli otoimmün serolojik belirteçleri pozitif olup yüksek doz steroid tedavisi altında, çeşitli nörolojik semptomları olan HIV negatif bir hastada gelişen C. neoformans'a bağlı menenjit vakası sunulmuştur. C. neoformans'ın etken olduğu klinik tablolarda tanı geciktiğinde mortalite yüksek seyretmektedir.

Anahtar kelimeler: *Cryptococcus neoformans, menenjit, kriptokokkal menenjit, antifosfolipid sendromu*

ABSTRACT

Cryptococcus neoformans is an encapsulated, opportunistic yeast species that can infect humans through inhalation and shows a preference for the central nervous system. This report presents a case of C. neoformans meningitis in an HIV-negative patient exhibiting various neurological symptoms, who also tested positive for autoimmune markers and was undergoing high-dose steroid therapy. In clinical cases due to C. neoformans is the causative agent, mortality rates are elevated when diagnosis is delayed.

Keywords: *Cryptococcus neoformans, meningitis, Cryptococcal meningitis, anti-phosholipid syndrome*

GİRİŞ

Kriptokoklar, çevrede saprofit olarak bulunan ve Basidiomycota filumuna ait olan, aralarında insanlarda patojenite gösterebilen *Cryptococcus neoformans* ve *Cryptococcus gattii* gibi kapsüllü maya türlerini içeren bir gruptur[1, 2]. Genel olarak edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarının yer aldığı immun supresif bireyler, daha nadir olarak da immun kompetan bireylerde sistemik enfeksiyonlara yol açabilir. En sık görülen klinik tablo menenjit ve meningoensefalit şeklindedir[3]. Kriptokokal menenjit, dünya çapında 220.000'den fazla vaka ve 181.000 ölümle fungal menenjitin ve ekstra pulmoner kriptokokozun en yaygın nedenidir[4,5].

Bu makalede çeşitli otoimmün serolojik berliteçleri pozitif olup, yüksek doz steroid tedavisi alan hastalarda elektrolit bozukluğuna bağlı deliryum klinik tablosunun geliştiği steroid psikozu şeklinde nörolojik semptomları yorumlanan, insan immün yetmezlik virusu (HIV) negatif bir hastada gelişen *C. neoformans*'a bağlı menenjit vakası sunulacaktır.

OLGU

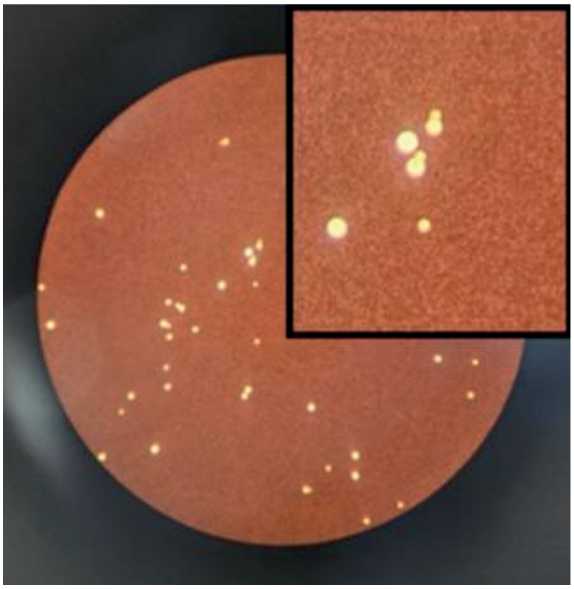
Diabetes mellitus, hipertansiyon, hipotiroidi ve koroner arter hastalığı olan 50 yaşında erkek hasta, başvurusundan iki hafta önce başlayan sol bacakta, sol kolda ve sol dudak kenarında yarım saat kadar sürüp geçen uyuşma ve baş ağrısı ile dış merkez acil servisine başvurmuştur. Yapılan incelemede geçici iskemik atak düşünülüp asetil salisilik asit (ASA)/ klopidogrel tedavisi ile hasta taburcu edilmiştir. Ancak hasta şiddetli baş ağrısı, aşağı bakışta çift görme ve sol bacak arkasında uyuşma şikayetleri

© 2025 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2025 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

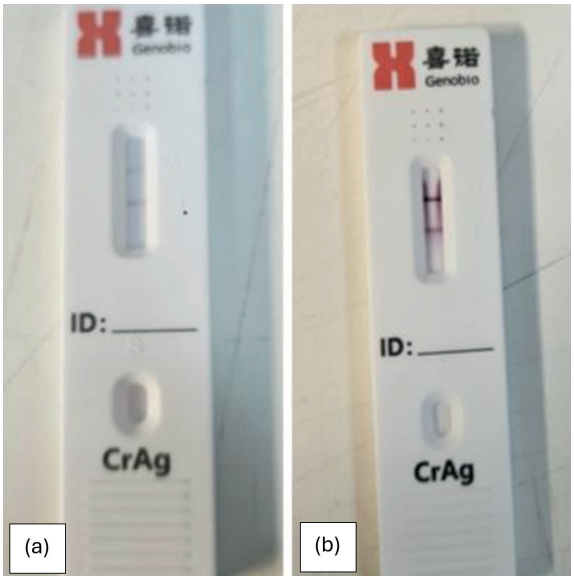
ile tekrar hastaneye başvurmuş, bu kez Nöroloji Servisi'nde yatışı gerçekleşmiştir. Çekilen difüzyon Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de noktasal multiple akut-subakut iskemi lehine difüzyon kısıtlılığı saptanmış olup ön tanıda iskemik veya enfeksiyöz süreçler düşünülmüştür.

Klinik izlem sırasında şiddetli baş ağrısı ve aralıklı bilinç bulanıklığı gelişen hastadan alınan ilk beyin-omurilik sıvısı (BOS) örneği, %5 koyun kanlı, EMB (eozin metilen mavisi) ve çikolatamsı agar besiyerlerine ekilmiş; kültürlerde üreme saptanmamış, gram boyamada lökosit ve mikroorganizma izlenmemiştir. Ek olarak çini mürekkebi ile değerlendirme yapılmamıştır. Aside dirençli basil (ARB) boyası ile yapılan incelemede aside dirençli bakteri izlenmedi. Rose Bengal test negatif, Brucella IgG/IgM antikorları negatif, CMV IgM antikoru non-reaktif, *Toxoplasma* IgG/IgM antikorları non-reaktif saptanıp; anti-HIV, anti-HCV ve HBsAg testleri negatif olarak tespit edilmiştir. Hastanın HIV serolojisi, hem HIV-1/2 antikorlarını hem de HIV-1 p24 antijenini tespit edebilen dördüncü nesil bir elektro-kemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile değerlendirildi (Elecsys® HIV Duo, Roche Diagnostics, Almanya). Hastanın takibinde subfebril ateşi olması üzerine ampirik olarak seftriakson (2x2 gr) ve metronidazol (3x500 mg IV) tedavileri başlanmıştır. Antinükleer antikor (ANA) anti-double stranded DNA (anti-dsDNA), anti-beta 2 glikoprotein, anti kardiyolipin IgM (IgG negatif) gibi otoimmün marker sonuçlarının çoklu pozitifliklerinin görülmesi üzerine Romatoloji Kliniği görüşüyle olası "Akut Fosfolipid Sendromu" (AFAS) ön tanısıyla üç gün yüksek doz (500 mg pulse) daha sonrasında ise idame (0.5 kg/mg/gün) şeklinde kortikosteroid tedavisi verilmiştir. Ancak sonrasında hipertansif, bradikardik ve bilinç durumunun uykuya meyilli olmasıyla birlikte yoğun bakım servisindeki takibinde görsel halüsinasyonlar ve anlamsız konuşmaları olan hastada deliryum tablosu gelişmiş, steroid tedavisi sonlandırılmıştır.

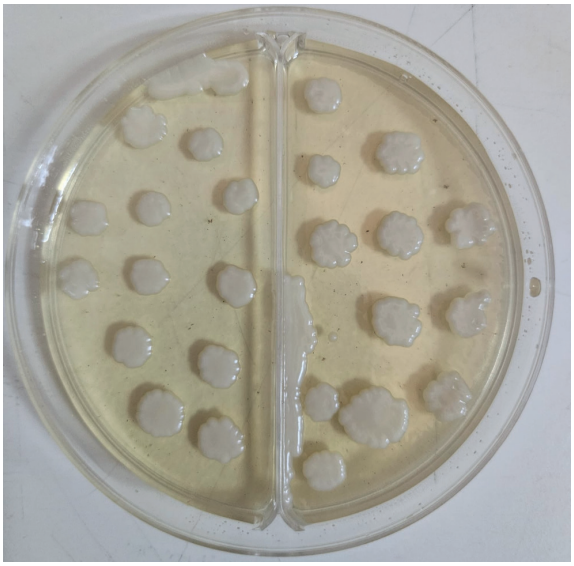
Hastadan alınan ikinci BOS örneğinde glukoz 4.5 mg/dL ve protein 113.3 mg/dL olarak menenjit ile uyumlu düşük glikoz, yükselmiş protein değerleri saptanmıştır. BOS'un mikroskobik incelemesinde her alanda 4-5 lökosit ve maya hücresi saptandı. Olası *Cryptococcus* enfeksiyonu ön tanısıyla Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı bilgilendirildi. Acil olarak yapılan negatif boyamada kapsüllü, tomurcuklanan maya hücreleri izlendi (Şekil 1). Yine sendromik PCR panel test ile (BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel) *Crytococcus neoformans/gatti* şeklinde etken saptanmıştır. *Cryptococcus* polisakkarit kapsül antijeni (CrAg), yanal akış testi (Lateral flow testi, LFA) ile FungiXpert (Genobio Pharmaceutical, Tianjin, Çin) kiti kullanılarak pozitif



Şekil 1. Beyin-omurilik sıvısında tomurcuklanmış *Cryptococcus neoformans* (Negatif boyama - Çini mürekkebi, 100x immersiyon)



Şekil 2. *Cryptococcus* polisakkarit kapsül antijeninin (CrAg) yanal akış testi (Lateral flow testi, LFA) ile pozitif görüntüsü. (a) 20 dakika sonra (b) Bir gün sonunda



Şekil 3. SDA'da 2. günde üreyen *Cryptococcus neoformans* kolonileri

bulunmuştur (Şekil 2). Siklohekzimid içermeyen Sabouraud dekstroz agar (SDA), %5 koyun kanlı ve çikolatamsı agar besiyerlerinde 72 saat sonra krem renkli, mukoid görünümlü koloniler gözlemlenmiştir (Şekil 3). Matriks Destekli Lazer Dezorpsiyon İyonizasyon-Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi (MALDI-TOF MS, Brucker Daltonics, Almanya) ile yine *Cryptococcus neoformans* şeklinde tanımlanmıştır. Üreaz aktivitesi 25°C'de inkübasyonda 2. günde pozitif olarak belirlenmiştir (Şekil 4). Laboratuvarda hazırlanan kuş yemi (niger seed, *Guizotia abyssinica*) agarda melanin oluşumundan dolayı kahverengi koloniler oluşmuştur.

Hastanın immun parametreleri incelenmiş olup bunlardan periferik kan akım-sitometrik incelemesinde ve kompleman değerlerinde anormallik saptanmamıştır. Bununla beraber immunoglobulin değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Üreaz aktivitesi (2. günde)

Tablo 1. Hastanın immünogloblin değerleri

Immunglobulin	Ölçülen hasta değeri	Referans Aralık
IgA	155.4 mg/dL	70-400
IgG	531 mg/dL	700-1600
IgG1	2.40 g/L	4.05-10.11
IgG2	2.10 g/L	1.69-7.86
IgG3	0.25 g/L	0.11-0.85
IgG4	0.333 g/L	0.03-2.01
IgM	80.7 mg/dL	40-230

Ampirik başlanan antibiyotik tedavisi kesilerek antifungal tedavilerine geçiş yapılmıştır. Flusitozin temin edilemediği için indüksiyon tedavisinde amfoterisin B deoksikolat (0.7 mg/kg/gün, IV) ve yüksek doz flukonazol (1200 mg/gün, oral) kombinasyonu tercih edilmiştir. Tedaviden 18 gün sonra alınan BOS örneğinde glukoz 69.5 mg/dL ve protein 57.6 mg/dL olarak saptanmıştır. Mikroskobik incelemede lökosit ve mikroorganizma izlenmemiş, kültürlerde üreme gözlenmemiş ve sendromik panel PCR testi ile etken saptanmıştır. Ancak CrAg pozitif saptanmaya devam etmiştir. Hastada indüksiyon tedavisi devam ederken post iskemik komplikasyonlar görülmeye başlanmıştır. Bunlar bilateral total işitme kaybı, fasiyal dipleji, parapleji şeklinde iken; devamında stupor, genel durumda kötüleşme ve mevcut bilinç durumunda yanıt alınamamasının üzerine hasta kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Cryptococcus'un 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) mantar öncelikli patojen listesine dahil edilmesi, bu patojenin önemini vurgulamaktadır[6].

Kapsüllü bir fırsatçı maya olan *C. neoformans*, inhalasyon yolu ile insanlara bulaşmaktadır[1]. Bulaş, klasik olarak kuş pisliğine maruz kalmayla ilişkilendirilir, ancak maruziyet ile hastalık arasındaki kesin ilişki net değildir[7]. Akciğerler ilk tutulum yeri iken santral sinir sistemine tropizmi söz konusudur[2,4]. Bu nedenle mortalitesi yüksek olan menenjit ve meningoensefalit en yaygın görülen sistemik enfeksiyon şekli olup latent enfeksiyonun aktivasyonu şeklinde olabileceği gibi primer tutulum şeklinde de gerçekleşebilmektedir[1,7]. Klinik belirtiler

kronik veya subakut seyirde gelişir ve baş ağrısı, ateş, kusma, bilinç değişikliği, nöbet, görme kaybı, davranış değişiklikleri ve bilişsel bozukluk şeklinde kendini göstermektedir[8,9].

Kriptokoksik enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan faktörler arasında diyabet, kanser, HIV enfeksiyonu, kemoterapötik ajanlar, kortikosteroid tedavisi, böbrek yetmezliği/diyaliz, akciğer hastalıkları ve hematolojik maligniteler yer almaktadır[7,8,10]. İmmün süpresyon belirgin olmadığında, daha az düşünülen minör immün süpresyon kaynakları araştırılmalıdır[7]. Hastamızdaki immun parametreler incelendiğinde IgG değerlerinde, alt ünite olarak da IgG1 değerlerinde (Tablo 1) belirgin düşüş ve yine immun supresyonu derinleştiren yüksek doz kortikosteroid tedavisi *C. neoformans* enfeksiyonunun gelişiminde veya var olması muhtemel latent enfeksiyonun aktifleşmesinde predispozan faktörler olarak düşünülebilir.

Güncel tedavi protokolleri, amfoterisin B, flusitozin ve flukonazol dahil olmak üzere antifungal ilaçların kombinasyonlarını içermektedir[1]. Ancak uygun antifungal tedaviyle bile 90 günlük ölüm oranları, küresel olarak %30-50 arasında yüksek kalmaya devam etmektedir[4]. Sağ kalanlar arasında tanıdan bir yıl sonra sakatlık bildirimleri %11-69.2 arasında değişmektedir[11]. Nitekim bildirdiğimiz bu vakada kalıcı VI. kraniel sinir felci, sensörinöral işitme kaybı, nöbetler gelişen nörolojik komplikasyonlar arasındadır.

Sonuç olarak, klinik özellikler spesifik olmadığında ve kranial görüntüleme verileri atipik seyredebildiğinde kronik veya subakut menenjit, meningoensefalitin ayırıcı tanısına her zaman *C. neoformans* dahil edilmelidir. Sinsi başlangıcı ve yüksek ölüm oranı göz önüne alındığında, baş ağrısı ve değişmiş zihinsel durumu olan hastalarda bu patojenin dikkate alınması önemlidir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Tugume L, Ssebambulidde K, Kasibante J, et al. Cryptococcal meningitis. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):62. https://doi.org/10.1038/s41572-023-00472-z
2. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. Br Med Bull. 2004;72(1):99-118. https://doi.org/10.1093/bmb/ldh043
3. Panackal AA, Wuest SC, Lin YC, et al. Paradoxical immüne responses in non-HIV cryptococcal meningitis. PLoS Pathog. 2015;11(5):e1004884. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004884
4. Fisher KM, Montrief T, Ramzy M, Koyfman A, Long B. Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians. Intern Emerg Med. 2021;16:1031-42. https://doi.org/10.1007/s11739-021-02875-w
5. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal meningitis diagnostics and screening in the era of point-of-care laboratory testing. J Clin Microbiol. 2019;57(1):e01238-18. https://doi.org/10.1128/JCM.01238-18
6. World Health Organisation (WHO). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. 2022. [https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241] (Accessed on: 22.Feb.2025).
7. Poley M, Koubek R, Walsh L, McGillen B. Cryptococcal meningitis in an apparent immunocompetent patient. J Investig Med High Impact Case Rep. 2019;7:2324709619834578. https://doi.org/10.1177/2324709619834578
8. Zhou W, Lai J, Huang T, Xu Y, Hu S. Cryptococcal meningitis mimicking cerebral infarction: a case report. Clin Interv Aging. 2018;13:1999-2002. https://doi.org/10.2147/CIA.S177694
9. Paramitha P, Ritarwan K. Case report: Cryptococcal meningitis. Open Access Maced J Med Sci. 2022;10(T7):138-41. https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9238
10. Polk C, Meredith J, Kuprenas A, Leonard M. *Cryptococcus* meningitis mimicking cerebral septic emboli, a case report series demonstrating injection drug use as a risk factor for development of disseminated disease. BMC Infect Dis. 2020;20(1):381. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05108-1
11. Pasquier E, Kunda J, De Beaudrap P, et al. Long-term mortality and disability in cryptococcal meningitis: a systematic literature review. Clin Infect Dis. 2018;66(7):1122-32. https://doi.org/10.1093/cid/cix870

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

Başvuru

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

Prof. Dr. Çağrı Ergin
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Kınıklı Kampüsü / Denizli
Tel: 0258 296 2491
E-posta: 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 atıf 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: Snydman 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.
- Süreli resmi yayın: TC Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı hastalıklar sürveyans ve kontrol esasları yönetmeliği. Resmi Gazete. 30.05.2007(26537).
- Süreli resmi yayın (internet): TC Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı hastalıklar sürveyans ve kontrol esasları yönetmeliği. Resmi Gazete. 2007(26537). İnternet adresi: http://..... Erişim tarihi: ../../20..
- Kongre Bildiri Özeti: Başustaoğlu AC, Süzük S, Mumcuoğlu İ, ve ark. Kan kültürü uygulamalarının değerlendirilmesi: EpiCenter verilerinin kullanımı. XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 16-20 Kasım 2016, Belek, Antalya; 2016:TPS-85.
- Tez: Öktem İMA. Endoservikal sürüntü örneklerinde Chlamydia trachomatis hücre kültürü sonuçlarının direk floreson antikor (DFA) ve enzim immunoassay (EIA) yöntemleri ile karşılaştırılması [Tıpta uzmanlık tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 1998.

C. Sanal Ortam

- Web sitesi: World Health Organization. Global strategy for. Geneva: World Health Organization. 2001 [http://www.who.intemational]. (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 metinle 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 yürütme 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 görsellere 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 "Çift 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 gütmeden 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 vurgulanmş 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 değerlendirmesi

- 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 çalışmaları 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.