Cilt / *Volume* 56
Sayı / *Number* 1
Mart / *March* 2026

ISSN 0258-2171
e-ISSN 2458-7516

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi

Journal of Turkish Society of Microbiology

- ✔ **HIV Enfeksiyonlarının Değişen Epidemiyolojisi ve Küresel Eliminasyon Hedefleri**
- ✔ **Yoğun Bakım Hastalarında Karbapenem Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarında Seftazidim Avibaktam Etkinliği**
- ✔ **Zeytin Çekirdeği ve Nar Kabuğundan Elde Edilen Odun Sirkesinin Klinik *Candida albicans* Kökenleri Üzerine Etkisi**
- ✔ **Gıda Kaynaklı *Salmonella* İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Profillerinin ve Biyofilm Oluşturma Kapasitelerinin Araştırılması**

ISSN 0258-2171
e-ISSN 2458-7516

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / *Volume* 56

Sayı / *Number* 1

Mart / *March* 2026

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ
JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / *Volume* 56 Sayı / *Number* 1 Mart / *March* 2026

Yayın Kurulu / *Editorial Board*

Editör / Editor-in-Chief

Çağrı Ergin, Denizli, 0000-0001-7783-8723

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Altay Atalay, Kayseri, 0000-0003-4169-0637
Gülçin Bayramoğlu, Trabzon, 0000-0002-6103-3127
Candan Çiçek, İzmir, 0000-0002-3486-8305
Özgür Kurt, İstanbul, 0000-0001-5575-588X
Nuri Özkütük, Manisa, 0000-0002-2848-5914

Bölüm Editörleri / Section Editors

Bakteriyoloji, Mikobakteriyoloji
Nurver Ülger, İstanbul, 0000-0002-9766-5978
Şöhret Aydemir, İzmir, 0000-0001-8354-9100
Pınar Sağıroğlu, Kayseri, 0000-0001-6742-0200
Aylin Üsküdar Güçlü, Ankara, 0000-0002-1872-028X
Caner Vural, Denizli, 0000-0003-1400-6377
Taylan Bozok, Mersin, 0000-0002-7094-4838

Viroloji
Selma Gökahmetoğlu, Kayseri, 0000-0002-7747-6045
Sinem Akçalı, Manisa, 0000-0001-7090-2673
Fügen Yarkın, Adana, 0000-0002-6012-2320

Mikoloji
Dilek Yeşim Metin, İzmir, 0000-0002-7282-5031

Parazitoloji
Nogay Girginkardeşler, Manisa, 0000-0002-9680-4294

Biyoteknoloji, Endüstriyel Mikrobiyoloji, Tek Sağlık
Banu Kaşkatepe, Ankara, 0000-0002-9722-4267

Gıda Mikrobiyolojisi
Yeşim Soyer Küçükşenel, Ankara, 0000-0001-9687-9715

Veteriner Mikrobiyoloji
Murat Yıldırım, Kırıkkale, 0000-0002-9576-2280

Çevre Mikrobiyolojisi, Mikrobiyal Ekoloji
Nüket Sivri, İstanbul, 0000-0002-4269-5950

İmmünoloji
Barbaros Oral, Bursa, 0000-0003-0463-6818

Mikrobiyom / Biyoinformatik
Barış Otlu, Malatya, 0000-0002-6220-0521

Uluslararası Bölüm Editörleri
Aras Kadıoğlu, Liverpool, İngiltere, 0000-0003-1137-6321
İpek Kurtböke, Maroochydore, Avustralya, 0000-0003-2056-2484
Hazal Kandemir, Nijmegen, Hollanda, 0000-0003-0385-5840

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.

© 2026. 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.

© 2026. 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 Çalışkan, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli
0000-0002-1156-3787

Ali Aydın, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Gıda Hijyen ve Teknolojisi Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0002-4931-9843

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

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

Aylin Altay Koçak, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-0451-0142

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

Betil Özhak, Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
0000-0001-5224-1824

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

Caner Vural, Pamukkale Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Denizli
0000-0003-1400-6377

Duygu Öcal, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0001-9929-267X

Fatoş Yüksel Güvenilir, İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya-Metalurji Fakültesi, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0002-1684-9055

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

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

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

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

Lütfiye Öksüz, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
0000-0002-6722-141X

Rüçhan Sertöz, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
0000-0002-5321-4710

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

Süheyla Sürücüoğlu, Manisa Celâl Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa
0000-0001-8545-3364

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

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

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

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / *Volume* 56 Sayı / *Number* 1 Mart / *March* 2026

- **HIV Enfeksiyonlarının Değişen Epidemiyolojisi ve Küresel Eliminasyon Hedefleri**
  Evolving Epidemiology of HIV Infections and Global Elimination Goals
  Selma Gökahmetoğlu, Ömür Mustafa Parkan 1-10

- **Yoğun Bakım Hastalarında Karbapenem Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarında Seftazidim Avibaktam Etkinliği**
  Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa Isolates from ICU Patients
  Hilal Sena Esen, Fatma Esenkaya Taşbent, Selin Uğraklı, Rukiyye Bulut, Metin Doğan 11-22

- ***Cinnamomum zeylanicum* Uçucu Yağı ve Bileşenlerinin Antibakteriyel Aktivitesinin ve Topikal Antibiyotiklerle Sinerjisinin Araştırılması**
  Investigation of the Antibacterial Activity of Cinnamomum zeylanicum Essential Oil and Its Components and Their Synergy with Topical Antibiotics
  Yener Özel, Mehmet Ünlü 23-36

- **Zeytin Çekirdeği ve Nar Kabuğundan Elde Edilen Odun Sirkesinin Klinik *Candida albicans* Kökenleri Üzerine Etkisi**
  The Effect of Wood Vinegar Derived from Olive Pits and Pomegranate Peels on Clinical Candida albicans Isolates
  Deniz Alkaya, Nurcihan Biltekin, Sarya Duru Gökçen, Ergin Özkök, Mehmet Sami Serin, Nevzat Ünal, Macit İlkit, Aylin Döğen 37-43

- **Küresel Bir Bakış Açısıyla *Candida auris* (Güncel Adıyla *Candidozyma auris*): Bibliyometrik Analiz ve Bilimsel Eğilimler (2009–2024)**
  Candida auris from A Global Perspective (Currently Named Candidozyma auris): A Bibliometric Analysis and Scientific Trends (2009–2024)
  Kaan Zikşahna, Yağmur Ekenoğlu Merdan 44-55

- **Bir Üniversite Hastanesinde İzole Edilen *Providencia* Suşlarının Direnç Profili**
  Resistance Profile of Providencia Strains Isolated from A University Hospital
  Burcu Yağcı, Metin Doğan, Sait Ramazan Gülbay 56-62

- **Gıda Kaynaklı *Salmonella* İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Profillerinin ve Biyofilm Oluşturma Kapasitelerinin Araştırılması**
  Investigation of Antimicrobial Resistance Profiles and Biofilm Formation Capacities of Foodborne Salmonella Isolates
  Ahmet Gökhan Coşkun, Umut Yılmaz, Yener Özel, Tuğba Kula Atik, Seran Temelli, Ayşegül Eyigör 63-74

YAZARLARA BİLGİ ..... V-VI

ETİK POLİTİKALAR ..... VII-VIII

HAKEMLERE BİLGİ IX

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(1):1-10
doi:10.54453/TMCD.2026.97659

Derleme / *Review*

HIV Enfeksiyonlarının Değişen Epidemiyolojisi ve Küresel Eliminasyon Hedefleri

Evolving Epidemiology of HIV Infections and Global Elimination Goals

Selma Gökahmetoğlu*, Ömür Mustafa Parkan*

* Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Atıf/Cite as: Gökahmetoğlu S, Parkan ÖM. HIV enfeksiyonlarının değişen epidemiyolojisi ve küresel eliminasyon hedefleri. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(1):1-10.

ÖZ

HIV, milyonlarca can kaybına yol açan önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur. HIV'in başlıca bulaşma yolları; cinsel yol, parenteral ve perinatal bulaştır. Bu çalışmada son zamanlarda HIV enfeksiyonlarının değişen epidemiyolojisinden ve eliminasyon hedeflerinden bahsedilmesi amaçlanmıştır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, HIV bulaşında intravenöz yolla bulaşma ve enjektör paylaşımında azalma olduğu ve erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkek (MSM)'lerde ve seks işçilerinde artış olduğu görülmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Türkiye'de HIV yayılımının olduğu kilit populasyonun MSM'ler olduğu belirtilmektedir.

Son yıllarda HIV ile yeni enfekte olan kişi sayısı Doğu Avrupa ve Orta Asya, Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Latin Amerika'da artmıştır ve Asya ve Pasifik, Batı ve Orta Avrupa ve Kuzey Amerika, Karayipler, Batı ve Orta Afrika ve Doğu ve Güney Afrika'da azalmıştır. İlk kez Sahraaltı Afrika dışındaki yeni HIV enfeksiyonlarının sayısı, Sahraaltı Afrika'daki yeni HIV enfeksiyonlarının sayısını geçmiştir. 'Joint United Nations Program on HIV/AIDS' (UNAIDS) tarafından 2020 yılında belirlenen 95-95-95 hedeflerinin 2023 yılı verileri incelendiğinde global olarak sırasıyla 86/77/72 olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak son yıllarda HIV bulaşının MSM'lerde ve seks işçilerinde fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca global olarak, 2025 HIV önleme hedefi henüz ulaşılabilir görünmemektedir. Sahraaltı Afrika'da HIV'i önlemeye yönelik çalışmalar umut verici şekilde ilerlerken, bu ilerlemenin diğer bölgelerde de sağlanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: *HIV, epidemiyoloji, eliminasyon*

ABSTRACT

HIV is a major global public health issue that has caused millions of deaths worldwide. The main routes of HIV transmission are sexual, parenteral, and perinatal. This study aims to discuss the changing epidemiology of HIV/AIDS in recent years and the elimination targets.

Recent studies have shown a decline in transmission through intravenous drug use and needle sharing, while transmission among sex workers and men who have sex with men (MSM) has been increasing. Research conducted in Türkiye indicates that MSM represent the key population in which HIV is spreading.

In recent years, the number of new HIV infections has increased in Eastern Europe and Central Asia, the Middle East, North Africa, and Latin America, while it has decreased in Asia and the Pacific, Western and Central Europe, North America, the Caribbean, Western and Central Africa, and Eastern and Southern Africa. For the first time, the number of new HIV infections outside sub-Saharan Africa has outnumbered those within sub-Saharan Africa. According to Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS) data, the 95-95-95 targets set for 2020 were at a global level of 86/77/72 in 2023.

In conclusion, HIV transmission has recently been more common among sex workers and MSM. Moreover, the global 2025 HIV prevention target still does not appear to be within reach. While efforts to prevent HIV in sub-Saharan Africa are progressing promisingly, similar progress needs to be achieved in other regions as well.

Keywords: *HIV, epidemiology, elimination*

Alındığı tarih / Received:
21.10.2025 / 21.October.2025
Kabul tarihi / Accepted:
12.03.2026 / 12.March.2026
Yayın tarihi / Publication date:
26.03.2026 / 26.March.2026

ORCID Kayıtları

S. Gökahmetoğlu 0000-0002-7747-6045
Ö. M. Parkan 0000-0002-1071-4985

✉ selmag@erciyes.edu.tr

© 2026 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2026 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

HIV, bugüne kadar tahmini 42,3 milyon can kaybına yol açan önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur. HIV bulaşı küresel olarak tüm ülkelerde devam etmektedir ve 2023 yılı sonunda tahmini olarak 39,9 milyon insan HIV ile yaşamaktadır ve bunların %65'i Afrika'dadır[1].

HIV enfeksiyonunun tedavisi yoktur. Ancak fırsatçı enfeksiyonlar da dahil olmak üzere etkili önleme, teşhis, tedavi ve bakıma erişimle birlikte HIV enfeksiyonu yönetilebilir bir kronik sağlık durumu haline geldi ve HIV ile yaşayan insanların uzun ve sağlıklı yaşamlar sürmesi sağlandı[2].

HIV; kan, anne sütü, meni ve vajinal salgılar dahil olmak üzere HIV ile yaşayan kişilerin vücut sıvılarıyla bulaşabilir. HIV, hamilelik ve doğum sırasında da çocuğa bulaşabilir. Antiretroviral tedavi (ART) alan ve tespit edilemeyen bir viral yüke sahip HIV ile yaşayan kişiler, cinsel partnerlerine HIV bulaştırmazlar[3]. Bu nedenle ART'ye erken erişim ve tedaviye devam etmek için destek, yalnızca HIV ile yaşayan kişilerin sağlığını iyileştirmek için değil, aynı zamanda HIV bulaşmasını önlemek için de kritik öneme sahiptir.

Dünyanın pek çok ülkesinde HIV/AIDS açısından görülme sıklığı değişmekle birlikte, riskli cinsel davranış öyküsü olanlar, sık kan ve kan ürünleri alanlar, intravenöz madde/ilaç kullananlar, mahkumlar, göçmenler, evsizler ve sağlık çalışanları yüksek riskli grupları oluşturmaktadır[2,4].

'Joint United Nations Program on HIV/AIDS' (UNAIDS) tarafından 2014 yılında HIV'in önlenmesi için 90-90-90 hedefi belirlenmiş olup; bu hedefte HIV ile enfekte olanların %90'ına tanı konması, tanı alanların %90'ına tedavi başlanması ve tedavi başlananların %90'ında virüsün tam olarak baskılanması amaçlanmıştı[5]. UNAIDS verileri incelendiğinde 2020 yılında 90-90-90 hedefinin sırasıyla 81-68- 61 olduğu belirtilmiştir[6]. Bu durumda 2020 yılında 90-90-90 hedefine ulaşılamadığı görülmektedir. 2020 yılında hedeflere ulaşılamadığı görülünce 90-90-90 hedefi yerine, UNAIDS tarafından hedefler Aralık 2020 tarihinde 95-95-95-95 şeklinde güncellenmiştir[7].

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda erkeklerle seks yapan erkekler (MSM) ve seks işçilerinde artış olduğu; ancak intravenöz ilaç yoluyla bulaşma, alkolizm ve enjektör paylaşımında azalma olduğu tespit edilmiştir[8]. Son yıllarda COVID-19 pandemisi sonrasında özellikle Doğu Avrupa, Orta Asya, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da yeni vaka sayısında ciddi artış olduğu bildirilmektedir. Bu derlemede HIV/AIDS'in değişen epidemiyolojisinden ve eliminasyon hedeflerinden bahsedilmektedir.

Virüsün özellikleri

HIV yapısı

HIV, *Retroviriadea* ailesinin *Lentivirinae* alt ailesinde yer almaktadır. HIV 110 nm çapında olup, koni şekilli nükleokapsidi lipitten oluşan iki tabakalı zarfla çevrilidir. HIV genomu birbirinin aynı olan iki adet pozitif polariteli RNA molekülünden oluşur. Zarf üzerinde 72 adet çıkıntı yer alır. Bu uzantılar gp120 ve gp41 adı verilen iki glikoproteinden oluşur. Gp41 iki tabakalı lipid içinde yer alan transmembran glikoproteindir. Gp120 ise gp41'e bağlıdır ve virüsün yüzeyinde yer alır[9]. HIV-1 ve HIV-2 her ikisi de AIDS'e neden olur. HIV-2 esas olarak Batı Afrika'da, HIV-1 tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır[9].

Tanı

HIV enfeksiyonunun tarama ve tanısında; iki aşamalı yaklaşım ile öncelikle bir tarama testinin yapılması ve reaktif bulunan örneklerin doğrulama testine alınması önerilmektedir. Tarama testleri antikor/antijen reaktif örneklerin değerlendirilmesini, doğrulama testleri ise tarama testleri ile reaktif bulunan serumların kesin olarak HIV antikoru taşıyıp taşımadığının tespitini sağlamaktadır. Bu nedenle tarama testleri ile alınan pozitif sonuçların 'reaktif', doğrulama testi ile alınan pozitif sonuçların ise 'pozitif' olarak tanımlanması önerilmektedir. HIV enfeksiyonunun varlığı, ancak doğrulama testi sonucunun pozitif olması halinde kanıtlanmış olur. Serolojik testler,

HIV enfeksiyonunun tanısında en sık kullanılan testlerdir ve kullanım amacına göre birinci aşama (tarama) ve ikinci aşama (destekleyici/doğrulama testleri) olarak sınıflandırılmaktadır. Tarama testlerinin duyarlılığının, doğrulama testlerinin ise özgüllüğünün yüksek olması beklenmektedir. ELISA testleri tarama amacıyla, Western Blot, Line-immunoassay, indirekt immunfloresan antikor testi, HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri gibi antikor saptayan testler ise doğrulama amacıyla kullanılmaktadır[10]. Moleküler yöntemler; maternal antikorlar nedeniyle tanıda antikor testlerinin kullanılamadığı 18 aydan küçük bebeklerde HIV enfeksiyonunun tanısında, antikor yanıtının yetersiz olduğu akut HIV enfeksiyonunun tanısında ve tanımlanmış HIV enfeksiyonunda ise prognoz ve tedavinin takibinde kullanılırlar. HIV tanısında hasta yaş grubuna göre değişmek üzere farklı algoritmalar uygulanmaktadır[10].

HIV bulaş yolları

HIV'in başlıca bulaş yolları; cinsel yolla bulaş (heteroseksüel ve homoseksüel temas), parenteral bulaş, perinatal bulaştır.

HIV enfeksiyonunun en önemli bulaş yolu cinsel temastır. HIV, her türlü cinsel temasla (homoseksüel, heteroseksüel, vajinal, anal, oral) bulaşmaktadır. HIV'in cinsel temasla bulaşma risk oranı kesin olarak tanımlanmamıştır. Heteroseksüel temasla erkekten kadına HIV bulaşma riskinin kadından erkeğe bulaşma riskine göre bir çalışmada 1.9 kat, başka bir çalışmada ise 2.3 kat fazla olduğu bildirilmiştir[11,12]. Sifiliz ve gonore gibi diğer cinsel yolla geçen hastalıkların varlığı HIV bulaş riskini on kat daha fazla arttırır[9].

HIV bulaşma şekli ile biyolojisi, gelişmekte olan ve endüstrileşmiş ülkelerde aynı olmasına karşın, davranışsal faktörlerin ve sosyoekonomik şartların farklarından dolayı HIV'in epidemiyolojisinde çarpıcı farklılıklar vardır[9].

Kanda virüsün yoğun miktarda bulunması nedeniyle, enfekte kişilerden alınmış kan ve kan ürünleri ile HIV bulaşabilmektedir. HIV antikor testlerinin 1985 yılında bulunması ile birlikte dünyada kan ve kan ürünlerinin hastaya verilmeden önce test edilmesi zorunlu hale gelmiştir. Ülkemizde 1987 yılından beri kan ve kan ürünleri ELISA yöntemi ile HIV antikoru varlığı araştırıldıktan sonra hastaya verilmektedir. Bundan dolayı ülkemizde bu tarihten itibaren HIV'in kan ve kan ürünleriyle bulaşı azalmıştır[13].

HIV gebelik süresince, doğum sırasında ve postpartum dönemde emzirmekle anneden bebeğe geçebilir. Tüm dünyada HIV ile enfekte çocukların %90'ında anneden bebeğe bulaş görülmektedir. Gebelik sırasında ART almayan hastalarda yenidoğana HIV bulaşma riski %15-45'dir. Emzirme, bulaşma riskini %5-20 artırmaktadır. Perinatal HIV enfeksiyonu; HIV tanı testlerinin daha sık kullanılması, antiretroviral proflaksi, planlanmış sezaryen ve emzirmenin engellenmesi ile son yıllarda önemli ölçüde azalmış olup, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %1'in altına düşmüştür[10]. Perinatal HIV bulaşının önlenmesinde gebelik sırasında virolojik baskılama için ART'nin kullanımı çok önemlidir. HIV'in bulaşma olasılığı annedeki viral yük ile doğrudan ilişkilidir. Eğer viral yük tespit edilemeyecek kadar düşükse bulaş olasılığı çok düşüktür. 'Belirlenemeyen eşittir bulaştırmaz' kategorisindeki anneler için emzirme yoluyla bulaşma riski %1'den azdır ancak sıfır değildir[14].

HIV bulaşı açısından en yüksek risk grubunu oluşturan kilit popülasyon içinde MSM, intravenöz ilaç bağımlıları, seks işçileri, transseksüeller ve hapishanede kalanlar bulunmaktadır[4]. Küresel olarak HIV prevalansı sırasıyla MSM'ler arasında %7.6, seks işçilerinde %2.7, intravenöz ilaç kullananlarda %7.1, transseksüellerde %8.5 ve hapishanede kalanlarda ise %1.4'tür[15].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri incelendiğinde 2010 yılında dünyada yeni HIV enfeksiyonlarının %44'ü kilit popülasyonda görülürken, 2022 yılında ise yeni HIV enfeksiyonlarının %55'i kilit popülasyonda görülmüştür[16]. Sahraaltı Afrika'da 2010 yılında yeni HIV enfeksiyonlarının %29'unu, 2022 yılında %25'ini; Sahraaltı Afrika dışında 2010 yılında %72'sini; 2022 yılında %80'ini kilit popülasyon oluşturmaktadır[16]. Doğu Avrupa ve Orta Asya'da 2023 yılında yeni

HIV enfeksiyonu olanlar arasında intravenöz ilaç kullananlar azalırken, MSM oranı artmıştır[2].

Son yıllarda Afrika'da üreme çağındaki kadınlar arasında HIV prevalansı ve belirleyicileri ile ilgili olarak yapılan çalışmada, Afrika'da kadınlarda HIV prevalansının halen yüksek seyretmekte olduğu ve bu oranın Güney Afrika ülkelerinde orantısız biçimde daha fazla olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, annenin eğitim ve refah düzeyinin yüksek olması, anne yaşının ileri olması, işsizlik, Sahraaltı Afrika bölgesinde ikamet, birden fazla cinsel partner öyküsü-evlilik veya birliktelik durumu ve kentsel bölgede yaşamanın, HIV enfeksiyonu için belirleyici faktörler olduğu saptanmıştır[17]. Bu nedenle, sağlık profesyonelleri ve diğer ilgili paydaşların, söz konusu kilit nüfus gruplarında HIV bulaşını önlemeye yönelik olarak kadınların güçlendirilmesi, sağlık hizmetlerinin kapsamının genişletilmesi ve kanıta dayalı halk sağlığı müdahale stratejilerinin uygulanması yönünde çalışmaları yürütmeleri gerekmektedir. Genel olarak, Afrika kıtasındaki kadınların karşı karşıya olduğu HIV yükünü anlamlı ölçüde azaltabilmek için, eğitim ve ekonomik fırsatların artırılması, sağlıklı ilişkilerin teşviki ve HIV önleme ile tedavi hizmetlerine erişimin iyileştirilmesini kapsayan çok yönlü bir yaklaşım gereklidir.

Kabapy ve ark.[8], tarafından yapılan sistematik derlemede, 1982–1999 ve 2000–2018 yılları arasında HIV için risk faktörleri incelenmiş olup, bu iki dönem karşılaştırıldığında, HIV riskinin seks işçilerinde ve MSM'lerde arttığı; intravenöz ilaç kullanımı, alkolizm ve enjektör paylaşımında ise azaldığı görülmüştür.

Türkiye'de HIV epidemiyolojisine ilişkin yapılan çalışmalarla ilgili derlemede, HIV'in en yaygın bulaş yolunun heteroseksüel temas olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, zaman içerisinde MSM'ler arasında bildirilen olgu sayısında artış gözlemlendiği belirtilmektedir[18].

Ülkemizde 2011–2016 yılları arasında yapılan çok merkezli çalışmada, 2953 yeni HIV tanısı alan vaka değerlendirilmiş olup; en yüksek prevalans 25–34 yaş grubunda görülmüştür. Aynı çalışmada en sık bulaş yolunun heteroseksüel ilişki (%53) olduğu ve MSM'lerin oranının %16'dan %30.6'ya yükselmiş olduğu bulunmuştur[19].

İstanbul ilindeki HIV pozitif hastaların epidemiyolojik özelliklerinin incelendiği 2014 yılında yapılan çalışmada, hastaların %84.4'ü erkek olup; bulaş yollarına bakıldığında %52.7'sinde heteroseksüel temas, %30.9'unda homoseksüel temas saptanmıştır[20].

İstanbul'da 2002–2009 ve 2010–2017 tarihlerinde yeni HIV tanısı almış kişilerin epidemiyolojik profillerinin araştırıldığı çalışmada, cinsel temasın en sık bulaş yolu olduğu, yeni tanı sayısında artış olduğu, zaman içinde heteroseksüel kişilerin azaldığı ve MSM'lerde artış olduğu ve gönüllü test yaptırma olasılığının da artmış olduğu bulunmuştur[21].

Sağlık Bakanlığı'nın 1985 yılından 2024 yılı sonuna kadar elde edilen verileri incelendiğinde, HIV vakalarının %81.7'sinin erkek olduğu; bulaş yollarının %58.9'u bilinmeyen, %26.8'i heteroseksüel cinsel ilişki, %11.9'u homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki; %0.5'i damar içi madde; %0.2'si enfekte kan transfüzyonu; %0.5'i anneden bebeğe geçiş yolu ile olduğu görülmektedir[22]. Sağlık Bakanlığı'nın 2024 yılı verileri incelendiğinde bulaş yollarının %68.4'ü bilinmiyor, %23.7'si heteroseksüel cinsel ilişki, %6.8'i homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki; %0.2'si damar içi madde kullanımı; %0.2'si anneden bebeğe geçiş yolu ile olduğu ve enfekte kan transfüzyonu ile bulaş olmadığı tespit edilmiştir[22]. Ülkemizde 1987 yılından beri kan ve kan ürünleri ELISA yöntemi ile HIV antikoru varlığı araştırıldıktan sonra hastaya verilmektedir. Bundan dolayı ülkemizde bu tarihten itibaren HIV'in kan ve kan ürünleriyle bulaşının çok azalması, hatta son yıllarda bulaşın görülmemesi taramanın önemini göstermektedir. Ülkemizde HIV vakalarının çoğunluğunun erkek olması homoseksüel/biseksüel ilişki oranının bildiğimizden daha fazla olabileceğini ve sosyal bazı kaygılardan dolayı hastaların cinsel ilişki öyküsünü doğru aktarmadığını düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, Türkiye'de HIV yayılımın olduğu kilit popülasyonun MSM'ler olduğu belirtilmiştir[23].

Dünyada HIV epidemiyolojisi ve eliminasyon hedefleri

HIV enfeksiyonunun başından beri 88.4 milyon kişi HIV ile enfekte olmuş, 42.3 milyonu HIV nedeniyle kaybedilmiştir. Dünyada 2023 yılı sonunda tahmini olarak 39.9 milyon HIV ile yaşayan insan bulunmaktadır. HIV ile yaşayanların 1.4 milyonu çocuk, diğerleri ise erişkindir. HIV ile yeni enfekte olan kişi sayısı 1.3 milyondur, bunun 1.2 milyonu erişkindir. Yılda HIV ile ilişkili ölüm sayısı toplamda 630.000 kişidir; bunun 560.000 kişisi erişkin, 76.000'i ise çocuktur[1]. Erişkinlerde küresel olarak HIV prevalansı %0.7'dir[15].

HIV ile yaşayan insan sayısı 2000 yılında 27.2 milyon (24.6–30.4 milyon) iken 2023 yılında 39.9 milyon (36.1–44.6 milyon) olmuştur. Bu, HIV insidansındaki azalmalara rağmen HIV'in yayılmaya devam ettiğini ve özellikle ölüm oranlarının zirve yaptığı 2004 yılından bu yana, HIV ile ilişkili nedenlerden ölen insan sayısını azaltmaya yardımcı olan ART'ye erişimin önemli ölçüde genişletilmesinin faydalarını yansıtmaktadır. Afrika Bölgesi en ciddi şekilde etkilenmeye devam etmektedir; her 25 yetişkinden yaklaşık biri (%3.4) HIV ile yaşamaktadır ve dünya çapında HIV ile yaşayan insanların üçte ikisini oluşturmaktadır. 2023 yılında bu bölgede HIV ile yaşayan insan sayısı 26.0 milyona (23.6–28.8 milyon) ulaşmıştır[1].

Dünyada HIV ile yaşayan 39.9 milyon kişinin 20.8 milyonu Doğu ve Güney Afrika'da; 5.1 milyonu Batı ve Orta Afrika'da; 6.7 milyonu Asya ve Pasifik'te; 2.3 milyonu Kuzey Amerika ve Batı ve Orta Avrupa'da; 2.1 milyonu Doğu ve Orta Asya'da; 210.000'i Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da bulunmaktadır[1].

Dünyada 2010 yılında, 2.1 milyon kişi HIV ile enfekte olurken 2023 yılında 1.3 milyon (1.0–1.7 milyon) kişi HIV ile enfekte olup, HIV'e yakalanan kişi sayısı %39 oranında azalmıştır. Yeni HIV enfeksiyonu 2023 yılında Asya ve Pasifik'te 300.000; Karayipler'de 15.000; Orta Avrupa ve Orta Asya'da 140.000; Latin Amerika'da 120.000; Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da 23.000; Batı ve Orta Avrupa ve Kuzey Amerika'da 56.000; Batı ve Orta Afrika'da 190.000; toplamda 844.000 kişide görülürken Doğu ve Güney Afrika'da 450.000 kişide görülmüştür. İlk kez, Sahraaltı Afrika dışındaki yeni HIV enfeksiyonlarının sayısı, Sahraaltı Afrika'daki yeni HIV enfeksiyonlarının sayısını geçmiştir[2].

Son yıllarda HIV ile yeni enfekte olan kişi sayısı 2010 ile karşılaştırıldığında Doğu Avrupa ve Orta Asya, Orta Doğu ve Kuzey Afrika ve Latin Amerika'da artmıştır; ancak Asya ve Pasifik, Batı ve Orta Avrupa ve Kuzey Amerika, Karayipler, Batı ve Orta Afrika ve Doğu ve Güney Afrika'da azalmıştır. Yeni HIV enfeksiyonlarının sayısı, büyük HIV salgınlarının olduğu birçok ülkede, esas olarak kilit popülasyonlardaki insanlara yönelik zayıf HIV programları nedeniyle hızla artmaktadır[2].

Dünyada yeni HIV enfeksiyonlarının çoğu genelde kilit popülasyonlardan ve onların cinsel partnerlerinden kaynaklanmış olup, bunlar 2022 yılında Sahraaltı Afrika dışında yeni HIV enfeksiyonlarının yaklaşık %80'ini, Sahraaltı Afrika'da ise %25'ini oluşturmaktadır[24].

Küresel olarak, yeni enfeksiyon sayısındaki düşüş erkeklerden çok kadınlarda görülmektedir ve bu durum farklı yaş gruplarında da geçerlidir. Sahraaltı Afrika'da bunun tam tersi durum geçerlidir. Ergen kızlar ve genç kadınlar arasındaki HIV insidansı Doğu ve Güney Afrika ile Batı ve Orta Afrika'nın bazı bölgelerinde hala olağanüstü derecede yüksektir ve sırasıyla 120.000 (77.000–160.000) ve 36.000 (21.000–55.000) ergen kız ve genç kadın 2023'te HIV'e yakalanmıştır[2].

Sahraaltı Afrika'daki en az 22 ülkede ergen kızlar ve genç kadınlar arasındaki HIV insidans oranı, ergen erkekler ve genç erkekler arasındaki oranın üç katından fazladır. Ergen kızlar ve genç kadınlar için özel HIV önleme programlarının kapsamı, bu bölgelerde hala yetersizdir. Ayrıca, 50 yaş ve üzerindeki bireyler arasında yeni HIV enfeksiyonlarının azaltılmasına yönelik kaydedilen ilerlemenin sınırlı kalması dikkat çekicidir[2].

Dünya genelinde yeni HIV enfeksiyonlarının en fazla azaldığı yaş grubu, 0–14 yaş arası çocuklar olmuştur. Bu önemli düşüş, büyük ölçüde Doğu ve Güney Afrika'da elde edilen başarıların bir sonucudur. Bu

bölgelerde 2010 ile 2023 yılları arasında HIV ile enfekte olan çocukların yıllık sayısı yaklaşık %73 oranında azalmıştır. Bu gelişme, özellikle gebelere yönelik HIV testlerinin yaygınlaştırılması, ART'ye erişimin artırılması ve doğum öncesi bakım hizmetlerinin güçlendirilmesi sayesinde sağlanmıştır[2].

On sekiz ülkede HIV'in vertikal bulaşı ortadan kalkmıştır (100.000 doğumda çocuklar arasında 50'den az yeni HIV enfeksiyonu). Botsvana ve Namibya'da 100.000 doğumda 750'den az yeni HIV enfeksiyonu görülmektedir. Ancak genel olarak, çocuklar arasındaki yeni HIV enfeksiyonlarının sayısındaki düşüş yavaşlamıştır. Tüm yeni HIV enfeksiyonlarının yaklaşık olarak onda birinde vertikal bulaş görülmektedir. 2023'te yaklaşık 120.000 (83.000–170.000) çocuk HIV'e yakalandı ve bu da HIV ile yaşayan toplam çocuk sayısını tahmini 1,4 milyona (1,1 milyon-1,7 milyon) çıkarmıştır ve bunların %86'sı Sahraaltı Afrika'da bulunmaktadır[2].

HIV ile mücadele süreci, Sahraaltı Afrika içinde ve dışında farklı hızlarda ilerlemektedir. Aynı zamanda, bölgeler ve kilit popülasyonlar arasında da belirgin farklılıklar gözlenmektedir. Bu durum, kilit gruplara yönelik HIV önleme politikalarına ilişkin siyasi kararlılığın tutarsız olmasını ve bu grupların HIV hizmetlerine ve destek mekanizmalarına erişimini kısıtlayan olumsuz yasal ve sosyal ortamların etkisini yansıtmaktadır[2].

Kilit popülasyon, yüksek düzeyde şiddet, damgalanma ve ayrımcılıkla karşılaşmaya devam etmektedir. Bunun nedeni, bu grupları hedef alan cezalandırıcı yasaların varlığı ve uygulanmasıdır. Birçok ülkede temel HIV hizmetleri ya hiç bulunmamakta ya da kilit popülasyon için erişilemez durumdadır. Kilit gruplar arasında yeni HIV enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik elde edilen ilerlemenin önemli bir kısmı, sivil toplum kuruluşlarının özellikle de topluluk temelli örgütlerin yürüttüğü çalışmalardan kaynaklanmaktadır; ancak bu çalışmaların büyük bir bölümü hâlâ yeterince tanınmamakta ve yetersiz finansmanla sürdürülmektedir[2].

Küresel olarak, 2023'te 2010'a kıyasla tahmini %51 daha az AIDS ile ilişkili ölüm olmuştur. Sahraaltı Afrika'da, bu başarılar ortalama yaşam beklentisinin 2010'da 56.3 yıldan 2023'te 61.1 yıla çıkmasına yol açmıştır[25]. Bunun başlıca nedeni, Sahraaltı Afrika, Asya ve Pasifik ve Karayipler'de HIV tedavisine erişimin genişletilmesi ve çoğunun ücretsiz olarak ve kamu sağlık sektörü aracılığıyla sağlanmasıdır. Bununla birlikte, 2023 yılında dünya çapında yaklaşık 630.000 (500.000–820.000) kişi AIDS nedeniyle hayatını kaybetmiştir; bunların arasında 0–14 yaş aralığındaki 76.000 (53.000–110.000) çocuk da bulunmaktadır[2].

Dünya, 2025 yılında AIDS ile ilişkili ölüm sayısını UNAIDS tarafından hedeflenen 250.000 sayısının altına düşürebilir; ancak bunu yapmak için özellikle AIDS ile ilişkili ölüm sayılarının arttığı Doğu Avrupa ve Orta Asya'da başta olmak üzere HIV ile yaşayan insanlara teşhis koyma ve tedavi sağlamada daha hızlı artışlar gereklidir. HIV testi, tedavisi ve bakım hizmetlerine erişim 2010'dan bu yana hızla artmıştır ve 2023'te HIV ile yaşayan 30.7 milyon (27.0 milyon–31.9 milyon) kişi ART almıştır[2].

UNAIDS 2020 yılı için zorlu bir hedef belirlemiştir[5]. 90-90-90 olarak bilinen hedefte, HIV ile enfekte olanların %90'ına tanı konması, tanı alanların %90'ına tedavi başlanması ve tedavi başlananların %90'ında virüsün tam olarak baskılanması amaçlanmıştı. Bu hedefe ulaşıldığı takdirde, 2030 yılında yeni enfekte olanların ve AIDS ile ilişkili ölümlerin sayısının 200.000'den az olacağı öngörülmüştü. UNAIDS verileri incelendiğinde, 2019 yılında 90-90-90 hedeflerinin sırasıyla 80/65/57 olduğu; 2020 yılında 81/68/61 olduğu gözlenmektedir[6]. Bu durumda, 2020 yılında 90-90-90 hedefine ulaşılamadığı görülmektedir. UNAIDS, 90-90-90 hedefi yerine hedefleri Aralık 2020 tarihinde 95-95-95-95 şeklinde güncelledi[7]. 95-95-95-95 hedefi HIV ile enfekte olanların %95'ine tanı konması, tanı alanların %95'ine tedavi başlanması ve tedavi başlananların %95'inde virüsün tam olarak baskılanması ve tanı alıp tedaviye başlayan ve viral yükü baskılanmış olan HIV'le yaşayanların %95'inin sahip oldukları hakları damgalama ve ayrımcılık yaşamadan kullanabilmesi olarak belirtilmiştir[7]. Global olarak 2023 yılı verileri değerlendirildiğinde 95-95-95 hedefinin sırasıyla 86/77 ve 72 olduğu gözlenmektedir[2]. Botsvana, Esvatini, Ruanda, Birleşik Tanzanya Cumhuriyeti, Zimbabve ve İsveç'te

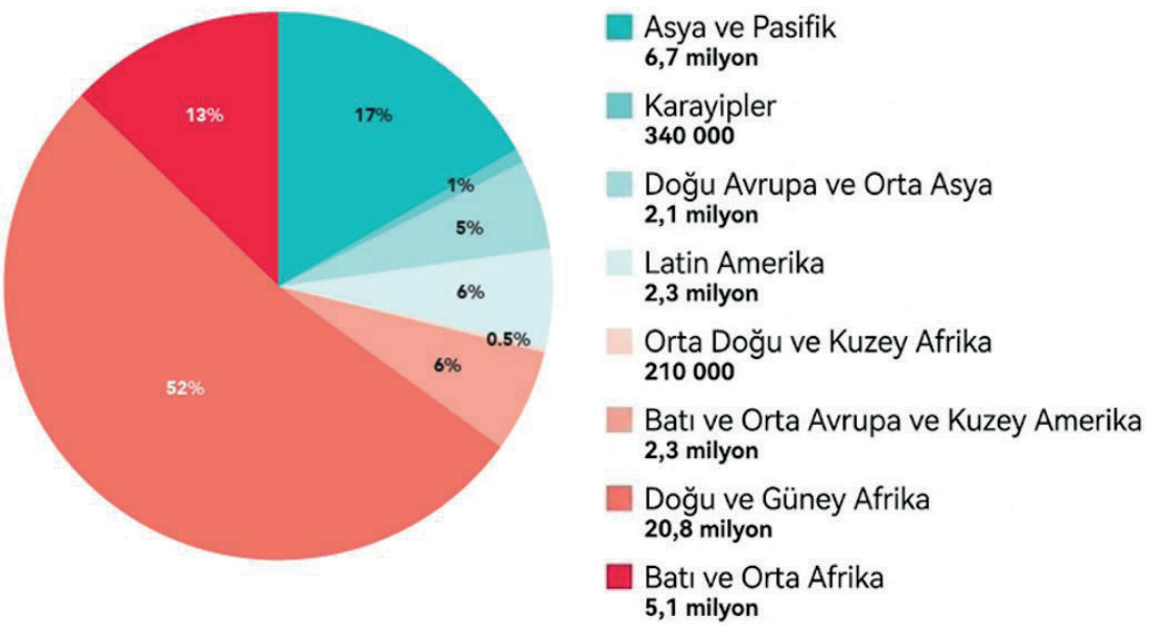
95-95-95 hedefine ulaşılmıştır. Doğu ve Güney Afrika'da hedeflerin sırasıyla 93/84/79, Batı ve Orta Afrika'da 80/74/68 iken Akdeniz bölgesinde 38/28 ve 24 olduğu belirtilmiştir[2]. Afrika'daki hedeflerle kıyaslandığında Akdeniz bölgesindeki düşük oranlar dikkati çekmektedir.

İstanbul'da HIV ile yaşayan kişilerin sağlık hizmetlerinin UNAIDS 90-90-90 hedeflerine ne kadar yaklaştığını modelleme yöntemi uygulanarak araştıran bir çalışmada, 2016 ve 2017 yıllarında sırasıyla %72 ve %74 HIV hastasının tanı alacağı; hastaların %92'sinin ART tedavisi alacağı; hastaların %70.2'sinin viral yüklerinin baskılanacağı bulunmuştur[26]. Ülkemizde HIV tanısında ilerleme sağlanabilmesi için özellikle kilit popülasyonu hedefleyen HIV tarama stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir[27].

Türkiye'de 1 Ocak 2011–31 Mayıs 2019 tarihleri arasında otuzdan fazla şehri kapsayan 8566 HIV pozitif vakanın değerlendirildiği modelleme çalışmasında, düşük senaryo (2024 yılında hastaların %50'sine tanı konulması) gerçekleşirse 1,632,176 yeni HIV enfeksiyonu; yüksek senaryo (2024 yılında hastaların %90'ına tanı konulması) gerçekleşirse 78401 yeni HIV enfeksiyonu gelişeceği bulunmuştur[28]. Bu çalışma ülkemizde HIV insidansı ve yaygınlığının 20 yıl içinde önemli ölçüde artacağını, önlem, test ve teşhis stratejileri iyileştirildiğinde ise yeni HIV enfeksiyon sayısının önemli ölçüde azalacağını göstermektedir[28].

Global olarak çocuklarda 95-95-95 hedefinin sırasıyla 66/57/48; kadınlarda 91/83/78; erkeklerde ise 83/72/67 olduğu gözlenmektedir[2]. Genel olarak tedavi kapsamı erkeklerde ve Sahraaltı Afrika'daki kilit popülasyonlardan gelen kişiler arasında daha zayıf olmuştur. Veriler incelendiğinde 2023 yılında AIDS nedeniyle ölen her sekiz kişiden birinin 0–14 yaş aralığındaki çocuk olduğu gözlenmiştir[2]. Kadınlar arasında ART tedavisinin uygulanmasına rağmen AIDS nedeniyle ölen çocukların sayısının çok olması dikkati çekmiştir. Her yıl bir milyondan fazla insanın HIV ile enfekte olmasıyla birlikte, AIDS ile ilişkili ölümlerin sayısı giderek azalırken, HIV ile yaşayan insan sayısı artmaktadır[1].

HIV ile yaşayan tüm insanların neredeyse üçte ikisi (%65) Sahraaltı Afrika'da bulunmaktadır ve bunların yarısından fazlası (%52) Doğu ve Güney Afrika'da yaşamaktadır (Şekil 1). Küresel HIV müdahalesi mevcut çabalarla devam ederse, projeksiyonlar 2050'de HIV ile yaşayan yaklaşık 46 milyon insan olacağını ve her birinin HIV ve ilgili komorbiditeler için tedavi ve bakıma ihtiyaç duyacağını göstermektedir[2].



Şekil 1. 2023 yılında yeni HIV enfeksiyonlarının bölgelere göre dağılımı, (2 nolu kaynaktan alınmıştır).

Dünyada 2023 yılı itibarıyla, HIV ile yaşayan yaklaşık 39.9 milyon kişinin 30.7 milyonu (27.0–31.9 milyon arası) ART almaktadır. Bu, halk sağlığı açısından önemli bir başarıdır. 2015 yılında küresel tedaviye erişim oranı yalnızca %47 (%38–55) iken, 2023'te bu oran %77'ye (%61–89) yükselmiştir[2].

Dünya 2025 hedeflerine ulaşsa bile, 2050'de ART'ye ihtiyaç duyan yaklaşık 30 milyon insan olacak ve HIV her türlü halk sağlığı sorunu olmaya devam edecektir[2]. Global olarak, 2025 HIV önleme hedefi (HIV riski altındaki kişilerin %95'inin etkili korunma yöntemlerine erişmesi ve bunları kullanması) henüz ulaşılabilir görünmemektedir. Sahraaltı Afrika'da HIV'i önlemeye yönelik çalışmalar umut verici şekilde ilerlerken, diğer bölgelerde durma noktasına gelmiştir. Temel HIV önleme hizmetlerine erişimdeki eksiklikler birçok ülkede devam etmekte, hatta bazı yerlerde daha da büyümektedir. UNAIDS verilerine göre, kilit popülasyondaki insanların en az yarısına hâlâ koruyucu hizmetler ulaşmamaktadır. Uyuşturucu enjekte eden kadın ve erkekler, eşcinsel erkekler, MSM'ler ve trans bireyler bu hizmetlerden en az yararlanan gruplardır[2].

Kondom kullanımı, düşük maliyetli en etkili korunma yöntemi olmaya devam etmektedir[29,30]. Ancak birçok ülkede kondom programlarının finansmanı kesilmiş ve sosyal pazarlama faaliyetleri azaltılmıştır[31]. Hane halkı anketlerine göre, özellikle 15–24 yaş arası gençlerde olmak üzere, kondom kullanımı son yıllarda azalmış; ve düzenli olmayan partnerlerle cinsel ilişkilerde ise kondomun nadiren kullanıldığı görülmüştür. Doğu ve Güney Afrika'daki yetişkinlerin %36'sı, Batı ve Orta Afrika'dakilerin ise %25'i son cinsel ilişkilerinde kondom kullandıklarını belirtmiştir[2].

Bazı ülkelerde seks işçileri, yüksek oranda kondom kullandıklarını bildirirken, 'pre-exposure prophylaxis' (PrEP) gibi güçlü korunma yöntemlerine erişimleri oldukça sınırlıdır. Aynı durum, eşcinsel erkekler ve trans bireyler için de geçerlidir; sadece bazı yüksek gelirli ülkelerde bu grupların PrEP erişimi daha iyidir[2].

PrEP'e hızlı ve yaygın erişim sağlanırsa, yeni HIV enfeksiyonları ciddi oranda azaltılabilir. Bu özellikle kilit popülasyon ve HIV'in yaygın olduğu bölgelerdeki kadınlar için geçerlidir. PrEP kullanan kişi sayısı 2017 yılında 200 bin civarındayken, 2023'te 3.5 milyona ulaşmıştır. Ancak bu sayı, 2025 yılı için belirlenen 21.2 milyon hedefinin oldukça gerisindedir. Sadece Sahraaltı Afrika'daki iki bölge bu hedefe ulaşma yolunda ilerleme kaydetmektedir[2].

Afrika'daki ergen kızlar ve kadınlarda HIV'i önlemede çok etkili olduğu gösterilen, altı ay etkili uzun süreli enjeksiyon şeklindeki yeni bir PrEP ilacı (lenacapavir), eğer hızlı ve uygun fiyatlı bir şekilde kullanıma sunulursa, HIV önlemede önemli bir ilerleme sağlanabilir[32].

Gönüllü tıbbi erkek sünneti programlarının daha büyük bir etki yaratma potansiyeli vardır[33]. 2008 ile 2022 yılları arasında, Doğu ve Güney Afrika'daki 15 öncelikli ülkede gerçekleştirilen 35 milyon sünnetin, yaklaşık 670.000 HIV enfeksiyonunu önlediği tahmin edilmektedir[2]. Bu ülkelerin çoğunda, eğer mali kaynak eksiklikleri giderilir ve hizmetler daha ileri yaş gruplarında da yaygınlaştırılırsa, sünnet uygulamaları daha da artırılabilir.

Sonuç olarak son yıllarda HIV bulaşının seks işçilerinde ve MSM'lerde fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca global olarak, 2025 HIV önleme hedefi (HIV riski altındaki kişilerin %95'inin etkili korunma yöntemlerine erişmesi ve bunları kullanması) henüz ulaşılabilir görünmemektedir. Sahraaltı Afrika'da HIV'i önlemeye yönelik çalışmalar umut verici şekilde ilerlerken, bu ilerlemenin diğer bölgelerde de sağlanması gerekmektedir.

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. World Health Organization (WHO). HIV statistics, globally and by WHO region, 2024. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/hiv-epi-fact-sheet-march-2025.pdf] (Erişim tarihi: Ekim.2025)
2. The urgency of now: AIDS at a crossroads. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2024. [https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2024-unaids-global-aids-update_en.pdf] (Erişim tarihi: Ekim.2025)
3. Patel RR, Curoe KA, Ghan PA. Undetectable equals untransmittable: a game changer for HIV prevention. Clin Chem. 2020;66(3):406-7. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvz010
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How HIV spreads? [https://www.cdc.gov/hiv/causes/index.html] (Erişim tarihi: Ekim.2025)
5. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2014. [http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset790-90-90_en_0.pdf] (Erişim tarihi: Ekim.2025)
6. People living with HIV: Thematic briefing note. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2024. [https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2024-unaids-global-aids-update-living-with-hiv_en.pdf] (Erişim tarihi: Ekim.2025)
7. Byanyima W. UNAIDS executive director report. Geneva: UNAIDS; December 15, 2020. [https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/47th-PCB_Speech_December_2020_En.pdf] (Erişim tarihi: Ekim.2025)
8. Kabapy AF, Shatat HZ, Abd El-Wahab EW. Attributes of HIV infection over decades (1982–2018): A systematic review and meta-analysis. Transbound Emerg Dis. 2020;67(6):2372-88. https://doi.org/10.1111/tbed.13621
9. Kuşkucu M, Midilli K, Çelik G. Retrovirüs ailesi. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (8. baskı). "İnfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi" kitabında, Nobel Tıp Kitabevleri, Cilt 2 2017:1634-1665.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV-AIDS Tanı Tedavi Rehberi. 2019. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Rehberler/HIV-AIDS_Tani-Tedavi_Rehberi_2019.pdf] (Erişim tarihi: Ekim.2025)
11. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. Am J Epidemiol. 1999;150(3):306-11. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010003
12. Nicolosi A, Corrêa Leite ML, Musicco M, Arici C, Gavazzeni G, Lazzarin A. The efficiency of male-to-female and female-to-male sexual transmission of the human immunodeficiency virus: A study of 730 stable couples. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. Epidemiology. 1994;5(6):570-5. https://doi.org/10.1097/00001648-199411000-00003
13. Tümer A, Ünal S. HIV/AIDS epidemiyolojisi ve korunma. Aile ve Toplum. 2001;1(4):1-8.
14. Okamato EE, Anam FR, Baptiste S, et al. Ending AIDS as a public health threat: the imperative for clear messaging on U=U, viral suppression, and zero risk. Lancet HIV. 2024;11(11):e783-90. http://doi.org/10.1016/S2352-3018(24)00241-8
15. Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet. [https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet] (Erişim tarihi: Ekim.2025)
16. UNAIDS Data 2022. [https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/data-book-2022_en.pdf] (Erişim tarihi: Ekim.2025)
17. Gedefie A, Muche A, Mohammed A, et al. Prevalence and determinants of HIV among reproductive-age women (15-49 years) in Africa from 2010 to 2019: A multilevel analysis of demographic and health survey data. Front Public Health. 2024;12:1376235. https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1376235
18. Yurdakul Ş, Mehmet N. Epidemiological studies on HIV/AIDS in Türkiye: a review. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2023;8(1):80-6. https://doi.org/10.35232/estudamhsd.1137597
19. Erdinc FS, Dokuzoguz B, Ünal S, et al. Temporal trends in the epidemiology of HIV in Turkey. Curr HIV Res. 2020;18(4):258-66. https://doi.org/10.2174/1570162X18666200427223823
20. Yemisen M, Aydın OA, Gunduz A, et al. Epidemiological profile of naiv HIV-1/AIDS patients in İstanbul: the largest case series from Turkey. Curr HIV Res. 2014;12(1):60-4. https://doi.org/10.2174/1570162x12666140411111803
21. Zerdali E, Nakir IY, Sayili U, Sürme S, Yıldırım M. Epidemiological and clinical profile of newly diagnosed HIV/AIDS patients: a retrospective analysis of changing trends over 16 years. Curr HIV Res. 2023;21(1):35-42. https://doi.org/10.2174/1570162X21666230111150431

22. HIV AIDS İstatistikleri. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/Ek_HIV-AIDS_Istatistikleri.pdf] (Erişim tarihi: Ekim.2025)
23. Sevgi DY, Demirbaş ND, Yaman IG, et al. Evaluation of the late presentation and associated factors of people living wih HIV in Turkey. J Med Virol. 2023;95(5):e29781. https://doi.org/10.1002/jmv.28781
24. Korenromp EL, Sabin K, Stover J, et al. New HIV infections among key populations and their partners in 2010 and 2022, by world region: a multisources estimation. J Acquir Immune Defic Syndr. 2024;95(1S):e34-45. https://doi.org/10.1097/qai.0000000000003340
25. United Nations. World Population Prospects 2022 Summary of Results. New York: United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2022. [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf] (Erişim tarihi: Ekim.2025)
26. Mete B, Gunduz A, Bolukcu S, et al. HIV care in Istanbul, Turkey: How far is it from the UNAIDS 90-90-90 targets? Int J STD AIDS. 2019;30(13):1298-303. https://doi.org/10.1177/0956462419866342
27. Gökengin D. Türkiye'de HIV enfeksiyonu: Hedefe ne kadar yakınız? Klimik Derg. 2018;31(1):4-10. https://doi.org/10.5152/kd.2018.04
28. Yaylalı E, Erdoğan ZM, Çalışır F, et al. Modeling the future of HIV in Turkey: Cost-effectiveness analysis of improving testing and diagnosis. PLoS One. 2023;18(6):e0286254. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286254
29. Stover J, Rosen JE, Carvalho MN, et al. The case for investing in the male condom. PLoS One. 2017;12(5):e0177108. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177108
30. Stover J, Teng Y. The impact of condom use on the HIV epidemic. Gates Open Res. 2022;5:91. https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13278.2
31. Understanding the global condom landscape. Seattle and Geneva: Mann Global Health; 2024.
32. Unitaid calls for accelerated global access to long-acting HIV prevention drug lenacapavir after positive trial results. Geneva: Unitaid; 2024. [https://unitaid.org/news-blog/unitaid-calls-for-accelerated-global-access-to-long-acting-hivprevention-drug-lenacapavir-after-positive-trial-results/#en] (Erişim tarihi: Ekim.2025)
33. Bansi-Matharu L, Mudimu E, Martin-Hughes R, et al. Cost-effectiveness of voluntary medical male circumcision for HIV prevention across sub-Saharan Africa: results from five independent models. Lancet Glob Health. 2023;11(2):e244-55. https://doi.org/10.1016/s2214-109x(22)00515-0

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(1):11-22
doi:10.54453/TMCD.2026.24471

Araştırma / *Research Article*

Yoğun Bakım Hastalarında Karbapenem Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarında Seftazidim Avibaktam Etkinliği

Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa Isolates from ICU Patients

Hilal Sena Esen*, Fatma Esenkaya Taşbent*, Selin Uğraklı*, Rukiyye Bulut, Metin Doğan***

* Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
** Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Atıf/Cite as: Esen HS, Esenkaya Taşbent F, Uğraklı S, Bulut R, Doğan M. Yoğun bakım hastalarında karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında seftazidim avibaktam etkinliği. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(1):11-22.

ÖZ

Amaç: *Yüksek morbidite ve mortaliteleri nedeniyle nozokomiyal Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonları ciddi sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Antimikrobiyal direnç oranlarının artması tedavi seçeneklerinin kısıtlanmasına yol açmaktadır. Seftazidim-avibaktam (CZA), karbapenem dirençli Pseudomonas spp. izolatlarına karşı iyi aktivite gösteren yeni bir antibiyotik kombinasyonudur. Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım hastalarında karbapenem dirençli P. aeruginosa suşlarında in vitro CZA aktivitesini belirlemek ve yıllar arasında gelişen direnci göstermektir.*

Yöntem: *Çalışmamızda; 1 Eylül 2021-31 Ağustos 2025 tarihlerini içeren dört yıllık dönemde Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım servislerindeki hastaların kültür sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. İzolatların tanımlanması için Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF/MS) yöntemi kullanılmış, antimikrobiyal duyarlılıkları ise otomatize sistem ve broth mikrodilüsyon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İzolatların CZA duyarlılıklarının saptanmasında disk difüzyon testi; zon çaplarının değerlendirilmesinde European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) rehberi kullanılmıştır.*

Bulgular: *Toplam 3982 kültür örneğinden izole edilen Pseudomonas spp. suşlarının meropenem dirençli iken CZA duyarlı örnek sayısı 1123 (%28.2)'dür. CZA dirençli iken meropenem duyarlı örnek sayısı 143 (%3.6)'dür. Her iki antibiyotiğe duyarlı örnek sayısı 784 (%19.7), her iki antibiyotiğe dirençli örnek sayısı ise 1932 (%48.3)'dir. Bu yıllar arasında duyarlılığını koruyan antibiyotik ise kolistin olmuştur. Toplam kolistin direnç oranı %2'dir (n=78).*

Sonuç: *Sonuç olarak; çalışma bulguları özellikle meropenem ve CZA kombinasyonunda çoklu direnç sorununun giderek arttığını, kolistinin ise halen yüksek bir etkinlik oranına sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Tedavi stratejilerinde bu veriler göz önünde bulundurularak antibiyotik seçimi yapılmalı, direnç gelişimini önlemek için izleme ve önlem stratejileri artırılmalıdır.*

Anahtar kelimeler: *Pseudomonas, karbapenem, ceftazidim-avibaktam*

ABSTRACT

Objective: *Nosocomial infections due to Pseudomonas aeruginosa remain a major clinical challenge, particularly in intensive care units (ICUs). Rising resistance rates significantly restrict treatment options. Ceftazidime-avibactam (CZA) is a new β-lactam/β-lactamase inhibitor combination with promising activity against carbapenem-resistant isolates. This study aimed to assess the in vitro efficacy of CZA in carbapenem-resistant P. aeruginosa isolates from ICU patients and to evaluate resistance trends over time.*

Methods: *A retrospective analysis was conducted on culture results from ICU patients at Necmettin Erbakan University Hospital between September 2021 and August 2025. Isolates were identified by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. Antimicrobial susceptibility was determined by automated systems and broth microdilution. CZA susceptibility was assessed using disk diffusion and interpreted according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing guidelines.*

Results: *A total of 3,982 Pseudomonas isolates were analyzed. Of these, 1,123 (28.2%) were resistant to meropenem but susceptible to CZA, while 143 (3.6%) showed the opposite profile. Dual susceptibility to both agents was observed in 784 isolates (19.7%), whereas 1,932 (48.3%) were resistant to both. Colistin preserved the highest efficacy across the study period, with an overall resistance rate of only 2% (n=78).*

Conclusion: *Our findings reveal a growing multidrug resistance problem in P. aeruginosa isolates from ICU, particularly involving meropenem and CZA, whereas colistin remains a highly active option. These data underscore the importance of incorporating local resistance patterns into empirical treatment strategies and strengthening surveillance and stewardship efforts to prevent further resistance development.*

Keywords: *Pseudomonas, carbapenem, ceftazidime-avibactam*

Alındığı tarih / Received:
06.10.2025 / 06.October.2025
Kabul tarihi / Accepted:
20.11.2025 / 20.November.2025
Yayın tarihi / Publication date:
26.03.2026 / 26.March.2026

ORCID Kayıtları

H. S. Esen 0009-0001-8056-6383
F. Esenkaya Taşbent 0000-0003-4190-5095
S. Uğraklı 0000-0001-7210-8377
R. Bulut 0000-0002-3155-4036
M. Doğan 0000-0003-3471-4768

✉ hciftci1996@gmail.com

© 2026 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2026 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Aerobik, gram-negatif bir bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa* çeşitli çevresel koşullar altında hayatta kalma yeteneğine sahip olduğundan tüm doğal ortamlarda bulunabilen, toprak ve su başta olmak üzere çeşitli çevresel ortamlardan ve konaklardan izole edilebilen, yaygın bir bakteridir. Karakteristik olarak katı besiyerinde; tatlı üzüm benzeri kokusu olan, düzgün floresan veren yeşil koloniler oluşturarak tanınır[1,2]. *P. aeruginosa*, diğer bakterilerle kıyaslandığında çok büyük bir genoma sahiptir. Buna bağlı oluşan genetik çok yönlülük, bakterinin çeşitli virülans faktörleri üretmesini ve mevcut antibiyotiklerden çoğuna karşı antibiyotik direnci oluşturmasını sağlamaktadır[3]. Diğer gram negatiflere benzemekle birlikte *P. aeruginosa* non-fermentatiftir ve 42°C de üreyebilir.

Bakteri genetiği, virülans mekanizmaları, metabolik potansiyeli ile olumsuz çevre koşullarına iyi yanıt verir[4]. Slime kaplı biyofilm oluşturabilmesi sebebiyle insan dokularında ve tıbbi cihazlarda kolonize olur. Ayrıca biyofilmi sayesinde yüksek antibiyotik direnci oluşturabilir, konakçı antikorlarından korunabilir. Bu yüzden uzun süreli hastane yatışı olan ve immün sistemi zayıf olan hastalar için daima tehdit edicidir[2,5].

Yoğun bakım enfeksiyonlarına yol açan patojenlerde zaman içinde önemli değişiklikler görülmesine rağmen, *P. aeruginosa* son 40 yıl boyunca bu enfeksiyonlardaki ön sıralardaki yerini korumayı sürdürmüştür[6]. Bu mikroorganizma, yoğun bakım ünitelerinde gelişen yara yeri enfeksiyonları, pnömoniler, üriner sistem enfeksiyonları ve sepsis olgularında ilk beş etken arasında bildirilmektedir[7,8]. Yoğun bakımda *P. aeruginosa* izolasyonu; ileri yaş, immün yetmezlik, komorbiditeler, daha önce aynı patojenle enfeksiyon öyküsü, son bir yıl içinde hastaneye yatış, yakın dönemde cerrahi girişim, hastane yatışında anti-pseudomonal ajan kullanılmaması ve uzun süreli invaziv cihaz maruziyeti gibi klinik ve demografik faktörlerle ilişkili bulunmuştur[9]. Yoğun bakım hastalarında enfeksiyonların etkin şekilde yönetilebilmesi amacıyla sıklıkla geniş spektrumlu ve kombine antibiyotik tedavileri tercih edilmektedir. Bununla birlikte konak savunmasındaki belirgin zayıflama ile mekanik ventilasyon, santral venöz erişim ve üriner kateterizasyon gibi çoklu invaziv girişimler enfeksiyon gelişimine zemin hazırlamaktadır[10]. Doğuştan sahip olduğu doğal direnç özellikleri, farklı antibiyotik sınıflarına karşı hızla yeni direnç mekanizmaları geliştirebilmesi ve nemli ortamlarda uzun süre canlı kalabilmesi nedeniyle *P. aeruginosa*, günümüzde antibiyotik direncinin en kritik sorunlarından biri olarak değerlendirilmektedir[11].

Seftazidim iyi tanımlanmış hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere etkili geniş spektrumlu aktiviteye sahip 3. kuşak sefalosporindir. Seftazidim *P. aeruginosa*'ya karşı etkili oluşu ile diğer sefalosporinlerden ayrılır[12]. Avibaktam (eski adıyla NXL104), Ambler sınıf A, sınıf C ve bazı sınıf D enzimleri dâhil olmak üzere çok çeşitli enzim aracılı direnç mekanizmalarına karşı aktiviteye sahip yeni bir beta-laktam olmayan beta-laktamaz inhibitörüdür[13]. Seftazidim-avibaktam (CZA) kombinasyonu ilk olarak 2015 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış, ardından 2016'da Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından kullanıma izin verilmiştir. Türkiye'de ise CZA kullanımı 2019 yılında ruhsat almıştır[14-17]. Tedaviye CZA eklenmesi; çoklu ilaca dirençli (MDR) *Pseudomonas* suşlarında seftazidimin, antimikrobiyal aktivitesini geri kazandırdığı ve hem in vivo hem de in vitro ortamlarda antipseudomonal aktivitesini oldukça güçlendirdiği bildirilmektedir[18].

Karbapenemler *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan güçlü antibiyotiklerdir[19]. Ancak dış membran permeabilitesinin azalması, efflux pompalarının up regülasyonu ve karbapenemaz üretimi gibi mekanizmalar *Pseudomonas* suşlarında karbapenem direncine yol açabilmektedir[20]. Son yıllarda artan karbapenem direnci nedeniyle *Pseudomonas* spp. suşlarında CZA iyi bir alternatiftir[21]. Ancak CZA ve karbapenemlerin yanlış ve aşırı kullanımı, *P. aeruginosa* suşlarında antibiyotik direncinin ortaya çıkmasına yol açmış ve bu enfeksiyonların etkili şekilde tedavi edilmesini zorlaştırmıştır. Bu zorlu durum, polimiksinlere (polimiksin B ve kolistin gibi), yani kationik lipopeptit antibiyotiklere olan bağımlılığı artırmıştır.

Polimiksinler, karbapenem dirençli ve mevcut diğer tüm antibiyotiklere dirençli gram-negatif bakterilerin tedavisinde son çare olarak kabul edilmektedirler[22].

Bu çalışmanın amacı yoğun bakım hastalarındaki karbapenem dirençli *Pseudomonas* spp. suşlarında, CZA aktivitesini belirlemek, yıllar içindeki gelişen antibiyotik direncini ortaya koymak ve karbapenem, CZA ve kolistinin birbirlerine göre direnç oranlarını göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulu tarafından (10.01.2024 tarih ve 4755 sayı) onaylanmıştır.

Çalışmamızda; 01 Eylül 2021–31 Ağustos 2025 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım servisinde yatmakta olan hastaların; bronkoalveoler lavaj (BAL), drenaj, kan, katater, idrar ve yara örneklerinde *P. aeruginosa* üremesi olan hasta verileri hastane bilgi yönetim sisteminden retrospektif olarak incelenmiştir. 0–89 yaş grubu yoğun bakım yatışı olan hastaların dosyaları taranarak, kültür örneklerinin antibiyogram sonuçları, bazı demografik ve klinik veriler elde edilmiştir.

Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gelen örnekler; %5 koyun kanlı ve eozin metilen blue agara ekilmiş, 24–48 saat 37°C'de inkübe edilmiştir. İzole edilen suşlar standart mikrobiyolojik yöntemlerden; koloni morfolojisini değerlendirme, Gram boyama, oksidaz testi ile tanımlanmıştır. Klinik örneklerden izole edilen mikroorganizmaların tür tayini, Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) (bioMérieux, VITEK MS, Fransa) cihazı kullanılarak yapılmış; elde edilen kütle spektrumları referans veri tabanı ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Kan kültürü örnekleri ise; kan kültürü şişelerine (BD BACTEC FX, Becton Dickinson, ABD) inoküle edilmiştir. İnkübasyon süresi içerisinde üreme sinyali saptanan şişelerden boyalı mikroskopik inceleme ve bakteriyolojik plak besiyerlerine ekim yapılmıştır. Boyalı mikroskopik incelemede Gram boyası ile boyanmış preparatlar değerlendirilirken koyun kanlı agar, çikolata agar ve eozin metilen blue agar plaklarına ekim yapılmıştır. Gram boyama ve koloni özelliklerine göre yapılan ilk değerlendirmenin ardından MALDI-TOF MS ve otomatize antibiyogram sisteminde (BD Phoenix 100) izolatların tür düzeyinde tanımlamaları yapılmış ve antimikrobiyal duyarlılıkları test edilmiştir. İzolatların in-vitro antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterleri temel alınarak otomatize sistem ile tespit edilmiştir.

İzolatların CZA duyarlılıklarının saptanması amacıyla; her örnekte 10^8 CFU/ml bakteri elde edebilmek için 0.5 McFarland bulanıklık derecesinde steril serum fizyolojik içerisinde süspansiyonları hazırlanmıştır. Disk diffüzyon testi için müller hinton agara süspansiyonlar steril pamuklu çubuklar ile ekilmiştir. Steril pensetle CZA diskleri yerleştirilmiş ve 24 saat boyunca 35±2°C'de inkübe edilmiştir. İnhibisyon zonlarının çapları cetvelle ölçülerek kaydedilmiştir. CAZ/AV 10/4 mg (Bioanalyse) ile disk difüzyon testi yapılmıştır ve zon çapları EUCAST rehberine göre değerlendirilmiştir. *P. aeruginosa* izolatlarının kolistin duyarlılığı, EUCAST protokolüne göre referans sıvı mikrodilüsyon (broth mikrodilüsyon) yöntemiyle değerlendirilmiştir. Mikrodilüsyon plakalarında kolistin sülfat (Sigma-Aldrich) iki kat konsantrasyonlarda seyreltilerek kullanılmış ve inokulum yoğunluğu 5×10^5 CFU/mL olacak şekilde ayarlanmıştır.

İstatistiksel Analiz: Antibiyotik direnç oranlarının yıllar içerisindeki değişimini gösterebilmek amacıyla dönemsel prevalans değerleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalarda mutlak değişim (delta, Δ) hesaplanmıştır. Delta değeri, her antibiyotik için ilgili dönemde saptanan direnç oranlarının farkı alınarak elde edilmiş ve şu formül kullanılmıştır:

Δ (%) = Son dönem direnç oranı (%) - Önceki dönem direnç oranı (%)

Bu hesaplama yöntemi ile antibiyotik direnç oranlarında artış veya azalış mutlak yüzdelik değerlerle ifade edilmiştir. Pozitif Δ değeri direnç oranında artışı, negatif Δ değeri ise azalışı göstermektedir. Hesaplamalar Microsoft Excel 365

(Microsoft Corp., Redmond, WA, ABD) kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

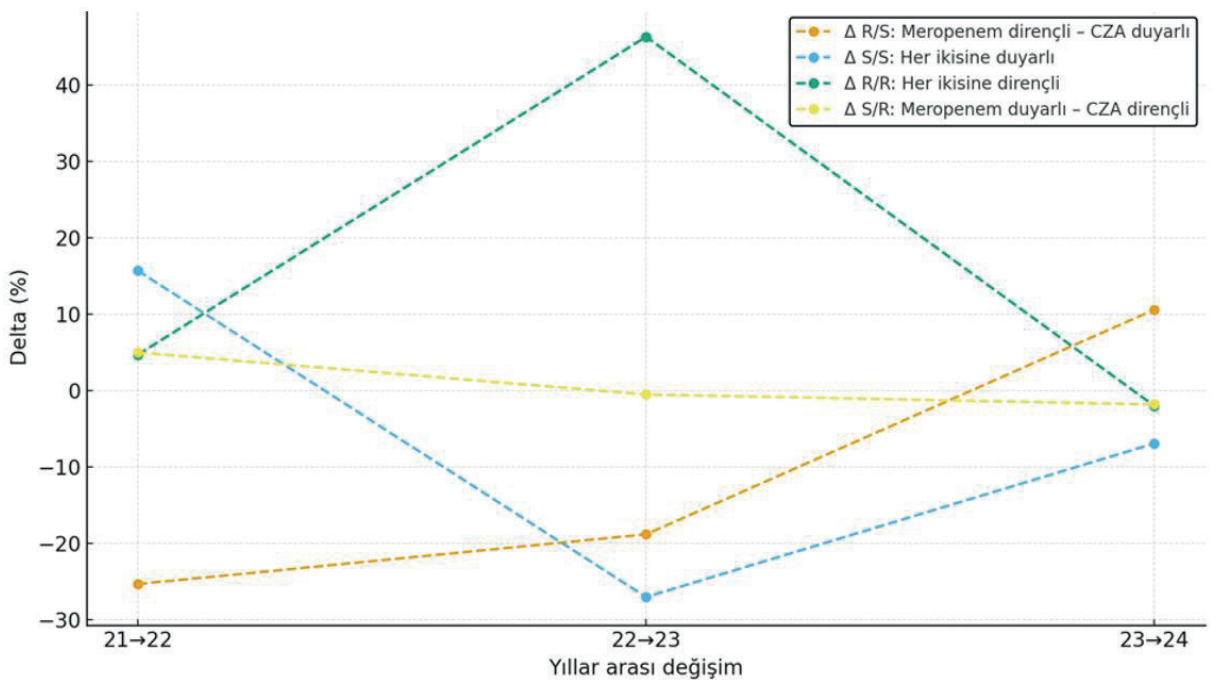
Dört yıllık 2021–2025 yıllarını içeren süreçte değerlendirilen toplam 3982 klinik örneğin büyük çoğunluğunu BAL örnekleri oluşturmuştur (n=3.215; %80.7). BAL örneklerini sırasıyla yara kültürü (n=296; %7.4), kan kültürü (n=259; %6.5), idrar (n=160; %4.0) ve drenaj materyali (n=42; %1.1) takip etmiştir.

Çalışmamızda, 2021–2025 yılları arasında izole edilen bakteriyel suşların meropenem, CZA ve kolistin antibiyotiklerine karşı duyarlılık durumları değerlendirilmiştir. Toplam 3982 *P. aeruginosa* kültür örneği incelenmiştir. Dört yıllık dönemde antibiyotik direnç oranları değerlendirildiğinde, meropenem için 3055 izolat (%76.7), CZA için 2075 izolat (%52.1) ve kolistin için 78 izolat (%2.0) dirençli bulunmuştur.

Meropenem dirençli iken CZA duyarlı örnek sayısı 1123 (%28.3), CZA dirençli iken meropenem duyarlı örnek sayısı 143 (%3.6)'dür. Her iki antibiyotiğe duyarlı örnek sayısı 784 (%19.8), her iki antibiyotiğe dirençli örnek sayısı 1932 (%48.3)'dir. Çalışmada dört yıllık dönemi kapsayan analizde, meropenem ve CZA direnç profilinde dört fenotipik kombinasyon ele alınmıştır. Tablo 1'de meropenem ve CZA'nın fenotipik kombinasyonlarının yıllara göre dağılımı gösterilmektedir. R/S grubu (meropenem dirençli, CZA duyarlı) ilk yıl %58.8 ile baskın fenotip iken, 2022–2023'te %33.5'e, 2023–2024'te %14.7'ye kadar düşmüş, son yıl ise kısmi bir artışla %25.3'e yükselmiştir. Bu eğilim, başlangıçta CZA'nın

Tablo 1. Meropenem/CZA yıllara göre direnç durumu

Meropenem/CZA (%)	2021–2022	2022–2023	2023–2024	2024–2025
R/S	58.8	33.5	14.7	25.3
S/S	27.2	42.9	15.9	9.0
R/R	13.6	18.3	64.6	62.6
S/R	0.4	5.3	4.8	3.1



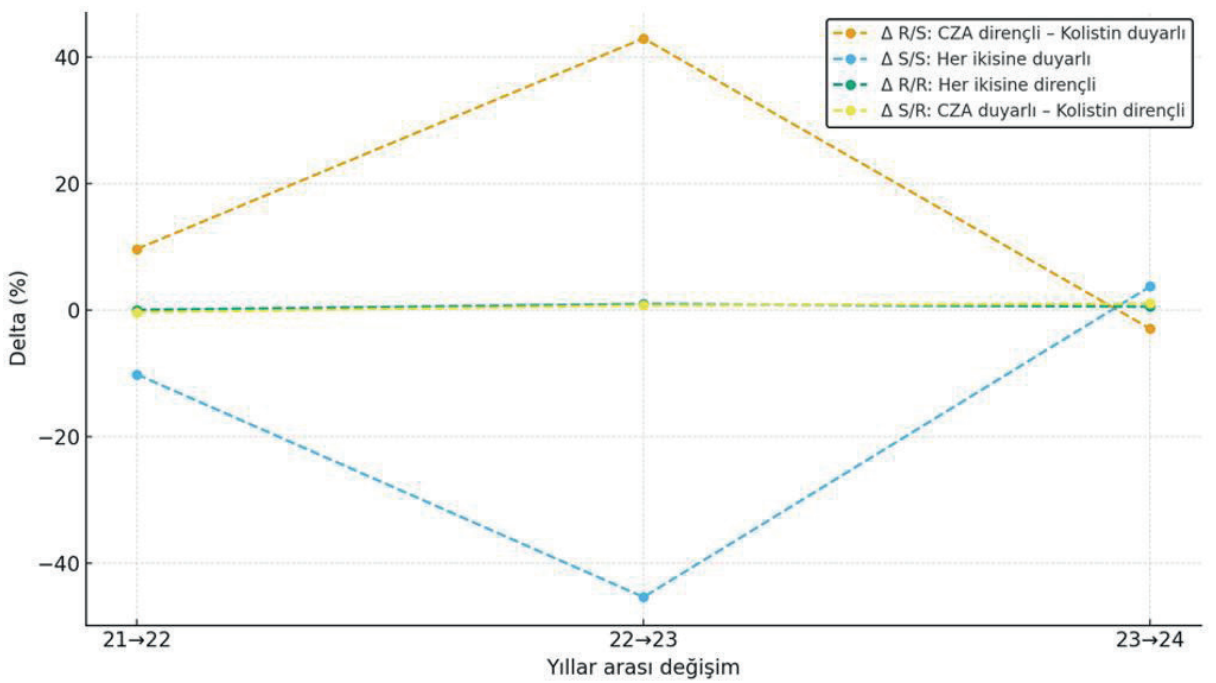
Şekil 1. Meropenem/Seftazidim-avibaktam (CZA) yıllara göre direnç durumu; Δ (%)

meropeneme alternatif bir tedavi seçeneği sunduğunu ancak zamanla bu etkinliğin azaldığını göstermektedir. S/S grubu (her iki antibiyotiğe duyarlı) 2021–2022'de %27.2 iken 2022–2023'te %42.9'a çıkmış, ancak sonraki yıllarda kademeli olarak azalarak 2024–2025'te %9.0'a düşmüştür. Bu sonuç, çift duyarlı fenotipin giderek azaldığını ortaya koymaktadır. R/R grubu (çoklu dirençli) başlangıçta %13.6 iken 2023–2024'te %64.6'ya yükselmiş ve 2024–2025'te %62.6 olarak seyretmiştir. Özellikle 2022–2023'ten 2023–2024'e geçişteki %46.3'lük artış dikkat çekicidir ve çoklu dirençli fenotiplerin hızla baskın hale geldiğini göstermektedir. S/R grubu (meropenem duyarlı, CZA dirençli) ise düşük oranlarda seyretmekle birlikte (%0.4 → %5.3 → %4.8 → %3.1), yıllar arasında dalgalı bir dağılım göstermiştir. Genel olarak tablo, CZA'nın ilk dönemde meropeneme göre önemli bir duyarlılık avantajı sağladığını, ancak kısa sürede bu etkinliğin kaybolarak çoklu dirençli (R/R) fenotiplerin baskın hale geldiğini göstermektedir (Şekil 1).

Tablo 2'de CZA ve kolistinin fenotipik kombinasyonlarının yıllara göre dağılımı gösterilmektedir. R/S grubu (CZA dirençli, kolistin duyarlı) 2021–2022 döneminde %13.6 iken, 2022–2023'te %23.3'e, 2023–2024'te ise dramatik bir artışla %67.1'e yükselmiştir. Son yıl bu oran %63.1 olarak seyretmiştir. Bu artış, özellikle 2022–2023'ten 2023–2024'e geçişteki %42.9'luk yükseliş ile belirgin hale gelmektedir. S/S grubu (her iki antibiyotiğe duyarlı) başlangıçta %84.9 gibi yüksek bir orana sahipken, yıllar içinde giderek azalmış ve 2023–2024'te %30.2'ye kadar düşmüş, 2024–2025'te ise %32.9'a kısmi bir artış göstermiştir. R/R grubu (çoklu dirençli) düşük düzeylerde seyretmiş (%0.4

Tablo 2. Seftazidim-Avibaktam (CZA) /Kolistin yıllara göre direnç durumu

CZA/Kolistin (%)	2021–2022	2022–2023	2023–2024	2024–2025
R/S	13.6	23.3	67.1	63.1
S/S	84.9	75.6	30.2	32.9
R/R	0.4	0.4	1.3	1.7
S/R	1.1	0.7	1.4	2.3



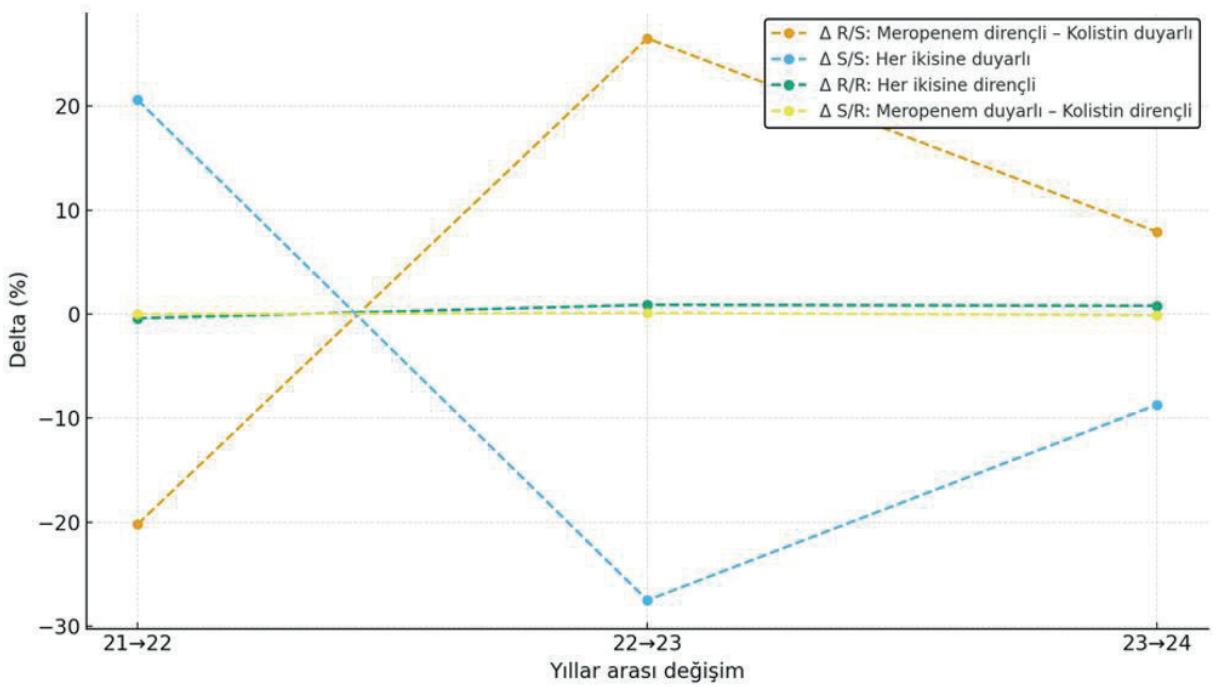
Şekil 2. Seftazidim-Avibaktam (CZA)/Kolistin yıllara göre direnç durumu; Δ (%)

→ %1.7) olmakla birlikte, kademeli bir artış eğilimi göstermiştir. S/R grubu (CZA duyarlı, kolistin dirençli) ise tüm dönemlerde düşük oranlarda bulunmuş (%1.1 → %2.3) ancak küçük artış eğilimleri göstermiştir. Genel olarak tablo, CZA'ya karşı hızla gelişen direnç nedeniyle kolistinin öneminin giderek arttığını, CZA'ya dirençli izolatların büyük çoğunluğunun kolistine duyarlı kaldığını ve kolistinin kritik bir tedavi seçeneği olarak öne çıktığını göstermektedir (Şekil 2).

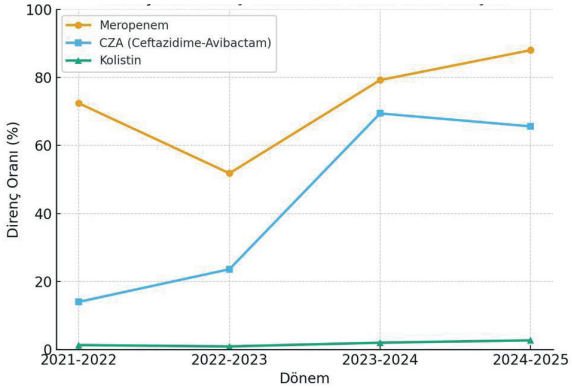
Tablo 3'te meropenem ve kolistinin fenotipik kombinasyonlarının yıllara göre dağılımı gösterilmektedir. R/S grubu (meropenem dirençli, kolistin duyarlı) tüm yıllar boyunca baskın fenotip olmuş ve 2021–2022'de %71.3 iken 2022–2023'te %51.1'e gerilemiş, ardından 2023–2024'te %77.6'ya, 2024–2025'te ise %85.5'e yükselmiştir. Bu eğilim, meropenem dirençli izolatların büyük çoğunluğunun kolistine duyarlı kaldığını ortaya koymaktadır. S/S grubu (her iki antibiyotiğe duyarlı) başlangıçta %27.4 iken, 2022–2023'te %48.0 ile geçici bir artış göstermiş, ancak sonrasında hızla azalarak 2024–2025'te %11.8'e kadar düşmüştür. Bu azalma, çift duyarlı fenotipin giderek kaybolduğunu göstermektedir. R/R grubu (çoklu dirençli) düşük oranlarda bulunmuş olup, 2021–2022'de %1.2 iken 2024–2025'te %2.5'e yükselmiştir. S/R grubu (meropenem duyarlı, kolistin dirençli) ise tüm dönemlerde oldukça düşük kalmış (%0.1–0.2) ve klinik açıdan anlamlı bir artış göstermemiştir. Genel olarak tablo, meropeneme karşı direnç oranlarının hızla arttığını, buna karşın kolistinin yüksek düzeyde etkinliğini koruduğunu ve meropenem dirençli izolatlar için en kritik tedavi seçeneği olarak öne çıktığını göstermektedir (Şekil 3).

Tablo 3. Meropenem/Kolistin yıllara göre direnç durumu

Meropenem/Kolistin (%)	2021–2022	2022–2023	2023–2024	2024–2025
R/S	71.3	51.1	77.6	85.5
S/S	27.4	48.0	20.5	11.8
R/R	1.2	0.8	1.7	2.5
S/R	0.1	0.1	0.2	0.2



Şekil 3. Meropenem/Kolistin yıllara göre direnç durumu Δ (%)



Şekil 4. 2021-2025 yılları arası antibiyotik direnç oranları

Meropenemde tüm yıllar için toplam direnç oranı %76.7 olup; direnç oranlarının 2021-2022 döneminde %72.4 iken, 2022–2023'te %51.8'e düştüğü, ancak 2023–2024'te %79.2'ye ve 2024–2025'te %88.0'e yükseldiği görülmüştür. CZA için dört yıl içindeki toplam direnç %52.1 olup; direnç oranları başlangıçta düşük olup (%14.0), 2022–2023'te %23.6'ya, 2023–2024'te %69.4'e yükselmiş, 2024–2025'te ise %65.6 olarak kaydedilmiştir. Kolistin direnç oranları ise tüm dönemler boyunca düşük seyretmiş (%1.3 → %0.9 → %2.0 → %2.7), ancak hafif bir artış eğilimi göstermiştir (Şekil 4).

TARTIŞMA

Çoklu ilaca dirençli (MDR) gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar dünya çapında ciddi bir problemdir. Yaygın olarak görülen *Pseudomonas* spp. fenotipleri hastane kaynaklı ve tedavisi zor olan enfeksiyonların önemli bir nedenidir[23]. MDR *P. aeruginosa* suşları sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle dünya çapında, klinisyenlere yük olmaktadır. *P. aeruginosa,* efflux pompaları/porin kaybı, endojen/ekzojen β-laktamazlar ve hedef bölge mutasyonları da dahil olmak üzere antimikrobiyal direnci yönlendiren çok sayıda mekanizma nedeniyle tedavisi oldukça zorlu bir patojendir.

Direnç mekanizmaları ve epidemiyolojisi coğrafi bölgeye göre farklılık gösterse de karbapenem direnci tüm dünyada görülmektedir ve genellikle tedavisinde hasta üzerinde yararı sınırlı olup, β-laktamlardan çok daha toksik olan ajanlar (polimiksinler, aminoglikozidler) kullanılmaktadır[24,25].

Türkiye'de geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde karbapenem dirençli *Pseudomonas* suşları en çok yoğun bakım ünitelerinde tespit edilmiştir[26-28]. Kiratisin ve ark.'nın[29] yaptıkları çalışmada; *P. aeruginosa* için dirençli izolatların yaklaşık üçte birinin yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan izole edildiği ve en yaygın örnek türünün alt solunum yolu örnekleri olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da yoğun bakım hastalarının kültür örnekleri araştırılmış ve %80.7'sinin alt solunum yolu örnekleri olduğu görülmüştür. Bu çalışma bu yönüyle özellikle alt solunum yolu enfeksiyonlarına ilişkin direnç profilini yansıtmaktadır.

Azizoğlu ve ark.'nın[30] yaptığı çalışmada karbapenem dirençli suşların kolistin hariç diğer antibiyotiklere daha dirençli olduğu bulunmuştur; ancak kolistin duyarlılığı için, duyarlılığı belirlemede altın standart yöntemin mikrodilüsyon yöntemi olduğu ve otomatize sistem sonuçlarında kolistin duyarlılıklarının güvenilir olmadığı eklenmiştir. *Pseudomonas* suşlarında karbapenem direncinin yıllar içinde artış eğiliminde olduğu bildirilmektedir. WHO 2019 raporuna göre 2018 yılında Türkiye'de kan ve BOS izolatları arasında *P. aeruginosa* suşlarının imipenem ve meropenem direnç oranları %38 olarak rapor edilmiştir[31]. Çalışmamızda ise yoğun bakım hastalarında karbapenem direnci %76.7 ile oldukça yüksek bir oranda saptanmıştır. ABD'de Antibiyotik Direnç Tehditleri 2019 raporunda hastanede yatan hastalarda 2014'te 37600, 2015'de 37000, 2016'da 36200, 2017'de 32600 MDR *P. aeruginosa* izole edilen vaka bildirilmiştir. Bu raporda MDR *P. aeruginosa'*ların bazılarının karbapenemler dahil hemen hemen tüm antibiyotiklere dirençli olduğu ve karbapenem dirençli *P. aeruginosa*'ların %2–3'ünün karbapenemaz enzim salgılanmasını sağlayan genleri içerdiği bildirilmiştir (CDC 2019). Doğan ve ark.'nın[32] bölgemizde yaptığı çalışmada karbapenem dirençli *Klebsiella* suşlarında %93.7 oranında OXA-48 karbapenemaz geni tespit edilmiştir. Bölgemizden yaklaşık on yıl öncesine ait veriler içeren bir çalışmada karbapenem dirençli *P. aeruginosa* suşlarında *OXA-23, OXA-40 ve OXA-58* gen bölgeleri araştırılmış ve örneklerin %7.6'sında gen bölgelerinden en az biri tespit edilmiştir[39]. Yıllar içerisinde bu direnç oranlarının artarak devam ettiği görülmektedir. Gill ve ark.'nın[24] 2021 yılında yaptığı, Türkiye'nin de dahil olduğu 17 merkezli "Karbapenem

Dirençli *P. aeruginosa*'ya Karşı Geliştirilmiş Akılcı Antimikrobiyaller" global sürveyans çalışmasında; *P. aeruginosa* karbapenem direnci, fenotipik testler ile %33 bulunmuş, bu suşlar genotipik olarak incelendiğinde ise %86'sının karbapenemaz ürettiği saptanmıştır. Bu beş yıllık çalışmada tüm izolatlarda CLSI ve EUCAST kriterlerine göre %72 duyarlılıkla en duyarlı ajanın CZA olduğu belirlenmiştir.

Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada *Pseudomonas* spp. izolatlarının son 20 yıldaki antimikrobiyal direnç profili araştırılmış ve MDR oranlarında önemli bir artış tespit edilmiştir. Bu durum yeni terapötik fırsatlara ihtiyaç olduğunun göstergesidir ve CZA bu ihtiyaç için devrim yaratmış bir antibiyotiktir[24,33]. CZA, sınırlı veya alternatif tedavi seçeneği olmayan hastalarda *P. aeruginosa* ve diğer gram negatif bakterilerin neden olduğu komplike enfeksiyonların tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır[15]. 2015'ten bu yana piyasada bulunan yeni bir β-laktamaz inhibitörü olan CZA, *P. aeruginosa*'ya karşı iyi bir aktiviteye sahiptir[34]. FDA ve EMA tarafından komplike üriner sistem enfeksiyonu, komplike intraabdominal enfeksiyonlar, sağlık bakımı ilişkili pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömonilerin tedavisinde kullanımı önerilen CZA'nın; meropenem ve kolistin kombinasyonları ile tedaviye göre daha düşük mortalite oranına sahip olduğu bildirilmiştir[35]. CZA, ülkemizde Ekim 2019 tarihinde ruhsat almış ve karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin etken olduğu olgularda kullanılmaya başlamıştır[36,37].

2020 yılında Wang ve ark.'nın[34] yaptığı çalışmada dünya çapındaki sürveyans verileri incelenmiş ve sadece *P. aeruginosa* için %2–18.8 arasında CZA yönelik direnç saptanmıştır. 2017 yılında ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada meropenem dirençli *P. aeruginosa* suşlarında CZA duyarlılığı %81 bulunmuştur[38]. Hoşbul ve ark.'nın[40] 2012 yılında yaptığı çalışmada 100 *Pseudomonas* suşunda CZA duyarlılık oranı %90 olarak saptanmıştır. Mirza ve ark.'nın[41] yaptığı iki merkezli çalışmada ise 102 meropenem dirençli *Pseudomonas* spp. izolatının CZA duyarlılığı %83.3 olarak bulunmuştur. Uluslararası çalışmalar tarandığında; meropenem dirençli suşlarda CZA duyarlılığının %51 ile %92 arasında değiştiği saptanmıştır[38,42]. 2021 yılında yayınlanan ülkemize ait bir diğer çalışmada ise seftazidim dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında CZA direnci %7.7 bulunmuştur[43]. Bizim çalışmamızda CZA 2021–2023 yıllarında çok etkin bir ajan olarak tespit edilse de maalesef CZA'ya karşı direnç oranı 4 yılda yaklaşık 3 kat arttığı görülmüştür. 2021–2022 döneminde %14 olarak saptanan direnç oranı, ilacın klinik kullanımının sınırlı olduğu dönemdeki yüksek etkinliğini yansıtmaktadır. 2022–2023'te %23.6'ya yükselen direnç, CZA'nın ampirik tedavi protokollerine daha sık dahil edilmesine bağlı olarak artan seçilim baskısıyla ilişkilendirilebilir. 2023–2024 döneminde %69.4'e ulaşan direnç oranı, özellikle karbapenemaz spektrumunun genişlemesi ve dirençli klonların yayılımı ile açıklanabilir. Bu yılda önceki yıla göre yaklaşık iki kat artış dikkate değerdir. 2024–2025'te %65.6'ya çıkan direnç oranı artmaya devam etse de artış hızı yavaşlamıştır. Bu durum, muhtemel kontrol önlemleri ve tedavi rehberlerinde yapılan düzenlemelerin etkisini yansıtmaktadır. Bu bulgu, ilacın rasyonel kullanım gerekliliğini ve yerel direnç verilerine göre antibiyotik rehberlerinin güncellenmesini zorunlu kılmaktadır. Arıcı ve ark.'nın[44] 2023 yılında yaptığı ventilatör ilişkili pnömoni etkeni karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında CZA direnci %86.4 olarak saptanmıştır. Türkiye'nin de dahil olduğu 11 ülkenin yoğun bakımlarından izole edilen MDR *P. aeruginosa* suşlarında CZA direnci %83'e kadar yükselmiştir. Bu yüksek sonuçlar *Pseudomonas* suşlarının %70'inin MDR olması ve ventilatör ilişkili pnömoni olgularında CZA etkinliğinin beklenenden düşük olması ile açıklanmıştır[21,44]. Akbaş ve ark.[45] 2023 yılında yaptıkları çalışmada MDR *Pseudomonas* suşlarında CZA duyarlılık oranını %24.2 ile literatüre göre oldukça düşük bulmuşlar ve bu durumu izolatlarının CZA etkinliğinin düşük olduğu metallo-β-laktamaz pozitif suşlar olabileceği ile açıklamışlardır. Dumlu ve ark.[46] 2022 yılında, 1119 gram negatif basil izolatını değerlendirdikleri çalışmalarında CZA duyarlılığını *Pseudomonas* spp. için %92 bulurken karbapenemaz pozitif izolatlarda duyarlılığın %82'ye düştüğünü tespit etmişlerdir. Yurt dışı verilerine bakıldığında, daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa* izolatları için CZA'ya karşı oldukça yüksek duyarlılık sonuçları (%95–99) elde edilmesine rağmen, son zamanlarda dünya genelinde bu antibiyotiğe karşı artan direnç oranları bildirilmektedir[36]. Kempf ve ark.'nın[47] yaptığı çalışmada ise *Pseudomonas* suşlarında CZA duyarlılığı %91 olarak tespit edilmiş

ancak MDR suşlarında bu oranın % 69.4'e düştüğü saptanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada MDR *Pseudomonas* izolatlarının CZA duyarlılığının zamanla azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızın sonuçları da literatür ile uyumlu olarak karbapenem dirençli olgularda dirençli olmayanlara göre daha yüksek CZA direnci tespit edilmiştir. Yakın zamanda Pittsburgh Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada da karbapenem dirençli bakteri izole edilen 37 hastanın tedavisinde CZA kullanılarak dramatik sağkalım ve klinik başarı sağlanmış, üstelik geleneksel antimikrobiyal tedavilere oranla %30 daha az yan etki görülmüştür[48]. Ancak bu umut verici çalışmalara rağmen Shields ve ark.[42] CZA'nın alternatif bir terapötik ajan olarak kullanılmasını takiben klinik pratikte CZA dirençli suşların hızla çoğaldığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da CZA'ya karşı artan direnç gösterilmiştir. Çalışmamızda ayrıca meropenem direncinde 2022–2023 döneminde azalma tespit edilmiştir. Meropenem direnç oranlarının 2021–2022 döneminde %72.4 iken, 2022–2023'te %51.8'e düştüğü, ancak 2023–2024'te %79.2'ye ve 2024–2025'te %88.0'e yükseldiği görülmüştür. Bu durum meropenem kullanımının protokollere bağlı olarak daha kontrollü hale gelmesiyle açıklanabilir. Ayrıca CZA gibi alternatif ajanların kullanılmaya başlanması da meropenem üzerindeki seçilim baskısını azaltmış olabilir. Kolistin direnç oranları ise tüm dönemler boyunca düşük seyretmiş (%1.3 → %0.9 → %2.0 → %2.7), ancak hafif bir artış eğilimi göstermiştir. Kolistin, son basamak antibiyotiklerden biri olması nedeniyle daha az kullanılmış olabilir; bu da direnç gelişimini sınırlamış olabilir. Düşük direnç oranları, kolistinin hâlen önemli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Ancak, kolistin direnci geliştiğinde tedavi seçeneğinin ciddi şekilde kısıtlanacağı da göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca CZA'nın eski tip antibiyotikler diyebileceğimiz polimiksinler ve karbapenemler ile kombine kullanımında sinerjistik etki saptanmış ve enfeksiyon kontrolünde ikili antimikrobiyal aktivitenin değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir[49].

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı direnç mekanizmalarına dair moleküler analizler (örn. *OXA-48, NDM, KPC* gibi karbapenemaz genleri) yapılmadığı için, CZA ve kolistin etkinliğinin spesifik direnç enzimleriyle ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıca, çalışmada klinik sonuçlara (örn. tedavi başarısı, mortalite) yönelik veri bulunmaması, in vitro duyarlılıkların klinik etkisinin değerlendirilmesini engellemektedir. Ancak çalışmamız 2021–2025 yılları arasında 3982 örnek üzerinden gerçekleştirilen kapsamlı direnç analizine dayanmakta olup, özellikle karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında CZA ve kolistin duyarlılıklarının yıllara göre eğilimlerini karşılaştırmalı olarak sunmaktadır. CZA ile kolistin kombinasyonuna dair yıllık değişim yüzdeleri tablolaştırılarak analiz edilmiştir. Ayrıca, antibiyotik çiftlerine (CZA-kolistin, meropenem-kolistin) göre kombinasyonel direnç eğilimleri detaylı şekilde incelenmiş ve grafiklerle desteklenerek sunulmuştur. Bu yönüyle çalışmamızın, antimikrobiyal direnç izleminde karar destek süreçlerine katkı sunacak nitelikte veriler içerdiği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında önemli bir CZA direnci söz konusudur ve yıllar içinde CZA'ya dirençli alt gruplarda artış gözlemlenmektedir. Buna karşın kolistin, bu gruplarda hala duyarlılığını büyük ölçüde korumaktadır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulu tarafından (19.01.2024 tarih ve 2024/4755 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 Necmettin Erbakan University, Non-Drug and Non-Medical Device Research Ethics Committee (01.19.2024; 2024/4755).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Gheorghita AA, Wozniak DJ, Parsek MR, Howell PL. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm exopolysaccharides: Assembly, function, and degradation. FEMS Microbiol Rev. 2023;47(6):fuad060. https://doi.org/10.1093/femsre/fuad060

2. Fujitani S, Moffett KS, Yu VL. *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobe. Pittsburgh (PA); 2017:15219.
3. Sathe N, Beech P, Croft L, Suphioglu C, Kapat A, Athan E. *Pseudomonas aeruginosa*: infections and novel approaches to treatment. Infect Med. 2023;2(3):178-94. https://doi.org/10.1016/j.imj.2023.05.003
4. Botelho J, Grosso F, Peixe L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* - Mechanisms, epidemiology and evolution. Drug Resist Updat. 2019;44:100640. https://doi.org/10.1016/j.drup.2019.07.002
5. Mulcahy LR, Isabella VM, Lewis K. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease. Microb Ecol. 2014;68(1):1-12. https://doi.org/10.1007/s00248-013-0297-x
6. Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir. Am J Infect Control. 2005;33(5 Suppl 1):S41-9. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2005.03.006
7. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000;21(8):510-5. https://doi.org/10.1086/501795
8. National Nosocomial Infections Surveillance System. Report: data summary from January 1992 through June 2004. Atlanta (GA): CDC, US Dept of Health and Human Services; 2004.
9. Venier AG, Leroyer C, Slekovec C, et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in intensive care units: a prospective multicentre study. J Hosp Infect. 2014;88(2):103-8. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.06.018.
10. Esposito S, Leone S. Antimicrobial treatment for intensive care unit infections including the role of the infectious disease specialist. Int J Antimicrob Agents. 2007;29(5):494-500. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.10.017
11. de Abreu PM, Farias PG, Paiva GS, Almeida AM, Morais PV. Persistence of microbial communities including *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital environment: a potential health hazard. BMC Microbiol. 2014;14:118. https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-118
12. Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative infections. Core Evid. 2014;9:13-25. https://doi.org/10.2147/CE.S40698
13. Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination. Drugs. 2013;73(2):159-77. 10.1007/s40265-013-0013-7
14. U.S. Food and Drug Administration. Approval package for NDA 206494: AVYCAZ (ceftazidime-avibactam) injection. Silver Spring (MD): FDA. 2015. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206494Orig1s000Approv.pdf] (Erişim tarihi: 9 Eylül 2025)
15. U.S. Food and Drug Administration. AVYCAZ (ceftazidime and avibactam) for injection, for intravenous use (package insert). Silver Spring (MD): FDA. 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/206494s007lbl.pdf] (Erişim tarihi: 9 Eylül 2025)
16. European Medicines Agency (EMA). Zavicefta: EPAR – summary for the public. 2016. [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta] (Erişim tarihi: 9 Eylül 2025)
17. Arslan E, Yılmaz Karadağ F. Ceftazidime-avibactam: yeni beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu (İnternet sunum). Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK); 2022. [https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2022/04/Eyu%CC%88p-Arslan-Fatma-Yilmaz-Karadag%CC%86.pdf] (Erişim tarihi: 9 Eylül 2025)
18. Crandon JL, Schuck VJ, Banevicius MA, et al. Comparative in vitro and in vivo efficacies of human simulated doses of ceftazidime and ceftazidime-avibactam against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(12):6137-46. https://doi.org/10.1128/AAC.00851-12
19. Giakkoupi P, Petrikkos G, Tzouvelekis L, Tsonas S, Legakis N, Vatopoulos A. Spread of integron-associated VIM-type metallo-β-lactamase genes among imipenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* strains in Greek hospitals. J Clin Microbiol. 2003;41(2):822-5. https://doi.org/10.1128/JCM.41.2.822-825.2003
20. Bayraktar B, Yıldız D, Bulut E. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen karbapeneme dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında metallobetalaktamaz üretiminin araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2004;34(4):248-52.
21. Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, et al. Ventilatör ilişkili pnömoni etkeni karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında seftazidim-avibaktamın in vitro etkinliği. Ankem Derg. 2023;37(2):57-64. https://doi.org/10.54962/ankemderg.1349997
22. Jafari-Ramedani S, Nazari M, Arzanlou M, Peeri-Dogaheh H, Sahebkar A, Khademi F. Prevalence and molecular characterization of colistin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates: insights from a study in Ardabil hospitals. BMC Microbiol. 2024;24(1):152. https://doi.org/10.1186/s12866-024-03309-1

23. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):318-27. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3
24. Gill CM, Aktaş E, Alfouzan W, et al. The ERACE-PA Global Surveillance Program: ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam in vitro activity against a global collection of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(12):2533-41. https://doi.org/10.1007/s10096-021-04308-0
25. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. Clin Microbiol Rev. 2019;32(4):e00031-19. https://doi.org/10.1128/CMR.00031-19
26. Duman Y, Kuzucu Ç, Kaysadu H, Tekerekoğlu MS. Bir yıllık sürede izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığının araştırılması: Kesitsel bir çalışma. Inonu Sag Bil Derg. 2012;1(1):41-5.
27. Telling K, Laht M, Brauer A, et al. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Estonian hospitals. BMC Infect Dis. 2018;18(1):513. https://doi.org/10.1186/s12879-018-3421-1
28. Üstün C. Hastane kökenli karbapenem dirençli ve duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları. Ankem Derg. 2010;24(1):1-6.
29. Kiratisin P, Kazmierczak K, Stone GG. In vitro activity of ceftazidime/avibactam and comparators against carbapenemase-producing *Enterobacterales* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected globally between 2016 and 2018. J Glob Antimicrob Resist. 2021;27:132-41. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.08.010
30. Azizoğlu V. Karbapenem dirençli ve karbapenem duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması ve karbapenem dirençli kökenlerde bazı karbapenemaz genlerinin araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi; 2020.
31. World Health Organization (WHO). Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance: CAESAR manual. Version 3.0. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019.
32. Doğan M, Uğraklı S. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*'nin fenotipik ve genotipik tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi. Selçuk Tıp Derg. 2023;39(2):75-83. https://doi.org/10.30733/std.2023.01639
33. Intra J, Siracusa C, Sala MR, Leoni V, Brambilla P, Carcione D. Twenty-year trends in antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. Int J Med Lab Res. 2021;6(3):27-34. https://doi.org/10.35503/ijmlr.2021.6304
34. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. J Glob Antimicrob Resist. 2020;22:18-27. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.12.009
35. Jorgensen SC, Trinh TD, Zasowski EJ, et al. Real-world experience with ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Open Forum Infect Dis. 2019;6(12):522. https://doi.org/10.1093/ofid/ofz522
36. Karlowsky JA, Bouchillon SK, El Mahdy Kotb R, Mohamed N, Stone GG, Sahm DF. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against clinical isolates of Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* from Middle Eastern and African countries: ATLAS global surveillance programme 2015–18. JAC Antimicrob Resist. 2021;3(2):dlab067. https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab067
37. Spiliopoulou I, Kazmierczak K, Stone GG. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of carbapenem-nonsusceptible *Enterobacteriaceae* collected during the INFORM global surveillance programme (2015–17). J Antimicrob Chemother. 2020;75(2):384-91. https://doi.org/10.1093/jac/dkz456
38. Grupper M, Sutherland C, Nicolau DP. Multicenter evaluation of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam inhibitory activity against meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* from blood, respiratory tract, and wounds. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(10):e00875-17. https://doi.org/10.1128/AAC.00875-17
39. Esenkaya Taşbent F, Özdemir M. *Pseudomonas* suşlarında OXA tipi karbapenemazların varlığı: Türkiye'den ilk bildirim. Mikrobiyol Bul. 2015;49(1):123-9. https://doi.org/10.5578/mb.8563
40. Hoşbul T, Aydoğan CN, Kaya S, Bedir O, Özcan H, Gümral R. Seftazidim-avibaktam ve kolistinin karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* klinik izolatlarına karşı in vitro aktivitesi. Istanbul Tip Fak Derg. 2022;85(3):355-61. https://doi.org/10.26650/IUITFD.1092556
41. Mirza HC, Hortaç E, Koçak AA, et al. In vitro activity of ceftolozane–tazobactam and ceftazidime–avibactam against clinical isolates of meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*: a two-centre study. J Glob Antimicrob Resist. 2020;20:334-8. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.09.016

42. Shields RK, Chen L, Cheng S, et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to plasmid-borne blaKPC-3 mutations during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):e02097-16. https://doi.org/10.1128/AAC.02097-16
43. Bilgin M, Başbulut E, İşler H. Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. Flora 2021;26(4):713-9. https://doi.org/10.5578/flora.20219617
44. Torrens G, van der Schalk TE, Cortes-Lara S, et al. Susceptibility profiles and resistance genomics of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from European ICUs participating in the ASPIRE-ICU trial. J Antimicrob Chemother. 2022;77(7):1862-72. https://doi.org/10.1093/jac/dkac122
45. Akbaş E, Keskin BH, Kayman H, et al. Çok ilaca dirençli gram negatif bakterilerdeki seftazidim-avibaktam duyarlılığının araştırılması. Ankem Derg. 2023;37(3):103-8. https://doi.org/10.54962/ankemderg.1406287
46. Dumlu R, Uyar NY, Ayaş M, Aksoy N, Öztürk N, Kocagöz AS. Investigation of ceftazidime-avibactam susceptibility in clinical isolates of gram-negative bacteria. Turk J Med Sci. 2022;52(6):1839-44. https://doi.org/10.55730/1300-0144.5530
47. Kempf M, Arhin FF, Stone G, Utt E. Ceftazidime-avibactam activity against gram-negative respiratory isolates collected between 2018 and 2019. J Glob Antimicrob Resist. 2022;31:239-47. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.09.012
48. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, et al. Clinical outcomes, drug toxicity, and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Clin Infect Dis. 2016;63(12):1615-8. https://doi.org/10.1093/cid/ciw636
49. Tuna A, Bulut H. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen karbapenem dirençli *Pseudomonas* ve *Klebsiella* suşlarının seftazidim/avibaktam duyarlılıklarının saptanması. Kirikkale Univ Tip Fak Derg. 2023;25(3):408-13. https://doi.org/10.24938/kutfd.1318977

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(1):23-36
doi:10.54453/TMCD.2026.97105

Araştırma / *Research Article*

Cinnamomum zeylanicum Uçucu Yağı ve Bileşenlerinin Antibakteriyel Aktivitesinin ve Topikal Antibiyotiklerle Sinerjisinin Araştırılması

Investigation of the Antibacterial Activity of Cinnamomum zeylanicum Essential Oil and Its Components and Their Synergy with Topical Antibiotics

Yener Özel*, Mehmet Ünlü*

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

Atıf/Cite as: Özel Y, Ünlü M. *Cinnamomum zeylanicum* uçucu yağı ve bileşenlerinin antibakteriyel aktivitesinin ve topikal antibiyotiklerle sinerjisinin araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(1):23-36.

ÖZ

Amaç: *Antibiyotiklere dirençli yeni bakteri suşlarının sürekli ortaya çıkmasıyla birlikte antibiyotiklerin etkinliği azalmış ve antibiyotik direnci küresel bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir. Fitokimyasallar, antibiyotikler için umut verici yardımcı ajanlar olabilir. Bu çalışmanın amacı, Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı (CZUY) ve ana bileşeni olan sinnamaldehitin (CIN) topikal antibiyotiklerle olan sinerjik etkileşimini araştırmaktır.*
Yöntem: *C. zeylanicum uçucu yağı su distilasyonu yöntemiyle elde edilmiş ve ana bileşeni gaz kromotografisi-kütle spektroskopisi (GC-MS) analizi ile tanımlanmıştır. Uçucu yağ ve CIN'in antibakteriyel aktiviteleri, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Gram pozitif bakteri olarak çok ilaca dirençli Staphylococcus aureus ile S. aureus ATCC 29213 referans suşu; gram negatif bakteri olarak ise çok ilaca dirençli Klebsiella pneumoniae ile Escherichia coli ATCC 25922 referans suşu kullanılmıştır. CZUY, CIN ve topikal antibiyotikler arasındaki sinerji, dama tahtası ve zamana bağlı öldürme yöntemleriyle değerlendirilmiştir.*
Bulgular: *GC-MS analizine göre CZUY; %57.41 sinnamaldehit (CIN), %31.65 sinnamil asetat ve %3.75 kumarin içermektedir. CZUY/CIN'in tüm bakteri suşlarına karşı inhibisyon zonları sırasıyla 20–35 mm ve 19–30 mm; MİK değerleri ise sırasıyla 0.125–0.5 mg/mL ve 0.125–1 mg/mL aralığında bulunmuştur. CZUY/CIN'in test edilen bakteri suşlarına karşı güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir. CZUY/CIN'in gentamisin ve tetrasiklin ile kombinasyonlarında sinerjik etki gözlenmiştir.*
Sonuç: *CZUY ve ana bileşeni CIN'in güçlü antibakteriyel özellikleri ile topikal antibiyotiklerle gösterdiği sinerjik etkileşimler, doğal ürünlerin giderek büyüyen antibiyotik direnci sorununa çözüm arayışında yeni antibakteriyel seçenekler sunabileceğini göstermektedir.*

Anahtar kelimeler: *Antibiyotikler, sinnamaldehit, Cinnamomum zeylanicum, uçucu yağ, sinerji*

ABSTRACT

Objective: *With the continuous emergence of new bacterial strains resistant to antibiotics, the effectiveness of antibiotics has declined, making antibiotic resistance a global public health concern. Phytochemicals may represent promising adjuvants for antibiotics. The aim of this study is to investigate the synergistic interaction between Cinnamomum zeylanicum essential oil (CZEO) and its major component, cinnamaldehyde (CIN), with topical antibiotics.*
Methods: *C. zeylanicum essential oil was obtained by water distillation and its major component was identified through gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) analysis. The antibacterial activities of the essential oil and CIN were determined using the Kirby-Bauer disk diffusion method and the broth microdilution method. A multidrug-resistant Staphylococcus aureus clinical isolate and the reference strain S. aureus ATCC 29213 were used as Gram-positive bacteria; a multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae isolate and Escherichia coli ATCC 25922 were used as Gram-negative bacteria. The synergy between CZEO, CIN, and topical antibiotics was evaluated using the checkerboard and time-kill methods.*
Results: *According to GC-MS analysis, CZEO contained 57.41% cinnamaldehyde (CIN), 31.65% cinnamyl acetate, and 3.75% coumarin. The inhibition zones for CZEO and CIN against all bacterial strains ranged between 20–35 mm and 19–30 mm, respectively; the MIC values were between 0.125–0.5 mg/mL and 0.125–1 mg/mL, respectively. CZEO and CIN demonstrated strong antibacterial activity against the tested bacterial strains. Synergistic effects were observed in combinations of CZEO/CIN with gentamicin and tetracycline.*
Conclusion: *The strong antibacterial properties of CZEO and CIN, along with their synergistic interactions with topical antibiotics, suggest that natural products may offer new antibacterial options in the fight against the problem of antibiotic resistance.*

Keywords: *Antibiotics, cinnamaldehyde, Cinnamomum zeylanicum, essential oil, synergy*

Alındığı tarih / Received:
26.05.2025 / 26.May.2025
Kabul tarihi / Accepted:
13.12.2025 / 13.December.2025
Yayın tarihi / Publication date:
26.03.2026 / 26.March.2026

ORCID Kayıtları

Y. Özel 0000-0001-6618-8251
M. Ünlü 0000-0001-8023-2976

✉ yener_ozel@hotmail.com

© 2026 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2026 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

1928 yılında penisilinin keşfinden bu yana, başlangıçta insan sağlığı için geliştirilen antibiyotiklerin kullanımı hayvan tedavileri, tarım ve endüstriyel uygulamalara da yayılmıştır[1,2]. Antibiyotiklere dirençli yeni bakteri suşlarının sürekli olarak ortaya çıkmasıyla birlikte antibiyotiklerin etkinliği azalmış ve antibiyotik direnci küresel bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir. Dünyanın bazı bölgelerinde, bilinen tüm antibiyotiklere dirençli enfeksiyonlar görülmektedir[3].

Fitokimyasallar, antibiyotikler için umut verici yardımcı ajanlar olabilir. Son yıllarda bazı araştırmacılar bitki metabolitleri ile antibiyotikler arasındaki sinerjiyi incelemektedir. Bitkilerden elde edilen fitokimyasal kökenli yağlı aromatik sıvılar uçucu yağlar olarak tanımlanmakta olup ve güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları bildirilmektedir. Antimikrobiyal aktiviteye sahip doğal kaynakların belirlenmesi ve bunların antibiyotiklerle ilişkilerinin araştırılması, gelecekteki çalışmalara yön vermek açısından büyük önem taşımaktadır[4]. En iyi çalışılmış uçucu yağlardan biri, güçlü antimikrobiyal aktivite gösteren tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*) uçucu yağıdır (CZUY)[5]. CZUY'nin ana bileşeni sinnamaldehit olup, bunun yanında benzaldehit, sinnamil asetat, limonen, öjenol, α-pinen, 1,8-sineol, linalool ve sinnamik asit gibi bazı bileşikler de total yağ içeriğinde az miktarda bulunur[6].

Uçucu yağ bileşenlerinin özgül hedeflerinden biri, antibiyotik direncinden sorumlu olduğu düşünülen hücre zarındaki dışa atım pompa sistemidir[7]. Dışa atım pompalarının inhibisyonunda, zara zarar verme ve metabolik yolların bozulmasında büyük alkaloid ve lipofilik moleküllerin rol oynadığı tahmin edilmektedir[8]. Aynı zamanda uçucu yağlar, çeşitli enzimlerin üretimini inhibe etme veya aktivitesini azaltma konusunda da etkilidir. Örneğin, sinnamaldehitin pürivat dehidrogeneza bağlanarak glikolizi ve trikarboksilik asit döngüsünü inhibe ederek bakterilerin karbonhidrat metabolizmasını engellemesi bu etkilerden biridir[9].

Bir antibiyotiğe karşı gelişen direnç, bazen tüm bir antibiyotik sınıfının ya da birden fazla sınıfın etkisiz kalmasına neden olabilmektedir[3]. Bu tür durumlarda genellikle kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir. Konvansiyonel antimikrobiyal ajanlar ile uçucu yağların kombinasyon hâlinde kullanımı yeni bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Bazı durumlarda uçucu yağlar ve bileşenleri tek başına güçlü antibakteriyel aktivite göstermeseler de, antibiyotiklerle birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki sergileyebilirler. Bunun sonucunda antibiyotik dozu ve yan etkileri azaltılabilir. Geleneksel antibakteriyel ilaçlar tek bir hedefe yönelik etki gösterirken, uçucu yağlar birden fazla etki mekanizması ile dirençli bakterilere karşı avantaj sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı, CZUY ve onun major bileşeni olan sinnamaldehitin (CIN) topikal antibiyotiklerle olan sinerjik etkileşimini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bitki materyali ve uçucu yağın ekstraksiyonu: *C. zeylanicum* kabukları, Türkiye'nin Balıkesir ilindeki yerel bir pazardan temin edilmiştir. Tarçın kabukları, uçucu yağ üretimi için dört saat süreyle Clevenger tipi bir düzeneğe bağlı su distilasyonu uygulanmıştır (%0.93 ± 0.2 v/a). Elde edilen CZUY, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuş, ardından filtre edilerek analiz edilene ve test edilene kadar +4°C'de saklanmıştır. CZUY'nin ana bileşeni olan sinnamaldehit (CIN) (C80687), ise Sigma-Aldrich Co. LLC firmasından temin edilmiştir.

CZUY'nin gaz kromotografisi-kütle spektroskopisi (GC-MS) analizi: CZUY'nin analizi, Shimadzu QP5000 GC-MS cihazı (AQ5-Tokyo, Japonya) ile gerçekleştirilmiştir. Cihaz, GL Science OV-5 kapiler kolonu (AQ5-Tokyo, Japonya; 30 m × 0.25 mm iç çap, 0.25 µm film kalınlığı) ve 70 eV elektron çarpanlı (EI) dedektör ile donatılmıştır. GC-MS analizinde 70 eV iyonizasyon enerjisine sahip bir elektron iyonizasyon sistemi kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz olarak helyum kullanılmış olup akış hızı 1.9 mL/dk olarak ayarlanmıştır. Enjektör ve MS transfer hattı sıcaklıkları sırasıyla 250°C ve 280°C olarak belirlenmiştir. Kolon sıcaklığı başlangıçta 40°C'ye ayarlanmış ve iki dakika sabit tutulmuştur; ardından sıcaklık 2°C/dk hızla

125°C'ye çıkarılmış ve iki dakika sabit tutulmuştur; son olarak sıcaklık 5°C/dk hızla 250°C'ye çıkarılarak iki dakika daha bekletilmiştir. Seyreltilmiş örneklerden (1:100, v/v; asetonda) 1.0 µL'lik hacim manuel olarak splitless modda enjekte edilmiştir. Bileşenler, relatif retansiyon zamanı ve kütle spektrumlarının GC-MS sistemindeki NBS75K kütüphanesi verileri, literatür bilgileri ve ana bileşenlerin standartlarıyla karşılaştırılması yoluyla tanımlanmıştır. Sonuçlar ayrıca OV-5 kolonlarındaki relatif retansiyon indeksleriyle elüsyon sırasının karşılaştırılmasıyla da doğrulanmıştır[10].

Bakteri suşları: Bu çalışmada hem ATCC suşları hem de çok ilaca dirençli (ÇİD) stoklanmış anonim suşlar kullanılmıştır. Gram pozitif bakteri olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Staphylococcus aureus* ÇİD suşu; Gram negatif bakteri olarak ise *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Klebsiella pneumoniae* ÇİD suşu kullanılmıştır. Çok ilaca dirençli bakteriyel izolatlar, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda stoklanmış klinik anonim örneklerden sağlanmıştır. İzole edilen klinik suşların tanımlanması, VITEK® 2 Compact (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi ile yapılmıştır. Çok ilaca dirençli olarak sınıflandırılan izolatlar, en az üç farklı antibiyotik sınıfına karşı dirençli olanlar arasından seçilmiştir.

Topikal antibiyotikler: Gentamisin, Bilim İlaç Sanayi'nden; tetrasiklin (T7660) ise Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.

Antimikrobiyal Aktivite Deneyi

Disk difüzyon yöntemi (DD): CZUY/CIN ve antibiyotiklerin antibakteriyel aktivitelerinin belirlenmesi için disk difüzyon yöntemi (DD) kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılığını temsil eden zon çapları, EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir[11]. Test edilen bakteri süspansiyonları (0.1 mL, 10^8 kob/mL) Müeller Hinton agar (MHA, BBL) besiyerine yayıldıktan sonra, çapı 6 mm olan filtre kağıdı disklerine 15 µL CZUY ve CIN damlatılarak inoküle edilmiş ve plaklara yerleştirilmiştir. Plaklar 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Topikal antibiyotikler için ticari diskler kullanılmıştır. DMSO ile ıslatılmış bir disk çözücü kontrolü olarak eklenmiştir. İnhibisyon zonlarının çapı milimetre cinsinden ölçülmüştür. Tüm deneyler üç kez tekrarlanmıştır.

Minimum inhibitör konsantrasyonun (MİK) belirlenmesi: CZUY/CIN ve antibiyotiklerin test edilen bakterilere karşı minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK), sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir[11]. Tüm testler, yağ çözünürlüğünü artırmak amacıyla %0.5 (v/v) oranında Tween 80 deterjanı içeren katyon ayarlanmış Mueller Hinton Broth (MHB; BBL) ortamında gerçekleştirilmiştir. Bakteri suşları 37°C'de gece boyunca MHA ortamında inkübe edilmiştir. Test suşları, son konsantrasyonu 5×10^5 kob/mL olacak şekilde MHB içinde süspanse edilmiş ve bu yoğunluk canlı sayımlar ile doğrulanmıştır. CZUY/CIN için 64–0.031 mg/mL; tetrasiklin/gentamisin için ise 64–0.031 µg/mL konsantrasyon aralığında seri dilüsyonlar hazırlanarak 96 kuyucuklu mikroplaklara aktarılmıştır. Her plakta bir üreme kontrolü (MHB + Tween 80) ve bir sterilite kontrolü (MHB + Tween 80 + test yağı) yer almıştır. Plaklar 37°C'de normal atmosfer koşullarında 24 saat inkübe edilmiştir. Minimum bakterisidal konsantrasyonun (MBK) belirlenmesi amacıyla, MİK değerlerinin tespitinden sonra üreme gözlenmeyen her bir kuyucuktan 10 µL alınarak %5 koyun kanı içeren MHA besiyerine aktarılmıştır. Plaklar, 37°C'de 18–24 saat inkübe edilmiştir. Bakterilerin %99,9'unu öldüren en düşük konsantrasyon MBK olarak kabul edilmiştir. Tüm deneyler üç kez tekrarlanmıştır.

Kombinasyon Testleri

Dama tahtası (Checkerboard) yöntemi: Dama tahtası testi için iki mikroplaka hazırlanmıştır: İlk plakta CZUY/CIN maddelerinin yatay yönde iki kat seri dilüsyonları yapılmış, ikinci plakta ise antibiyotiklerin dikey yönde dilüsyonları hazırlanmıştır. Her iki dilüsyon da MHB içerisinde yapılmış olup her kuyucuğa 50 µL eklenmiştir. Çok kanallı pipet (Eppendorf, Almanya) kullanılarak antibiyotik dilüsyonlarından 50 µL birinci plakaya aktarılmıştır. Son olarak her kuyucuğa 50 µL'lik bakteri süspansiyonu (5×10^5 kob/mL) eklenmiş ve plakalar 37°C'de 16–20 saat süreyle

inkübe edilmiştir. CZUY/CIN içermeyen kuyucuklar pozitif kontrol, bakteri içermeyen kuyucuklar negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Kullanılan antibiyotik ve CZUY/CIN konsantrasyonları daha önce belirlenen MİK değerleri temel alınarak seçilmiştir. Antibiyotiklerle CZUY/CIN kombinasyonunun birlikte etkisi, fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) indeksi ile değerlendirilmiştir. FİK indeksi, her antimikrobiyal bileşiğin FİK değerlerinin toplamı olarak ifade edilmiştir. FİK, antibiyotiğin CZUY/CIN ile birlikte kullanıldığında gözlenen MİK değerinin, antibiyotiğin tek başına kullanıldığında gözlenen MİK değerine oranıdır. Hesaplamalar aşağıdaki formüle göre yapılmıştır;

$FİKİ = FİK_A + FİK_B$

Burada:

$FİK_A = MIK_A$(kombinasyonda) / MIK_A(tek başına)

$FİK_B = MIK_B$(kombinasyonda) / MIK_B(tek başına)

Sonuçlar, FİK indeksi (FİKİ) ≤ 0.5 ise sinerji, 0.5 < FİKİ ≤ 0.75 arası kısmi sinerji, 0.75 < FİKİ < 1 arası aditif etki, 1 < FİKİ < 4 arası etkisizlik (indifferent), FİKİ ≥ 4 olması durumunda ise antagonizma olarak değerlendirilmiştir. Deneyler en az üç bağımsız tekrarda gerçekleştirilmiştir[12,13].

Zamana Bağlı Öldürme (Time-Kill) Testi: Zamana bağlı öldürme analizleri, CZUY/CIN ve antibiyotik içeren katyon ayarlanmış Mueller-Hinton broth (MHB) sıvı besiyeri ortamında gerçekleştirilmiştir. Uygulanan madde konsantrasyonlarının seçimi, MİK değerlerine dayanarak yapılmıştır; ancak konsantrasyonlar büyük ölçüde, ön denemelerde belirlenen ve tek başına minimal inhibisyon sağlayan antimikrobiyal düzeylere göre belirlenmiştir. Tüplere 6×10^6 kob/mL bakteri inoküle edilmiş ve 37°C'de 16–20 saat süreyle inkübe edilmiştir. 0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde tüplerden örnekler alınmış, seri dilüsyonları yapılmış ve her dilüsyondan 20 µL'lik hacimler alınarak agar ortamına ekilmiş koloni sayımları yapılmıştır. Bakteri sayımında kullanılan en düşük doğru algılama sınırı 30 kob/mL olarak belirlenmiştir. Kombinasyon grubundaki bakteri sayısında 2 $\log_{10}$ ve üzeri azalma sinerji, 2 $\log_{10}$ ve üzeri artış ise antagonizma olarak değerlendirilmiştir[14]. Deneyler en az üç bağımsız tekrar halinde gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

CZUY'nin GC-MS analiz sonuçları: GC-MS analizine göre, CZUY'nin %57.41'i sinnamaldehit (CIN), %31.65'i sinnamil asetat ve %3.75'i kumarinden oluşmaktadır. CZUY'nin detaylı GC-MS analiz sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

CZUY, sinnamaldehit ve antibiyotiklerin inhibisyon zonları: CZUY'nin tüm bakteri suşlarına karşı oluşturduğu inhibisyon zonlarının 20–35 mm, sinnamaldehitin ise 19–30 mm arasında değiştiği saptanmıştır. Hem CZUY hem de CIN'in tüm bakteri suşlarında güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. EUCAST kriterlerine göre, gentamisin ve tetrasiklin *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. coli* ATCC 25922 suşlarına karşı duyarlı; *S. aureus* MRSA-ÇİD ve *K. pneumoniae* ÇİD suşlarına karşı ise dirençli olarak değerlendirilmiştir. CZUY, CIN ve antibiyotiklere ait detaylı inhibisyon zonları Tablo 2'de sunulmuştur.

CZUY, sinnamaldehit ve antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK): CZUY, CIN ve antibiyotiklerin MİK değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. CZUY'nin tüm bakteri suşlarına karşı MİK değerleri 0.125–0.5 mg/mL; CIN'in MİK değerleri ise 0.125–1 mg/mL arasında bulunmuştur.

Tablo 1. ***Cinnamomum zeylanicum*** **uçucu yağının GC-MS analizi**

No	Bileşenler[b]	KI[a]	%
1	Bütanoik asit, 2-propenil ester	887	0.02
2	Benzaldehit	961	0.07
3	Alfa-terpinen	1018	0.71
4	d-limonen	1027	0.08
5	Öjenol	1040	0.32
6	1,3,8 - p-1,3,8-p-Mentatrien	1100	0.02
7	Izoborneol	1156	1.89
8	Sinnamaldehit	1225	57.41
9	Alfa-kopaen	1376	1.87
10	Trans-karyofillen	1418	1.38
11	Kumarin	1428	3.75
12	Sinnamil asetat	1456	31.65

[a]Kovats Indeksi, [b]Bileşenler OV-5 kolondan elüsyon sırasına göre sıralanmıştır

Tablo 2. *Cinnamomum zeylanicum* uçucu yağı, sinnamaldehit ve antibiyotiklerin inhibisyon zonları (mm)

Disk Difüzyon	CZUY	CIN	Gentamisin	Tetrasiklin
Staphylococcus aureus ATCC 29213	35	30	18	21
Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	22	21	6	6
Escherichia coli ATCC 25922	26	25	23	21
Klebsiella pneumoniae ÇİD	20	19	6	6

CZUY: Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı; MRSA: Metislin dirençli Staphylococcus aureus; ÇİD: Çoklu ilaca dirençli

Tablo 3. *Cinnamomum zeylanicum* uçucu yağı, sinnamaldehit, gentamisin ve tetrasiklinin minimal inhibitor konsantrasyon değerleri

Sıvı mikrodilüsyon	CZUY*	CIN*	Gentamisin**	Tetrasiklin**
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0.5	0.25	0.25	0.25
Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	0.5	1	>64	>64
Escherichia coli ATCC 25922	0.125	0.125	0.5	0.5
Klebsiella pneumoniae ÇİD	0.5	0.25	>64	>64

*CZUY: Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı; MRSA: Metislin dirençli Staphylococcus aureus; ÇİD: Çoklu ilaca dirençli, * mg/ml, ** µg/ml*

Tablo 4. *Cinnamomum zeylanicum* uçucu yağı, sinnamaldehit ve antibiyotiklerin kombinasyonlarına ait dama tahtası sonuçları

Kombinasyon	Bakteri suşu	FİK	FİKİ	Etkileşim
CZUY + Gentamisin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	0.124/0.124	0.248	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	0.124/0.062	0.186	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	0.248/0.250	0.498	Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	0.500/0.004	0.504	Kısmi Sinerji
CZUY + Tetrasiklin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	0.124/0.250	0.374	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	0.124/0.062	0.186	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	0.248/0.250	0.498	Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	0.248/0.250	0.498	Sinerji
CIN + Gentamisin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	0.124/0.248	0.372	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	0.124/0.062	0.186	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	0.248/0.250	0.498	Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	0.500/0.004	0.504	Kısmi Sinerji
CIN + Tetrasiklin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	0.250/0.248	0.498	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	0.124/0.062	0.186	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	0.500/0.015	0.515	Kısmi Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	0.250/0.250	0.500	Sinerji

CZUY: Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı; CIN: Sinnamaldehit; MRSA: Metislin dirençli Staphylococcus aureus; ÇİD: Çoklu ilaca dirençli; FİK: fraksiyonel inhibitör konsantrasyon; FİKİ: fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi

CZUY ve CIN, disk difüzyon yöntemine benzer şekilde MİK yönteminde de güçlü antibakteriyel etkinlik göstermiştir. Ayrıca, CZUY ve CIN'in antibakteriyel aktiviteleri her iki yöntemle elde edilen sonuçlara göre birbirine benzer bulunmuştur. EUCAST kriterlerine göre, gentamisin ve tetrasiklin *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. coli* ATCC 25922 suşlarına karşı duyarlı; *S. aureus* MRSA-ÇİD ve *K. pneumoniae* ÇİD suşlarına karşı ise disk difüzyon yönteminde olduğu gibi dirençli olarak değerlendirilmiştir. CZUY, CIN ve antibiyotiklere ait detaylı MİK değerleri Tablo 3'te sunulmuştur.

CZUY, CIN ve antibiyotiklerin kombinasyon sonuçları: Kombinasyon çalışmaları dama tahtası ve zamana bağlı öldürme olmak üzere iki farklı yöntem ile uygulanmıştır. Dama tahtası yönteminde üreme gözlenmeyen en düşük konsantrasyonlara ait her bir kombinasyon kuyucuğu için CZUY/CIN ve antibiyotiklere ait fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi (FİKİ) değerleri hesaplanmıştır. CZUY–gentamisin ve CZUY–tetrasiklin kombinasyonlarında tüm bakteri suşlarında sinerjik etkileşim tespit edilmiştir. Benzer şekilde, CIN–gentamisin ve CIN–tetrasiklin kombinasyonlarında da tüm bakteri suşlarında sinerjik etkileşim saptanmıştır. Dama tahtası testi sonuçları Tablo 4'te sunulmuştur.

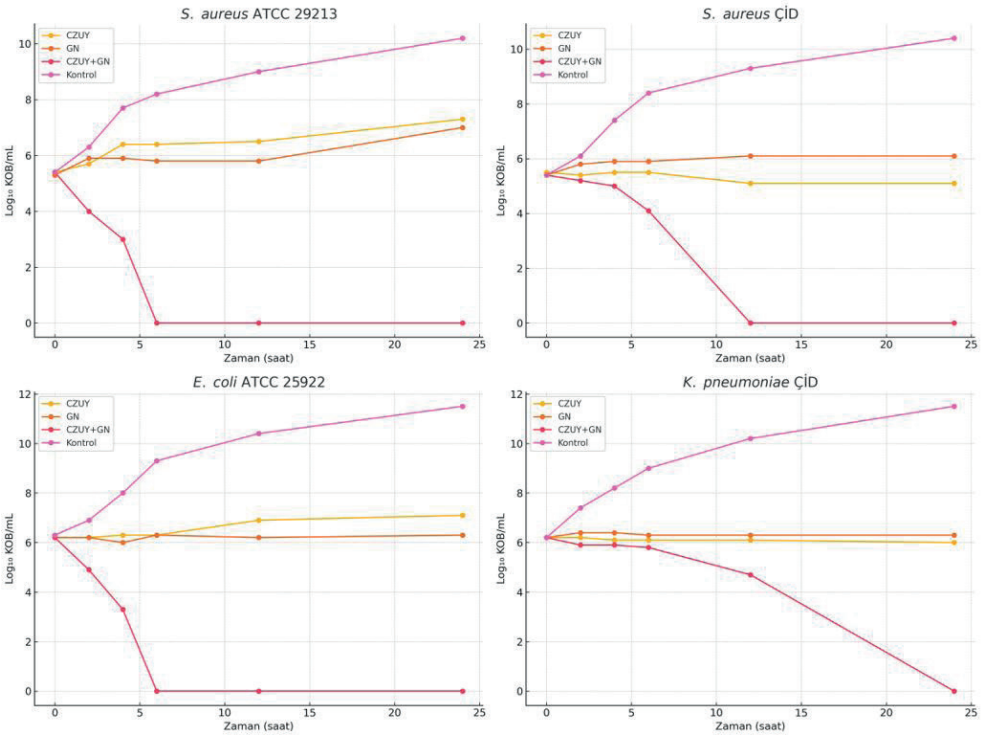
Kombinasyon çalışmaları ayrıca zamana bağlı öldürme (time-kill) yöntemiyle de gerçekleştirilmiştir. Belirli zaman aralıklarında (0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatler) her bir kombinasyona ait bakteri sayılarındaki değişim, $\log_{10}$ değeri üzerinden hesaplanmıştır. CZUY+gentamisin kombinasyonunda tüm bakterilerde sinerjik etkileşim saptanmıştır. CZUY+tetrasiklin kombinasyonunda ise *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. coli* ATCC 25922 suşlarında sinerjik etkileşim, diğer suşlarda aditif etkileşim tespit edilmiştir. CIN+gentamisin ve CIN+tetrasiklin kombinasyonlarında ise yalnızca *K. pneumoniae* ÇİD suşunda aditif etkileşim belirlenmiş, diğer suşlarda sinerjik etkileşim saptanmıştır. Ayrıntılı sonuçlar Tablo 5 ve Şekil 1–4'te sunulmuştur.

Kombinasyon test sonuçlarının karşılaştırılması: İki farklı kombinasyon testi karşılaştırıldığında, *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. coli* ATCC 25922 suşları için her iki yöntemde de aynı sonuçlar elde edilmiştir. CZUY-tetrasiklin kombinasyonunda, *S. aureus* ATCC

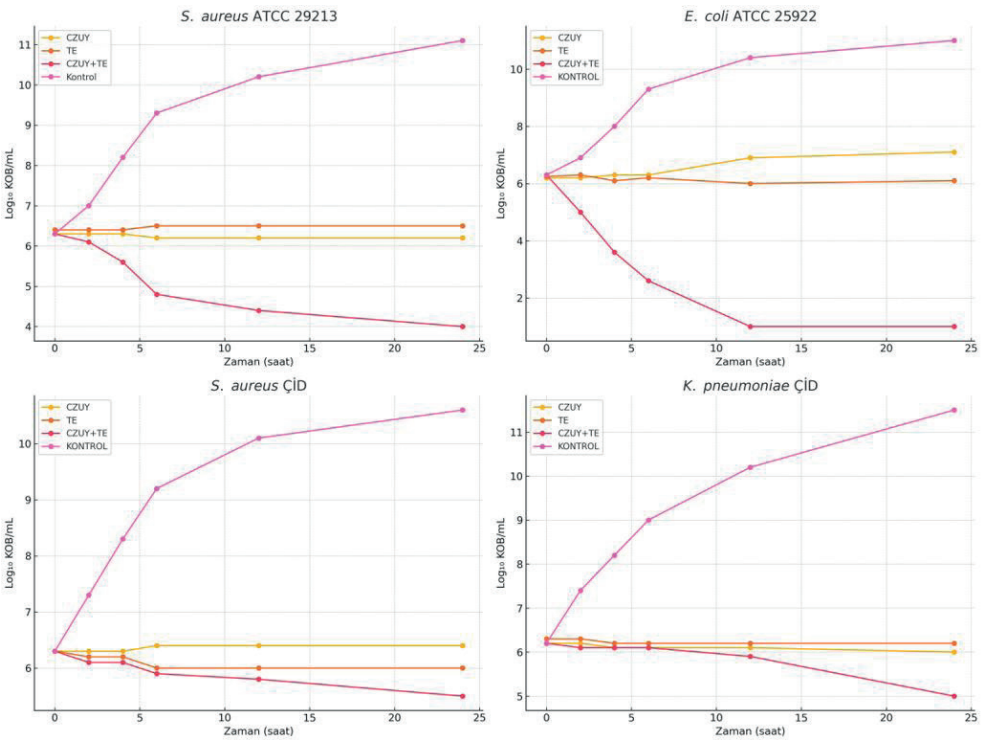
Tablo 5. ***Cinnamomum zeylanicum*** **uçucu yağı/sinnamaldehit ve antibiyotiklerin zamana bağlı öldürme testi sonuçları**

Kombinasyon	Bacterial suşları	$\log_{10}$ değişim	Etkileşim
CZUY + Gentamisin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	> 2	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	> 2	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	> 2	Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	> 2	Sinerji
CZUY + Tetrasiklin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	> 2	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	< 1	Aditif
	Escherichia coli ATCC 25922	> 2	Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	< 1	Aditif
CIN + Gentamisin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	> 2	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	> 2	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	> 2	Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	< 1	Aditif
CIN + Tetrasiklin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	> 2	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	> 2	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	1.5	Kısmi Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	< 1	Aditif

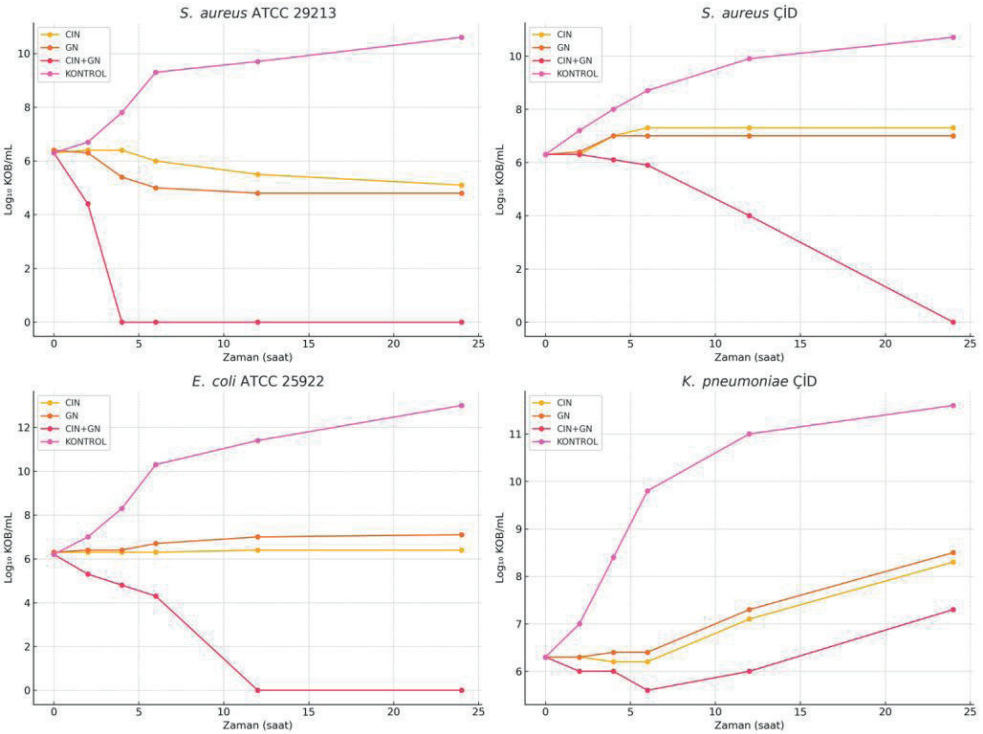
CZUY: Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı; CIN: Sinnamaldehit; MRSA: Metislin dirençli Staphylococcus aureus; ÇİD: Çoklu ilaca dirençli



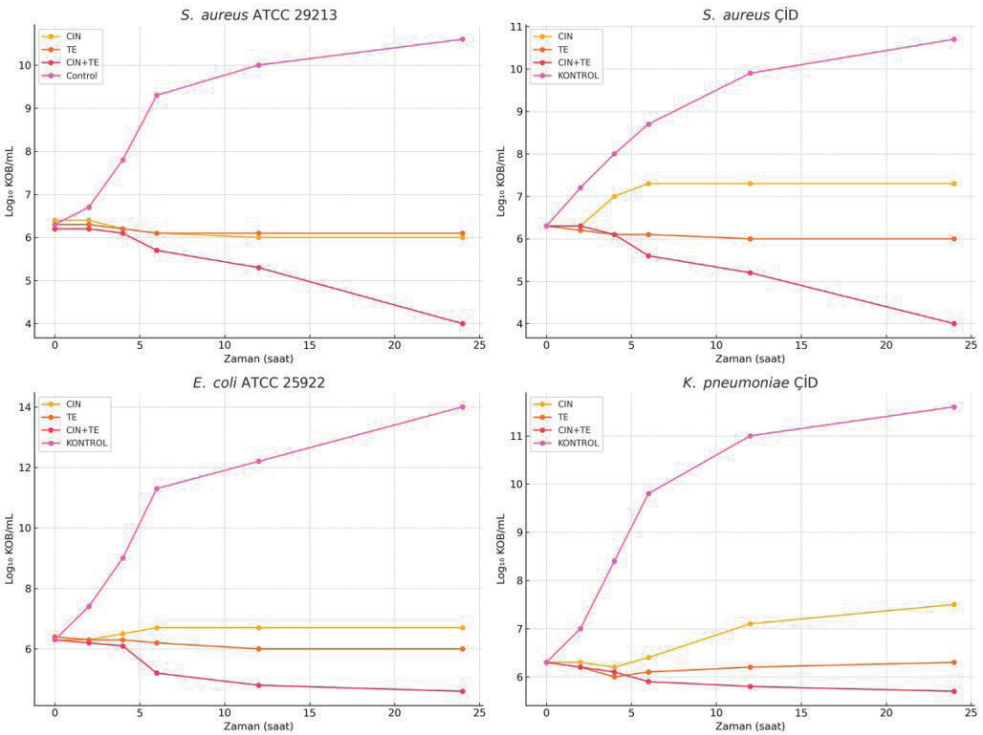
Şekil 1. ***Cinnamomum zeylanicum*** **uçucu yağı ve gentamisin kombinasyonunun** ***Staphylococcus aureus*** **ATCC 29213,** ***Staphylococcus aureus*** **ÇİD,** ***Escherichia coli*** **ATCC 25922 ve** ***Klebsiella pneumoniae*** **ÇİD suşları üzerine 24 saatlik etkisinin Log_{10} kob/mL düzeyinde karşılaştırmalı olarak gösterimi.** ***Staphylococcus aureus*** **ATCC 29213 ve** ***Escherichia coli*** **ATCC 25922 suşlarında** ***Cinnamomum zeylanicum*** **uçucu yağı+Gentamisin kombinasyonunun antibakteriyel etkisi belirgin olarak izlenmiştir.**



Şekil 2. ***Cinnamomum zeylanicum*** **uçucu yağı ve tetrasiklin kombinasyonunun** ***Staphylococcus aureus*** **ATCC 29213,** ***Staphylococcus aureus*** **ÇİD,** ***Escherichia coli*** **ATCC 25922 ve** ***Klebsiella pneumoniae*** **ÇİD suşları üzerine 24 saatlik etkisinin Log_{10} kob/mL düzeyinde karşılaştırmalı olarak gösterimi.** ***Staphylococcus aureus*** **ATCC 29213 ve** ***Escherichia coli*** **ATCC 25922 suşlarında CZUY+TE kombinasyonunun sinerjik etkisi belirgin olarak izlenmiştir.**



Şekil 3. Sinnamaldehit ve gentamisin kombinasyonunun *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ÇİD, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Klebsiella pneumoniae* ÇİD suşları üzerine 24 saatlik etkisinin Log_{10} kob/mL düzeyinde karşılaştırmalı olarak gösterimi. *Staphylococcus aureus* ÇİD ve *Klebsiella pneumoniae* ÇİD suşlarında CIN+GN kombinasyonunun güçlü antibakteriyel etkisi gözlemlenmiştir.



Şekil 4. Sinnamaldehit ve tetrasiklin kombinasyonunun *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ÇİD, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Klebsiella pneumoniae* ÇİD suşları üzerine 24 saatlik etkisinin Log_{10} kob/mL düzeyinde karşılaştırmalı olarak gösterimi. Özellikle *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Klebsiella pneumoniae* ÇİD suşlarında CIN+Tetrasiklin kombinasyonunun belirgin antibakteriyel etkisi dikkat çekicidir.

Tablo 6. Kombinasyon test sonuçlarının karşılaştırılması

Kombinasyon	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213		*Staphylococcus aureus* ÇİD		*Escherichia coli* ATCC 25922		*Klebsiella pneumoniae* ÇİD	
	DT	ZBÖ	DT	ZBÖ	DT	ZBÖ	DT	ZBÖ
CZUY - Gentamisin	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Kısmi sinerji	Sinerji
CZUY- Tetrasiklin	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Aditif	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Aditif
CIN - Gentamisin	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Kısmi sinerji	Aditif
CIN - Tetrasiklin	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Kısmi sinerji	Kısmi sinerji	Sinerji	Aditif

CZUY: Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı; CIN: Sinnamaldehit; DT: Dama tahtası, ZBÖ: Zamana bağlı öldürme; ÇİD: Çoklu ilaca dirençli

29213 suşu için dama tahtası yönteminde sinerjistik etkileşim tespit edilirken, zamana bağlı öldürme yönteminde aditif etkileşim gözlenmiştir. Diğer üç kombinasyonda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. *K. pneumoniae* ÇİD suşu için CZUY/CIN-tetrasiklin kombinasyonlarında dama tahtası yönteminde sinerji, zamana bağlı öldürme yönteminde ise aditif etkileşim gözlenmiştir. Aynı suşta CZUY/CIN-gentamisin kombinasyonlarında ise dama tahtası yönteminde kısmi sinerji, zamana bağlı öldürme yönteminde sırasıyla sinerjik ve aditif etkileşim tespit edilmiştir. Dama tahtası ve zaman bağlı öldürme yöntemlerinin karşılaştırmalı sonuçları Tablo 6'da sunulmuştur.

TARTIŞMA

Tıp alanındaki gelişmelere bağlı olarak insanların yaşam süresi de artmıştır. Bu durum, bakteriyel enfeksiyonlardaki artışla birlikte antibiyotiklere karşı direnç oranlarının da yükselmesine neden olmuştur. Bu bağlamda, antibiyotik direnci sağlık maliyetlerini ve mortalite oranlarını artırarak ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır[15]. Son yıllarda dirençli patojenlerin yayılımını kontrol altına almak amacıyla alternatif antimikrobiyal ajanların kullanımı da dâhil olmak üzere önemli çalışmalar yapılmaktadır[6,16]. Bu çalışmaların bir kısmı ise uçucu yağ ve bileşenleri gibi fitokimyasallara dayanmaktadır. Uçucu yağlar, çeşitli bitkilerden elde edilen ve çok çeşitli mikroorganizmalara karşı kanıtlanmış antimikrobiyal etkilere sahip doğal ürünlerdir[17,18].

Cinnamomum zeylanicum uçucu yağının ana bileşeninin CIN olduğu ve daha düşük oranlarda benzaldehit, sinnamil asetat, limonen, öjenol, α-pinen, 1,8-sineol, linalool ve sinnamik asit gibi diğer bileşenleri de içerdiği bildirilmiştir[6]. Bizim çalışmamızda, CZUY'nın %57.41 oranında CIN içerdiği tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda bu oranın %65–80 arasında değiştiği bildirilmektedir[19]. Uçucu yağ bileşenlerinin; coğrafi konum, mevsimsel ve iklimsel farklılıklar, tür çeşitliliği ve yağ elde etme yöntemlerindeki değişkenliklere bağlı olarak farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır[20].

Bu çalışmada CZUY'nin inhibisyon zon çapı *S. aureus* ATCC 29213 suşu için 35 mm, *S. aureus* ÇİD suşu için ise 22 mm olarak belirlenmiştir. Ayrıca, her iki suş için MİK değeri 0.5 mg/mL olarak tespit edilmiştir. Diğer çalışmalar incelendiğinde, Ünlü ve ark.[6] *S. aureus* ATCC 29213 suşuna ait inhibisyon zonunu >40 mm, MİK değerini ise 0.56 mg/mL olarak bildirmiştir. Raeisi ve ark.[21] farklı bir çalışmada *S. aureus* ATCC 6538 suşunu kullanarak inhibisyon zonunu 28.5 mm, MİK değerini ise 0,625 mg/mL olarak raporlamıştır. Benzer bir çalışmada Behbahani ve ark.[22], *S. aureus* ATCC 25923 suşu için inhibisyon zonunu 26 mm, MİK değerini ise 0.78 mg/mL olarak bildirmiştir. Herman ve ark.[23] ile Prabuseenivasan ve ark.[24] tarafından yapılan çalışmalarda ise *S. aureus* ATCC 29213 ve *S. aureus* ATCC 25923 suşları kullanılmış ve antibakteriyel aktivite yalnızca disk difüzyon yöntemiyle değerlendirilmiştir. Bu iki çalışmada bildirilen inhibisyon zonları sırasıyla 44 mm ve 20.8

mm'dir. Benzer şekilde, Dubey ve ark.[25] ile Hadri ve ark.[26] tarafından yapılan çalışmalarda klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşları kullanılmış ve inhibisyon zonları sırasıyla 27.6 mm ve 30.5 mm olarak bildirilmiştir. Živković ve ark.[19] tarafından yapılan güncel bir çalışmada ise, CZUY'nin *S. aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* suşlarına karşı 7.37 µg/mL gibi düşük MİK değerleri ile güçlü etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda, *E. coli* ATCC 25922 suşuna karşı CZUY'nin inhibisyon zonu 26 mm ve MİK değeri 0,125 mg/mL olarak belirlenmiştir. Aynı suş için Ünlü ve ark.[6] inhibisyon zonunu 26 mm, MİK değerini ise 1.12 mg/mL olarak bildirmiştir. Raeisi ve ark.[21] ise *E. coli* ATCC 43894 suşunu kullanarak inhibisyon zonunu 21.7 mm, MİK değerini ise 2,5 mg/mL olarak raporlamıştır. Benzer bir çalışmada Behbahani ve ark.[22], *E. coli* ATCC 25922 suşu için inhibisyon zonunu 18 mm, MİK değerini ise 6.25 mg/mL olarak belirlemiştir. Herman ve ark.[23] ile Prabuseenivasan ve ark.[24], *E. coli* ATCC 25922 suşu için inhibisyon zonlarını sırasıyla 32 mm ve 29,8 mm olarak bildirmiştir; Dubey ve ark.[25] ise klinik bir *S. aureus* izolatında 31.6 mm'lik bir inhibisyon zonu tespit etmiştir. Başka bir çalışmada Senhaji ve ark.[27], *E. coli* O157:H7, *E. coli* ATCC 25921, *E. coli* ATCC 25922 ve *E. coli* ATCC 11105 suşlarını kullanmış, inhibisyon zonlarını sırasıyla 28, 25, 22 ve 20 mm; MİK değerlerini ise 0.625, 0.625, 1.25 ve 2.5 mg/mL olarak raporlamıştır. Ben Selma ve ark.[28] tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada, kolistin dirençli beş adet *E. coli* suşuna karşı inhibisyon zonlarının 30–35 mm aralığında, MİK değerlerinin ise 0.625–2.5 mg/mL aralığında olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda *K. pneumoniae* ÇİD izolatı için CZUY'nin inhibisyon zonu 20 mm, MİK değeri ise 0.5 mg/mL olarak belirlenmiştir. Benzer bir çalışmada Ünlü ve ark.[6], *K. pneumoniae* ATCC 13883 suşu için inhibisyon zonunu 21 mm, MİK değerini ise 0.14 mg/mL olarak bildirmiştir. Aynı suş için Wijesinghe ve ark.[29] MİK değerini 0.5 mg/mL, Alsalim ve ark.[30] ise klinik örnekten izole ettikleri *K. pneumoniae* suşu için 0.175 mg/mL olarak raporlamıştır. Prabuseenivasan ve ark.[24] ile Dubey ve ark.[25], sırasıyla *K. pneumoniae* ATCC 15380 ve klinik örneklerden izole edilen *K. pneumoniae* suşları için inhibisyon zonlarını 30.3 mm ve 27.5 mm olarak bildirmiştir. Yine, Ben Selma ve ark.[28], kolistin dirençli beş adet *K. pneumoniae* suşuna karşı inhibisyon zonlarının 26-37 mm aralığında, MİK değerlerinin ise 0.625–5 mg/mL aralığında olduğunu ifade etmiştir.

Bu çalışmada CZUY'nin ana bileşeni CIN olarak belirlenmiştir. CIN'in antibakteriyel aktivitesi disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleriyle araştırılmıştır. *S. aureus* ATCC 29213 ve *S. aureus* ÇİD suşları için CIN'in inhibisyon zonları sırasıyla 30 mm ve 21 mm olarak belirlenmiştir. Al-Bayati ve Mohammed[31], klinik kökenli *S. aureus* suşu için inhibisyon zonunu 24.1 mm olarak bildirmiştir. Singh ve ark.[32], agar kuyucuk difüzyon yöntemi kullanarak kuyucuklara sırasıyla 1, 2 ve 3 mg/mL CIN eklemiş ve inhibisyon zonlarını sırasıyla 23, 41.6 ve 53.7 mm olarak bildirmiştir.

Sinnamaldehit için elde ettiğimiz MİK değerleri ise *S. aureus* ATCC 29213 ve *S. aureus* ÇİD suşları için sırasıyla 0,25 ve 1 mg/mL olarak belirlenmiştir. Becerril ve ark.[18], *S. aureus* ATCC 29213 suşu için MİK değerini 0.37 mg/mL olarak bildirmiş; Ye ve ark.[33] ise klinik kökenli *S. aureus* için bu değeri 0.31 mg/mL olarak raporlamıştır. Ferro ve ark.[34] ise *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 6538 ve dört farklı klinik izolat için MİK değerlerini ilk iki suşta 0.5 mg/mL, diğerlerinde ise 0.25 mg/mL olarak bildirmiştir. Li ve ark.[35] tarafından yapılan güncel bir çalışmada ise, koloni oluşum yöntemi kullanılarak CIN'in *S. aureus* suşuna karşı MİK değeri 1mg/mL olarak saptanmıştır. Bu çalışmada elde ettiğimiz verilerin, karşılaştırılan çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda, *E. coli* ATCC 25922 suşu için CIN'in inhibisyon zonu 25 mm olarak belirlenmiştir. Al-Bayati ve Mohammed[33], klinik kökenli *E. coli* için inhibisyon zonunu 23.2 mm olarak bildirmiştir. Singh ve ark.[32], aynı suşla yaptığı çalışmada 1, 2 ve 3 mg/mL konsantrasyonlar için sırasıyla 26.1, 33.2 ve 34.1 mm'lik inhibisyon zonları bildirmiştir. Bu çalışmada *E. coli* ATCC 25922 suşu için CIN'in MİK değeri 0.125 mg/mL olarak belirlenmiştir. Becerril ve ark.[18], aynı standart suş için MİK değerini 0.28 mg/mL olarak bildirmiştir. Başka bir çalışmada Ye ve ark.[33], farklı bir *E. coli* suşu kullanarak MİK değerini 0.31 mg/mL, Li ve ark.[35] ise yine *E. coli* suşunda 0.5 mg/mL olarak raporlamıştır.

Çalışmamızda CIN'in *K. pneumoniae* ÇİD suşu için belirlenen inhibisyon zonu 19 mm, MİK değeri ise 0.25 mg/mL'dir. Al-Bayati ve Mohammed[31], klinik kökenli *K. pneumoniae* suşu için inhibisyon zonunu 23.6 mm, MİK değerini ise 0.062 mg/mL olarak bildirmiştir. Alsalim ve ark. [30] klinik suş için MİK değerini 0.110 mg/mL olarak raporlamıştır. Yakın tarihli bir çalışmada ise Vaz ve ark.[36], çoklu ilaç dirençli beş adet *K. pneumoniae* izolatında CIN'in MİK değerlerini 0.035–0.28 mg/mL arasında bildirmiştir.

Çalışmamızın verileri, literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılabilir düzeydedir. Ancak, sonuçlar incelendiğinde genel olarak farklı verilerin elde edildiği görülmektedir. Bu farklılıkların, uçucu yağın bileşimine ve uygulanan yöntem farklılıklarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu tür çalışmalarda standart yöntemler yerine farklı yöntemlerin tercih edilmesi, verilerin karşılaştırılmasını ve tartışılmasını zorlaştırmakta ve standart yöntemlerin kullanım gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada incelediğimiz dört bakteri suşunda CZUY ve CIN'in antibakteriyel aktivite değerleri birbirine yakın bulunmuştur. CZUY'nun antibakteriyel etkisinden, majör bileşeni olan CIN'in sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Uçucu yağlar ve bunların bileşenlerinin antibiyotiklerle etkileşim mekanizmasını anlayabilmek için, öncelikle bu doğal bileşiklerin bireysel etki mekanizmalarının açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. CZUY'nin etki mekanizması hakkında farklı görüşler bulunmaktadır. Bouhdid ve ark.[37], CZUY'nin hücre zarının seçici geçirgenliğini etkileyerek bakterilerin metabolik aktivitelerinde ve çoğalma kapasitelerinde belirgin bir azalmaya yol açtığını bildirmiştir. Bunlara ek olarak, potasyum iyonlarının ve diğer sitoplazmik materyallerin hücre dışına sızdığını, zar üzerindeki enzimatik aktivitenin bozulduğunu ve bunun sonucunda bakteriyel hücre ölümünün gerçekleştiğini ileri sürmüştür.

Sinnamaldehitin etki mekanizması değerlendirildiğinde, Wendakoon ve Sakaguchi[9], CIN'in çeşitli proteinlere bağlanarak bakteriyel amino asit dekarboksilasyonunu inhibe ettiğini bildirmiştir. Gill ve Holley[38] ise CIN'in ATPaz aktivitesini inhibe ederek zar hasarına neden olduğunu öne sürmüştür. Helander ve ark.[39], CIN'in Gram-negatif bakterilerin dış zarındaki porin proteinlerinden geçerek periplazmik boşluğa ulaşabildiğini, Kim ve ark.[40] ise CIN'in bakteriyel hücre yüzeyini parçaladığını bildirmişledir.

Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı ve CIN'in etki mekanizmaları dikkate alındığında, bu bileşiklerin antibiyotiklerin bakteriyel hücre içerisine girişine katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu çalışmada CZUY/CIN ile antibiyotikler arasındaki etkileşimi belirlemek amacıyla dama tahtası ve zamana bağlı öldürme yöntemleri uygulanmıştır. Standard bakteri suşlarında CZUY/CIN-antibiyotik kombinasyonları için her iki yöntemde de sinerjik etkileşimler saptanmıştır. *S. aureus* ÇİD suşu için CZUY-tetrasiklin kombinasyonu dama tahtası yönteminde sinerjik etkileşim göstermişken, zamana bağlı öldürme yönteminde aditif etkileşim gözlenmiştir. Benzer şekilde, *K. pneumoniae* ÇİD suşunda CZUY/CIN-tetrasiklin ve CIN-gentamisin kombinasyonları dama tahtası yönteminde sinerjik etki gösterirken, zamana bağlı öldürme yönteminde aditif etki saptanmıştır. Ancak, çoğu etkileşimin her iki yöntem için uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Literatürde CZUY/CIN-antibiyotik kombinasyonlarını araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır; ancak bu çalışmaların neredeyse tamamı ya tek bir bakteri kökeniyle ya da farklı antibiyotiklerle yapılmıştır. Bu nedenle, kombinasyon verilerimizle tam anlamıyla karşılaştırılabilecek çalışmalara rastlanmamıştır. Öte yandan, farklı antibiyotikler veya bakteri kökenleri kullanılmış olmasına rağmen, CZUY/CIN–antibiyotik kombinasyonlarını araştıran çalışmalarda genellikle sinerjik etkileşimlerin bildirildiği görülmektedir[41].

Bu çalışma için iki temel kısıttan söz edilebilir: Birincisi, sinerji testlerinin sınırlı sayıda ve türde bakteri suşu ile gerçekleştirilmiş olması; ikincisi ise CZUY ve CIN'e yönelik sitotoksisite testlerinin yapılmamış ve elde edilen sinerji sonuçlarının in vivo koşullarda doğrulanmamış olmasıdır.

Günümüzde uçucu yağlara karşı direnç gelişimi, antibiyotiklere kıyasla daha yavaş ilerlemektedir. Çok

ilaca dirençli suşlarda kombine antibiyotik kullanımı günümüzde sıkça tercih edilen bir yöntemdir. Hem bizim çalışmamızda hem de literatürde gösterilmiştir ki, uçucu yağlardan elde edilen doğal bileşenler antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında sinerjik etki göstermektedir[41]. Gelecekte bu tür uygulamaların, kullanılan antibiyotik dozunun azalmasına bağlı olarak kombinasyon tedavilerinde ortaya çıkabilecek yan etkileri hafifletmede faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, doğal kaynaklardan elde edilen biyoaktif bileşenler, güçlü antibakteriyel ve diğer biyolojik aktiviteleriyle tıpta kullanılmak üzere çalışılabilecek önemli aday moleküllerdir. Antimikrobiyal direnç gelişimine karşı potansiyel çözümler sunabilecek bu moleküllerin pratik kullanıma kazandırılabilmesi için daha fazla araştırma ve çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı gerekmemektedir.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Aproval: Ethics committee approval is not required for this study.
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. Bull World Health Organ. 2001;79(8):780-90.
2. Mann A, Nehra K, Rana JS, Dahiya T. Antibiotic resistance in agriculture: Perspectives on upcoming strategies to overcome upsurge in resistance. Curr Res Microb Sci. 2021;2:100030. https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2021.100030
3. Walsh TR, Gales AC, Laxminarayan R, Dodd PC. Antimicrobial resistance: Addressing a global threat to humanity. PLoS Med. 2023;20(7):e1004264. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004264
4. Hemaisvarya S, Kruthiventi AK, Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. Phytomedicine. 2008;15(8):639-52. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.06.008
5. Jeong YJ, Kim HE, Han SJ, et al. Antibacterial and antibiofilm activities of cinnamon essential oil nanoemulsion against multi-species oral biofilms. Sci Rep. 2021;11(1):5911. https://doi.org/10.1038/s41598-021-85375-3.
6. Ünlü M, Ergene E, Vardar Ünlü G, Sivas Zeytinoğlu H, Vural N. Composition, antimicrobial activity and *in vitro* cytotoxicity of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae). Food Chem Toxicol. 2010;48(11):3274-80. https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.09.001
7. da Silva LYS, Paulo CLR, Moura TF, et al. Antibacterial activity of the essential oil of *Piper tuberculatum* Jacq. fruits against multidrug-resistant strains: Inhibition of efflux pumps and β-lactamase. Plants. 2023;12(12):2377. https://doi.org/10.3390/plants12122377
8. Yang SK, Tan NP, Chong CW, Abushelaibi A, Lim SH, Lai KS. The missing piece: Recent Approaches investigating the antimicrobial mode of action of essential oils. Evol Bioinform Online. 2021;17:1176934320938391. https://doi.org/10.1177/1176934320938391
9. Zhang H, Mu R, Wang Z, Peng S, Yang XY, Qin X. Trans-cinnamaldehyde inhibition of pyruvate dehydrogenase: Effects on *Streptococcus mutans* carbohydrate metabolism. J Proteome Res. 2024;23(8):3682-95. https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.4c00382
10. Adams RP. Identification of essential oil components by gas chromatography/quadrupole mass spectroscopy. J Am Soc Mass Spectrom. 2005;16(11):1902-3. https://doi.org/10.1016/j.jasms.2005.07.008
11. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial susceptibility testing: EUCAST disc diffusion and MIC methods, version 3.0.2021.
12. Eliopoulos G, Moellering RC. Antimicrobial Combinations. In: Lorian V, eds. Antibiotics in Laboratory Medicine, 4th ed, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1996:330-396.
13. Li YJ, Pan CZ, Zhao ZW, Zhao ZX, Chen HL, Lu WB. Effects of a combination of amlodipine and imipenem on 42 clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* obtained from a teaching hospital in Guangzhou, China. BMC Infect Dis. 2013;13:548. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-548

14. Pillai SK, Moellering RC, Eliopoulos GM. Antimicrobial combinations. In: Lorian V, eds. Antibiotics in Laboratory Medicine. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p.365-440.
15. Poudel AN, Zhu S, Cooper N, et al. The economic burden of antibiotic resistance: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023;18(5):e0285170. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285170
16. Abers M, Schroeder S, Goelz L, et al. Antimicrobial activity of the volatile substances from essential oils. BMC Complement Med Ther. 2021;21(1):124. https://doi.org/10.1186/s12906-021-03285-3
17. Gheorghita D, Robu A, Antoniac A, et al. In vitro antibacterial activity of some plant essential oils against four different microbial strains. Appl Sci. 2022;12(19):9482. https://doi.org/10.3390/app12199482
18. Becerril R, Nerin C, Gomez Lus R. Evaluation of bacterial resistance to essential oils and antibiotics after exposure to oregano and cinnamon essential oils. Foodborne Pathog Dis. 2012;9(8):699-705. https://doi.org/10.1089/fpd.2011.1097
19. Živković M, Stanisavljević I, Gajović N, et al. A. Comprehensive phytochemical analysis and evaluation of antioxidant, antimicrobial, cytotoxic, and immunomodulatory activities of commercial cinnamon bark essential oil (*Cinnamomum zeylanicum* L.). Int J Mol Sci. 2025;26(13):6482. https://doi.org/10.3390/ijms26136482
20. Stevens N, Allred K. Antidiabetic potential of volatile cinnamon oil: A review and exploration of mechanisms using *In Silico* molecular docking simulations. Molecules. 2022;27(3):853. https://doi:10.3390/molecules27030853
21. Raeisi M, Tajik H, Yarahmadi A, Sanginabadi S. Antimicrobial effect of cinnamon essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Health Scope. 2015;4(4):e21808. https://doi.org/10.17795/jhealthscope-21808
22. Alizadeh Behbahani B, Falah F, Lavi Arab F, Vasiee M, Tabatabaee Yazdi F. Chemical composition and antioxidant, antimicrobial, and antiproliferative activities of *Cinnamomum zeylanicum* bark essential oil. Evid Based Complement Alternat Med. 2020;29:2020-5190603. https://doi.org/10.1155/2020/5190603
23. Herman A, Herman AP, Domagalska BW, Młynarczyk A. Essential oil and herbal extract as antimicrobial agents in cosmetic emulsion. Indian J Microbiol. 2013;53(2):232-7. https://doi.org/10.1007/s12088-012-0329-0
24. Prabuseenivasan S, Jayakumar M, Ignacimuthu S. *In vitro* antibacterial activity of some plant essential oils. BMC Complement and Altern Med. 2006;6:39. https://doi.org/10.1186/1472-6882-6-39
25. Dubey RC, Rana A, Shukla RK. Antibacterial activity essential oil of some medicinal plants against certain human parhogens. Indian Drugs. 2005;42(7):443-6.
26. Hadri Z, Allem R, Perry MG. Effect of essential oil of *Cinnamomum zeylanicum* on some pathogenic bacteria. Afr J Microbiol Res. 2014;8(10):1026-31. https://doi.org/10.5897/AJMR2013.6519
27. Senhaji O, Faid M, Kalalou I. Inactivation of *Escherichia coli* O157:H7 by essential oil from *Cinnamomun zeylanicum*. Braz J Infect Dis. 2007;11(2):234-6. https://doi.org/10.1590/s1413-86702007000200013
28. Ben Selma W, Ferjeni S, Farouk A, Marzouk M, Boukadida J. Antimicrobial activity of *Cinnamomum zeylanicum* essential oil against colistin-resistant gram-negative bacteria. Int J Environ Health Res. 2025;35(1):169-81. https://doi.org/10.1080/09603123.2024.2348094
29. Wijesinghe GK, Feiria SB, Maia FC, et al. In-vitro antibacterial and antibiofilm activity of *Cinnamomum verum* leaf oil against *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. An Acad Bras Cienc. 2021;93(1):e20201507. https://doi.org/10.1590/0001-3765202120201507
30. Alsalim H, Shawkat S, Ibrahem M. Antibacterial activity of *Cinnamomumm zeylanicum* bark oil and cinnamaldehyde on some locally isolated pathogenic bacteria. World J Pharm Res. 2020;6(2):174-85. https://doi.org/10.20959/wjpr20172-7707
31. Al-Bayati F, Mohammed MJ. Isolation, identification, and purification of cinnamaldehyde from *Cinnamomum zeylanicum* bark oil. An antibacterial study. Pharm Biol. 2009;47(1):61-6. https://doi.org/10.1080/13880200802430607
32. Singh G, Maurya S, Lampasona MP, Catalan CAN. A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. Food Chem Toxicol. 2007;45(9):1650-61. https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.02.031
33. Ye H, Shen S, Xu J, Lin S, Yuan Y, Jones GS. Synergistic interactions of cinnamaldehyde in combination with carvacrol against food-borne bacteria. Food Control. 2013;34(2):619-23. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.05.032
34. Ferro TAF, Araújo JMM, Pinto BLS, et al. Cinnamaldehyde inhibits *Staphylococcus aureus* virulence factors and protects against infection in a *Galleria mellonella* model. Front Microbiol. 2016;7:2052. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02052

35. Li Z, Li Y, Cheng W. Determination of cinnamaldehyde, thymol and eugenol in essential oils by LC-MS/MS and antibacterial activity of them against bacteria. Sci Rep. 2024;14(1):12424. https://doi.org/10.1038/s41598-024-63114-8
36. Vaz MSM, de Almeida de Souza GH, Dos Santos Radai JA, et al. Antimicrobial activity of cinnamaldehyde against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: an *in vitro* and *in vivo* study. Braz J Microbiol. 2023;54(3):1655-664. https://doi.org/10.1007/s42770-023-01040-z
37. Bouhdid S, Abrini J, Amensour M, Zhiri A, Espuny MJ, Manresa A. Functional and ultrastructural changes in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* cells induced by *Cinnamomum verum* essential oil. J Appl Microbiol. 2010;109(4):1139-49. https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2010.04740.x
38. Gill AO, Holley RA. Inhibition of membrane bound ATPases of *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes* by plant oil aromatics. Int J Food Microbiol. 2006;111(2):170-4. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2006.04.046
39. Helander IM, Alakomi HL, Latva Kala K, et al. Characterization of the action of selected essential oil components on gram negative bacteria. J Agric Food Chem. 1998;46(9):3590-5.
40. Kim HO, Park SW, Park HD. Inactivation of *Escherichia coli* O157:H7 by cinnamic aldehyde purified from *Cinnamomum cassia* shoot. Food Microbiol. 2004;21(1):105-10. https://doi.org/10.1016/S0740-0020(03)00010-8
41. Langeveld WT, Veldhuizen EJA, Burt SA. Synergy between essential oil components and antibiotics: a review. Crit Rev Microbiol. 2014;40(1):76-94. https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.763219

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(1):37-43
doi:10.54453/TMCD.2026.81567

Araştırma / *Research Article*

Zeytin Çekirdeği ve Nar Kabuğundan Elde Edilen Odun Sirkesinin Klinik *Candida albicans* Kökenleri Üzerine Etkisi

The Effect of Wood Vinegar Derived from Olive Pits and Pomegranate Peels on Clinical Candida albicans Isolates

Deniz Alkaya*, Nurcihan Biltekin*, Sarya Duru Gökçen, Ergin Özkök***, Mehmet Sami Serin*, Nevzat Ünal****, Macit İlkit*****, Aylin Döğen*,******

* Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
** Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Öğrencisi, Tübitak Star Bursiyeri, Mersin, Türkiye
*** Veldo Makine AR-GE AŞ, Mersin, Türkiye
**** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Adana, Türkiye
***** Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
****** Mersin Üniversitesi, İleri Teknoloji Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi, Mersin, Türkiye

Atıf/Cite as: Alkaya D, Biltekin N, Gökçen SD, et al. Zeytin çekirdeği ve nar kabuğundan elde edilen odun sirkesinin klinik *Candida albicans* kökenleri üzerine etkisi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(1):37-43.

ÖZ

Amaç: *Mikroorganizmalarda ilaç direncinin küresel halk sağlığı krizlerinden biri olduğu açıktır. İlaç direnci tedavinin etkinliğini azaltıp mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Bu sebeple, bitki bazlı bileşikler umut verici ürünler olarak öne çıkmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, 2022'de küresel kritik önemi olan dört mantar türü arasında Candida albicans'ın da olduğunu bildirmiştir. Ülkemizde de kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımı irdelendiğinde en çok görülen türün, dünya genelinde olduğu gibi, C. albicans olduğu görülmektedir. Bu çalışmada, zeytin çekirdeği ve nar kabuğundan piroliz yöntemi ile elde edilen odun sirkesinin kan kültürlerinden elde edilen 171 Candida albicans izolatına karşı mikrodilüsyon yöntemi ile antifungal etkinliğinin araştırılması amaçlandı ve elde edilen sonuçların tartışmaya açılması hedeflendi.*
Yöntem: *Piroliz işlemi ile zeytin çekirdeği ve nar kabuğundan elde dilen odun sirkelerinin antifungal aktivite testleri modifiye CSLI-M27-A3 mikrodilüsyon yöntemi ile yapıldı ve minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerleri belirlendi.*
Bulgular: *Zeytin çekirdeğinden elde edilen odun sirkesinin MİK değerlerinin 250, 125, 62.50, 31.25 ve 3.90 µg/mL olduğu, nar kabuğundan elde edilen odun sirkesinin MİK değerlerinin ise 250, 125 ve 62.50 µg/mL olduğu belirlendi. Zeytin çekirdeğinden elde edilen odun sirkesinin nar kabuğundan elde edilen odun sirkesine göre 125 µg/mL MİK değeri ile izolatların %90.64'üne etki gösterdi.*
Sonuç: *MİK değeri en fazla 250–125 µg/mL konsantrasyon aralığında belirlendi. Çalışma verileri tarımsal organik atık niteliğinde olan ve son ürün geliştirmede ham madde niteliği taşıyan odun sirkesinin yeni etken maddelerden birisi olma potansiyeli taşıdığını göstermektedir.*

Anahtar kelimeler: *Candida albicans, odun sirkesi, antifungal duyarlılık*

Alındığı tarih / Received:
24.07.2025 / 24.July.2025
Kabul tarihi / Accepted:
05.01.2026 / 05.January.2026
Yayın tarihi / Publication date:
26.03.2026 / 26.March.2026

ABSTRACT

Objective: *It is evident that drug resistance in microorganisms is one of the major global public health crises. This resistance reduces the effectiveness of treatment and leads to increased morbidity and mortality. Therefore, plant-based compounds have emerged as promising alternatives. In 2022, the World Health Organization (WHO) listed Candida albicans among the four fungal species of critical global importance. In our country, as in many parts of the world, C. albicans is the most frequently isolated Candida species from blood cultures. This study aimed to investigate the antifungal activity of wood vinegar, obtained through pyrolysis of olive pits and pomegranate peels, against 171 Candida albicans isolates recovered from blood cultures using the broth microdilution method, and to discuss the findings.*
Methods: *Minimum inhibitory concentrations (MICs) of wood vinegars derived from olive pits and pomegranate peels were determined using the modified CLSI-M27-A3 broth microdilution method in antifungal susceptibility tests.*
Results: *The MIC values of wood vinegar derived from olive pits were found to be 250, 125, 62.50, 31.25, and 3.90 µg/mL, while the MIC values for the wood vinegar obtained from pomegranate peels were 250, 125, and 62.50 µg/mL. Olive pit-derived wood vinegar exhibited antifungal activity against 90.64% of the isolates at a MIC value of 125 µg/mL, showing greater efficacy than pomegranate peel-derived vinegar.*
Conclusion: *The highest MIC values ranged from 250 to 125 µg/mL. These findings suggest that wood vinegar, stated as the agricultural waste, may serve as a promising novel antifungal agent and a potential raw material for product development.*

Keywords: *Candida albicans, wood vineagar, antifungal susceptibility*

ORCID Kayıtları

D. Alkaya 0000-0001-8580-4152
N. Biltekin 0000-0002-7165-9385
S. D. Gökçen 0009-0004-5184-6265
E. Özkök 0000-0001-6892-0450
M. S. Serin 0000-0002-5113-5509
N. Ünal 0000-0001-5121-3100
M. İlkit 0000-0002-1174-4182
A. Döğen 0000-0002-0388-306X

✉ alkayadnz@gmail.com

© 2026 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2026 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü, çeşitli mikroorganizmalarda ilaç direncinin en önemli küresel halk sağlığı krizlerinden biri haline geldiğini bildirmiştir[1]. Bu direnç, geleneksel tedavilerin verimliliğini ciddi bir şekilde azaltmakla birlikte morbidite ve mortalite oranlarında artışa ve klinik yanıtsızlığa sebep olmaktadır[2,3]. Bu koşullar altında, etkili tedavi seçeneklerine olan gereksinim, acil bir öncelik olarak ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple, bitki bazlı bileşikler umut verici ürünler olarak öne çıkmıştır[4]. Pirolignöz asit olarak da bilinen odun sirkesi çeşitli biyolojik etkiler gösteren fenolik bileşikler, aldehitler, fenoller ve organik asitler gibi çeşitli kimyasal bileşenleri içermesiyle göz önünde bulundurulmalıdır[5,6]. Odun sirkesinin biyolojik aktiviteleriyle ilgili yapılan araştırmalar arasında anti-inflamatuvar[7], antiviral[8], antioksidan[8] ve yara iyileştirici[9], özelliklerinin yanı sıra; hayvanlarda büyüme destekleyici etkisi[10], bitki büyümesine katkısı[11], insektisit[12], herbisit[13] ve antimikrobiyal[14,15] etkileri bilinmektedir. Zeytin çekirdeği ve nar kabuğu, Türkiye'de yaygın olarak üretilen zeytin ve nar endüstrisinin başlıca yan ürünleridir. Çevreye kontrolsüz biçimde bırakıldıklarında kirliliğe sebep olabilen bu biyokütlelerin piroliz ile odun sirkesine dönüştürülmesi hem atık yönetimine katkı sağlamakta hem de döngüsel ekonomi açısından değer oluşturmaktadır. Bu materyallerin fenolik bileşikler, organik asitler ve antioksidanlar bakımından zengin olduğu ve belirgin antimikrobiyal ve antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir[16,17].

Dünya Sağlık Örgütü, 2022'de küresel kritik önemi olan dört mantar türü arasında *Candida albicans*'ın olduğunu bildirmiştir[1]. Ülkemizde de kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı irdelendiğinde en çok görülen türün *C. albicans* (%42.7) olduğu görülmektedir[18]. Bu çalışmada, zeytin çekirdeği ve nar kabuğundan elde edilen odun sirkesinin kan kültürlerinden elde edilen *C. albicans* izolatlarına karşı antifungal etkinliğinin araştırılması ve elde edilen sonuçların tartışmaya açılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Çukurova Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (02.12.2022 tarih ve 2022/113 sayı) onaylanmıştır.

Örneklerin Toplanması ve Piroliz işlemi

Zeytin çekirdekleri Mersin ilinin Tarsus, Erdemli ve Kumkuyu bölgelerinde bulunan üç ayrı zeytinyağı üretim tesisinden, nar kabukları ise Karaman'da bir ticari firmaya ait nar suyu üretim fabrikasından temin edildi. Zeytin çekirdekleri ve nar kabukları temizleme ve kurutma işlemlerinden geçirilerek piroliz işlemine hazırlandı. Piroliz işlemi için atıklar kurutma fırınında 105°C'de 24 saat kurutulduktan sonra değirmende öğütüldü. Kurutulmuş ve öğütülmüş atıklar termal kontrollü reaktörde pirolize tabi tutuldu. Biyokütlenin termal ayrışması sırasında oluşan sıvı fraksiyonlar (odun sirkesi) soğutulmuş bir sistemden (20°C'de) geçirilerek zeytin çekirdeği ve nar kabuğundan elde dilen odun sirkeleri antimikrobiyal çalışmalar için hazır hale getirildi[19].

Odun sirkesi Kimyasal Analizleri

Odun sirkesinin saflaştırılması sırasında ürün kalitesini etkileyebilecek katran gibi istenmeyen maddeleri ayırmak için özel filtrasyon ve distilasyon yöntemleri uygulandı. Daha sonra, kimyasal analizlerle elde edilen sirkenin fiziksel ve kimyasal bileşimi ayrıntılı olarak incelendi. Ürünlerin ağır metal içeriği ICP-MS cihazı (Agilent 7850, Santa Clara, CA, ABD) ile belirlendi, pH seviyesi masa tipi pH metre ile (Thermo Orion 2 Star, Menlo Park, CA, ABD), özgül ağırlığı 25 mL cam piknometre (Iso Lab, Wertheim, Almanya) ile ölçüldü. Diğer kalite parametreleri ölçülerek literatürdeki kalite standartlarına uygunluğu kontrol edildi[20]. Odun sirkesinin saflaştırılması sürecinde, ürün kalitesini olumsuz etkileyebilecek katran ve diğer istenmeyen maddelerin uzaklaştırılması için öncelikle fiziksel çöktürme yöntemi uygulandı. Bu işlemde odun sirkesi, 48 saat süreyle dinlendirilerek

yoğunluğu yüksek olan katranın dibe çökmesi sağlandı ve üstteki berrak kısım ayrılarak vakum distilasyona tabi tutuldu. Vakum distilasyonu, 60°C'de ve 0.8 bar basınçta gerçekleştirilerek uçucu olmayan ağır fraksiyonlar ve katran kalıntıları etkili biçimde ayrıştırıldı. Daha yüksek saflığın gerektiği durumlarda ise, son aşamada membran filtreleri kullanılarak ek bir filtrasyon işlemi uygulandı. Saflaştırma işlemi uygulanan zeytin çekirdeğinden elde edilen odun sirkesinin ölçülen kimyasal analiz sonuçları Tablo 1'de ve nar kabuğundan elde edilen odun sirkesinin kimyasal analiz sonuçları Tablo 2'de sunuldu.

Tablo 1. Zeytin çekirdeğinden üretilen odun sirkesi analiz sonuçları

Parametre	Birim	Analiz Sonucu
pH (25 °C)	-	2.52
Kırılma indisi (25 °C)	-	1.3453
Yoğunluk	g/mL	1.020
Çözünmüş Katran İçeriği	(% m/m)	0.18
Asetik Asit İçeriği	(% m/m)	5.6
Kadmiyum (Cd)	mg/kg	<0.1
Kurşun (Pb)	mg/kg	<0.2
Arsenik (As)	mg/kg	<0.1
Cıva (Hg)	mg/kg	<0.1
Fenoller	mg/L	2983
Alkol Profili	-	-
Asetik Asit	%	8.08
Propionik Asit	%	0.04
İzobütirik Asit	%	0.41
Bütirik Asit	%	0.03
İzovalerik Asit	%	0.01
Valerik Asit	%	<0.00031
Hekzanoik Asit	%	<0.00021
Heptanoik Asit	%	0.02
n-Heptanoik Asit	%	<0.01
Toplam Organik Asitler	% Asetik asit cinsinden	8.59
Asetik Aldehit	%	0.88
Aseton	%	0.03
Metil Alkol (Metanol)	%	2.34
Etil Alkol (Etanol)	%	0.01

Tablo 2. Nar kabuğundan üretilen odun sirkesinin analiz sonuçları

Analiz	Sonuç	Limit Değerler*
pH (25°C)	2.86	2.0–3.5
Kırılma İndisi (25°C)	1.3416	1.200–1.400
Yoğunluk (g/mL)	1.015	1.000–1.050
Çözünmüş Katran İçeriği (% m/m)	0.26	<3
Asetik Asit İçeriği (% m/m)	8.8	2–20
Ağır Metaller (mg/kg)		
Kurşun (Pb)	<TL	<0.2
Arsenik (As)	<TL	<0.1
Kadmiyum (Cd)	<TL	<0.1
Cıva (Hg)	<TDL	<0.1

*TL: Tespit limiti, Pb=0.001 mg/kg, As=0.001 mg/kg, Cd=0.001 mg/kg, Hg=0.001 mg/kg. *TSE K 665 Belgelendirme kriteri için limit değerler.*

Nar kabuğu ve zeytin çekirdeğinde elde edilen odun sirkesinin kalitesini belirlemek için gerçekleştirilen analizler sonucunda; nar kabuğu ve zeytin çekirdeği örnekleri için pH değerleri sırası ile 2.86 ve 2.52 olarak ölçüldü. Böylece her iki odun sirkesinin hedeflenen 2.0–3.5 aralığında olduğu belirlendi. Üretilen odun sirkelerinin özgül ağırlık ölçümleri 1.000–1.050 g/mL aralığında gerçekleşmiş ve TSE için belirlenen kriterler sağlandı. Üretilen odun sirkeleri için katran içeriği analizlerinde hedeflenen <%3 değerinin altında olduğu belirlendi. Kırılma indisi ölçümleri ise <1.4 kriterini karşıladı. Görünüm açısından ürünler şeffaf, berrak ve açık kahverengi tonlarında olup (zeytin çekirdeği kaynaklı ürün daha açık renktedir), %97'nin üzerinde saflığa ulaşılmasıyla kalite standartlarına uygunluğu doğrulandı.

Antifungal Duyarlılık Testi

Çalışmada, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı kültür koleksiyonunda bulunan kan kültüründen izole edilen 171 *C. albicans* kökeni incelendi. Bu klinik izolatların tamamı amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, posakonazol, anidulafungin, mikafungin ve kaspofungin'e CLSI M-27ed4 sıvı mikrodilüsyon belgesine göre duyarlı idi. Bu çalışmada ise mantar hücre inokulumları Tryptic Soy Agar (TSA; Merck, Darmstadt, Almanya) ortamında 28°C'de 24

saat sonunda üretilen stok kültürden hazırlandı. Mikroorganizma süspansiyon konsantrasyonları, sterilize edilmiş %0.9'luk NaCl kullanılarak McFarland 0.5 bulanıklık standardına göre ayarlandı. Odun sirkesi %10 konsantrasyonda steril distile su ile seyreltildi. Minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) belirlenmesi, modifiye CLSI M27-A3 mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir[21]. Antifungal duyarlılık testinde, her bir kuyucuğa 160 µL Tryptic Soy Broth (TSB; Merck) eklendi ve ilk kuyucuğa 160 µL odun sirkesi çözeltisi ilave edilerek iki katlı seri dilüsyon yöntemiyle ardışık konsantrasyonlar hazırlandı (500 µg/mL–3.90 µg/mL). Negatif kontrol kuyucukları hariç olmak üzere her kuyucuğa 10 µL mantar süspansiyonu ilave edildi. Plaklar 28 ºC'de 24 saat süreyle inkübe edildi. İnkübasyonun ardından, MİK değerleri okundu. Sonuçlar hem görsel olarak hem de spektrofotometrik ölçüm (625 nm dalga boyunda) ile değerlendirildi[22].

Tablo 3. Zeytin çekirdeği ve nar kabuğundan elde edilen odun sirkelerinin farklı konsantrasyonlarda 171 *Candida albicans* izolatı üzerindeki antifungal etkilerinin dağılımı

Dilüsyonlar (µg/mL)	Maddeler	
	Zeytin Çekirdeğinden Elde Edilen Odun Sirkesi (n/%)	Nar kabuğundan Elde Edilen Odun Sirkesi (n/%)
500 µg/mL	-	-
250 µg/mL	7 (4.09)	77 (45.0)
125 µg/mL	155 (90.64)	92 (53.8)
62.50 µg/mL	6 (3.50)	2 (1.16)
31.25 µg/mL	1 (0.58)	-
15.62µg/mL	-	-
7.81 µg/mL	-	-
3.90 µg/mL	2 (1.16)	-
Toplam	171	171

BULGULAR

Odun sirkesi ile yapılan antifungal aktivite testlerinde *C. albicans* kökenleri üzerinde etkili olduğu belirlendi. Zeytin çekirdeğinden elde edilen odun sirkesinin MİK değerleri 250, 125, 62.50, 31.25 ve 3.90 µg/mL olduğu, nar kabuğundan elde edilen odun sirkesinin MİK değerleri ise 250, 125 ve 62.50 µg/mL olduğu belirlendi. Odun sirkelerinin *C. albicans* izolatları üzerindeki antifungal etkilerinin dağılımı Tablo 3'te verildi. Bu çalışmada, 171 *C. albicans* izolatının 155 (%90.64)'inde zeytin çekirdeğinden elde edilen odun sirkesinin en yüksek MİK değeri 125 µg/ml idi. Zeytin çekirdeğinden elde edilen odun sirkesinin nar kabuğundan elde edilen odun sirkesine göre 125 µg/mL MİK değeri ile izolatların %90.64 etkili olduğu belirlendi. Odun sirkesi ile yapılan antifungal aktivite testlerinde *C. albicans* kökenleri için MİK aralığı, $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri Tablo 4'de verildi.

TARTIŞMA

Mevcut antifungal bileşiklere direnç gelişimi düzenli olarak artmakta, bu sebeple yeni antifungal ilaç arayışı büyük bir ihtiyaç olarak devam etmektedir[23]. Bitki temelli ürünler de bu arayışa bir yanıt olarak incelenmektedir. Odun sirkesi, biyokütlenin piroliziyle elde edilen; asetik asit, fenolik bileşikler, aldehitler ve organik asitlerce zengin, karmaşık bir sıvıdır. İçerdiği bu biyoaktif bileşenler sebebiyle bakteriler, maya ve küfler üzerinde belirgin antimikrobiyal ve antifungal aktivite göstermektedir. Özellikle fenolik fraksiyon ile asetik asit, mantar hücre membranının geçirgenliğini bozarak hücre bütünlüğünü zayıflatmakta; metabolik süreçleri inhibe ederek büyümeyi baskılamaktadır[17]. Bu çalışmada, klinik *C. albicans*

Tablo 4. Zeytin çekirdeği ve nar kabuğundan elde edilen odun sirkelerinin MİK aralığı, $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri

Odun Sirkeleri	MİK Aralığı (µg/mL)	$MİK_{50}$ (µg/mL)	$MİK_{90}$ (µg/mL)
Zeytin çekirdeğinden elde edilen odun sirkesi	3.90–250	125	125
Nar kabuğundan elde edilen odun sirkesi	62.50–250	125	125

kökenlerine zeytin çekirdeği ve nar kabuğundan elde edilen odun sirkesinin antifungal etkinliği modifiye mikrodilüsyon yöntemi ile test edildi ve zeytin çekirdeğinden elde edilen odun sirkesinin en yüksek MİK değeri 125 µg/ml olduğu ve nar kabuğundan elde edilen odun sirkesine göre %90.64 oranı ile daha yüksek antifungal aktivitesinin olduğu belirlendi. Bulgularımız her iki odun sirkesinin de antifungal aktiviteye sahip olduğunu ve özellikle bu antimikrobiyal etkinliklerinden dolayı sistemik etkili antifungal ve topikal antiseptiklerin geliştirilmesi ile hastane enfeksiyonlarına karşı korunma ve kontrole katkı sağlayabilecek yeni bir farmasötik ürün olma potansiyelinde olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu ürünün düşük miktarda da olsa metanol ve formaldehit gibi maddeler içermesi sebebiyle sistemik olarak kullanılabilecek bir farmasötik ürün haline getirilmesi için FDA ve EMA'dan onay alınmasını gerektirmektedir[24]. Ancak, uluslararası standartlara uygun olarak elde edildiğinde sistemik etkili antifungal ve topikal antiseptik olarak kullanılması daha olası görülmektedir. Ayrıca, bu ürünün antimikrobiyal etkinliğinin yanı sıra anti-inflamatuvar özelliklere de sahip olması özellikle hastane ortamında hem açık yaraların iyileşmesine katkı hem de antifungal özellik göstermesi ile yalnızca insan sağlığını değil hayvan sağlığında da kullanımı büyük bir avantaj sağlar[9,25]. Ancak, çalışmamızın önemli sınırlılıklarından birisi de mukoza kaynaklı (glossit, vaginit vb.) klinik *Candida* izolatlarının incelenmemiş olmasıdır.

Gama ve ark.nın[17] piroliz yöntemiyle elde ettikleri *Eucalyptus urograndis* ve *Bambusa vulgaris* odun sirkelerinin *C. albicans* ATCC 10231 kökenine ilişkin MİK değerlerini, sırası ile, 12.5 µg/mL ve 6.25 µg/mL olarak bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, bizim çalışmamızda elde edilen verilerden farklı olduğunu göstermekte, buna sebep olarak da odun sirkelerinin farklı bitkisel kaynaklardan elde edilmesi düşünüldü. *Rhizophora apiculata*'dan elde ettikleri odun sirkesi ile yapılan bir başka çalışmada, *C. albicans*'a etkisi MİK 3.13–6.25 mg/mL konsantrasyon aralığında bulunmuş ve antifungal bileşik olarak kullanılma potansiyelinin yüksek olduğu bildirilmiştir[26]. Bir başka çalışmada ise *Dimocarpus logan* bitkisinden elde edilen odun sirkesinin *C. albicans* TISTR 5779 referans kökenine üzerine tüm konsantrasyonlarda etkili olduğu bildirilmiştir[27]. Miskiyah ve ark.[28] 2022'de Hindistan cevizi odun sirkesinin tozunu kullanmış ve tüm konsantrasyonların *C. albicans* üzerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Yukarıda belirtilen bu bulgular hangi bitkisel kaynaktan olursa olsun odun sirkesinin antifungal etkinlik gösterdiğini vurgulamaktadır.

Son yıllarda tıbbi bitki ekstrelerinin antimikrobiyal etkilerine yönelik çalışmalar artış göstermiştir. Ancak, bu araştırmalar; kullanılan bitkisel materyal, ekstraksiyon ve saflaştırma yöntemleri, çözücüler, test edilen fraksiyonlar, antimikrobiyal duyarlılık yöntemleri, mikroorganizma türleri ve kültür koşulları gibi yöntemsel farklılıklar içermektedir[29-31]. Farklı çalışmalarda bildirilen MİK değerlerindeki değişimlerin de belirtilen bu farklılıklardan kaynaklandığını akla getirmektedir.

Çalışmamızda elde edilen *in vitro* bulgulara göre zeytin çekirdeğinden elde edilen odun sirkesinin invazif *C. albicans* enfeksiyonlarında potansiyel kullanımı için umut vericidir. Ülkemizde özellikle flukonazol ve ekinokandinlere dirençli *Candida parapsilosis* izolatları, *Candida tropicalis* ve *Candida glabrata* gibi çoklu ilaca dirençli olabilen *albicans*-dışı *Candida* izolatlarına karşı zeytin çekirdeğinden elde edilen odun sirkesinin antifungal duyarlılık profili de araştırılmalıdır[32-35].

Son yıllarda patojen mantarlara karşı bilinen ilaç direnci sebebi ile, mantar enfeksiyonlarının gerek profilaksisi ve gerekse tedavisi için özellikle doğal ürünler ve türevleri de dahil olmak üzere yeni biyoaktif maddelere gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmanın verileri, tarımsal organik atık niteliğinde olan ve son ürün geliştirmede ham madde niteliği taşıyan odun sirkesinin bu yeni etken maddelerden birisi olma potansiyeli taşıdığını göstermektedir. Ayrıca, çevresel sürdürülebilirlik açısından, tarımsal organik atıkların doğada kontrolsüz pütrifikasyonu ile metan gazı gibi zararlı sera gazlarının atmosfere salınımını sınırlandırması, tarımsal organik atıkları değerli ürünlere dönüştürerek atık miktarının azaltılması, ülkemizde bu anlamda ticarileşmiş ürünlerin olmaması sebebiyle üretilecek ürünlerin ulusal ekonomiye ve yapılacak çalışmanın literatüre önemli katkı sağlayacak olması çalışmamızın önemini vurgulamaktadır.

TEŞEKKÜR

Çalışmada kullanılan odun sirkesinin 0413243-TSEK01/01 belgesi ile onaylanmasına ve kimyasal analizlerin gerçekleştirilmesine katkı sunan Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi (MEİTAM) personeline teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Çukurova Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (02.12.2022 tarih ve 2022/113 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Bu çalışma TÜBİTAK 1505-Üniversite-Sanayi İşbirliği Destek Programı tarafından desteklenmiştir (No: 5240057).

Ethics Committee Aproval: This research was conducted with the approval of Cukurova University, NonInvasive Research Ethics Committee (12.02.2022; 2022/113).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: The authors acknowledge financial support from the TÜBİTAK 1505 University–Industry Cooperation Support Program (Project No: 5240057).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. WHO, 2022. [https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241] (Erişim tarihi: 10.05.2025).
2. Vinaik R, Barayan D, Shahrokhi S, Jeschke MG. Management and prevention of drug resistant infections in burn patients. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019;17(8):607-19. https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1648208
3. Naylor NR, Evans S, Pouwels KB, et al. Quantifying the primary and secondary effects of antimicrobial resistance on surgery patients: Methods and data sources for empirical estimation in England. Front Public Health. 2022;10:803943. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.803943
4. Vaou N, Stavropoulou E, Voidarou C, Tsigalou C, Bezirtzoglou E. Towards advances in medicinal plant antimicrobial activity: A review study on challenges and future perspectives. Microorganisms. 2021;9:2041. https://doi.org/10.3390/microorganisms9102041
5. Kumar N, Goel N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. Biotechnol Rep. 2019;24:e00370. https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00370
6. Zhang Y, Cai P, Cheng G, Zhang Y. A Brief review of phenolic compounds identified from plants: Their extraction, analysis, and biological activity. Nat Prod Commun. 2022;17(1):1–14. https://doi.org/10.1177/1934578X211069721
7. Ho CL, Lin CS, Li LH, Hua KF, Ju TC. Inhibition of pro-inflammatory mediator expression in macrophages using wood vinegar from griffith's ash. Chin J Physiol. 2021;64(5):232-43. https://doi.org/10.4103/cjp.cjp_54_21
8. Li R, Narita R, Ouda R, et al. Structure-dependent antiviral activity of catechol derivatives in pyroligneous acid against the encephalomyocarditis virus. RSC Adv. 2018;8(63):35888-96. https://doi.org/10.1039/C8RA07096B
9. Feijó FMC, Fernandes FC, Alves ND, et al. Efficiency of pyroligneous extract from jurema-preta (*Mimosa tenuiflora* [Willd.] Poiret) as an antiseptic in cats (*Felis catus*) subjected to ovariosalpingohysterectomy. Animals. 2022;12(18):2325. https://doi.org/10.3390/ani12182325
10. Chu GM, Jung CK, Kim HY, et al. Effects of bamboo charcoal and vinegar as antibiotic alternatives on growth performance, immune responses and fecal microflora population in fattening pigs. Anim Sci J. 2013;84(2):113-20. https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2012.01045.x
11. Pan X, Zhang Y, Wang X, Liu G. Effect of adding biochar with wood vinegar on the growth of cucumber. IOP Conf Ser Earth Environ Sci. 2017;61:012149. https://doi.org/10.1088/1755-1315/61/1/012149
12. Omulo G, Willett S, Seay J, et al. Characterization of slow pyrolysis wood vinegar and tar from banana wastes biomass as potential organic pesticides. J. Sustain. Dev. 2017;10(3):81. https://doi.org/10.5539/jsd.v10n3p81
13. Aguirre JL, Baena J, Martín MT, et al. Composition, aging, and herbicidal properties of wood vinegar obtained through fast biomass pyrolysis. Energies. 2020;13(10):2418. https://doi.org/10.3390/en13102418
14. Gama GSP, Pimenta AS, Feijó FMC, Azevedo TKB, Melo RR, Andrade GS. The potential of wood vinegar to replace antimicrobials used in animal husbandry - A review. Animals (Basel). 2024;14(3):381. https://doi.org/10.3390/ani14030381

15. Suresh G, Pakdel H, Roussi T, Brar SK, Fliss I, Roy C. In vitro evaluation of antimicrobial efficacy of pyroligneous acid from softwood mixture. Biotechnol Res Innov J. 2019;3(1):47-53. https://doi.org/10.1016/j.biori.2019.02.004
16. Gama GSP, Pimenta AS, Feijó FMC, et al. Antimicrobial impact of wood vinegar produced through co-pyrolysis of eucalyptus wood and aromatic herbs. Antibiotics (Basel). 2024;13(11):1056. https://doi.org/10.3390/antibiotics13111056
17. Gama GSP, Pimenta AS, Feijó FMC, et al. Antimicrobial activity and chemical profile of wood vinegar from eucalyptus (*Eucalyptus urophylla* x *Eucalyptus grandis* - clone I144) and bamboo (*Bambusa vulgaris*). World J Microbiol Biotechnol. 2023;39(7):186. https://doi.org/10.1007/s11274-023-03628-x
18. Arikan-Akdagli S, Gülmez D, Doğan Ö, et al. First multicentre report of in vitro resistance rates in candidaemia isolates in Turkey. J Glob Antimicrob Resist. 2019;18:230-4. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.04.003
19. Oramahi HA, Yoshimura T, Diba F, Setyawati D, Nurhaida . Antifungal and antitermitic activities of wood vinegar from oil palm trunk. J Wood Sci. 2018;64;311-7. https://doi.org/10.1007/s10086-018-1703-2
20. Türk Standartları Enstitüsü. Odun sirkesi -Biyokütle atıklarının pirolizi ile üretilen (pirolinyöz asit). 2024 (TSE Standart Numarası 0413243-TSEK-01/01).
21. PA W. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, approved standard. CLSI document M27-*A2*. 2002.
22. Albayrak F, Çiçek M, Alkaya D, Kulu, I. Design, synthesis and biological evaluation of 8-aminoquinoline-1, 2, 3-triazole hybrid derivatives as potential antimicrobial agents. Med Chem Res. 2022;31(4):652-65. https://doi.org/10.1007/s00044-022-02866-2
23. Hoenigl M, Arastehfar A, Arendrup MC, et al Novel antifungals and treatment approaches to tackle resistance and improve outcomes of invasive fungal disease. Clin Microbiol Rev. 2024;37(2):e0007423. https://doi.org/10.1128/cmr.00074-23
24. Food and Drug Administration. Policy for testing of alcohol (Ethanol) and isopropyl alcohol for methanol. FDA, 2023. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/policy-testing-alcohol-ethanol-and-isopropyl-alcohol-methanol?utm_source.com] (Erişim Tarihi: 20.06.2025).
25. Jahanban-Esfahlan A, Amarowicz R. Walnut (*Juglans regia* L.) shell pyroligneous acid: chemical constituents and functional applications. RSC Advances. 2018;8(40):22376-91. https://doi.org/10.1039/c8ra03684e
26. Ibrahim D, Kassim J, Sheh-Hong L, Rusli W. Efficacy of pyroligneous acid from *Rhizophora apiculata* on pathogenic *Candida albicans*. J Appl Pharm Sci. 2013;3(7):007-13.
27. Chukeatirote E, Jenjai N. Antimicrobial activity of wood vinegar from *Dimocarpus longan*. EnvironmentAsia. 2018;11(3):161-9. https://doi.org/10.14456/ea.2018.45
28. Miskiyah, Juniawati, Hidayati I. Antimicrobial activity of coconut water vinegar powder to *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans*. 2022 IOP Conf Ser Earth Environ Sci. 2022;1024:012069. https://doi.org/10.1088/1755-1315/1024/1/012069
29. Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. Clin Microbiol Rev. 1999;12(4):564-82. https://doi.org/10.1128/cmr.12.4.564
30. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. J Appl Microbiol. 1999;86(6):985-90. https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.1999.00780.x
31. Cos P, Vlietinck AJ, Berghe DV, Maes L. Anti-infective potential of natural products: How to develop a stronger in vitro 'proof-of-concept'. J Ethnopharmacol. 2006;106(3):290-302. https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.003
32. Nascimento GGF, Locatelli J, Freitas PC, Silva GL. Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. Br J Microbiol. 2000;31(4):247-56. https://doi.org/10.1590/S1517-83822000000400003
33. Ünal N, Spruijtenburg B, Arastehfar A, et al. Multicentre study of *Candida parapsilosis* blood ısolates in Türkiye highlights an ıncreasing rate of fluconazole resistance and emergence of echinocandin and multidrug resistance. Mycoses. 2024;67(11):e70000. https://doi.org/10.1111/myc.70000
34. Semet C, Kazak E, Ener B, et al. Risk factors and outcome for bloodstream infections due to fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: a 22-year single-center retrospective study. Antimicrob Resist Infect Control. 2025;14(1):49. https://doi.org/10.1186/s13756-025-01559-w
35. Arastehfar A, Hilmioğlu-Polat S, Daneshnia F, et al. Recent increase in the prevalence of fluconazole-non-susceptible *Candida tropicalis* blood isolates in Turkey: Clinical implication of azole-non-susceptible and fluconazole tolerant phenotypes and genotyping. Front Microbiol. 2020;11:587278. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.587278

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(1):44-55
doi:10.54453/TMCD.2026.03360

Araştırma / *Research Article*

Küresel Bir Bakış Açısıyla *Candida auris* (Güncel Adıyla *Candidozyma auris*): Bibliyometrik Analiz ve Bilimsel Eğilimler (2009–2024)

Candida auris from A Global Perspective (Currently Named Candidozyma auris): A Bibliometric Analysis and Scientific Trends (2009–2024)

Kaan Zikşahna*, Yağmur Ekenoğlu Merdan**

* Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, İstanbul, Türkiye
** Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atıf/Cite as: Zikşahna K, Ekenoğlu Merdan Y. Küresel bir bakış açısıyla *Candida auris* (Güncel adıyla *Candidozyma auris*): bibliyometrik analiz ve bilimsel eğilimler (2009–2024). Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(1):44-55.

ÖZ

Amaç: *Candidozyma auris, çoklu ilaç direnci, yüksek mortalite oranları ve nozokomiyal yayılım potansiyeli nedeniyle küresel bir sağlık tehdidi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışma, 2009–2024 yılları arasında yayımlanan C. auris literatürünü bibliyometrik olarak analiz ederek araştırma eğilimlerini ve bilimsel katkı dağılımını ortaya koymayı amaçlamıştır.*
Yöntem: *Scopus veri tabanında "Candida auris" anahtar kelimesiyle yapılan taramada, 2009 ve 2024 yılları arası yayınlar dahil edildi. Yayın yılı, doküman türü, yazar, ülke, kurum, atıf sayısı ve anahtar kelimeler analiz edildi. VOSviewer yazılımı kullanılarak anahtar kelimelerin ağ haritası oluşturuldu ve tematik kümeler belirlendi.*
Bulgular: *Yapılan taramada toplam 2.201 yayın elde edildi. 2016 yılından itibaren yayın sayısında belirgin bir artış olduğu görüldü. En fazla yayının Amerika Birleşik Devletleri, Hindistan ve Hollanda'dan yapıldığı, Çin'in ise son yıllarda yayın sayısını hızla artırarak ilk beşe yükseldiği görüldü. En fazla tercih edilen dergi "Journal of Fungi" olarak belirlendi. Yayın türü dağılımında orijinal araştırma makaleleri ve derlemelerin, konu alanı açısından ise tıp, immünoloji ve mikrobiyoloji alanlarının öne çıktığı görüldü. Anahtar kelime analizinde en sık kullanılan terimlerin "C. auris", "antifungal direnç" ve "biyofilm" olduğu görüldü. Analizde en baskın küme "C. auris'in tanısı" teması olup, araştırmaların büyük ölçüde tanısal yaklaşımlar ve antifungal direnç üzerine yoğunlaştığını göstermektedir.*
Sonuç: *C. auris araştırmalarının 2016 sonrası dönemde hızla artarak literatürde düzenli bir büyüme eğilimi gösterdiği, araştırmaların büyük ölçüde temel mikrobiyoloji alanında yoğunlaştığı ve klinik-epidemiyolojik verilere dayalı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görüldü. Ayrıca lider ülkelerin uzun yıllardır değişmeden aynı kaldığı, az sayıda yayına sahip ülkelerin ise bu alanda desteklenmesi gerektiği sonucuna varıldı.*

Anahtar kelimeler: *Candiozymaa auris, Bibliyometrik analiz, Yayın eğilimleri*

ABSTRACT

Objective: *Candidozyma auris is recognized as a global health threat due to its multidrug resistance, high mortality rates, and potential for nosocomial transmission. This study aimed to conduct a bibliometric analysis of the C. auris literature published between 2009-2024 to identify research trends and the distribution of scientific contributions.*
Methods: *Publications indexed in the Scopus database between 2009 and 2024 were retrieved using the keyword "Candida auris." Publication year, document type, authors, countries, institutions, citation counts, and keywords were analyzed. A keyword co-occurrence network map was created using VOSviewer software, and thematic clusters were identified.*
Results: *A total of 2,201 publications were identified. A sharp rise in publication numbers was observed after 2016. The United States, India, and the Netherlands were the top three contributing countries, while China showed a rapid increase in recent years, ranking among the top five. The "Journal of Fungi" was the most preferred. Original articles and reviews were predominant, and the leading subject areas were medicine, immunology, and microbiology. The most frequently used keywords were "C. auris," "antifungal resistance," and "biofilm." The dominant thematic cluster focused on the "diagnosis of C. auris," highlighting that research mainly centered on diagnostic approaches and antifungal resistance.*
Conclusion: *C. auris research has increased rapidly since 2016, showing a consistent upward trend. Studies have mainly focused on basic microbiology, emphasizing the need for multicenter investigations integrating clinical and epidemiological data. The dominance of a few leading countries remained unchanged, indicating the necessity to support low-output regions to strengthen global research capacity in this emerging field.*

Keywords: *Candidozyma auris, Bibliometric analysis, Publication trends*

Alındığı tarih / Received:
13.10.2025 / 13.October.2025
Kabul tarihi / Accepted:
14.01.2026 / 14.January.2026
Yayın tarihi / Publication date:
26.03.2026 / 26.March.2026

ORCID Kayıtları

K. Zikşahna 0009-0001-3478-9754
Y. Ekenoğlu Merdan 0000-0002-9551-1473

✉ ymerdan@biruni.edu.tr

© 2026 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2026 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Candidozyma auris çoklu ilaç direnci, yüksek mortalite oranları ve yaygın nozokomiyal bulaş riski nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel ölçekte "kritik öncelikli fungal patojen" olarak sınıflandırılmıştır[1]. İlk olarak 2009 yılında Japonya'da hastanede yatan bir hastanın dış kulak kanalından izole edilen bu maya türü, günümüzde Antarktika dışında tüm kıtalarda bildirilen vakalarla küresel bir sağlık tehdidi haline gelmiştir[2]. *C. auris*'in en dikkat çekici özelliklerinden biri, mevcut antifungal ajanlara karşı belirgin direnç göstermesidir. Üç ana antifungal sınıfa-azol grubu, ekinokandinler ve amfoterisin B'ye-dirençli izolatların artışı, tedavi girişimlerini önemli ölçüde zorlaştırmaktadır[3-7]. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) verilerine göre *C. auris* izolatlarının yaklaşık %90'ı flukonazole, %30'u amfoterisin B'ye ve %5'ten azı ekinokandinlere dirençlidir[7].

Moleküler çalışmalar, *C. auris*'in antifungal duyarlılık açısından önemli farklılıklar gösteren dört büyük coğrafi klada ayrıldığını ortaya koymuştur. Güney Asya (Klad I), Doğu Asya (Klad II), Afrika (Klad III) ve Güney Amerika (Klad IV) kökenli izolatlar farklı ilaç direnç profilleri sergilemektedir. Örneğin, Klad II izolatları flukonazole daha duyarlı iken, Klad I izolatları yaklaşık %97 oranında flukonazol ve %40–50 oranında amfoterisin B direnci göstermektedir[8]. Yakın zamanda İran'da beşinci bir kladın tanımlanması, bu patojenin evrimsel uyum yeteneğini daha da vurgulamaktadır[9].

Candidozyma auris, özellikle yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastaları etkileyen ve kandidemi dahil geniş bir enfeksiyon yelpazesine neden olan önemli bir nozokomiyal patojendir. Deride kalıcı kolonizasyon oluşturabilmesi ve hastane yüzeylerinde uzun süre canlı kalabilmesi, enfeksiyon kontrolünü güçleştirmektedir. Ayrıca çoklu ilaç direnci ve yaygın kullanılan dezenfektanlara karşı sınırlı duyarlılığı, bu patojeni ciddi bir küresel halk sağlığı tehdidi konumuna getirmiştir[10-14].

Tüm bu nedenlerden ötürü, çoğu çalışmanın tanımlayıcı nitelikte olması nedeniyle yeni ortaya çıkan bu fungal tür üzerine araştırmaların sürdürülmesi ve yayınların artırılması büyük önem taşımaktadır. Mevcut araştırmaların temalarının ve özelliklerinin belirlenmesi, yeni çalışmalar yürütmek kadar önemlidir; zira bu yaklaşım yeterince incelenmemiş alt başlıkların ortaya konmasına ve gelecekteki araştırma yönelimlerinin şekillendirilmesine katkı sağlamaktadır. Bibliyometrik analiz, belirli bir araştırma alanının mevcut durumunu, evrimsel gelişimini ve gelecekteki eğilimlerini anlamada etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır[15,16]. Akademik literatürde giderek daha fazla kabul gören bu yöntem, bilgi boşluklarının belirlenmesine ve kurumların, yazarların ve ülkelerin belirli bir konuya katkılarının analiz edilmesine olanak tanımaktadır[17-19]. Ayrıca, yayın performans eğilimlerini, işbirliği ağlarını ve bilimsel üretkenlik göstergelerini değerlendiren çalışmalar aracılığıyla, bir araştırma alanının entelektüel yapısını ortaya koymak mümkün olmaktadır[19,20]. Geniş ölçekli bibliyometrik veri setlerinin görselleştirilmesi, tematik yapılar, anahtar kelime ilişkileri ve araştırma yönelimlerinin haritalandırılmasına katkı sağlamaktadır[20-22]. Bu bağlamda, VOSviewer yazılımı, anahtar kelime eş-oluşumlarını, yazar işbirliklerini ve atıf ağlarını görselleştirmede yaygın olarak kullanılmakta ve bibliyometrik analizlerin yorumlanabilirliğini artırmaktadır[20,23].

Bu çalışmada, 2009–2024 yılları arasında yayımlanan *C. auris* odaklı bilimsel yayınların bibliyometrik analizi amaçlanmıştır. Çalışma, *C. auris* araştırmalarına ilişkin bir bibliyometrik değerlendirme sunmakta; özellikle zaman içerisindeki yayın eğilimleri, farklı ülkelerin katkıları, önde gelen yazarlar ve kurumlar, en fazla yayın yapan dergiler, konu alanı dağılımları, anahtar kelime görselleştirmeleri ve en sık atıf alan makaleler hakkında bilgi sağlamaktadır. Bu tür bir analiz, ortaya çıkan enfeksiyon hastalıkları ve etkili koruyucu ile tedavi edici farmasötik ürünlerin geliştirilmesi ile ilgilenen mikrobiyologlar, eczacılar, medikal kimyacılar ve klinisyenler için değerli bir kaynak niteliğindedir. Ayrıca, erken kariyer araştırmacılarının çalışmalarını yeni ortaya çıkan patojenlere yönlendirmeleri özellikle önemlidir; zira bu hastalıklar küresel sağlık öncelikleri arasında yer almakta ve çoğunlukla önemli finansal destek almaktadır. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma *C. auris*

yayınlarını bu kapsam ve ayrıntı düzeyinde ele alan en kapsamlı ve güncel bibliyometrik çalışmadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, *C. auris* üzerine yayımlanan bilimsel makalelerin bibliyometrik analizi gerçekleştirilmiştir. Bibliyometrik analizlerde kullanılmak üzere veriler çeşitli elektronik veritabanlarında taranabilir. Çalışmamızda Elsevier tarafından geliştirilen Scopus veritabanı kullanıldı. Scopus veritabanının seçilme nedenleri; (i) Web of Science (WoS) ve PubMed'in özelliklerini birleştirerek geliştirilmiştir; (ii) PubMed veya WoS'dan daha geniş bir yelpazede, daha doğru ve daha kolay veri analizi yapmaya imkân vermektedir(24) Çalışmanın tarih aralığı, en eski *C. auris* yayınının yayınlandığı 2009 ile tarama döneminde tamamlanmış son yıl olan 2024 olarak belirlenmiştir. Veriler veri tabanında "*Candida auris*" anahtar kelimesi kullanılarak elde edilmiş ve analiz 2025 öncesi dönemi kapsayan yayınlarla sınırlandırılmıştır. Scopus literatür taraması şu sorgu ile yapılmıştır: TITLE-ABS-KEY ("*Candida auris*") AND PUBYEAR < 2025. Veri toplama işlemi 20 Nisan 2025 tarihinde tamamlanmış ve olası yanlılıkları önlemek amacıyla, tüm kayıtlar aynı gün Microsoft Excel 365 (Microsoft Corp., Washington, ABD) dosyasına aktarılmıştır. Toplanan veriler, temel bibliyometrik göstergeler çerçevesinde hem nicel hem de nitel olarak analiz edilmiştir. Bu kapsamda yıllara göre yayın dağılımı, dergi kaynakları, konu alanları, yazar profilleri, ülkeler ve atıf sayıları değerlendirilmiştir. Ayrıca, yayınlarla ilişkili tüm anahtar kelimeler sistematik biçimde incelenmiş ve kavramsal ilişki ağlarını ortaya koymak amacıyla VOSviewer yazılımı (sürüm 1.6.16; Centre for Science and Technology Studies, Leiden Üniversitesi, Hollanda) kullanılarak anahtar kelime ağ analizi ile görselleştirmesi yapılmıştır[20]. Bu analiz yoluyla literatürün tematik yoğunlukları, eğilimleri ve bilişsel yapısı detaylandırılmıştır.

Toplanan verilerin frekans, yüzde ve aritmetik ortalama değerleri Microsoft Excel aracı kullanılarak hesaplanmıştır. Yayın sayılarındaki zamanla değişim eğilimini belirlemek amacıyla doğrusal regresyon analizi uygulanmış, modelin uyum katsayısı (R^2) hesaplanarak eğilimin gücü ve yönü değerlendirilmiştir.

Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüş olup, yalnızca açık erişimli verilerin analizine dayandığı için etik kurul onayı gerektirmemektedir.

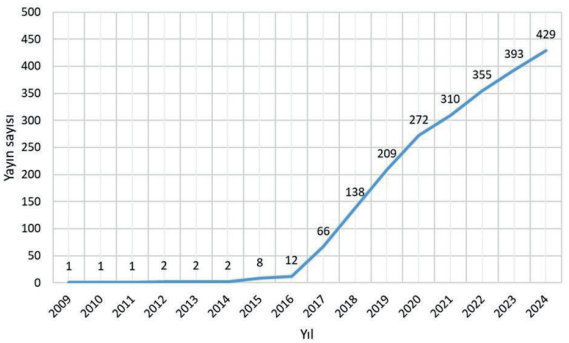
BULGULAR

Candidozyma auris yayınlarının yıllara göre dağılımı

2009–2024 yılları arasında Scopus veri tabanında *C. auris* ile ilişkili toplam 2.201 yayın kaydedilmiştir. *C. auris* üzerine yayımlanan ilk bilimsel makale 2009 yılında görülmektedir. Bu tarihten itibaren yıllık yayın sayılarında belirgin bir artış gözlenmiştir (Şekil 1). 2016–2024 yılları arasındaki yayın sayılarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde, yayınlarda belirgin bir artış eğilimi gözlendi ve doğrusal regresyon modeli yüksek bir uyum katsayısı gösterdi (R^2 = 0.9833). En yüksek yayın sayısına ise 2024 yılında ulaşılmış olup, toplam 429 yayın ile tüm verilerin %19.49'unu oluşturmaktadır.

Candidozyma auris araştırmalarına en fazla katkı sağlayan ilk 10 yazar

Bibliyometrik analiz sonucunda *C. auris* araştırmalarına en fazla katkı sağlayan ilk 10 yazar belirlendi. Bu yazarlara ait yayın sayıları, yüzdelik oranları, toplam atıf sayıları, h-indeks değerleri ve bağlı bulundukları ülkeler Tablo 1'de özetlendi. JF



Şekil 1. 2009–2024 yılları arasında dünya genelinde yayımlanan yayın sayısı

Meis, Hollanda'dan 84 yayın (%3.81) ile en üretken yazar olarak öne çıktı.

Candidozyma auris araştırmalarına katkı sağlayan ilk 10 kurum

Bibliyometrik analiz sonucunda *C. auris* araştırmalarına en fazla katkı sağlayan ilk 10 kurum belirlenmiştir. Bu kurumlara ait yayın sayıları, toplam yayınlardaki yüzdeleri, kurum kimlikleri ve bulundukları ülkeler Tablo 2'de sunulmuştur. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 115 yayın (%5,24) ile en önde gelen kurum olarak belirlenmiştir. İlk 10 kurum arasında Hindistan, Güney Afrika, Hollanda, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'nden kuruluşlar yer almaktadır.

Candidozyma auris ile ilgili yayınların doküman türlerine göre dağılımı

Candidozyma auris ile ilgili dokümanların türlerine göre dağılımı Şekil 2'de sunulmuştur. Analiz edilen 2.201 doküman arasında en büyük payı 1.528 doküman ile araştırma makaleleri oluşturmuş olup, bu sayı toplamın %69.44'ünü temsil etmektedir.

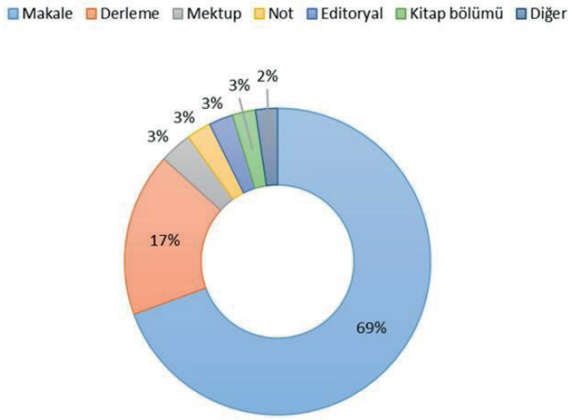
Tablo 1. 2009–2024 yılları arasında en aktif 10 yazar

Yazarlar	Yayın Sayısı	%*	Toplam Atıf Sayısı	h-indeksi	Ülke
Meis JF	84	3.81	49.711	106	Hollanda
Chowdhary A	65	2.95	17.806	70	Hindistan
Lockhart SR	48	2.18	19.377	75	ABD
Chakrabarti A	36	1.63	25.374	73	Hindistan
Berkow EL	33	1.49	6.538	34	ABD
Borman AM	31	1.40	7.969	49	Birleşik Krallık
Litvintseva AP	29	1.31	8.285	47	ABD
Pemán J	29	1.31	9.002	47	İspanya
Chaturvedi S	27	1.22	3.753	33	ABD
Cuomo CA	27	1.22	28.831	66	ABD

** %: Toplam makale sayısına oranı*

Tablo 2. Konu ile ilgili literatürde en fazla yayına sahip ilk 10 kurum (2009–2024)

Kurum	Ülke	Kurum Kimliği (ID)	Yayın Sayısı	%
Centers for Disease Control and Prevention	ABD	60021658	114	5.17
Radboud University Medical Center	Hollanda	60002573	98	4.45
Canisius Wilhelmina Ziekenhuis	Hollanda	60028304	91	4.13
University of Delhi	Hindistan	60029284	72	3.27
Vallabhbhai Patel Chest Institute	Hindistan	60061305	65	2.95
University of Exeter	Birleşik Krallık	60026479	55	2.49
University of the Witwatersrand, Johannesburg	Güney Afrika	60016218	50	2.27
National Health Laboratory Service	Güney Afrika	60024308	41	1.86
National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases	ABD	60077228	40	1.81
Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh	Hindistan	60000137	39	1.77



Şekil 2. Yayınlanan dökümanların türlerine göre dağılımı

Candidozyma auris ile ilgili yayınların araştırma alanlarına göre dağılımı

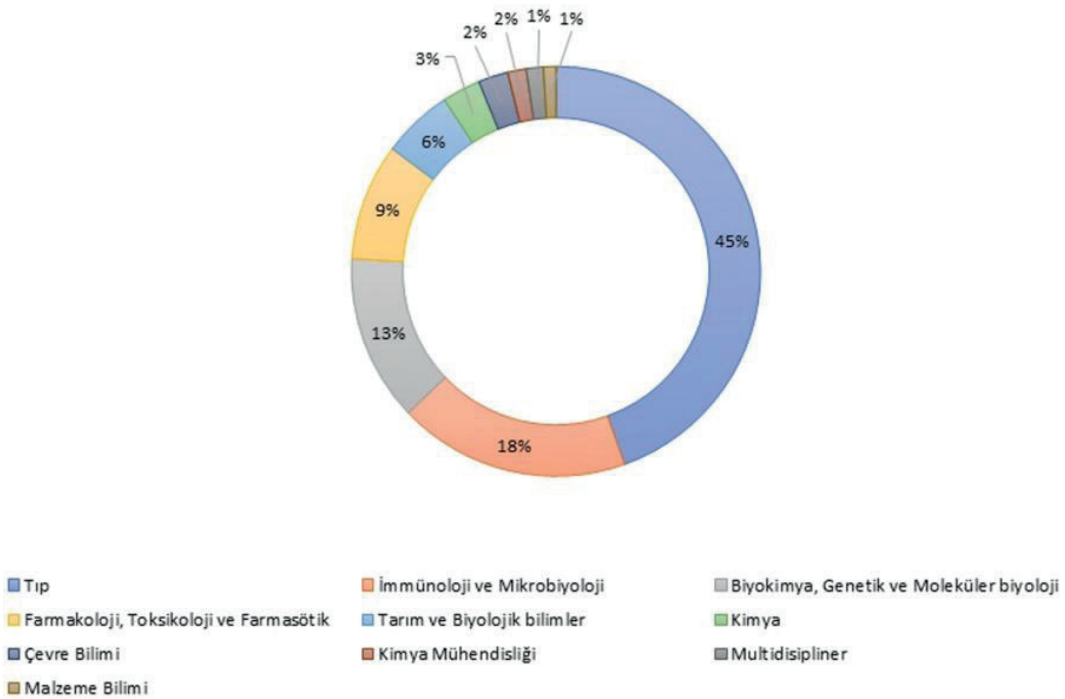
Candidozyma auris ile ilgili yayınların konu alanlarına göre dağılımı Şekil 3'te sunulmuştur. Analiz edilen yayınların büyük çoğunluğu, 1.585 yayın (%42.30) ile tıp alanında sınıflandırılmıştır. Bunu 652 yayın (%17.40) ile immünoloji ve mikrobiyoloji, 467 yayın (%12.60) ile biyokimya, genetik ve moleküler biyoloji alanları takip etmiştir.

Tablo 3. Yayın sayılarının ülkelere göre dağılımı

Ülkeler	Yayın Sayısı	%
Amerika Birleşik Devletleri	787	35.75
Hindistan	273	12.40
Birleşik Krallık	212	9.63
Çin	141	6.40
Hollanda	135	6.13
Brezilya	119	5.40
İspanya	114	5.17
Almanya	99	4.49
İtalya	85	3.86
Fransa	84	3.81

Candidozyma auris ile ilgili yayınların ülkelere göre dağılımı

Candidozyma auris araştırmalarına en fazla katkı sağlayan ilk 10 ülkenin dağılımı Tablo 3'te sunulmuştur. Amerika Birleşik Devletleri, 787 yayın (%35.75) ile ilk sırada yer almıştır. Hindistan 273 yayın (%12.40) ile ikinci sırada bulunurken, Birleşik Krallık 212 yayın (%9.63) ile üçüncü sırada yer almıştır.



Şekil 3. Yayınların araştırma alanlarına göre dağılımı

Tablo 4. En çok tercih edilen ilk 10 dergi

Dergi	Yayın Sayısı	%	Etki Faktörü (IF)	SJR*	CiteScore*	SNIP*
Journal of Fungi	119	5.41	4.0	6.7	0.929	1.193
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	85	3.86	4.5	10	1.357	1.046
Mycoses	57	2.59	3.1	10	0.966	1.26
Medical Mycology	51	2.32	2.3	5.7	0.582	0.773
Journal of Clinical Microbiology	46	2.09	5.4	17.1	1.653	1.441
Antibiotics	44	2	4.6	7.3	0.92	1.132
Microbiology Spectrum	44	2	3.8	3.2	1.028	0.796
Mbio	39	1.77	4.7	10.5	2.028	1.161
Frontiers in Microbiology	38	1.73	4.5	7.7	1.065	1.031
American Journal of Infection Control	36	1.64	2.4	9	0.959	1.144

**2023 yılına ait CiteScore, SJR (SCImago Journal Rank) ve SNIP (Source Normalized Impact per Paper) değerleri*

Tablo 5. En çok atıf alan ilk 10 yayın

Sıra	Yıl	Yayın Başlığı	Dergi	Atıf Sayısı
1	2017	Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses	Clinical Infectious Diseases	1167
2	2009	*Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital	Microbiology and Immunology	946
3	2018	Invasive candidiasis	Nature Reviews Disease Primers	825
4	2017	The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management	The Lancet Infectious Diseases	766
5	2016	First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital	Antimicrobial Resistance and Infection Control	595
6	2019	Twenty years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* species from 1997–2016	Open Forum Infectious Diseases	558
7	2017	*Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally	PLoS Pathogens	543
8	2017	Multidrug-resistant *Candida*: Epidemiology, molecular mechanisms, and treatment	Journal of Infectious Diseases	489
9	2021	Antifungal drug resistance: Molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond	Chemical Reviews	486
10	2019	Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide	Clinical Microbiology and Infection	475

En çok tercih edilen ilk 10 dergi ve SCImago Journal Rank değerleri

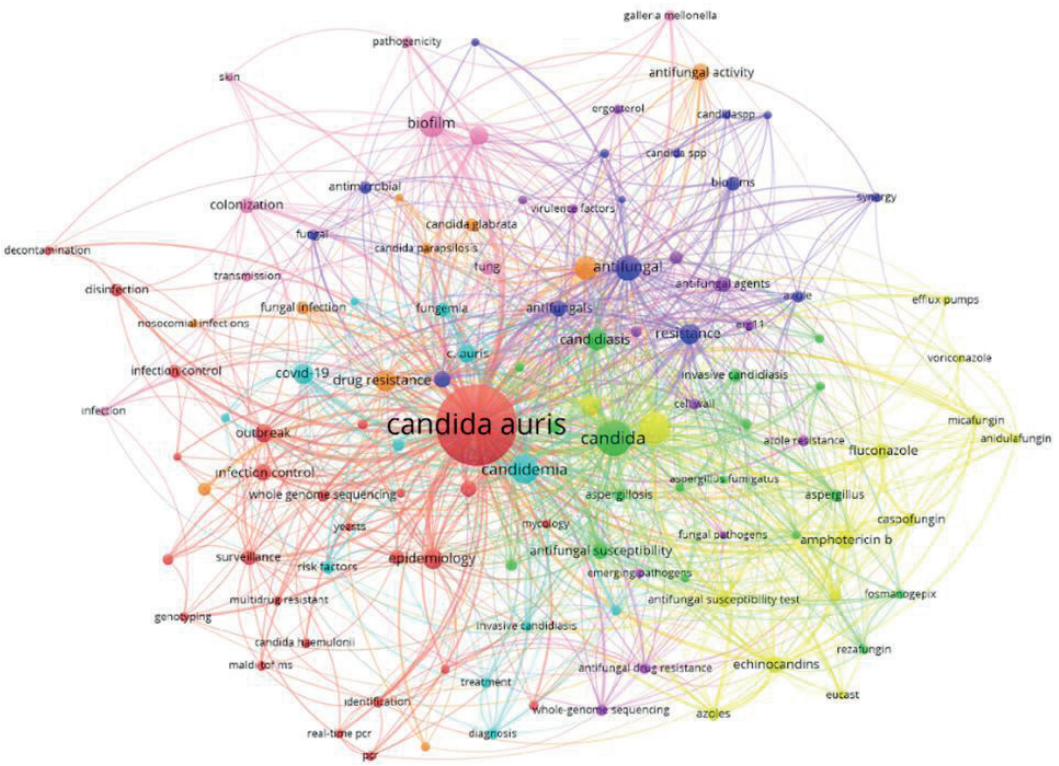
Candidozyma auris ile ilgili çalışmaların yayımlandığı en çok tercih edilen ilk 10 dergi, yayın sayıları ile birlikte SCImago Journal Rank (SJR), CiteScore ve SNIP değerleri Tablo 4'te sunulmuştur. "Journal of Fungi", 119 yayın (%5.43) ile en fazla makale yayımlayan dergi olmuştur. "Journal of Clinical Microbiology" en yüksek CiteScore değerine (17.1) sahipken, en yüksek SJR değeri "mBio" dergisinde 2.028 olarak kaydedilmiştir.

Candidozyma auris ile İlgili En Çok Atıf Alan İlk 10 Yayın

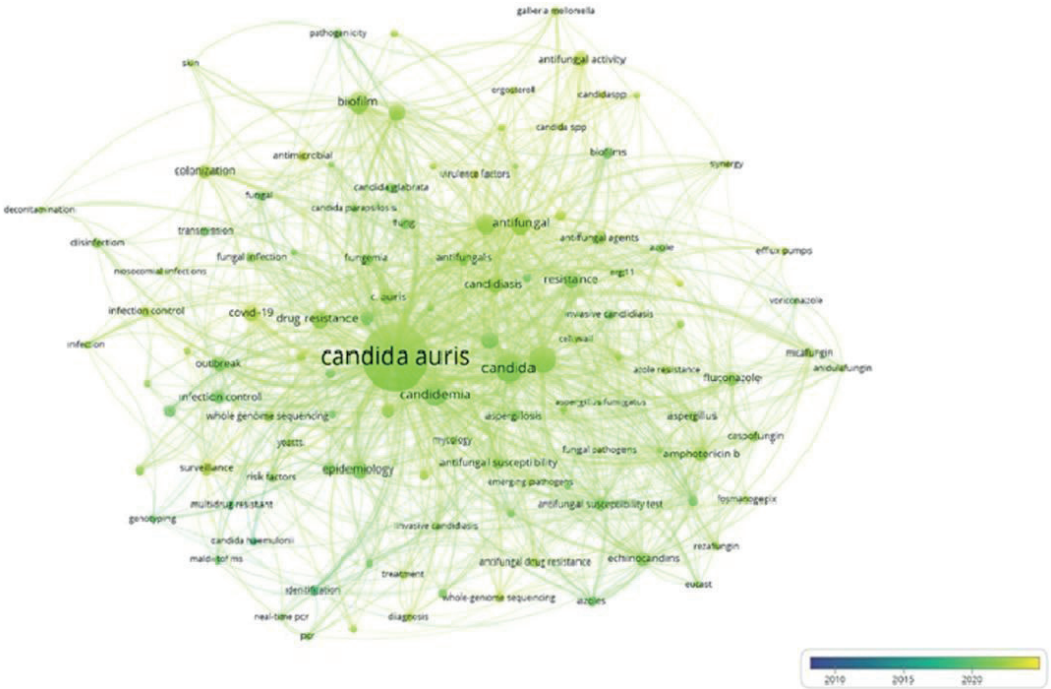
Candidozyma auris ile ilgili en çok atıf alan ilk 10 bilimsel yayın Tablo 5'te sunulmuştur. En çok atıf alan yayın, Lockhart ve ark. tarafından 2017 yılında "Clinical Infectious Diseases" dergisinde yayımlanan "Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses" başlıklı çalışmadır ve toplam 1.167 atıf almıştır.

VOSviewer Analizi

Anahtar kelimelerin sıklık ve birbirleriyle ilişkilerini analiz etmek için VOSviewer yazılımı kullanılmıştır. Veri seti toplam 3.676 anahtar kelimeden oluşmuş ve bunlar arasından en az 10 kez kullanılan 117 anahtar kelime seçilerek ağ haritası oluşturulmuştur. Şekil 4, 117 anahtar kelimenin ağ haritasını göstermektedir; burada düğüm (node) boyutları anahtar kelime sıklığı ile orantılı iken, düğümleri birbirine bağlayan çizgiler ilişki gücünü ters orantılı olarak göstermektedir. Analiz sonucunda en sık kullanılan beş anahtar kelime sırasıyla "candida auris", "candida", "antifungal direnç", "kandidemi" ve "biyofilm" olarak belirlenmiştir. İncelenen tüm anahtar kelimeler sekiz ayrı kümeye ayrılmıştır. En büyük küme, "*C. auris*'in tanısı" temasına sahip kırmızı küme olup, bunu sırasıyla "C. auris ve diğer fungal patojenler" temasına sahip yeşil küme, "*C. auris* antifungal direnci" temalı sarı küme, "yeni antifungal ajan araştırmaları" temalı mavi küme, "*C. auris* ve COVID-19" temalı açık mavi küme, "*C. auris* nozokomiyal enfeksiyonları" temalı turuncu küme, "*C. auris* virülans faktörleri" temalı pembe küme ve son olarak "*C. auris*'in azol direnci" temalı mor küme takip etmektedir. Zamana bağlı anahtar kelime ağ haritası (Şekil 5), *C. auris* ile ilgili yayınların büyük çoğunluğunun 2020 sonrasında ortaya çıktığını ve giderek artan şekilde antifungal direnç, enfeksiyon kontrolü ve yeni tanısal yaklaşımlar üzerine yoğunlaştığını göstermektedir.



Şekil 4. ***Candidozyma auris*** **ile ilgili yayınların anahtar kelime ağ haritası**



Şekil 5. *Candidozyma auris* ile ilgili yayınların zamansal anahtar kelime haritası

TARTIŞMA

Candidozyma auris üzerine gerçekleştirdiğimiz bibliyometrik analiz; yayın eğilimlerini, ülke bazlı katkıları, önde gelen yazar ve kurumları, aktif dergileri, konu alanlarını ve yüksek atıf alan makaleleri ortaya koyarken, anahtar kelime ağ haritası aracılığıyla belirgin araştırma temalarını da tanımlamıştır. Bu genel bakış, özellikle yeni ortaya çıkan enfeksiyon hastalıkları üzerinde çalışan araştırmacılar ve klinisyenler için değerli olup, gelecekteki bilimsel önceliklerin ve kaynak tahsislerinin yönlendirilmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca, sonuçlar özellikle erken kariyer araştırmacılarının çalışmalarını, küresel sağlık öncelikleri arasında yer alan ve önemli finansal destek çeken *C. auris* gibi patojenlere yönlendirmelerine olanak tanımaktadır. Bulgularımız aynı zamanda politika yapıcılar ve hastane yöneticileri için de yol gösterici nitelikte olup, sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar bağlamında zararlı patojenlere yönelik araştırma önceliklerini vurgulamaktadır. Ülke bazlı katkıların değerlendirilmesi ise farkındalığı artıracak ve bu önemli patojenle mücadelede yatırım kararlarının yönlendirilmesine yardımcı olacaktır.

Analizler sonucu gözlemlenen 2016 sonrası dönemde doğrusal artış, *C. auris*'in küresel ölçekte nozokomiyal bir patojen olarak tanımlanmasıyla birlikte bilimsel toplulukta farkındalığın belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Bu istikrarlı yükseliş, patojenin antifungal direnç mekanizmalarının aydınlatılmasına, moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesine ve salgın kontrol stratejilerinin güçlendirilmesine yönelik araştırma faaliyetlerinin giderek ivme kazandığını düşündürmektedir. Yapılmış önceki benzer bibliyometrik analizlerde de 2016 sonrası dönem, *C. auris* araştırmalarının hızlı büyüme ve gelişme evresi olarak tanımlanmıştır[25-27]. 2023 yılında yayınlanan benzer bir çalışmada üstel regresyon modeliyle 2009–2022 yılları arasındaki artışın hızlandığı ve model uyumunun R^2=0.89 olduğu bildirilmiştir[28]. Buna karşılık, çalışmamızda doğrusal regresyon analizinde çok daha yüksek bir uyum (R^2=0.983) elde edilmesi, *C. auris* araştırmalarındaki artışın artık daha istikrarlı ve sürekli bir doğrusal büyüme eğilimine dönüştüğünü göstermekte; böylece alanın olgunlaşma evresine girdiğini düşündürmektedir.

Çalışmamız bulgularına göre alanda önde gelen yazarların çoğunlukla ABD ve Hindistan'dan olduğu görüldü. Benzer önceki çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiş olup[25-28], yıllar içerisinde alanın gelişimine katkı koyan önde gelen yazarların değişmediği görüldü. Önceki çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışmada da en çok yayın üreten kurumların ağırlıklı olarak ABD, Hindistan ve Hollanda'da yer aldığı gözlendi. Ayrıca, çalışmamızda ilk 10 sırada yer alan kurumların büyük ölçüde önceki bibliyometrik analizlerde bildirilen kurumlarla benzerlik gösterdiği saptandı[26,27]. Ülke dağılımı incelendiğinde, önceki bibliyometrik analizlerdeki sıralamanın çalışmamızla büyük ölçüde örtüştüğü görüldü. Bu durum, *C. auris*'in yakın dönemde tanımlanmış bir patojen olması nedeniyle araştırma yoğunluğundaki coğrafi değişimlerin henüz belirginleşmemiş olabileceğini düşündürmektedir[26-28]. Öte yandan, 2009–2018 yıllarını kapsayan bir analizde[25] 10. sırada yer alan Çin'in daha güncel çalışmalarda ve bizim analizimizde ilk beşe yükselmesi, ülkedeki *C. auris* araştırmalarının son yıllarda belirgin biçimde ivme kazandığını göstermektedir. En çok yayın yapan yazarlar ve kurumların ABD, Hindistan ve Hollanda'da yer alması, bu ülkelerde *C. auris* araştırmalarına yönelik kurumsal ve ulusal düzeyde güçlü bir bilimsel destek ve araştırma kapasitesi bulunduğunu düşündürmektedir.

Candidozyma auris ile ilgili en fazla yayının "Journal of Fungi", "Antimicrobial Agents and Chemotherapy" ve "Mycoses" dergilerinde yayımlandığı görüldü. İlk iki derginin yüksek etki faktörleri (IF: 4.0–4.5) ve SJR değerleriyle öne çıktığı, ancak genel olarak dergiler arasında bu göstergeler açısından geniş bir dağılım bulunduğu saptandı. Bu durum, *C. auris* araştırmalarının yalnızca yüksek etkili dergilerle sınırlı kalmadığını, konunun hem klinik hem de temel mikrobiyoloji alanında ilgi gördüğünü göstermektedir. Bulgular, önceki bibliyometrik analizlerde bildirilen dergi dağılımı ile büyük ölçüde uyumlu olup, araştırma eğilimlerinin hâlâ klinik ve terapötik eksende yoğunlaştığını düşündürmektedir[26,28,29].

Yayın türü dağılımında orijinal makalelerin ve derlemelerin öne çıkması, *C. auris* araştırmalarında deneysel ve derleyici çalışmaların yoğunlaştığını göstermektedir. Konu alanı dağılımında "tıp" ile "immünoloji ve mikrobiyolojinin" ağırlığı ise araştırmaların sadece mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları açısından değil, tıbbın farklı disiplinlerinde de önemli bir araştırma konusu haline geldiğini ortaya koymaktadır.

Candidozyma auris'in ilk kez tanımlandığı 2009 yılı yayını dışında, en çok atıf alan çalışmaların büyük kısmının 2016 sonrası döneme ait olduğu görüldü. Bu durum, patojenin küresel salgınlar ve çoklu ilaç direnciyle gündeme gelmesiyle birlikte araştırma ilgisinin hızla arttığını göstermektedir. Yüksek atıf alan yayınların çoğunlukla enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji alanındaki dergilerde yer alması, *C. auris*'in öncelikli olarak klinik mikrobiyoloji perspektifinden ele alındığını ortaya koymaktadır. Benzer çalışmalarda da en çok atıf alan ilk iki yayının sıralamadaki yerini koruduğu, bu çalışmaların literatürde temel başvuru kaynağı olma niteliğini sürdürdüğü görülmüştür[25,28].

Anahtar kelime kümeleri incelendiğinde, *C. auris* araştırmalarının ağırlıklı olarak mikrobiyoloji alanında yoğunlaştığı görülmektedir. Kümelerin büyük kısmı antifungal direnç mekanizmaları, biyofilm, virülans faktörleri ve tanısal yaklaşımlar gibi laboratuvar temelli konulara odaklanmaktadır. Bu durum, *C. auris* çalışmalarında temel bilim araştırmalarının belirleyici rol oynadığını ve klinik uygulamalara temel oluşturan bilgi birikiminin hızla genişlediğini göstermektedir.

İkinci büyük küme olan "*C. auris* ve diğer fungal patojenler" kümesi, diğer fungal patojenlerle birlikte değerlendirildiğini ve karşılaştırıldığını göstermektedir. Dört en önemli fungal patojenle ilgili yapılmış bibliyometrik çalışmada *C. auris* üzerine yapılan çalışmaların diğerlerine göre en az sayıda olmasına rağmen (n=748), ortalama atıf değerinin en yüksek olduğu (AC=43.76) bildirilmiştir[30]. Bu veriler patojenin bilim camiasında artan önemini ortaya koymaktadır.

Yeni ortaya çıkan bir patojen olan *C. auris*, kısa sürede tanımlama, enfeksiyon kontrolü, tedavi yaklaşımları ve ilaç direnci mekanizmaları üzerine yoğun araştırma konusu haline gelmiştir. 2020 yılından itibaren küresel yayılımı ve çoklu ilaç direnci dikkat çekmiş,

araştırma temaları COVID-19 pandemisiyle birlikte direnç mekanizmaları, biyofilm oluşumu ve çapraz enfeksiyon risklerine yönelmiştir[30]. Çalışmamızda 2020 yılında yayın sayısındaki oransal artış, *C. auris*'in COVID-19 ile ilişkisini desteklemekte ve bu iki etkeni bir arada ele alan kümeyi açıklamaktadır. Literatürde de COVID-19 ile *C. auris* enfeksiyonu arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır[26,31].

Anahtar kelime analizinde oluşan sekiz kümeden üçünün doğrudan antifungal dirençle ilişkili olması, *C. auris* araştırmalarında bu konunun merkezi bir yer tuttuğunu göstermektedir. Dirençle ilişkili kümelerin çeşitliliği, çalışmaların yalnızca direnç mekanizmalarını değil, aynı zamanda yeni antifungal ajan geliştirilmesi ve azol direncinin moleküler temellerini de kapsadığını ortaya koymaktadır. Bu durum, *C. auris*'in küresel ölçekte artan tedavi zorlukları nedeniyle antifungal direnç odağında yoğun bir bilimsel ilgi gördüğünü düşündürmektedir.

Yani hem nicel veri (yayın sayısı artışı) hem de VOSviewer'ın renk geçişi birlikte 2016'ı yayın artışı açısından kırılma noktası olarak belirlenmiştir. Ayrıca sarı rengin baskınlığı, araştırma trendlerini domine eden konuların 2020 sonrası yapılan araştırmalarla şekillendiğini göstermektedir.

Anahtar kelime ağ analizinde tanı, antifungal direnç, yeni antifungal ajan araştırmaları ve nozokomiyal enfeksiyon temalarının öne çıkması, *C. auris* çalışmalarının büyük ölçüde laboratuvar temelli ilerlediğini göstermektedir. Ancak virülans, azol direnci ve patojenin diğer fungal türlerle etkileşimi gibi konularda bilgi eksiklikleri sürmektedir. Klinik sonuçlar, mortalite oranları, tedavi başarısı ve epidemiyolojik izlemler gibi hasta odaklı veriler sınırlı olup, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde çok merkezli klinik ve uzun dönemli izlem çalışmaları yetersiz olduğu görülmüştür.

Bu bibliyometrik analiz, güncel literatürün genel eğilimlerini ortaya koymak ve araştırmacılara gelecekteki çalışmalar için yön göstermek açısından değerli olmakla birlikte bazı sınırlılıklar içermektedir. Çalışma yalnızca Scopus veri tabanına dayandırılmış olup, diğer veri tabanlarında dizinlenen çalışmalar kapsam dışında kalmıştır. Ayrıca tarama sürecinde başlık, özet ve anahtar kelimelere odaklanılmış olması, konuyla ilişkili bazı yayınların analize dâhil edilememesine yol açmış olabilir. Atıf analizleri de yalnızca Scopus verileriyle sınırlı olduğundan, farklı kaynaklardaki atıf sayıları ve etki ölçütleri tam olarak yansıtılamamıştır.

Sonuç olarak, bu bibliyometrik analiz *C. auris* araştırmalarının 2016 yılından itibaren belirgin biçimde ivme kazandığını ve 2020 sonrası dönemde küresel sağlık gündeminde öncelikli bir konu haline geldiğini göstermektedir. Anahtar kelime kümeleri, araştırmaların büyük ölçüde antifungal direnç, yeni ajan geliştirilmesi ve tanısal yaklaşımlar gibi laboratuvar temelli alanlarda yoğunlaştığını; ancak klinik ve epidemiyolojik verilerde hâlen boşluklar bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca, lider ülkelerin yıllar içinde değişmemesi daha az yayın üreten ülkelerin bu alanda desteklenmesi gerekliliğini açıkça göstermektedir. Genel olarak, *C. auris* literatürünün hızla genişlediği, temel bilim araştırmalarının ilerlemeyi yönlendirdiği ve gelecekte klinik yansımaları güçlendirecek çok merkezli uluslararası iş birliklerine ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır. Bu tür bibliyometrik analizlerin periyodik olarak tekrarlanması, *C. auris* araştırmalarının evrimini izlemeye ve bilimsel önceliklerin zaman içindeki değişimini değerlendirmeye katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı gerekmemektedir.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Aproval: Ethics committee approval is not required for this study.
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action. WHO, 2025. [https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240060241] (Erişim tarihi: Ekim.2025)
2. Sabino R, Veríssimo C, Pereira ÁA, Antunes F. *Candida auris*, an agent of hospital-associated outbreaks: which challenging issues do we need to have in mind? Microorganisms. 2020;8(2):181. https://doi.org/10.3390/microorganisms8020181
3. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. Clin Infect Dis. 2017;64(2):134-40. https://doi.org/10.1093/cid/ciw691
4. Chen J, Tian S, Han X, et al. Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*. BMC Infect Dis. 2020;20(1):827. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05543-0
5. Koleri J, Petkar HM, Rahman S Al Soub HA, Rahman S AlMaslamani MA. *Candida auris* blood stream infection- a descriptive study from Qatar. BMC Infect Dis. 2023;23(1):513. https://doi.org/10.1186/s12879-023-08477-5
6. Ostrowsky B, Greenko J, Adams E, et al. *Candida auris* isolates resistant to three classes of antifungal medications - New York, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(1):6-9. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6901a2
7. Katsiari M, Mavroidi A, Kesesidis N, et al. Emergence of clonally-related South Asian Clade I clinical isolates of *Candida auris* in a Greek COVID-19 intensive care unit. J Fungi (Basel). 2023;9(2):243. https://doi.org/10.3390/jof9020243
8. Chaabane F, Graf A, Jequier L, Coste AT. Review on antifungal resistance mechanisms in the emerging pathogen *Candida auris*. Front Microbiol. 2019;10:2788. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02788
9. Chow NA, de Groot T, Badali H, Abastabar M, Chiller TM, Meis JF. Potential fifth clade of *Candida auris*, Iran, 2018. Emerg Infect Dis. 2019 Sep;25(9):1780-1. https://doi.org/10.3201/eid2509.190686
10. Arensman K, Miller JL, Chiang A, et al. Clinical outcomes of patients treated for *Candida auris* infections in a Multisite Health System, Illinois, USA. Emerg Infect Dis. 2020;26(5):876-80. https://doi.org/10.3201/eid2605.191588
11. Taori SK, Khonyongwa K, Hayden I, et al. *Candida auris* outbreak: Mortality, interventions and cost of sustaining control. J Infect. 2019;79(6):601-11. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.09.007
12. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections? J Hosp Infect. 2016;94(3):209-12. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.004
13. Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, et al. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: Analysis of risk factors. J Antimicrob Chemother. 2017;72(6):1794-801. https://doi.org/10.1093/jac/dkx034
14. Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, et al. A *Candida auris* outbreak and Its control in an intensive care setting. N Engl J Med. 2018;379(14):1322-31. https://doi.org/10.1056/nejmoa1714373
15. Gong Y, Xie Y, Chen L, Li Y, Sui L. Research trends and hotspots on human papillomavirus: a bibliometric analysis of 100 most-cited articles. Ann Transl Med. 2022;10(15):816. https://doi.org/10.21037/atm-22-463
16. Donthu N, Kumar S, Mukherjee D, Pandey N, Lim WM. How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines. J Bus Res. 2021;133:285-96. https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2021.04.070
17. Ekenoglu-Merdan Y, Ozel AS, Etiz P. Bibliometric analysis of literature on HIV/AIDS-Associated HHV-8/KSHV in Turkey: 2001-2020. Klimik Derg. 2023;36(1):75-81. https://doi.org/10.36519/kd.2023.4291
18. Manoj Kumar L, George RJ. Anisha PS. Bibliometric analysis for medical research. Indian J Psychol Med. 2023;45(3):277-82. https://doi.org/10.1177/02537176221103617
19. Borgman CL, Furner J. Scholarly communication and bibliometrics. Ann Rev Info Sci Tech. 2002;36(1):2-72. https://doi.org/10.1002/aris.1440360102
20. van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. Scientometrics. 2010;84(2):523-38. https://doi.org/10.1007/s11192-009-0146-3
21. Ellegaard O, Wallin JA. The bibliometric analysis of scholarly production: How great is the impact? Scientometrics. 2015;105(3):1809-31. https://doi.org/10.1007/s11192-015-1645-z
22. Aydoğan O, Kayan-Tekaüt G. Top 50 medical journals from Balkan countries: A bibliometric analysis, 2000–2020. Eur Sci Edit. 2021;47:e64274. https://doi.org/10.3897/ese.2021.e64274

23. Gandasari D, Tjahjana D, Dwidienawati D, Sugiarto M. Bibliometric and visualized analysis of social network analysis research on Scopus databases and VOSviewer. Cogent Business & Management. 2024;11(1). https://doi.org/10.1080/23311975.2024.2376899
24. Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. The FASEB J. 2008;22(2):338-42. https://doi.org/10.1096/fj.07-9492lsf
25. Ramírez-Malule H, López-Agudelo VA, Gómez-Ríos D. *Candida auris*: A bibliometric analysis of the first ten years of research (2009–2018). J Appl Pharm Sci. 2020;10(3):12-21. https://doi.org/10.7324/JAPS.2020.103002
26. Wang Q, Cheng S, Wang Y, et al. Global characteristics and trends in research on *Candida auris*. Front Microbiol. 2023;14:1287003. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1287003
27. Ettadili H, Vural C. Current global status of *Candida auris* an emerging multidrug-resistant fungal pathogen: Bibliometric analysis and network visualization. Br J Microbiol. 2024;55(1):391-402. https://doi.org/10.1007/s42770-023-01239-0
28. Villanueva-Lozano H, Trejo-Castro AI, Carrion-Alvarez D, Lozano-Díaz ST, Martinez-Torteya A. A bibliometric review on *Candida auris* of the first fifteen years of research (2009-2023). Biomed Res Int. 2023;2023:2385018. https://doi.org/10.1155/2023/2385018
29. Ragusa P, Prinzivalli A, Pizzini S, et al. *Candida auris*: A bibliometric analysis of an emerging global health threat. J Infect Public Health. 2023;16(10):1696-702. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.012
30. Tan C, Wu A, Li C. Forty years of global research on WHO's four critical priority fungal pathogens: Advances and prospects. J Infect Public Health. 2025;18(11):102947. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2025.102947
31. Vaseghi N, Sharifisooraki J, Khodadadi H, et al. Global prevalence and subgroup analyses of coronavirus disease (COVID-19) associated *Candida auris* infections (CACa): A systematic review and meta-analysis. Mycoses. 2022;65(7):683-703. https://doi.org/10.1111/myc.13471

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(1):56-62
doi:10.54453/TMCD.2026.50103

Araştırma / *Research Article*

Bir Üniversite Hastanesinde İzole Edilen *Providencia* Suşlarının Direnç Profili

Resistance Profile of Providencia Strains Isolated from A University Hospital

Burcu Yağcı*, Metin Doğan*, Sait Ramazan Gülbay**

* Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
** Karaman Halk Sağlığı Laboratuvarı, Karaman, Türkiye

Atıf/Cite as: Yağcı B, Doğan M, Gülbay SR. Bir üniversite hastanesinde izole edilen *Providencia* suşlarının direnç profili. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(1):56-62.

ÖZ

Amaç: *Providencia türleri, özellikle yoğun bakım ünitelerinde fırsatçı patojenler olarak artan sıklıkta izole edilmektedir. Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2022–2024 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen Providencia türlerinin dağılımı ve antimikrobiyal direnç profilleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.*
Yöntem: *Çalışmaya, belirtilen tarihler arasında hastane bünyesindeki çeşitli kliniklerden gönderilen toplam 424 hastaya ait Providencia spp. izolatı dahil edilmiştir. İzolatların tür düzeyinde tanımlamaları MALDI-TOF MS ile yapılmış; antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix sistemiyle ve kolistin için mikrodilüsyon yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Antibiyotik duyarlılık sonuçları EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir.*
Bulgular: *İzolatların %91'i Providencia stuartii, %5.7'si Providencia rettgeri, %3.1'i Providencia rustigianii ve %0.2'si Providencia alcalifaciens olarak tanımlanmıştır. Olguların %91.5'i yoğun bakım ünitesine ait olup, en sık izole edilen örnek türü bronkoalveoler lavaj örnekleri (%39.6) olmuştur. Yıllara göre dağılım incelendiğinde; 2022 yılında 95 (%22.4), 2023 yılında 67 (%15.8) ve 2024 yılında 262 (%61.7) izolat saptanmıştır. Tüm Providencia türleri değerlendirildiğinde, en düşük direnç oranı %74 ile meropeneme karşı saptanmış olup, bunu %80 ile amikasin ve %89 ile ertapenem takip etmiştir.*
Sonuç: *Yoğun bakım hastalarından izole edilen Providencia türlerinin yüksek düzeyde çoklu ilaç direnci sergilediği gözlemlenmiştir. Bu durum, tedavi sürecini karmaşık hâle getirmekte ve hasta morbiditesi ile mortalitesi üzerinde ciddi olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Bu nedenle, enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkin biçimde uygulanması, ampirik tedavide antibiyotik seçiminin dikkatle yapılması ve sağlık kuruluşlarının kendi direnç verilerini düzenli olarak izleyerek rehberlerini güncellemesi büyük önem taşımaktadır.*

Anahtar kelimeler: *Providencia, Yoğun bakım, Antimikrobiyal direnç*

ABSTRACT

Objective: *Providencia species are increasingly isolated as opportunistic pathogens, particularly in intensive care units (ICUs). This study retrospectively evaluated the distribution and antimicrobial resistance profiles of Providencia species isolated from various clinical specimens between 2022 and 2024 at the Microbiology Laboratory of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine.*
Methods: *A total of 424 Providencia spp. isolates obtained from various clinical departments within the hospital between the specified dates were included in the study. Species-level identification was performed using MALDI-TOF MS. Antibiotic susceptibility testing was conducted using the BD Phoenix system, and the broth microdilution method was used for colistin. Results were interpreted according to EUCAST criteria.*
Results: *Among the isolates, 91% were identified as Providencia stuartii, 5.7% as Providencia rettgeri, 3.1% as Providencia rustigianii, and 0.2% as Providencia alcalifaciens. A total of 91.5% of the isolates were from ICU patients. The most common specimen type was bronchoalveolar lavage samples (39.6%). Annual distribution rates revealed 95 isolates (22.4%) in 2022, 67 (15.8%) in 2023, and 262 (61.7%) in 2024. Among all Providencia species, the lowest resistance rate was observed against meropenem (74%), followed by amikacin (80%) and ertapenem (89%).*
Conclusion: *Providencia species isolated from ICU patients exhibited a high level of multidrug resistance. This complicates treatment and poses significant adverse effects on patient morbidity and mortality. Therefore, stringent infection control measures should be enforced, empirical antibiotic selection should be made cautiously, and healthcare institutions should regularly monitor their local resistance data to update treatment guidelines accordingly.*

Keywords: *Providencia, Intensive care, Antimicrobial resistance*

Alındığı tarih / Received:
08.12.2025 / 08.December.2025
Kabul tarihi / Accepted:
01.03.2026 / 01.March.2026
Yayın tarihi / Publication date:
26.03.2026 / 26.March.2026

ORCID Kayıtları

B. Yağcı 0000-0002-2904-8572
M. Doğan 0000-0003-3471-4768
S. R. Gülbay 0000-0001-6531-886X

✉ burc.yagci@gmail.com

© 2026 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2026 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Providencia cinsi, *Enterobacterales* takımına ait, fakültatif anaerob, Gram negatif, spor oluşturmayan ve hareketli basil formunda bakterilerdir[1]. Bu türler, biyokimyasal profillerinde; laktoz fermentasyonu negatif, metil kırmızısı, fenilalanin deaminaz ve fenilpirüvik asit üretimi açısından pozitif; lizin dekarboksilaz, ornitin dekarboksilaz ve arginin dihidrolaz aktiviteleri açısından ise negatif özellikler sergiler[2]. Hem insan mikrobiyotasında hem de çevresel ortamlarda (toprak, su vb.) doğal olarak bulunan *Providencia* türleri, özellikle hastane ortamlarında fırsatçı patojenler olarak önemli bir rol oynamaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, uzun süreli hastane yatışlarında, invaziv tıbbi cihazların kullanımında ve yoğun bakım koşullarında enfeksiyon etkeni olarak izole edilebilirler[3]. *Providencia* spp., başta idrar yolu enfeksiyonları olmak üzere, pnömoni, bakteriyemi, neonatal sepsis, göz enfeksiyonları, menenjit, endokardit ve diyare gibi çok çeşitli enfeksiyon hastalıklarına neden olabilen patojenlerdir[4]. Günümüzde *Providencia* cinsi altında 10'dan fazla tür tanımlanmış olup, enfeksiyon etkeni olarak en sık karşılaşılan türler arasında *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rustigianii* ve *Providencia heimbachae* yer almaktadır[5].

Hastane ilişkili fırsatçı enfeksiyonların yıllar içinde artış göstermesi, *Providencia* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların insidansında da belirgin bir artışa yol açmıştır. Bu türlerin birçok antibiyotik grubuna karşı dirençli olması beklenen bir fenotip sergilemesi, *Providencia* enfeksiyonlarının tedavisini daha başlangıç aşamasında kısıtlamakta; uygun antimikrobiyal ajan seçimini zorlaştırmaktadır[6]. *Providencia* spp., aminopenisilinler, tetrasiklinler, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin yanı sıra, çoklu ilaca dirençli patojenlere karşı son çare olarak kullanılan polimiksinler ve tigesikline karşı da dirençli olması beklenen bir fenotip göstermektedir. Bu durum, enfeksiyonların farmakolojik yönetimini karmaşık hale getirmekte ve tedavi başarısını olumsuz etkilemektedir[7]. Bununla birlikte, son yıllarda karbapenem dirençli *Providencia* suşlarının sıklığının artması, enfeksiyon kontrolü ve etkili tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır[8].

Bu çalışmada, üç yıllık dönemde, laboratuvarımızda, çeşitli hastaların klinik örneklerinden izole edilen *Providencia* cinsine ait bakterilerin yıllara göre tür dağılımlarının belirlenmesi ve antibiyotik direnç oranlarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulu tarafından (11.07.2025 tarih ve 2025/5894 sayı) onaylanmıştır.

Bu çalışmada Ocak 2022 ve Aralık 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli kliniklerden kabul edilen örneklerden izole edilen *Providencia* spp. türlerine dair veriler hastane bilgi yönetim sisteminden alınmış ve bu veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Her hastadan alınan farklı örnek türleri için yalnızca birer izolasyon değerlendirmeye alınmış, tekrarlayan üremeler çalışma dışı bırakılmıştır. Klinik örnekler %5 koyun kanlı agara ve EMB (Eozin Metilen Mavisi) agara ekilerek ve etüvde 35.5-37.0 °C'de 18-24 saatlik inkübe edilmiştir. Plaklarda üreyen koloniler MALDI-TOF MS (bioMérieux, Fransa) ile tür düzeyinde tanımlanmıştır. İzolatların 15 farklı antibiyotiğe ait duyarlılıkları otomatize BD Phoenix (Becton-Dickinson, ABD) sistemiyle, kolistin duyarlılığı ise mikrodilüsyon yöntemiyle çalışılmıştır. Laboratuvarımızda Enterobacterales için kullanılan standart panel doğal dirençli ajanları da içerdiğinden kolistin MİK ölçümü rutin işleyiş kapsamında değerlendirilmiştir. Belirlenen minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerleri "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST versiyon 15.0)'e göre duyarlı (S) ve dirençli (R) olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 424 *Providencia* spp. örneği çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların dokuz tanesi (%2.1) 0–17 yaş aralığında olup, 415 (%97.9) tanesi erişkin yaştaki hastalardı. Hastaların iki tanesi (%0.5) poliklinik hastası iken 388'i (%91.5) yoğun bakım ünitelerinde, 34'ü (%8) çeşitli klinik servislerde yatarak tedavi gören hastalardı. Hastaların 159'unu (%37,5) kadın hastalar oluşturmakta iken, 265'i (%62.5) ise erkekti. Çalışmaya dâhil edilen türlerin 386 tanesini (%91) *P. stuartii*, 24 tanesini (%5.7) *P. rettgeri*, 13 tanesini (%3.1) *P. rustigianni* ve bir tanesini (%0.2) *P. alcalifaciens* oluşturmaktaydı. Aynı hastada hem kan hem de bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde *P. stuartii* üremesi tespit edilen hasta sayısı 32'dir. İzole edilen *Providenca* türlerinin yıllara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Providencia türleri hastaların başta BAL, kan, idrar, yara ve katater olmak üzere çeşitli örneklerinden elde edilmiştir. *Providencia* türlerinin örnek türlerine göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

İzole edilen bakterilerin 16 farklı antibiyotiğe karşı duyarlılıkları değerlendirilmiş, tüm direnç oranları Tablo 3'te verilmiştir. En düşük direnç oranı %74 ile meropeneme karşı bulunmuştur. Meropenemi %80 direnç oranıyla amikasin ve %89 ile ertapenem izlemektedir.

Tablo 1. *Providencia* türlerinin yıllara göre dağılımı

	Providencia stuartii	***Providencia rettgeri***	***Providencia rustigianii***	***Providencia alcalifaciens***	**Toplam, n (%)**
2022	74	7	13	1	95 (22.4)
2023	59	8	-	-	67 (15.8)
2024	253	9	-	-	262 (61.8)
Toplam, n (%)	386 (%91.0)	24 (%5.7)	13 (%3.1)	1 (%0.2)	424 (100.0)

Tablo 2. *Providencia* türlerinin örnek türüne göre dağılımı

	Providencia stuartii	***Providencia rettgeri***	***Providencia rustigianii***	***Providencia alcalifaciens***	**Toplam, n (%)**
Abse	1	-	-	-	1 (0.2)
BAL	157	3	8	-	168 (39.6)
Balgam	5	-	-	-	5 (1.2)
BOS	1	2	-	-	3 (0.7)
İdrar	45	12	1	-	58 (13.7)
Yara	60	5	-	1	66 (15.6)
Drenaj	2	1	2	-	5 (1.2)
Kan	63	1	2	-	66 (15.6)
Katater	49	-	-	-	49 (11.6)
Plevra	3	-	-	-	3 (0.7)
Toplam	386	24	13	1	424 (100)

BAL: Bronkoalveolar lavaj; BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

Tablo 3. *Providencia* türlerinin antibiyotik direnç oranları, n (%)

	Providencia stuartii	*Providencia rettgeri*	*Providencia rustigianii*	*Providencia alcalifaciens*	Toplam, n (%)
Amikasin	320 (82.9)	9 (37.5)	9 (69.2)	1 (100.0)	339 (80)
Amoksisilin/Klovulonat	386 (100.0)	24 (100.0)	13 (100.0)	1 (100.0)	424 (100.0)
Ampisilin/Sülbaktam	386 (100.0)	24 (100.0)	13 (100.0)	1 (100.0)	424 (100.0)
Seftalozan/Tazobaktam	386 (100.0)	24 (100.0)	13 (100.0)	1 (100.0)	424 (100.0)
Siprofloksasin	381 (98.7)	18 (75)	11 (84.6)	1 (100.0)	411 (97)
Kolistin	386 (100.0)	24 (100.0)	13 (100.0)	1 (100.0)	424 (100.0)
Ertapanem	350 (90.6)	16 (66.6)	10 (76.9)	1 (100.0)	377 (89)
Gentamisin	379 (98.1)	15 (62.5)	12 (92.3)	1 (100.0)	407 (96)
İmipenem	375 (97.1)	13 (54.1)	10 (76.9)	1 (100.0)	399 (94.1)
Levofloksasin	381 (98.7)	17 (70.8)	11 (84.6)	1 (100.0)	410 (96.7)
Meropenem	296 (76.6)	10 (41.6)	7 (53.8)	1 (100.0)	314 (74)
Piperasilin/Tazobaktam	377 (97.6)	16 (66.6)	11 (84.6)	1 (100.0)	405 (95.5)
Sefepim	383 (99.2)	19 (79.1)	11 (84.6)	1 (100.0)	414 (97.6)
Seftazidim	380 (98.4)	16 (66.6)	11 (84.6)	1 (100.0)	408 (96.2)
Seftriakson	380 (98.4)	16 (66.6)	11 (84.6)	1 (100.0)	408 (96.2)
Trimetoprim/Sulfametoksazol	378 (97.9)	18 (75)	11 (84.6)	1 (100.0)	408 (96.2)

TARTIŞMA

Son yıllarda yoğun bakım ünitelerinin sayısındaki artış, hastane enfeksiyonlarına neden olan fırsatçı patojenlerin görülme sıklığını da etkilemiştir. Bu gelişmeye paralel olarak *Providencia* türleri, hastane enfeksiyonlarında önemli patojenler arasında yer almaya başlamıştır[3].

Providencia kaynaklı enfeksiyonlarda en sık rastalanan tür *P. stuartii* olup[7,9,10] çalışmamızda da izole edilen *Providencia* türlerinin %91'ini *P. stuartii* oluşturmaktadır. Literatürde *P. stuartii*, çoğunlukla üriner sistem enfeksiyonlarıyla ilişkilendirilmiş ve özellikle uzun süreli üriner kateterizasyon uygulanan hastalarda gelişen komplike idrar yolu enfeksiyonlarının önde gelen etkenlerinden biri olarak tanımlanmıştır[11-13]. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda, *P. stuartii*'nin yalnızca üriner sistemle sınırlı kalmadığı; solunum yolu, kan dolaşımı, yara yeri, meningeal alanlar gibi farklı anatomik bölgelerde de enfeksiyonlara neden olabildiği vurgulanmaktadır[6,14,15]. Örneğin, Çin'de 76 hastadan izole edilen *P. stuartii* suşlarının incelendiği bir çalışmada, en fazla izolasyonun alt solunum yolu örneklerinden yapıldığı bildirilmiştir[16]. Edwards ve ark.[6] bakteriyemi etkenlerini değerlendirdikleri çalışmada, *Providencia* türlerinin %55'inde kan dolaşımı enfeksiyonundan *P. stuartii* sorumlu tutulmuştur. Malviya ve ark.'nın[7] çok merkezli retrospektif analizinde ise *Providencia* izolatlarının en sık kan, ardından idrar ve yara yeri örneklerinden izole edildiği raporlanmıştır. Yoğun bakım hastalarında yapılan başka bir çalışmada da *P. stuartii*'nin en sık yara, kateter ve kan kültürlerinden izole edildiği gösterilmiştir[17]. Bu bulgular, özellikle bağışıklığı baskılanmış, entübe ve invaziv girişimlere maruz kalan yoğun bakım hastalarında *P. stuartii*'nin önemli bir nozokomiyal patojen olarak ortaya çıktığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde, izole edilen 386 adet *P. stuartii* suşunun büyük bir bölümü bronkoalveoler lavaj (%40.7) ve kan kültürlerinden (%16.3) elde edilmiştir. Ayrıca 32 hastada hem BAL hem de kan örneklerinde eşzamanlı *P. stuartii* üremesi saptanmıştır. Bu bulgu, patojenin birden fazla vücut bölgesinde enfeksiyon oluşturabildiğini ve yaygın

koloni oluşturma potansiyelini ortaya koymaktadır. Solunum ve dolaşım sistemi enfeksiyonlarının, özellikle mekanik ventilasyon, santral kateter uygulamaları, immünsüpresyon ve uzamış yoğun bakım yatışları gibi risk faktörleri altında daha sık geliştiği bilinmektedir[18]. Bu nedenle, *P. stuartii*'nin yoğun bakım hastalarında solunum ve dolaşım sistemi örneklerinden izole edilmesi, bu ajanın sağlık hizmeti ile ilişkili invaziv enfeksiyonlarda giderek artan klinik önemine işaret etmektedir. Ayrıca, çalışmamızda yara yeri örneklerinden izole edilen 60 suş (%15.5), *P. stuartii*'nin en sık izole edildiği üçüncü enfeksiyon odağı olmuş ve bu da literatürde bildirilen[16,17] yara enfeksiyonu etkeni rolünü desteklemiştir.

İnsanlarda *P. rettgeri*, çeşitli fırsatçı enfeksiyonlarla, özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve seyahat ishali ile ilişkilendirilmiştir[19]. Ayrıca, farklı klinik çalışmalarda *P. rettgeri*'nin yanık, yara yeri enfeksiyonlarının yanı sıra menenjit ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonlara da neden olabildiği bildirilmiştir[4,10,20]. Literatürde *P. rettgeri*'nin, özellikle yanık ve yara yeri enfeksiyonlarında sağlıklı bireylerde dahi patojenik olabileceği bildirilmiştir[21-23]. Çalışmamızda ikinci en sık izole edilen tür olan *P. rettgeri* (%5.7 oranla), çoğunlukla idrar (n=12) ve yara yeri (n=5) örneklerinden elde edilmiştir. Bu sonuçlar, *P. rettgeri*'nin farklı klinik örneklerde izole edildiğini göstermekte olup, özellikle üriner sistem ve yara enfeksiyonlarında dikkat edilmesi gereken bir patojen olduğunu desteklemektedir.

Üçüncü sıradaki *P. rustigianii* toplam 13 (%3) izolata sahiptir; dördüncü sırada ise yalnızca bir yara yeri izolatı ile *P. alcalifaciens* yer almaktadır. Her iki tür, insanlarda gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olabilen enterik patojenler olarak tanımlanmakta olup, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak araştırılmadıkları için tanı sıklıkla atlanmaktadır[6,24].

Antibiyotik direnç profili açısından değerlendirildiğinde, *Providencia* türlerinin birçok antimikrobiyale karşı dirençli olması bu mikroorganizmaların tedavi sürecinde önemli zorluklara neden olmaktadır[3]. Çalışmamızda izole edilen dört *Providencia* türünün tamamı, kolistine, aminopenisilinlere ve birinci ile ikinci kuşak sefalosporinlere doğal direnç gösteren fenotipe uygun olarak bu antibiyotiklere karşı dirençli bulunmuştur. Özellikle *P. stuartii* ve *P. rettgeri* suşlarının neredeyse tamamında görülen indüklenebilir AmpC Beta-laktamaz üretme potansiyeli, bu türlerin beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Plazmid aracılı genişletilmiş spektrumlu β-laktamazlar (ESBL) ve metallo-β-laktamazların da *Providencia* türlerinde sıklıkla saptanması, bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisini kısıtlamaktadır[18]. Çalışmamızda, özellikle *P. stuartii* izolatlarında, β-laktam/β-laktamaz inhibitör kombinasyonları ile 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere karşı %90'ın üzerinde direnç oranları tespit edilmiştir. Liu ve ark.'larının[16] 76 *P. stuartii* izolatını değerlendirildiği bir çalışmalarında diğer β-laktamlarda nispeten yüksek direnç oranlarına rastlanırken sefepim ve imipenem için direnç oranı %40'ın altında bulunmuştur. 68 izolatın değerlendirildiği başka bir çalışmada[7] ise değişken oralarda β-laktam direncine rastlanırken karbapenem dirençli izolata rastlanmamıştır. Çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalar, karbapenemaz üreten *Providencia* suşlarının yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden olabileceğini ortaya koymaktadır[2,25]. Merkezimizde karbapenem direnç oranının %74 gibi yüksek düzeyde olması, karbapenemaz varlığının ciddi bir sorun olduğunu ve ampirik tedavi stratejilerinde dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Amikasine karşı direnç oranı tüm *Providencia* türlerinde %80 olarak saptanmıştır. Bu oran, literatürde bildirilen %46–80 aralığının üst sınırında olup[3,16,26], amikasinin bazı klinik senaryolarda halâ kullanılabilir bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir *P. rettgeri*, direnç profili açısından *P. stuartii*'ye kıyasla daha düşük oranlar göstermiş olsa da halâ yüksek direnç düzeyleri sergilemektedir ve bu durum literatürde bildirilen ara dirençli profile uyumludur[6,7].

Providencia rustigianii, diğer türlere kıyasla göreceli olarak daha düşük direnç oranları sergilemekle birlikte, yine de birçok antibiyotik grubunda ciddi direnç oranları tespit edilmiştir. Amikasin (%69.2), gentamisin (%92.3), imipenem (%76.9) ve levofloksasin (%84.6) gibi antibiyotiklere yüksek

direnç oranları, bu türde bile tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğunu göstermektedir. *P. alcalifaciens*'in çalışmamızdaki tek izolatında da %100 direnç saptanmış olup, bu türde antibiyotik duyarlılığının daha iyi değerlendirilmesi için daha fazla veri gereklidir.

Klinik örneklerden izole edilen *Providencia* oranların yıllar içinde belirgin şekilde artması ve özellikle 2024 yılında *P. stuartii* sayısının belirgin yükselişi, bu türün hastane ortamlarında giderek daha sık enfeksiyon etkeni haline geldiğini göstermektedir. Bu artış; invaziv işlemlerin yaygınlaşması, hasta popülasyonunun değişimi ve antibiyotik kullanım politikalarındaki farklılıklarla ilişkili olabilir. Hayakawa ve ark.[27] çalışmalarında artan kolistin tüketimi ile *P. stuartii* enfeksiyonlarının prevalansı arasında ilişki bildirilmiş; karbapenem dirençli Enterobacterales enfeksiyonlarının tedavisinde kolistin ve tigesiklin kullanımının yaygınlaşmasının, *Providencia* türlerinin seçilmesinde önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da izolatların %91.5'u yoğun bakım ünitelerinde tedavi görmekte olan hastalardan elde edilmiş olup, bu bulgu söz konusu hipotezi destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, *Providencia* türlerinin izlenmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkin şekilde uygulanması ve ampirik antibiyotik seçiminde yerel direnç verilerinin dikkate alınması hayati önem taşımaktadır. Literatürde *Providencia* türleri hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmakta olup, bu alanda daha kapsamlı ve klinik destekli araştırmalar gerekmektedir. Çalışmamız, Türkiye'de *Providencia* türleri ile ilgili hastane verilerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından önemli olup, her merkezin kendi verilerini ortaya koyması ile birlikte uygun tedavi stratejileri geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Bununla birlikte, elde edilen epidemiyolojik verilerin yorumlanmasında bazı sınırlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. *Providencia* türleri hem çevrede hem de insan mikrobiyotasının bir parçası olarak özellikle gastrointestinal sistemde yaygın şekilde bulunan kommensal mikroorganizmalardır. Bu nedenle, klinik örneklerden *Providencia* spp. izole edilmesi her zaman aktif enfeksiyona işaret etmeyebilir; izolatların klinik anlamlılığının değerlendirilmesi için hastaların ilgili semptomlar ve bulgular açısından dikkatle incelenmesi gereklidir[9]. Çalışmamızın retrospektif laboratuvar verilerine dayanması etken-kontaminant ayrımında kısıtlılık yaratmakla birlikte bu cins bakterilerle yapılan çalışmalar için öncü olabilecek niteliktedir. Bu bağlamda, *Providencia* türlerinin klinik öneminin daha iyi anlaşılabilmesi için prospektif tasarımlı ve klinik verilerle desteklenmiş ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulu tarafından (11.07.2025 tarih ve 2025/5894 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 Necmettin Erbakan University, Non-Drug and Non-Medical Device Research Ethics Committee (07.11.2025; 2025/5894).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Demirbakan H, Koçer İ, Koyuncu Özyurt Ö, Erman Daloğlu CA. Çok ilaca dirençli *Providencia rettgeri* suşlarında karbapenemaz direnç genlerinin araştırılması. Dicle Tıp Derg. 2023;50(1):74-80. https://doi.org/10.5798/dicletip.1267126
2. Abdallah M, Balshi A. First literature review of carbapenem-resistant *Providencia*. New Microbes New Infect. 2018;25:16-23. https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.05.009
3. Sharma R, Rajni E, Garg VK, Vohra R, Jain SS. *Providencia* causing urinary tract infections: are we reaching a dead end? Indian J Crit Care Med. 2022;26(4):448-53. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24163
4. Li Y, Shao K, Cai R, et al. Detection of NDM-1 and OXA-10 co-producing *Providencia rettgeri* clinical isolate. Infect Drug Resist. 2023;16:5319-28. https://doi.org/10.2147/IDR.S418131

5. Yuan C, Wei Y, Zhang S, et al. Comparative genomic analysis reveals genetic mechanisms of the variety of pathogenicity, antibiotic resistance, and environmental adaptation of *Providencia* genus. Front Microbiol. 2020;11:572642. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.572642
6. Edwards F, Edwards KH, Tabah A, Harris PNA, Laupland KB. Differentiation of *Providencia* species bloodstream infections: A population-based analysis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2025;111(1):116602. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2024.116602
7. Malviya M, Kale-Pradhan P, Coyle M, Giuliano C, Johnson LB. Clinical and drug resistance characteristics of *Providencia* infections. Microorganisms. 2024;12(10):2085. https://doi.org/10.3390/microorganisms12102085
8. Capitani V, Arcari G, Oliva A, et al. Genome-based retrospective analysis of a *Providencia stuartii* outbreak in Rome, Italy: Broad spectrum *IncC* plasmids spread the NDM carbapenemase within the hospital. Antibiotics (Basel). 2023;12(5):943. https://doi.org/10.3390/antibiotics12050943
9. O'Hara CM, Brenner FW, Miller JM. Classification, identification, and clinical significance of *Proteus, Providencia*, and *Morganella*. Clin Microbiol Rev. 2000;13(4):534-46. https://doi.org/10.1128/cmr.13.4.534
10. Sharma D, Sharma P, Soni P. First case report of *Providencia rettgeri* neonatal sepsis. BMC Res Notes. 2017;10(1):536. https://doi.org/10.1186/s13104-017-2866-4
11. Wie SH. Clinical significance of *Providencia* bacteremia or bacteriuria. Korean J Intern Med. 2015;30(2):167-9. https://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.2.167
12. Warren JW. *Providencia stuartii*: A common cause of antibiotic-resistant bacteriuria in patients with long-term indwelling catheters. Clin Infect Dis. 1986;8(1):61-7. https://doi.org/10.1093/clinids/8.1.61
13. McHale PJ, Walker F, Scully B, English L, Keane CT. *Providencia stuartii* infections: A review of 117 cases over an eight year period. J Hosp Infect. 1981;2(2):155-65. https://doi.org/10.1016/0195-6701(81)90024-4
14. Sipahi OR, Bardak-Ozcem S, Ozgiray E, et al. Meningitis due to *Providencia stuartii*. J Clin Microbiol. 2010;48(12):4667-8. https://doi.org/10.1128/jcm.01349-10
15. Patel NB, Jain G, Chandrakar S, Walikar BN. Ventilator-associated pneumonia due to carbapenem-resistant *Providencia rettgeri*. BMJ Case Rep. 2021;14(7):e243908. https://doi.org/10.1136/bcr-2021-243908
16. Liu J, Wang R, Fang M. Clinical and drug resistance characteristics of *Providencia stuartii* infections in 76 patients. J Int Med Res. 2020;48(10):30006052096229. https://doi.org/10.1177/0300060520962296
17. Myrianthefs P, Evodia E, Fildissis G, Baltopoulos G. Extended-spectrum β-lactamase *Providencia stuartii* in a general ICU. Crit Care. 2013;17(S2):P79. https://doi.org/10.1186/cc12017
18. Mnif B, Ktari S, Chaari A, et al. Nosocomial dissemination of *Providencia stuartii* isolates carrying blaOXA-48, blaPER-1, blaCMY-4 and qnrA6 in a Tunisian hospital. J Antimicrob Chemother. 2013;68(2):329-32. https://doi.org/10.1093/jac/dks386
19. Vale PF. *Providencia rettgeri*. Trends Microbiol. 2025;33(5):455-6. https://doi.org/10.1016/j.tim.2025.04.013
20. Sapkota S, Karn M, Regmi SM, Thapa S, Miya FU, Yonghang S. *Providencia rettgeri* infection complicating cranial surgery: illustrative cases. J Neurosurg Case Lessons. 2021;2(8):CASE21318. https://doi.org/10.3171/CASE21318
21. Belmahi S, Saddari A, Zrouri H, et al. Wound infection with multidrug-resistant *Providencia rettgeri*: About a case report and littérature review. IDCases. 2024;38:e02115. https://doi.org/10.1016/j.idcr.2024.e02115
22. Neelambike Sumana M, Maheshwarappa YD, Raghavendra Rao M, R D, Karthik Mvs K, Shah NK. Uropathogenic pan-drug-resistant *Providencia rettgeri* infection in a patient with an indwelling urinary catheter: a case report. Cureus. 2024;16(11):e73318. https://doi.org/10.7759/cureus.73318
23. Huff ML, Blome-Eberwein S. *Providencia rettgeri* infection compromising post-burn recovery: A lesson in the importance of follow-up care. Cureus. 2022;14(5):e25450. https://doi.org/10.7759/cureus.25450
24. Hassan J, Hinenoya A, Hatanaka N, et al. A plasmid-mediated type III secretion system associated with invasiveness and diarrheagenicity of *Providencia rustigianii*. mBio. 2024;15(10):e02297-24. https://doi.org/10.1128/mbio.02297-24
25. Douka E, Perivolioti E, Kraniotaki E, et al. Emergence of a pandrug-resistant VIM-1-producing *Providencia stuartii* clonal strain causing an outbreak in a Greek intensive care unit. Int J Antimicrob Agents. 2015;45(5):533-6. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.030
26. Silva SM da, Ramos B de A, Lima AVA, et al. First report of the *aac(6')-Ib-cr* gene in *Providencia stuartii* isolates in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2021;54:e0524-2019. https://doi.org/10.1590/0037-8682-0524-2019
27. Hayakawa K, Marchaim D, Divine GW, et al. Growing prevalence of *Providencia stuartii* associated with the increased usage of colistin at a tertiary health care center. Int J Infect Dis. 2012;16(9):e646-8. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.05.1029

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(1):63-74
doi:10.54453/TMCD.2026.82788

Araştırma / *Research Article*

Gıda Kaynaklı *Salmonella* İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Profillerinin ve Biyofilm Oluşturma Kapasitelerinin Araştırılması

Investigation of Antimicrobial Resistance Profiles and Biofilm Formation Capacities of Foodborne Salmonella Isolates

Ahmet Gökhan Coşkun*, Umut Yılmaz, Yener Özel**, Tuğba Kula Atik**, Seran Temelli*, Ayşegül Eyigör***

* Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
** Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

Atıf/Cite as: Coşkun AG, Yılmaz U, Özel Y, Kula Atik T, Temelli S, Eyigör A. Gıda kaynaklı *Salmonella* izolatlarının antimikrobiyal direnç profillerinin ve biyofilm oluşturma kapasitelerinin araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(1):63-74.

ÖZ

Amaç: *Çiftlik hayvanlarının yetiştiriciliğinde antibiyotik kullanımı, antimikrobiyal direncin artmasına sebep olabilmektedir. Bu sebeple, yapılacak antimikrobiyal direnç çalışmalarında, özellikle hayvansal gıdalardan elde edilecek Salmonella gibi patojenlerin antimikrobiyal direnç oranları ve biyofilm kapasitelerinin araştırılması önemlidir. Bu çalışmada, gıda kaynaklı Salmonella izolatlarının antimikrobiyal direnç profillerinin ve biyofilm oluşturma kapasitelerinin broyler karkas ve yenilebilir iç organ etlerinde araştırılması amaçlanmıştır.*
Yöntem: *Çalışmada, broyler kesim hattında bulunan iç organ çıkartma sonrası, tüy yolumu sonrası ve soğutma sonrası aşamalarından alınan örneklerden izole edilen 50'si broyler karkas ve 50'si yenilebilir iç organ kökenli olmak üzere toplam 100 adet Salmonella spp. izolatı kullanılmıştır. İzolatların tanımlanması konvansiyonel, APİ 20E (Biomerieux, 20100) ve PZR yöntemleri, antimikrobiyal direnç profilleri tam otomatize sistem BD Phoenix™ (Becton-Dickinson, ABD) ve biyofilm oluşturma kapasiteleri ise mikroplaka yöntemiyle araştırılmıştır.*
Bulgular: *Örneklerden izole edilen 100 adet Salmonella spp. izolatında siprofloksasine yüksek düzeyde (%100), levofloksasine (%34) ve trimetoprim-sulfamethoksazole orta düzeyde (%31) direnç saptanmıştır. Bunun yanında, aminoglikozidlere (amikasin tümü duyarlı, gentamisin %3), beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına (ampisilin-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam tümü duyarlı, seftolozan-tazobaktam %2, amoksisilin-klavulanat %3), karbapenemlere (imipenem ve meropenem tümü duyarlı, ertapenem %1) ve üçüncü nesil sefalosporinlere (seftazidim, sefepim, seftriakson %2) düşük düzeyde direnç saptanmıştır. Çoklu ilaç direnci düşük düzeyde (%3) tespit edilmiştir. Örneklerden soyutlanan 100 izolatın %40'ının (40/100) güçlü, %32'sinin (32/100) orta, %11'inin (11/100) zayıf düzeyde biyofilm oluşturma yeteneğine sahip olduğu, %17'sinin (17/100) ise biyofilm üretmediği belirlenmiştir.*
Sonuç: *Bu çalışma, özellikle florokinolonlara yüksek düzeyde direnç tespit edilmesi ve %72'lik (güçlü + orta) toplam biyofilm üretme kapasitesinin saptanması ile antimikrobiyal direnç çalışmalarında gıda kaynaklı patojenlerin göz ardı edilmemesi ve tek sağlık konsepti kapsamında multidisipliner bir eylem planı oluşturulması gerekliliğini ortaya koymaktadır.*

Anahtar kelimeler: *Salmonella, antimikrobiyal direnç, biyofilm*

ABSTRACT

Objective: *Antibiotic use in livestock production contributes to the emergence of antimicrobial resistance (AMR), making the monitoring of resistance patterns in foodborne pathogens such as Salmonella increasingly important. This study aimed to determine the antimicrobial resistance profiles and biofilm-forming capacities of Salmonella isolates obtained from broiler carcasses and edible offals.*
Methods: *A total of 100 Salmonella spp. isolates were examined, including 50 from broiler carcasses and 50 from edible offals. Samples were collected at post-evisceration, post-defeathering, and post-chilling stages of the slaughter line. Identification of isolates was performed using conventional biochemical tests, API 20E, and molecular method r-PCR. Antimicrobial susceptibility was assessed by the automated BD Phoenix™ system, while biofilm production was evaluated using the microtiter plate assay.*
Results: *All isolates exhibited high resistance to ciprofloxacin (100%), and moderate resistance to levofloxacin (34%) and trimethoprim–sulfamethoxazole (31%). Low resistance levels were detected against aminoglycosides (0% amikacin, 3% gentamicin), β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations (2–3%), carbapenems (1% ertapenem; 0% imipenem/meropenem), and third-generation cephalosporins (2%). Multidrug resistance was relatively low (3%). Biofilm assessment showed that 40% of isolates were strong, 32% moderate, and 11% weak biofilm producers, while 17% produced no biofilm.*
Conclusion: *The detection of high ciprofloxacin resistance and the high proportion of biofilm-producing isolates (72% strong or moderate) emphasize the need for inclusion of foodborne Salmonella in AMR surveillance programs. These findings highlight the importance of adopting a One Health approach to mitigate the spread of resistant strains within the food production chain.*

Keywords: *Salmonella, antimicrobial resistance, biofilm*

Alındığı tarih / Received:
03.05.2025 / 03.May.2025
Kabul tarihi / Accepted:
07.03.2026 / 07.March.2026
Yayın tarihi / Publication date:
26.03.2026 / 26.March.2026

ORCID Kayıtları

A. G. Coşkun 0000-0002-5181-7577
U. Yılmaz 0000-0002-5793-5742
Y. Özel 0000-0001-6618-8251
T. Kula Atik 0000-0002-2433-1977
S. Temelli 0000-0002-8869-4929
A. Eyigör 0000-0002-2707-3117

✉ ahmetgokhancoskun@hotmail.com

© 2026 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2026 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Salmonella, dünya genelinde gıda enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel etkenler arasında *Campylobacter* kaynaklı enfeksiyonlardan sonra ikinci sırada gelen zoonoz bir etkendir[1]. Bunun yanında, gıda kaynaklı enfeksiyonlar sonucunda meydana gelen ölümler incelendiğinde, *Salmonella* kaynaklı enfeksiyonlar ilk sırada yer almaktadır[2].

İnsanlarda *Salmonella* kaynaklı gıda enfeksiyonları nontifoidal *Salmonella* serovarları tarafından çiğ, yeterince pişirilmemiş ya da kontamine gıdaların tüketimi sonucunda meydana gelmektedir. Bu gıdalar arasında kanatlı eti ve ürünleri ilk sırada yer almaktadır. Yumurta ve ürünleri, kırmızı et ve ürünleri, balık, midye, istiridye gibi su ürünleri diğer önemli bulaş kaynaklarını oluşturmaktadır. Bunun yanında, içeriğinde yumurta bulunan mayonez gibi gıdalar ile kontamine sularla sulanan veya yıkanan meyve ve sebze gibi hayvansal olmayan gıdalar da önemli risk faktörleri arasındadır[1,2].

Son zamanlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde, tavuk karkas[3,4] ve yenilebilir iç organlarında[5,6] yüksek prevalansta *Salmonella* spp. tespit edilen çalışmalar dikkat çekmektedir.

Antimikrobiyal direnç (AMR) hızlı bir şekilde yükselen ve halk sağlığını ciddi derecede tehdit eden küresel bir sağlık sorunudur. Bununla beraber, çoklu ilaç direncine (ÇİD) sahip bakteriyel izolatların sayısındaki artış her yıl çok sayıda insanın ölümüne sebep olmaktadır[7]. 2019 yılında 1.27 milyon kişinin antimikrobiyal dirençli enfeksiyonlara bağlı olarak hayatını kaybettiği tahmin edilirken, yaklaşık 5 milyon mortalite vakası dolaylı olarak antimikrobiyal dirençli enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bu sayının 2050 yılına kadar yılda 10 milyona çıkacağı ve kanserden kaynaklanan ölümleri aşacağı tahmin edilmektedir[8].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2022 yılı Küresel Antimikrobiyal Direnç ve Kullanım Sürveyans Sistem raporunda, halihazırda yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı bakteriyel direncin dünyanın birçok yerinde endişe verici seviyelere ulaştığı ve enfeksiyonlar için mevcut tedavilerin bazı bölgelerde etkisiz hale geldiği bildirilmiştir[9].

Gıda kaynağı olabilecek hayvanların yetiştiriciliğinde büyümenin desteklenmesi, tedavi edici uygulamalar ve önleyici tedbirler amacıyla antibiyotik kullanımının *Salmonella* serovarları arasında AMR'nin yükselmesine sebep olduğu ve bu durumun insanlarda gelişen AMR'nin en önemli nedenlerinden biri olduğu bildirilmektedir. Bunun yanında, tedavi edici dozun altında antibiyotik kullanımının ÇİD'li izolatların artışına önemli derecede katkıda bulunduğu belirtilmiştir[1].

Antimikrobiyal dirençli bakteriler veya antimikrobiyal direnç genleri hayvanlarla doğrudan temas, hayvansal atıklara maruz kalma ve bu bakterilerle kontamine olmuş hayvansal gıdaların veya suyun tüketimi sonucunda gıda zinciri yoluyla insanlara geçebilmektedir[10].

Biyofilmler, bakterilerin canlı ve cansız yüzeylerde, hücre dışı polimerik maddelerden (EPS) oluşan koruyucu bir matris içinde oluşturduğu yapısal topluluklardır. Özellikle kümes hayvanı üretim zincirinde yer alan *Salmonella* türleri, biyofilm oluşturarak gıda güvenliği açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Biyofilm oluşturma yeteneği *Salmonella*'nın en önemli virülans faktörlerinden biridir. Özellikle kanatlı kesimhaneleri ve işleme tesislerindeki ekipman yüzeyleri gibi çevresel alanlarda oluşan biyofilmler, kesim işlemi esnasında *Salmonella*'nın sürekli bulaş kaynağı olarak kalmasına ve çapraz kontaminasyon riskinin artmasına neden olmaktadır[1,11]. Bu sayede *Salmonella* izolatları belirli bir gıdada ya da ortamda biyofilm oluşturarak kimyasallara ve antimikrobiyal ajanlara karşı daha dirençli hale gelebilmekte ve kanatlı endüstrisinde gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır[12].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kanatlı çiftliklerinde ve işleme tesislerinde biyofilm oluşturan *Salmonella* serovarlarının yüksek prevalansı ortaya konulmuş ve konunun halk sağlığı açısından önemi vurgulanmıştır[13-16].

Bu çalışmanın amacı; insanlar için önemli gıda kaynağı olan broyler eti ve yenilebilir iç organlarından altın standart metot olan ISO 6579-1:2017 ile izole edilen ve r-PZR ile doğrulanan *Salmonella* izolatlarının antimikrobiyal direnç profillerini ve biyofilm oluşturma potansiyellerini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzolatların eldesi: Bu çalışmada kullanılan izolatlar 2021-2022 yılları arasında, broyler kesimhanesinin kesim prosesinde kontaminasyonun düşük düzeyde olduğu soğutma sonrası aşama; orta düzeyde olduğu tüy yolumu sonrası aşama; ve yüksek olduğu iç organ çıkartma sonrası aşamalardan alınmıştır. Her bir karkas örneği tek bir numune olarak işleme alınmış; iç organ örnekleri ise iç çıkarma işlemi sonrasında beş broilere ait kalp, karaciğer ve taşlıkların bir araya getirilerek homojenize edilmesiyle bir numune birimi oluşturulmuş ve ardından izolasyon aşamasına geçilmiştir.

İzolatların tanımlanması: Örneklerden EN/ISO 6579-1:2017 yöntemi ile izole edilen[17], API 20E (BioMérieux, 20100, Fransa) sistemi kullanılarak biyokimyasal olarak tanımlanan, *Salmonella*-spesifik Foodproof Starprep One Kit (Biotecon, S400 07, Almanya) ticari kiti ile gerçekleştirilen r-PZR analiziyle moleküler doğrulaması yapılan izolatlar Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında -80°C'de dondurularak saklanmıştır. Saklanan izolatlar arasından 50'si karkas ve 50'si yenilebilir iç organ kökenli olmak üzere toplam 100 *Salmonella* spp. izolatı rastgele seçilerek materyal olarak kullanılmıştır.

İzolatların BD Phoenix™ sistemi ile antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması: Antimikrobiyal duyarlılık testleri için, -80°C'de saklanan izolatlar %5 koyun kanlı agar ve Eozin Metilen Blue agarda canlandırıldıktan sonra saf pasajları alınarak taze kültürleri elde edildi. İzolatların minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, BD Phoenix™ (Becton-Dickinson, ABD) tam otomatize antibiyotik duyarlılık sistemi ile BD Phoenix™ NMIC/ID-433 kiti kullanılarak gerçekleştirildi[18]. Antibiyotik duyarlılıkları araştırılan antibiyotikler Şekil 1'de verilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkların değerlendirilmesinde, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST) kriterleri uygulandı[19]. İzolatların en az üç veya daha fazla antimikrobiyal gruba dirençli olması durumunda ÇİD olarak kabul edildi[20]. Tartışmada yorumlama açısından direnç oranları %76-100 arasında olan antibiyotikler yüksek düzeyde dirençli, %31-75 arasında olanlar orta düzeyde dirençli, %10-30 arsında olanlar düşük düzeyde dirençli olarak değerlendirildi[21].

Sıvı mikrodilüsyon yöntemi: Siprofloksasin direnci konvansiyonel sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulandı. Siprofloksasin çözeltisi hazırlamak için etken maddeler ile gönderilen protokollerden uygun çözücü/sulandırıcı çeşidi ve potens değerlerine ulaşıldı. İstenen antibiyotik konsantrasyonunun hazırlanması EUCAST kriterleri doğrultusunda yapıldı. Siprofloksasin MİK değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile 96 kuyucuklu U tabanlı steril mikroplakalar kullanılarak belirlendi. Çalışmada Katyon Ayarlı Müeller-Hinton Broth (KAMHB) (Becton and Dickinson, ABD) kullanıldı ve mikroplakalardaki her bir kuyucuğa 50 µL KAMHB pipetlendi. Siprofloksasinin seri dilüsyonları 256-0.125 µg/mL olacak şekilde hazırlandı. Koyun Kanlı Müeller-Hinton Agar (KKMHA)'da (Becton and Dickinson, ABD) saf olarak üretilmiş her bir izolattan dört beş koloni seçilerek, McFarland 0.5 yoğunlukta olacak şekilde bakteri süspansiyonları hazırlandı (10^8 CFU/mL). Bakteri süspansiyonları 1/100 oranında dilüe edildi (10^6 CFU/mL). Mikroplakalardaki her bir kuyucuğa bu süspansiyondan 50 µL eklendi (son konsantrasyon $5x10^5$ CFU/mL). Mikroplakaların kapakları kapatılarak 18-24 saat 37 °C'de inkübe edildi. Bakteri üremesinin gözle görülmediği en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak belirlendi. Tüm çalışmalar üçer kez tekrarlandı[19].

İzolatların biyofilm üretme kapasitelerinin belirlenmesi: İzolatların biyofilm oluşturma kapasiteleri, Christensen ve ark.[22] tarafından tanımlanan protokol modifiye edilerek gerçekleştirildi. Buna göre, izolatlar %0.25 glukoz içeren Triptik Soy

Broth (TSB)'a inokule edilerek, 37 °C'de 18-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon periyodundan sonra elde edilen süspansiyonların bulanıklıkları 0.5 McFarland olacak şekilde ayarlandıktan sonra, U tabanlı, 96 kuyucuklu mikroplakalara, her kuyucuğa her bir süspansiyondan 200 µL alınarak aktarıldı. Ardından mikroplakalar 37 °C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında, kuyucuklar içerisindeki süspansiyon pipet yardımıyla uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 200 µL fosfat tamponlu salin (PBS, pH 7.2) aktarılarak yıkandı. Yıkama işlemi üç defa tekrarlandı ve mikroplaklar oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Mikroplakalar kuruduktan sonra, hazırlanan %0.1'lik kristal viyole çözeltisinden her bir kuyucuğa 200 µL eklenerek 30 dakika beklendi ve boyama işlemi gerçekleştirildi. Süre sonunda, kuyucuk içindeki kristal viyole uzaklaştırıldı ve PBS ile yıkama işlemi tekrarlanarak plaklar kurumaya bırakıldı. Daha sonra, kuyucuklara 200 µL %95'lik etanol eklendi ve ELISA okuyucu (Thermo Fisher, Varioskan Flash, ABD) kullanılarak 570 nm'de absorbans değerleri ölçüldü. Yapılan deneyde, pozitif kontrol olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 suşu, negatif kontrol olarak ise steril TSB kullanıldı. Deneyler üç tekrarlı olarak yürütüldü ve optik dansite (OD) değerlerinin ortalamaları alınarak biyofilm oluşturma kapasiteleri değerlendirildi. Biyofilm oluşumu, negatif kontrol absorbans değerleri referans alınarak değerlendirildi[23]. İzolatların biyofilm oluşturma kapasiteleri değerlendirme ölçeği Tablo 1'de verilmiştir.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics for Windows, Ver 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Antimikrobiyal direnç ile biyofilm düzeyleri (zayıf, orta, güçlü) arasındaki korelasyon için Spearman testi, gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi ve ÇİD varlığı ile biyofilm düzeyi arasındaki ilişki için Fisher's exact testi kullanıldı. Anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Tablo 1. İzolatların biyofilm oluşturma kapasitesi değerlendirme ölçeği[23]

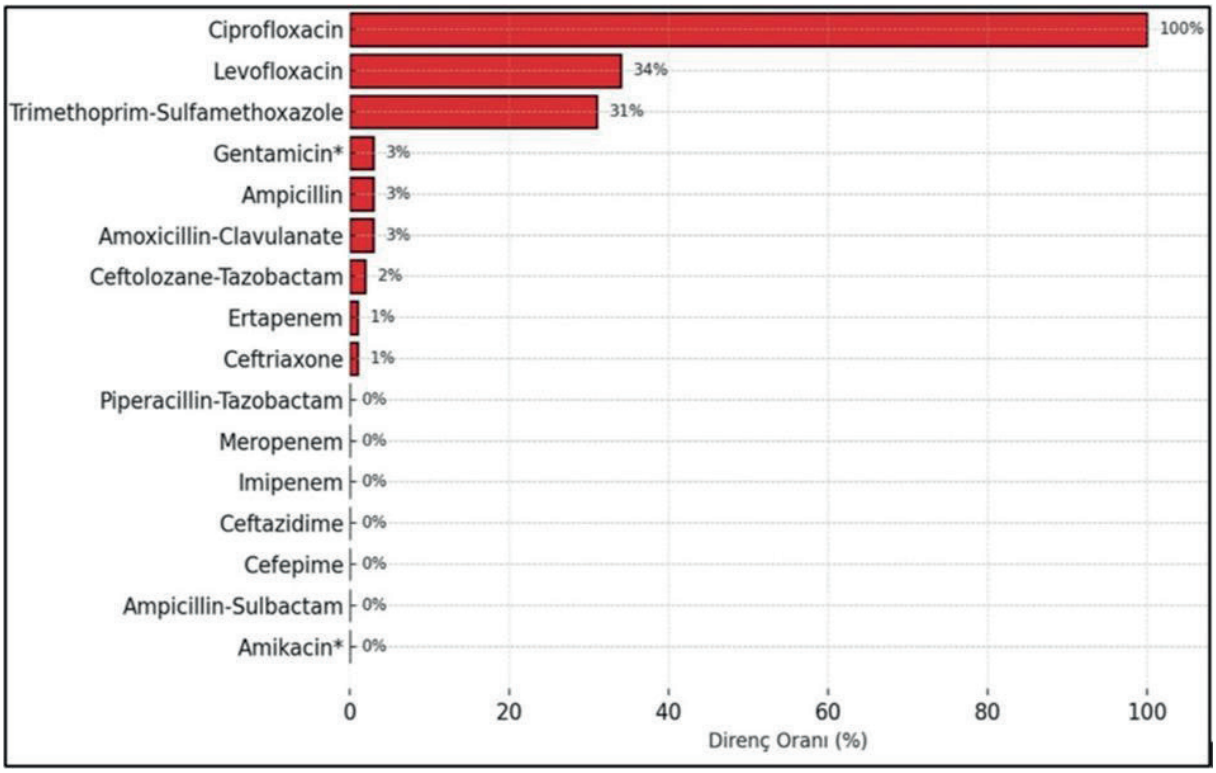
$OD_c > OD_B$	$0.1195 > OD_B$	Negatif
$OD_c < OD_B < 2x\ OD_c$	$0.1195 < OD_B < 0.2390$	Zayıf biyofilm
$2x\ OD_c < OD_B < 4x\ OD_c$	$0.2390 < OD_B < 0.4781$	Orta düzey biyofilm
$4x\ OD_c < OD_B$	$0.4781 < OD_B$	Güçlü biyofilm

OD: Optik Dansite, c: negatif kontrolün optik dansitesi, B: izolatların optik dansitesi

BULGULAR

***Salmonella* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık sonuçları:** *Salmonella* spp. izolatlarına ait (n=100) antimikrobiyal duyarlılık sonuçları değerlendirildiğinde, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına (ampisilin-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam %0, amoksisilin-klavulanat %3), karbapenemlere (imipenem ve meropenem %0, ertapenem %1), üçüncü nesil sefalosporinlere (seftazidim, sefepim, seftriakson %2) ve seftolozan-tazobaktama (%2) düşük düzeyde direnç gözlenmiştir. Aminoglikozidler arasında amikasine direnç saptanmazken, gentamisine ise düşük düzeyde (%3) direnç görülmüştür. Buna karşılık, kinolon grubunda siprofloksasine yüksek düzeyde (%100) ve levofloksasine orta düzeyde (%34) direnç oranı saptanmıştır. Trimetoprim-sulfamethoksazol direnci %31 olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, özellikle florokinolon direncinin endişe verici düzeyde olduğunu göstermektedir. Otomatize sistem ile yapılan antimikrobiyal duyarlılık testi sonucunda, izolatların tamamında dirençli bulunan siprofloksasinin konvansiyonel sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile yapılan doğrulama çalışması sonucunda, siprofloksasinin MİK dağılımı 75 izolat için 0.125 µg/mL, 10 izolat için 0.25 µg/mL, beş izolat için 0.5 µg/mL, beş izolat için 1 µg/mL ve beş izolat için 8 µg/mL olarak saptanmış olup izolatların tümünün dirençli olduğu doğrulanmıştır. ($p<0.05$). Bu çalışmadaki ÇİD oranının %3 olduğu belirlenmiştir. Antibiyotiklere ait direnç oranları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Karkas ve iç organ izolatları arasında antibiyotik direnç profilleri karşılaştırıldığında, trimetoprim-sülfametoksazol ve levofloksasin direnç oranları iç organ izolatlarında daha yüksek düzeyde tespit edilmiş olup, örnek tipleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Diğer antibiyotikler arasında örnek tipleri açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$) (Tablo 2). Veriler doğrultusunda, antibiyotiklere



Şekil 1. İzolatlara ait antimikrobiyal direnç profilleri

Tablo 2. Örnek tipine göre izolatların direnç oranlarının karşılaştırılması

Antibiyotikler	n	Karkas		İç organ		p
		R	%	R	%	
Amikasin*	50	0	0	0	0	
Amoksisilin-Klavulanat	50	2	4	1	2	
Ampisilin	50	2	4	1	2	
Ampisilin-Sulbaktam	50	1	2	0	0	
Sefepim	50	0	0	0	0	
Seftazidim	50	0	0	0	0	
Seftolozan-Tazobaktam	50	0	0	3	6	p<0.05
Seftriakson	50	0	0	1	2	
Siprofloksasin	50	50	100	50	100	
Ertapenem	50	0	0	1	2	
Gentamisin*	50	2	4	0	0	
Imipenem	50	0	0	1	2	
Levofloksasin	50	7	14	27	54	p<0.05
Meropenem	50	0	0	0	0	
Piperasilin-Tazobaktam	50	0	0	0	0	
Trimethoprim-Sulfamethoksazol	50	5	10	32	64	p<0.05

*n: İzolat sayısı; S: Duyarlı; I: Orta Duyarlı; R: Dirençli; %:Direnç yüzdesi; *: ilgili antibiyotikler duyarlı bulunsalar bile EUCAST kuralları gereği insan kullanımı için dirençli rapor edilmektedir*

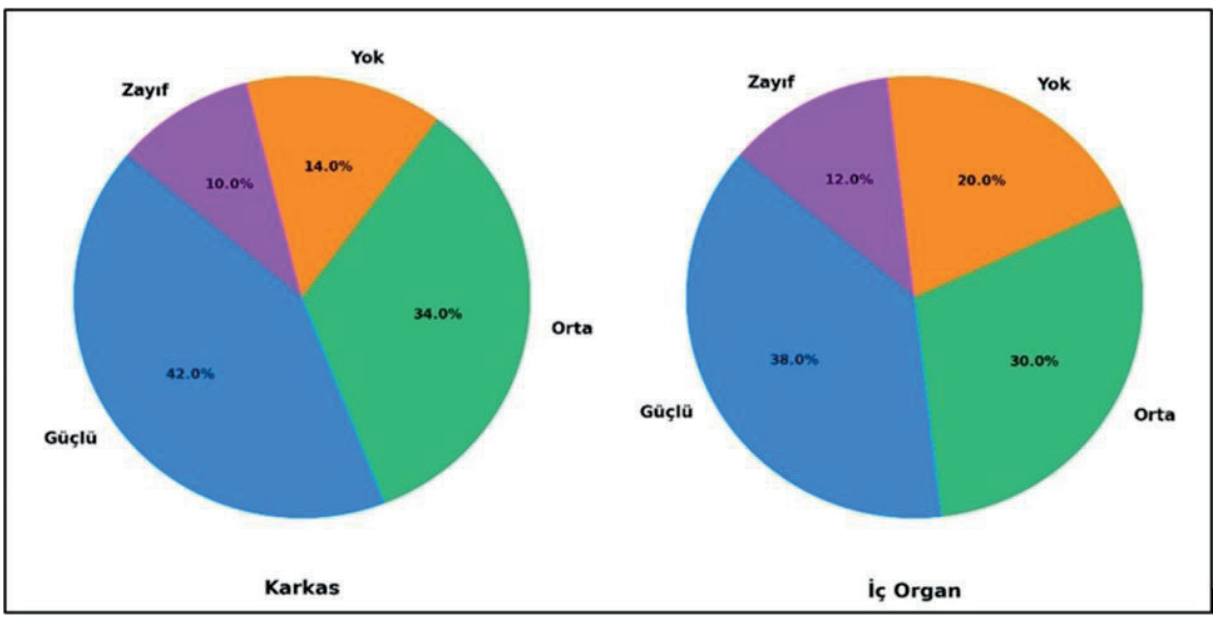
karşı direnç gelişiminin örnek tipine göre değişkenlik gösterebileceği değerlendirilmiştir.

İzolatların Biyofilm Üretme Kapasiteleri: Bu çalışmada, karkas ve yenilebilir iç organ örneklerinden izole edilen toplam 100 adet *Salmonella* spp. izolatının biyofilm oluşturma kapasiteleri mikroplaka yöntemi ile değerlendirilmiştir. Karkas kökenli 50 izolatın 21'i (%42) güçlü biyofilm üretirken sırasıyla 17'si (%34) orta, beşi (%10) zayıf düzeyde biyofilm oluşturmuştur. Biyofilm oluşturmayan izolat sayısı yedi (%14) olarak saptanmıştır. Yenilebilir iç organ kökenli 50 izolatın ise 19'u (%38) güçlü 15'i (%30) orta, altısı (%12) zayıf düzeyde biyofilm oluştururken 10 izolatın (%20) ise biyofilm oluşturmadığı belirlenmiştir (Şekil 2). Tüm izolatlar birlikte değerlendirildiğinde, izolatların %40'ının güçlü, %32'sinin orta, %11'inin zayıf düzeyde biyofilm oluşturma yeteneğine sahip olduğu, %17'sinin ise biyofilm üretmediği belirlenmiştir. Karkas ve yenilebilir iç organlardan elde edilen izolatlar arasında biyofilm oluşturma kapasitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (p=0.839). Bu bulgular, *Salmonella* izolatlarının biyofilm oluşturma yeteneklerinin izolasyon kaynaklarına göre anlamlı bir farklılık göstermediğini, dolayısıyla biyofilm formasyonunun patojenin dokuya özgü adaptasyonundan çok, tür içi genetik ve fizyolojik farklılıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Salmonella izolatlarının antimikrobiyal direnç profili ile biyofilm oluşturma kapasiteleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Dirençli antibiyotik sayısı ile biyofilm düzeyi arasındaki Spearman korelasyon analizi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0.04, p = 0.685). Zayıf, orta ve güçlü biyofilm oluşturan gruplar arasında dirençli antibiyotik sayısı yönünden fark gözlenmemiştir (Kruskal-Wallis H=0.28, p=0.868). Benzer şekilde, en az üç antibiyotik sınıfına dirençli izolatların oranı (MDR) biyofilm grupları arasında farklılık göstermemiştir (Fisher's exact test, p=0.45). Bu bulgular, çalışmamızda antimikrobiyal direnç ve biyofilm oluşturma kapasitesinin birbirinden bağımsız özellikler olabileceğini düşündürmektedir.

TARTIŞMA

DSÖ, insanlarda gelişen antimikrobiyal direncin önemli kaynaklarından birinin hayvansal kökenli gıdalar olduğuna dikkat çekmekte ve antimikrobiyal direnç ile ilgili yapılacak çalışmalarda insan kaynaklı klinik örneklerin yanında, gıdalardan ve potansiyel gıda kaynağı olan hayvanlardan izole edilen patojenlerin birlikte ele alınması gerekliliğini vurgulamaktadır[24]. Antibiyotiklerin aşırı dozda ve kontrolsüz olarak kullanımı, dirençli mikroorganizmaların evrimine yol açarak, AMR olarak bilinen küresel sağlık sorununu oluşturmaktadır. Antibiyotiklerin enzimatik



Şekil 2. Karkas ve yenilebilir iç organ izolatlarının biyofilm oluşturma kapasitelerinin dağılımı

parçalanması, hedef bölgenin modifikasyonu, dışa atım pompalarının aşırı ekspresyonu ve biyofilm oluşumu, mikroorganizmaların AMR kazanmasından sorumlu mekanizmalardan bazılarıdır. Bu mekanizmalar, bakterilerin antimikrobiyal ajanların etkilerinden kaçınmasını veya bunları nötralize etmesini sağlar. Bu da tedavi seçeneklerini zorlaştırır ve ölüm oranlarını artırır[25].

Biyofilmler, bakterilerin canlı veya cansız yüzeylerde hücre dışı polimerik maddelerden (EPS) oluşan bir matriks içinde organize olduğu yapılar olup, bu özellik özellikle kümes hayvancılığı üretim zincirindeki *Salmonella* türlerinin gıda güvenliği açısından ciddi bir risk oluşturmasına neden olmaktadır[11,12]. Bu biyofilm yapıları, dezenfektanlara ve antibiyotiklere karşı dirençlerini artırarak sanitasyon süreçlerini zorlaştırmakta ve çapraz bulaşma riskini yükseltmektedir[26]. Bu nedenle *Salmonella* izolatlarının biyofilm oluşturma kapasitelerinin belirlenmesi, kontaminasyon kaynaklarının belirlenmesi ve etkili kontrol stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada yer alan *Salmonella* spp. izolatlarının insanlar için gıda kaynağı olan broyler karkas ve yenilebilir iç organlarından elde edilmesi, insanlarda gelişen antimikrobiyal direnç ve biyofilm oluşturma kapasiteleri hakkında farklı bir bakış açısı oluşturması bakımından önem taşımaktadır.

Çalışmada, izolatların antimikrobiyal direnç profilleri tam otomatize BD Phoenix™ sistemi ile belirlenmiştir[18]. Bu kapsamda güncel literatür incelendiğinde insanlardan, broyler etinden ve broyler çiftliklerinden elde edilen izolatlarda antimikrobiyal direnç profillerini belirlemek amacıyla çalışmamıza benzer şekilde otomatize sistemlerin kullanıldığı güncel çalışmalara rastlanmış ve bu çalışmalar sonucunda otomatize sistemlerin kullanımının geçerli sonuçlar verdiği ortaya konulmuştur[27,28].

Çalışmamızda 50'si karkas, 50'si yenilebilir iç organ olmak üzere toplam 100 adet *Salmonella* spp. izolatının florokinolon grubu antibiyotiklere yüksek düzeyde, sulfonamid/diaminopirimidin kombinasyonuna orta düzeyde, aminoglikozid, sefalosporin, beta-laktam, karbapenem ve penisilin grubu antibiyotiklere ise düşük düzeyde direnç olduğu saptanmıştır. Karkas ve yenilebilir iç organ izolatları arasındaki antibiyotik direnç profilleri karşılaştırıldığında, yenilebilir iç organ izolatlarındaki direnç oranları daha yüksek düzeyde tespit edilmiş olup, örnek tipleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamıza benzer şekilde karaciğer kökenli izolatlarda, karkas ve böbrek kökenli izolatlara göre daha yüksek oranda AMR'nin tespit edildiği farklı çalışmalar mevcuttur[29,30]. Karaciğer, ksenobiyotik olarak adlandırılan, ilaçları ve toksinleri metabolize eden başlıca organdır[31]. Çalışmamızda karkas ve yenilebilir iç organlar arasındaki antibiyotik direnç farkının karaciğerin bu özelliği sonucunda oluşan metabolitlerin birikimi nedeniyle olabileceği düşünülmektedir.

DSÖ tarafından, yüksek öncelikli patojen olarak belirlenen florokinolon (örn. siprofloksasin) dirençli *Salmonella*'nın önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil ettiği belirtilmektedir[24]. Bu çalışmada, otomatize sistem ile antimikrobiyal direnç oranları belirlenen *Salmonella* spp. izolatlarının tamamının sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle de siprofloksasine dirençli olduğu saptanmış ve otomatize sistem ile konvansiyonel yöntemin benzer sonuçlar verdiği görülmüştür.

Güncel literatür incelendiğinde, çalışmamıza benzer şekilde broyler karkaslarından elde edilen *Salmonella* izolatlarında antimikrobiyal direnç profilleri araştırılan kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır[10,14,16,33-35]. Bunun yanında, broyler yenilebilir iç organlarından elde edilen *Salmonella* izolatlarında antimikrobiyal direnç profillerinin araştırılarak karkaslardan elde edilen *Salmonella* izolatları ile direnç profillerinin karşılaştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle özgün değer taşımaktadır.

Çalışmamıza benzer şekilde, broyler karkaslarından elde edilen *Salmonella* izolatlarında antimikrobiyal direnç profillerinin araştırıldığı çalışmalar öncelikli olarak incelenmiştir. Bu kapsamda, siprofloksasin direnç oranı bakımından çalışmamız, çalışmaları sonucunda yüksek düzeyde siprofloksasin direnci bildirilen Rau ve ark.[16] tarafından yapılan çalışmada

saptanan değer (%89.0) ile uyum göstermektedir. Bununla birlikte, Habib ve ark.[14], EFSA raporu[10] ve Zhu ve ark. [33] siprofloksasine orta düzeyde direnç bildirirken (%63.8, %55.5, %48.7), İgbinosa ve ark.[34] siprofloksasine düşük düzeyde direnç (%28) rapor etmiştir. Romero-Barrios ve ark.[35] ise çalışmalarında izolatların tamamının siprofloksasine duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca Brezilya'da Rau ve ark. [16], Nijerya'da İgbinosa ve ark.[34] ve Kanada'da Romero-Barrios ve ark.[35] tarafından yapılan çalışmalarda ampisilin direnci yüksek ve orta düzeylerde (%89, %54, %32.4), çalışmamızda ise düşük düzeyde (%3) bulunmuştur. Sefalosporin grubu ele alındığında ise Habib ve ark. [14] seftriaksona (%54.3), Rau ve ark.[16] ise seftazidime (%76.1) çalışmamızda tespit edilenden daha yüksek düzeylerde direnç olduğunu bildirmişlerdir.

Kanatlı etinden elde edilen *Salmonella* izolatları üzerinde yapılan antimikrobiyal direnç çalışmalarının kısıtlı olması sebebiyle, broyler kaynaklı alınan farklı örneklerden (kloakal svap, sekal içerik, altlık, karkas ve kesimhane yüzey svap vb.) elde edilen *Salmonella* izolatları üzerinde yapılan antimikrobiyal direnç çalışmaları da incelenmiştir. Bu kapsamda; Nijerya'da İgbinosa ve ark.[36] siprofloksasin direncini çalışmamıza benzer şekilde (%88.37), amoksisilin-klavulanat direncini ise çalışmamıza göre daha yüksek düzeyde (%72,.09) bildirmiştir. İnce ve Akan[37] tarafından ülkemizde yapılan çalışmada, siprofloksasin direnci çalışmamızdan düşük (%48.1), trimetoprim-sülfamethoksazol direnci ise çalışmamızdan yüksek düzeyde (%57.1) tespit edilmiştir. Aynı çalışma, seftriakson direncinin (%3) düşük olması yönüyle çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çin'de yapılan çalışmada ise, ampisilin (%87.4), trimetoprim-sülfamethoksazol (%81.4), amoksisilin-klavulanik asit (%77.8) direncinin çalışmamıza kıyasla daha yüksek düzeylerde, siprofloksasin direncinin ise (%21) düşük seviyede saptandığı bildirilmiştir[38]. Bangladeş'te yapılan çalışmada, ampisilin (%98.8), gentamisin (%86.05) ve trimetoprim-sülfamethoksazol (%67.4) direnç düzeylerinin çalışmamızda tespit edilen direnç düzeyinden daha yüksek, siprofloksasin direncinin ise düşük (%50) olduğu görülmüştür. Aynı çalışma seftriakson direnç oranının düşük olması (%8) yönüyle çalışmamızla uyum göstermektedir[39]. Herrera-Sánchez ve ark.[40] tarafından Kolombiya'da yapılan çalışmada ise, yüksek düzeyde tespit edilen siprofloksasin direnci (%75) çalışmamızla uyum göstermekle birlikte, levofloksasin direnç düzeyinin (%57.1) çalışmamızda tespit edilen değerden daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür.

Çalışmalar toplu olarak değerlendirildiğinde, antimikrobiyal direncin yeni nesil antibiyotiklerde dahi yükselme eğiliminde olduğu görülmüştür. Ayrıca güncel literatür tarandığında, çeşitli ülkelerde broyler kaynaklı nontifoidal *Salmonella* izolatları arasında yapılan ÇİD çalışmalarında; Birleşik Arap Emirlikleri'nde[14] %99, Bangladeş'te[39] %94, Çin'de[38] %91, Tunus'ta[27] %87.5, ve Malezya'da[15] %82 oranlarında ÇİD'e rastlanılmıştır. Bunun yanında, İspanya'da[19] %6 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde[28] %1 olan ÇİD oranları çalışmamızda tespit edilen oran (%3) ile uyum göstermektedir. Ancak antibiyotiklerin kontrolsüz kullanılması sonucu bu oranın hızlıca yükselebileceği ve önleyici tedbirlerin dikkatlice uygulanması gerekliliği oldukça önemlidir. Rau ve ark.[16] yaptıkları çalışmada, kanatlı etinden elde ettikleri *Salmonella* izolatlarında ÇİD oranını 2014 yılında %50.7 (74/146) düzeyinde, 2017 yılında ise %77.3 (126/163) düzeyinde bulduklarını bildirmişler ve bu durumun halk sağlığı açısından oldukça endişe verici olduğunu belirtmişlerdir.

Yapılan çalışmalardaki antimikrobiyal direnç farklılıklarının sebebinin hayvan sağlığında ülkeler arasında kullanılan antibiyotik çeşidine, bu konuda yürürlükte olan yasal mevzuat kriterlerine, yapılan antimikrobiyal duyarlılık test tekniklerine ve izolatların orjinine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Biyofilm oluşturan mikroorganizmaların insan ve hayvan hastalıklarının yaklaşık %40'ından sorumlu olduğu ve bu enfeksiyonların hem klinik hem de ekonomik etkiler yarattığı belirtilmektedir[41]. Özellikle *Salmonella* türleri deri ve bağırsak epiteli gibi biyotik yüzeylerin yanı sıra paslanmaz çelik ve plastik gibi abiyotik yüzeylerde de biyofilm oluşturabilmektedir. Bu sayede, çevresel stres faktörlerine karşı daha dirençli hale gelerek klasik temizlik ve dezenfeksiyon işlemlerinden sonra bile gıda zincirinde varlığını sürdürebilmekte ve gıda güvenliği ile halk sağlığı açısından risk oluşturmaktadır[11,12].

Bu çalışmada, karkas ve yenilebilir iç organ kaynaklı toplam 100 *Salmonella* spp. izolatının biyofilm oluşturma kapasiteleri değerlendirilmiş ve izolatların %40'ının güçlü, %32'sinin orta, %11'inin zayıf düzeyde biyofilm oluşturduğu, %17'sinin ise biyofilm üretme yeteneğine sahip olmadığı belirlenmiştir. Sereno ve ark.[42] tarafından yapılan çalışmada, dondurulmuş broyler karkasından izole edilen 22 *Salmonella* izolatının %72.7'sinin biyofilm oluşturduğu, bunların %13.6'sının orta, %59.1'inin zayıf biyofilm ürettiği bildirilmiştir. Bu bulgular, söz konusu çalışmadaki biyofilm üreten izolat oranının yüksekliğini ortaya koymakla birlikte, güçlü biyofilm üreten herhangi bir izolatın tespit edilmediği görülmektedir. Çalışmamızda ise güçlü biyofilm üretme oranı %40 gibi dikkat çekici bir düzeydedir. Borges ve ark.[11] ise biyofilm oluşumunu farklı sıcaklıklarda değerlendirmiş ve test edilen 11 *Salmonella* spp. izolatının %92.2'sinin en az bir sıcaklıkta biyofilm oluşturduğunu, en yüksek biyofilm oluşumunun 37 °C'de (%71.6) gerçekleştiğini belirtmiştir. Bu durum, ortam koşullarının biyofilm oluşumuna doğrudan etki ettiğini göstermekte olup, çalışmamızdaki standart inkübasyon şartlarında elde edilen biyofilm oluşum oranlarının çevresel koşullara bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini desteklemektedir. Chuah ve ark.[43] tarafından Malezya'da gerçekleştirilen başka bir çalışmada, küçük ölçekli kanatlı üretim tesislerinden izole edilen 114 *Salmonella* spp. izolatının %69.3'ünün güçlü biyofilm oluşturduğu bildirilmiştir. Bu oran, çalışmamızdaki %40'lık güçlü biyofilm oluşturma oranından daha yüksek olup, coğrafi farklılıklar, izolasyon kaynakları ve çevresel koşullar gibi faktörlerin bu farklılıkta etkili olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde, Soltan Dallal ve ark.[44] gıdalardan izole ettikleri 34 *S.* Enteritidis izolatının %91'inin biyofilm üretebildiğini ve bunların %50'sinin güçlü ve orta düzeyde biyofilm oluşturduğunu raporlamıştır. Bu veriler, *Salmonella* izolatlarının biyofilm oluşturma eğiliminin yüksek olduğunu, ancak izolatlara ve serovarlara özgü genetik ve fenotipik farklılıkların biyofilm düzeylerini etkileyebileceğini göstermektedir. Baltacıoğlu ve ark.[45] farklı kaynaklardan izole ettikleri 44 *Salmonella* spp. izolatının %64'ünün orta veya güçlü düzeyde biyofilm oluşturduğunu bildirmiştir. Bu oran, çalışmamızda tespit edilen %72'lik (güçlü + orta) toplam biyofilm üretici oranına oldukça yakın olup, benzer izolasyon ve inkübasyon koşullarında *Salmonella* izolatlarının biyofilm oluşturma kapasitesinin tutarlılığını desteklemektedir.

Tüm bu bulgular, *Salmonella* izolatlarının biyofilm oluşturarak çeşitli ortamlarda hayatta kalabildiğini ve çoklu ilaç dirençli izolatların yayılımını kolaylaştırdığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle biyofilm üreten AMR'li *Salmonella* izolatlarının gıda güvenliği riskleri ile tedavisi güçleşen klinik enfeksiyonlar nedeniyle halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır.

Elde edilen bulgular, biyofilm düzeyleri (zayıf–orta–güçlü) ile dirençli antibiyotik sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermiştir. Korelasyon analizlerinde hem dirençli antibiyotik sayısı ($p=0.04$, $p=0.685$) hem de duyarlı antibiyotik sayısı ($p=0.05$, $p=0.627$) biyofilm kapasitesi ile ilişkili bulunmamıştır. Benzer şekilde, biyofilm düzeylerine göre direnç dağılımları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark görülmemiştir (Kruskal-Wallis $p=0.868$). Bu sonuçlar, çalışmamızdaki *Salmonella* izolatlarında biyofilm oluşumunun antimikrobiyal dirençten bağımsız seyrettiğini göstermektedir.

Literatürde biyofilm ile antimikrobiyal direnç arasındaki ilişki tartışmalı olup farklı bakteri türlerinde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı araştırmalar *Salmonella*'da güçlü biyofilm üretiminin β-laktamlar, kinolonlar ve aminoglikozidler gibi antibiyotiklere direnç ile ilişkili olduğunu öne sürerken[46], diğer çalışmalarda bu ilişkinin belirgin olmadığı veya yalnızca belirli serovarlarda ortaya çıktığı bildirilmektedir[47]. Biyofilm oluşumu, çok sayıda genetik ve çevresel faktör tarafından düzenlenen kompleks bir süreç olup, direnç genlerinin varlığından bağımsız olarak quorum sensing, flagellar regulasyon ve ekstrasellüler polimerik matriks bileşenleri gibi mekanizmaların etkisi altında şekillenmektedir[26]. Bu nedenle çalışmamızda gözlenen ilişkisizlik, izolatlar arasındaki genetik çeşitlilik ve biyofilm oluşumunun çok faktörlü yapısı ile uyumlu görünmektedir. Bu bağlamda, *Salmonella*'da biyofilm kapasitesinin tek başına direnç profilini yansıtmadığı, bu iki fenotipin farklı düzenleyici yollar tarafından kontrol edildiği ve epidemiyolojik değerlendirmelerde ayrı ayrı ele alınması gerektiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada kullanılan broyler karkas ve yenilebilir iç organlardan elde edilen *Salmonella* spp. izolatlarının florokinolonlara karşı %100 direnç göstermesi ve %72 oranında güçlü–orta düzeyde biyofilm üretimi saptanması, gıda zincirinin antimikrobiyal direnç açısından önemli bir rezervuar olduğunu ortaya koymaktadır. İç organ izolatlarında daha yüksek direnç oranlarının belirlenmesi, örnek kaynağının direnç drumunu etkileyebileceğini düşündürmektedir. ÇİD düşük düzeyde olsa da, yaygın biyofilm oluşumu direnç yayılımı açısından potansiyel bir risk oluşturmaktadır. Bu bulgular doğrultusunda, antimikrobiyal direnç sürveyansının hayvansal gıdaları da kapsayacak şekilde genişletilmesi halk sağlığı açısından önem arzetmektedir. Bunun yanında, DSÖ tarafından benimsenen Tek Sağlık yaklaşımının ulusal düzeyde güçlendirilmesi gerektiği önerilmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma kapsamında klinik örnek, insan, hayvan vb. örnekleri ile bu örneklerden elde edilmiş materyaller kullanılmamıştır.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Aproval: Within the scope of this study, clinical samples, human beings, animals, etc. and materials obtained from these samples were not used.
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Lamichhane B, Mawad AMM, Saleh M, Kelley WG, et al. Salmonellosis: An overview of epidemiology, pathogenesis, and innovative approaches to mitigate the antimicrobial resistant infections. Antibiotics (Basel). 2024;13(1):76. https://doi.org/10.3390/antibiotics13010076
2. European Food Safety Authority (EFSA); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union One Health 2023 Zoonoses report. EFSA J. 2024;22(12):e9106. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.9106
3. Rasamsetti S, Shariat NW. Biomapping *Salmonella* serovar complexity in broiler carcasses and parts during processing. Food Microbiol. 2023;110:104149. https://doi.org/10.1016/j.fm.2022.104149
4. Stearns R, Bowen K, Taylor RL Jr, et al. Microbial profile of broiler carcasses processed at a university scale mobile poultry processing unit. Poult Sci. 2024;103(5):103576. https://doi.org/10.1016/j.psj.2024.103576
5. Ndlovu L, Butaye P, Maliehe TS, et al. Virulence and antimicrobial resistance profiling of *Salmonella* serovars recovered from retail poultry offal in KwaZulu-Natal Province, South Africa. Pathogens. 2023;12(5):641. https://doi.org/10.3390/pathogens12050641
6. Akgun Z, Coskun AG, Cetin E, Temelli S, Eyigor A. *Salmonella* carriage and change in serovar distribution in broiler giblets at slaughterhouse level in Turkiye: First report using ISO 6579-1:2017 and ISO 6579-3:2014. Poult Sci. 2024;103(7):103805. https://doi.org/10.1016/j.psj.2024.103805
7. Urban-Chmiel R, Marek A, Stępień-Pyśniak D, et al. Antibiotic resistance in bacteria - A review. Antibiotics (Basel). 2022;11(8):1079. https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079
8. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, et al. 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)02653-2
9. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022; World Health Organization:Geneva, Switzerland, 2022; Available online: https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702
10. European Food Safety Authority (EFSA); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2021-2022. EFSA J. 2024;22(2):e8583. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8583
11. Borges KA, Furian TQ, Souza SN, et al. Biofilm formation capacity of *Salmonella* serotypes at different temperature conditions. Pesqui Vet Bras. 2018;38(01):71-6. https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-4928.
12. Yuan L, Hansen MF, Røder HL, Wang N, Burmølle M, He G. Mixed-species biofilms in the food industry: Current knowledge and novel control strategies. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60(13):2277-93. https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1632790

13. Cortes V, Sevilla-Navarro S, García C, Marín C, Catalá-Gregori P. Monitoring antimicrobial resistance trends in *Salmonella* spp. from poultry in Eastern Spain. Poult Sci. 2022;101(6):101832. https://doi.org/10.1016/j.psj.2022.101832
14. Habib I, Mohamed MI, Lakshmi GB, et al. High prevalence and genomic features of multidrug-resistant *Salmonella* enterica isolated from chilled broiler chicken on retail sale in the United Arab Emirates. Int J Food Microbiol. 2024;423:110828. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2024.110828
15. Ibrahim S, Wei Hoong L, Lai Siong Y, et al. Prevalence of antimicrobial resistance (AMR) *Salmonella* spp. and *Escherichia coli* isolated from broilers in the East Coast of Peninsular Malaysia. Antibiotics (Basel). 2021;10(5):579. https://doi.org/10.3390/antibiotics10050579
16. Rau RB, Ribeiro AR, dos Santos A, Barth AL. Antimicrobial resistance of *Salmonella* from poultry meat in Brazil: Results of a nationwide survey. Epidemiol Infect. 2021;149:e228. https://doi.org/10.1017/S0950268821002156
17. Mooijman KA, Pielaat A, Kuijpers AFA. Validation of EN ISO 6579-1 - Microbiology of the food chain - Horizontal method for the detection, enumeration and serotyping of *Salmonella* - Part 1 detection of *Salmonella* spp. Int J Food Microbiol. 2019;288:3-12. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.03.022
18. BD Phoenix-Automated Bacterial Identification and Antibiotic Susceptibility Test. 2023 [https://www.bd.com/en-uk/offerings/capabilities/microbiology-solutions/clinical-microbiology/identification-and-testing/bd-phoenix-automatedidentification and-susceptibility-testing-system]. (Erişim tarihi: 20.04.2025).
19. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 12.0, valid from 2022-01-01. 2022 [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf]. (Erişim tarihi: 23.04.2025).
20. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;(3):268-81. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
21. Yilmaz E, Türkyılmaz S. Investigation of mobilized colistin resistance gene-1 in poultry pathogenic *Escherichia coli*. Anim Health Prod Hyg. 2024;13(2):1-8. https://doi.org/10.53913/aduveterinary.1469963
22. Christensen BE, Kjosbakken J, Smidsrød O. Partial chemical and physical characterization of two extracellular polysaccharides produced by marine, periphytic *Pseudomonas* sp. strain NCMB 2021. Appl Environ Microbiol. 1985;50(4):837-45. https://doi.org/10.1128/aem.50.4.837-845.1985
23. Stepanovic S, Vukovic D, Dakic I, Savic B, Svabic-Vlahovic M. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation. J Microbiol Methods. 2000;40(2):175-9. https://doi.org/10.1016/s0167-7012(00)00122-6
24. World Health Organization (WHO). Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance in Foodborne Bacteria: Application of a One Health Approach. Geneva. 2017. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255747/9789241512411eng.pdf?sequence=1] (Erişim tarihi: 17.04.2025).
25. Sinha, S, Upadhyay, LSB. Understanding antimicrobial resistance (AMR) mechanisms and advancements in AMR diagnostics. Diagn Microbiol Infect Dis. 2025;113(2),116949. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2025.116949
26. Aleksandrowicz, A, Carolak, E, Dutkiewicz, A, Błachut, A, Waszczuk, W, Grzymajlo, K. Better together-*Salmonella* biofilm-associated antibiotic resistance. Gut Microbes. 2023;15(1):2229937. https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2229937
27. Oueslati W, Rjeibi MR, Benyedem H, et al. Prevalence, risk factors, antimicrobial resistance and molecular characterization of *Salmonella* in Northeast Tunisia Broiler Flocks. Vet Sci. 2021;9(1):12. https://doi.org/10.3390/vetsci9010012
28. Rama, EN, Bailey, M, Kumar, S, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* in conventional and no antibiotics ever broiler farms in the United States. Food Control. 2022;135:108738. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108738
29. Offiah NV, Adesiyun AA. Detection of antimicrobial residues in chicken muscle and liver sold at retail outlets in Trinidad. Int J Poul Sci. 2015;14(8):456-62. https://doi.org/10.3923/ijps.2015.456.462
30. Tajik H, Malekinejad H, Razavi-Rouhani SM, Pajouhi MR, Mahmoudi R, Haghnazari A. Chloramphenicol residues in chicken liver, kidney and muscle: a comparison among the antibacterial residues monitoring methods of Four Plate Test, ELISA and HPLC. Food Chem Toxicol. 2010;48(8-9):2464-8. https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.06.014
31. Blondet NM, Messner DJ, Kowdley KV, Murray KF. Mechanisms of hepatocyte detoxification. In Physiology of the Gastrointestinal Tract. (pp. 981-1001). Academic Press. 2018.

32. Punchihewage-Don AJ, Ranaweera PN, Parveen S. Defense mechanisms of *Salmonella* against antibiotics: A review. Front Antibiot. 2024;3:1448796. https://doi.org/10.3389/frabi.2024.1448796
33. Zhu Y, Lai H, Zou L, et al. Antimicrobial resistance and resistance genes in *Salmonella* strains isolated from broiler chickens along the slaughtering process in China. Int J Food Microbiol. 2017;259:43-51. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.07.023
34. Igbinosa EO, Beshiru A, Igbinosa IH, Okoh AI. Antimicrobial resistance and genetic characterisation of *Salmonella* enterica from retail poultry meats in Benin City, Nigeria. LWT. 2022;169, 114049. https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.114049
35. Romero-Barrios P, Deckert A, Parmley EJ, Leclair D. Antimicrobial resistance profiles of *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates in Canadian broiler chickens and their products. Foodborne Pathog Dis. 2020;17(11):672-8. https://doi.org/10.1089/fpd.2019.2776
36. Igbinosa IH, Amolo CN, Beshiru A, et al. Identification and characterization of MDR virulent *Salmonella* spp. isolated from smallholder poultry production environment in Edo and Delta States, Nigeria. PLoS One. 2023;18(2):e0281329. https://doi.org/10.1371/journal.pone.028132
37. İnce SS, Akan M. Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance in commonly isolated *Salmonella* serovars from chickens. Turk J Vet Anim Sci. 2023;47(1):19-25. https://doi.org/10.55730/1300-0128.4264
38. Zhao L, Liu G, Tang W, et al. Antimicrobial resistance and genomic characteristics of *Salmonella* from broilers in Shandong Province. Front Vet Sci. 2023;10:1292401. https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1292401
39. Das T, Rana EA, Dutta A, et al. Antimicrobial resistance profiling and burden of resistance genes in zoonotic *Salmonella* isolated from broiler chicken. Vet Med Sci. 2022;8(1):237-44. https://doi.org/10.1002/vms3.648
40. Herrera-Sánchez MP, Castro-Vargas RE, Fandiño-de-Rubio LC, Rodríguez-Hernández R, Rondón-Barragán IS. Molecular identification of fluoroquinolone resistance in *Salmonella* spp. isolated from broiler farms and human samples obtained from two regions in Colombia. Vet World. 2021;14(7):1767-73. https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.1767-1773
41. Jacques M, Aragon V, Tremblay YD. Biofilm formation in bacterial pathogens of veterinary importance. Anim Health Res Rev. 2010;11(2):97-121. https://doi.org/10.1017/S1466252310000149
42. Sereno MJ, Ziech RE, Druziani JT, Pereira JG, Bersot LS. Antimicrobial susceptibility and biofilm production by *Salmonella* spp. strains isolated from frozen poultry carcasses. Rev Bras de Cienc Avíc. 2017;19(01):103-8. doi.org/10.1590/1806-9061-2016-0268
43. Chuah LO, Shamila Syuhada AK, Mohamad Suhaimi I, Farah Hanim T, Rusul G. Genetic relatedness, antimicrobial resistance and biofilm formation of *Salmonella* isolated from naturally contaminated poultry and their processing environment in northern Malaysia. Food Res Int. 2018;105:743-51. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.11.066
44. Soltan Dallal MM, Zeynali Kelishomi F, Nikkhahi F, Zahraei Salehi T, Fardsanei F, Peymani A. Biofilm formation, antimicrobial resistance genes, and genetic diversity of *Salmonella* enterica subspecies enterica serotype Enteritidis isolated from food and animal sources in Iran. J Glob Antimicrob Resist. 2023;34:240-6. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.08.004
45. Baltacıoğlu Z, Yılmaz FF, Hoşgör Limoncu M, Aydemir Ş, Tünger A. Farklı çevre koşullarında klinik *Salmonella* izolatlarının biyofilm oluşturma kapasitesinin araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2016;46(3):105-11. https://doi.org/10.5222/TMCD.2016.105
46. Steenackers HP, Hermans K, Vanderleyden J, de Keersmaecker SCJ. *Salmonella* biofilms: An overview on occurrence, structure, regulation and eradication. Food Res. Int. 2012;45(2):502-31. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.01.038
47. Khaltabadi Farahani R, Ebrahimi-Rad M, Shahrokhi N, et al. High prevalence of antibiotic resistance and biofilm formation in *Salmonella* Gallinarum. Iran J Microbiol. 2023;15(5):631-41. https://doi.org/10.18502/ijm.v15i5.13869

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.