Cilt / *Volume* 56
Sayı / *Number* 3
Eylül / *September* 2026

ISSN 0258-2171
e-ISSN 2458-7516

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi

Journal of Turkish Society of Microbiology

- ✔ **Mikrobiyomu Bir Tedavi Ekosistemi Olarak Yeniden Düşünmek: Hassas Tıp Çağında Modülasyon Stratejileri**
- ✔ ***Limosilactobacillus reuteri*, *Lacticaseibacillus rhamnosus* ve *Lacticaseibacillus paracasei* Bakterileri ve Hücresiz Süpernatantlarının Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC) İnvazyonu Üzerindeki Koruyucu Etkileri**
- ✔ **HIV ile Yaşayan Bireylerde Aşılanma Durumu: Kaçırılan Fırsatlar**
- ✔ **Hastane Su Sistemlerinde Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Yaygınlığının Değerlendirilmesi**

ISSN 0258-2171
e-ISSN 2458-7516

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / *Volume* 56

Sayı / *Number* 3

Eylül / *September* 2026

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ
JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / *Volume* 56 Sayı / *Number* 3 Eylül / *September* 2026

Yayın Kurulu / *Editorial Board*

Editör / Editor-in-Chief

Gönül Aslan, Mersin, 0000-0002-1221-7907

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. Gönül Aslan
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin
Orcid no: 0000-0002-1221-7907
Tel: +90 324 241 00 00 / 22354
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 ortamlar da dâhil 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*

Mustafa Altındiş, Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

0000-0003-0411-9669

Barış Otlu, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

0000-0002-6220-0521

Gülcan Kuyucuklu, Kırklareli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırklareli

0000-0003-1596-1659

Aylin Döğen, Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Anabilim Dalı, Mersin

0000-0002-0388-306X

Nilgün Ünal, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji, Ankara

0000-0002-0490-976X

Nezahat Akpolat, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

0000-0002-8653-6046

Canan Eryıldız, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne

0000-0002-9095-4590

İmran Sağlık, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

0000-0003-0864-4989

Bedia Dinç, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

0000-0001-8318-2556

Rabia Can, Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

0000-0001-9222-8659

Sevim Meşe, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul

0000-0001-5944-0180

Sinem Akçalı, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa

0000-0001-7090-2673

Gülnur Tarhan, Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman

0000-0002-1019-0798

Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

0000-0002-9251-1953

Lütfiye Öksüz, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

0000-0002-6722-141X

Deniz Bahar Akgün Karapınar, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

0000-0002-3470-5346

Ülkü Karaman, Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Ordu

0000-0001-7027-1613

Funda Doğruman Al, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

0000-0002-9118-3935

Mustafa Özyurt, Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

0000-0002-6867-0073

İsmail Ceyhan, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı, Ankara

0000-0002-6154-7961

Hatice Ertabaklar, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın

0000-0001-7997-6433

Ali Ahmet Kilimcioğlu, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa

0000-0002-5736-7319

Nuran Esen, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

0000-0001-9796-3003

Can Biçmen, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

0000-0001-5392-570X

Devrim Dündar, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

0000-0003-2073-7168

Mehmet Baysallar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara

0000-0002-2497-7348

Beyza Ener, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

0000-0002-4803-8206

Halil Er, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Antalya

0000-0002-8752-2156

Bilal Olcay Peker, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İzmir

0000-0001-8735-2962

Ali Korhan Sığ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Balıkesir Atatürk Şehir SUAM Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir

0000-0003-2907-257X

Server Yağcı, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ad, Isparta

0000-0003-1956-6074

Fügen Yarkın, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

0000-0002-6012-2320

Yasemin Zer, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

0000-0002-9078-9900

"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* 3 Eylül / *September* 2026

- **Mikrobiyomu Bir Tedavi Ekosistemi Olarak Yeniden Düşünmek: Hassas Tıp Çağında Modülasyon Stratejileri**
  Reconceptualizing the Microbiome as a Therapeutic Ecosystem: Modulation Approaches in the Era of Precision Medicine
  Sinem Öktem Okullu, Seda Sevilay Koldaş, Mustafa Güzel, Neslihan Taşkale Karatuğ, Mehmet Demirci, Buket Banu Özkan, Aycan Gündoğdu 171-193

- ***Limosilactobacillus reuteri*, *Lacticaseibacillus rhamnosus* ve *Lacticaseibacillus paracasei* Bakterileri ve Hücresiz Süpernatantlarının Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC) İnvazyonu Üzerindeki Koruyucu Etkileri**
  Protective Effects of Limosilactobacillus reuteri, Lacticaseibacillus rhamnosus and Lacticaseibacillus paracasei Bacteria and Their Cell-Free Supernatants Against Enteroinvasive Escherichia coli (EIEC) Invasion
  Özgenur Hacıoğlu 194-202

- **Manisa'da Rifampisin Duyarlı İzoniyazid Dirençli Tüberküloz Prevalansı ve Tedavi Sonuçları: Yirmi Beş Yıllık Analiz**
  Prevalence and Treatment Outcomes of Rifampicin-Susceptible, Isoniazid-Resistant Tuberculosis in Manisa: A 25-Year Follow-Up
  Süheyla Sürücüoğlu, Ferdi Çetin, Nalan Sürücüoğlu, Nuri Özkütük 203-209

- **Solunum Yolu Patojenlerinin Multipleks PZR Yöntemi ile Değerlendirilmesi: 2024-2025 Yılı Verileri**
  Evaluation of Respiratory Tract Pathogens Using Multiplex PCR Method: 2024-2025 Years Data
  Bilal Olcay Peker, Yeşim Tok, Tuba Müderris, Banu Karaca, Selçuk Kaya 210-220

- **HIV ile Yaşayan Bireylerde Aşılanma Durumu: Kaçırılan Fırsatlar**
  Vaccination Coverage Among People Living with HIV: Missed Opportunities
  Rukiyye Bulut, Esma Kepenek Kurt, Bahar Kandemir, Betül Ulucan, Pınar Belviranlı Keskin, İbrahim Erayman 221-227

- **Tüberküloz Hastalarında Mikroskobik İnceleme ve C-Reaktif Protein (CRP) Parametrelerinin Karşılaştırılması**
  A Comparison of Microscopic Examination and C-Reactive Protein (CRP) Parameters in Patients with Tuberculosis
  Hakan Şenoğlu, Nuri Özkütük 228-233

- **Yoğun Bakım Hastalarında Rektal Kolonizasyon: Vankomisine Dirençli Enterokok Sürveyansı**
  Rectal Colonization in Intensive Care Unit Patients: Surveillance of Vancomycin-Resistant Enterococci
  Merve Gürler, Füsun Kırca, Bedia Dinç 234-242

- **Ankara Üniversitesi Hastanelerine Başvuran Hastalarda Bağırsak Parazitlerinin Görülme Sıklığı: İki Yıllık Retrospektif Bir Değerlendirme**
  Prevalence of Intestinal Parasites Among Patients Admitted to Ankara University Hospitals: A Two-Year Retrospective Evaluation
  Rabia Önder, Gülay Aral Akarsu, Özlem Ulusan Bağcı 243-253

- **Birinci Seçenek Antitüberküloz İlaçlardan En Az Birine Dirençli *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks Klinik İzolatlarında İlaç Duyarlılığının BACTEC MGIT 960 ve REMA Yöntemleri ile Değerlendirilmesi**
  Evaluation of Drug Susceptibility in Mycobacterium tuberculosis Complex Isolates Resistant to at Least One First-Line Anti-Tuberculosis Drug Through BACTEC MGIT 960 and REMA Methods
  Nurcihan Biltekin, Mahmut Ülger, Gönül Aslan 254-262

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / *Volume* 56 Sayı / *Number* 3 Eylül / *September* 2026

- **Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Karaciğer Yerleşimli Kistik Ekinokokkoz Şüpheli Olguların Serolojik Bulguları ve Radyolojik Kist Evreleri: Beş Yıllık Retrospektif Değerlendirme**
  Serological Findings and Radiological Cyst Stages of Suspected Hepatic Cystic Echinococcosis Cases at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital: A Five-Year Retrospective Study
  Demet Gür Vural, Ayşe Sena Özşen Uygur, Canberk Çınar, Yeliz Tanriverdi Çaycı, Kemal Bilgin, İlkay Çamlıdağ, Asuman Birinci 263-271
- **Hastane Su Sistemlerinde Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Yaygınlığının Değerlendirilmesi**
  Assessment of the Prevalence of Nontuberculous Mycobacteria in Hospital Water Systems
  Hatice Kübra Kaya, Can Berk Kurt, Elif Seren Tanriverdi, Taylan Bozok, Gönül Aslan 272-281
- ***Enterobacterales* Türlerinde Karbapenemaz Üretiminin BD CPO Panel ile Araştırılması ve Gerçek Zamanlı PZR Yöntemiyle Karşılaştırılması**
  Investigation of Carbapenemase Production in Enterobacterales Species with BD CPO Panel and Its Comparison with Real-Time PCR
  Burak Küçük, Murat Aral 282-291

YAZARLARA BİLGİ ..... VII-VIII

ETİK POLİTİKALAR ..... IX-X

HAKEMLERE BİLGİ XI

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(3):171-193
doi:10.54453/TMCD.2026.48751

Derleme / *Review*

Mikrobiyomu Bir Tedavi Ekosistemi Olarak Yeniden Düşünmek: Hassas Tıp Çağında Modülasyon Stratejileri

Reconceptualizing the Microbiome as a Therapeutic Ecosystem: Modulation Approaches in the Era of Precision Medicine

Sinem Öktem Okullu*, Seda Sevilay Koldaş, Mustafa Güzel***, Neslihan Taşkale Karatuğ****, Mehmet Demirci*****, Buket Banu Özkan******, Aycan Gündoğdu*******

* Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
** Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik ve Biyoinformatik Bölümü, İstanbul, Türkiye
*** Hitit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Çorum, Türkiye
**** TÜBİTAK MAM, Başkan Yardımcılığı İklim ve Yaşam Bilimleri, Kocaeli, Türkiye
***** Kırklareli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırklareli, Türkiye
****** Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri, Türkiye
******* İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atıf/Cite as: Öktem Okullu S, Koldaş SS, Güzel M, et al. Mikrobiyomu bir tedavi ekosistemi olarak yeniden düşünmek: Hassas tıp çağında modülasyon stratejileri. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(3):171-193.

ÖZ

İnsan mikrobiyomu, konak metabolizması, immün homeostaz ve nöroendokrin sinyal ağlarında kritik rol oynayan, çevresel faktörlere son derece duyarlı bir biyolojik ekosistemdir. Beslenme kalıpları, öğün zamanlaması, fiziksel aktivite düzeyi ve sirkadiyen ritim bozuklukları gibi yaşam tarzı parametreleri, mikrobiyal kompozisyonu ve metabolik çıktıları kısa sürede yeniden şekillendirebilmekte; bu durum pek çok kronik hastalığın patogenezinde belirleyici olabilmektedir. Bu nedenle mikrobiyotayı doğrudan hedefleyen müdahaleler, günümüzde translasyonel araştırmaların odak noktası hâline gelmiştir. Probiyotikler, prebiyotikler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) gibi klasik yaklaşımlar klinik uygulamalarda belirli ölçüde fayda sunsa da içerik heterojenliği, konak-spesifik yanıt değişkenliği ve sınırlı etkinlik gibi sorunlar taşımaktadır. Buna karşılık son yıllarda geliştirilen tanımlı sentetik konsorsiyumlar, canlı biyoterapötikler, genetik olarak yeniden programlanmış mikroorganizmalar, bakteriyofajlar, CRISPR-temelli antimikrobiyaller, metabolit veya enzim inhibitörleri ve mikrobiyota-duyarlı nano-taşıyıcı sistemler klinik çeviriye hızla yaklaşmakta ve hastalık-özgül, hedefe yönelik ekolojik modülasyon olanağı sunmaktadır. Ayrıca yapay zekâ destekli kişiselleştirilmiş beslenme stratejileri ve çoklu-omik entegrasyon, mikrobiyal imzaların tanımlanması, prognostik öngörüler ve hasta bazlı tedavi yanıtlarının tahmininde güçlü araçlar olarak öne çıkmaktadır. Bu derleme, biyotik temelli geleneksel yöntemlerden ileri biyoteknolojik çözümlere uzanan geniş bir yelpazeyi incelemekte ve mikrobiyomu bir "terapötik ekosistem" olarak yeniden kavramsallaştırmanın, hassas tıp çağında klinik uygulamaları dönüştürme potansiyelini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: *Mikrobiyom modülasyonu, mikrobiyom temelli tedaviler, hassas tıp*

ABSTRACT

The human microbiome is a highly dynamic biological ecosystem that plays a critical role in host metabolism, immune homeostasis, and neuroendocrine signaling, while remaining highly sensitive to environmental factors. Lifestyle parameters such as dietary patterns, meal timing, physical activity, and circadian rhythm disturbances can rapidly reshape microbial composition and metabolic outputs, thereby contributing to the pathogenesis of various chronic diseases. Consequently, interventions directly targeting the microbiota have become a major focus of translational research. Classical approaches—including probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation (FMT)—have demonstrated certain clinical benefits; however, they are limited by compositional heterogeneity, host-specific variability, and inconsistent efficacy. In contrast, recent advances in defined synthetic consortia, live biotherapeutics, genetically engineered microorganisms, bacteriophages, CRISPR-based antimicrobials, metabolite or enzyme inhibitors, and microbiota-responsive nanocarrier systems are rapidly approaching clinical translation, offering disease-specific and targeted ecological modulation. Furthermore, artificial intelligence-driven personalized nutrition strategies and multi-omic integration provide powerful tools for identifying microbial signatures, generating prognostic predictions, and anticipating patient-specific therapeutic responses. This review examines a broad spectrum of interventions, from traditional biotic-based methods to advanced biotechnological innovations, and emphasizes that reconceptualizing the microbiome as a "therapeutic ecosystem" holds transformative potential for clinical practice in the era of precision medicine.

Keywords: *Microbiome modulation, microbiota-based therapies, precision medicine*

Alındığı tarih / Received:
26.08.2025 / 26.August.2025
Kabul tarihi / Accepted:
10.07.2026 / 10.July.2026
Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2026 / 01.September.2026

ORCID Kayıtları

S. Oktem Okullu 0000-0002-2255-0930
S. Sevilay Koldaş 0000-0003-3459-441X
M. Guzel 0000-0002-4750-7488
N. Taskale Karatug 0000-0003-2488-0033
M. Demirci 0000-0001-9670-2426
B. Banu Özkan 0000-0002-1589-9464
A. Gundogdu 0000-0003-2806-8464

✉ aycan.gundogdu@medeniyet.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

İnsan mikrobiyomu konak metabolizması, immün homeostaz ve nöroendokrin iletişim ağlarının temel bileşenleri olarak, çevresel girdilere son derece duyarlı dinamik bir ekosistemdir. Diyet kalıpları, besin öğesi yoğunluğu, öğün zamanlaması, fiziksel aktivite ve sirkadiyen ritim bozuklukları gibi yaşam tarzına ait faktörler, mikrobiyal toplulukların taksonomik kompozisyonunu ve metabolik çıktısını günler içinde yeniden programlayarak kronik hastalık risk profillerini şekillendirebilmektedir. Çünkü günümüzde mikrobiyom yalnızca belirli mikroorganizma türleri üzerinden değerlendirilen bir biyolojik bileşen değil, konak fizyolojisi ile sürekli etkileşim halinde olan bir terapötik ekosistem olarak ele alınmaktadır. Bu nedenle mikrobiyomu hedefleyen müdahaleler, giderek artan sayıda klinik ve translasyonel çalışmanın odağı hâline gelmiştir. Bugüne dek kullanılan mikrobiyom modülasyonunun nispeten klasik araçları; probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler, sinbiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) ve diyet/yaşam tarzı müdahaleleri şeklinde özetlenebilir[1]. Bu müdahaleler çeşitli hastalıklarda umut verici sonuçlar ortaya koysa da standardizasyon güçlükleri, sınırlı taksonomik selektivite, ürünler arası içerik tutarsızlıkları ve konak-spesifik yanıt değişkenliği gibi önemli sınırlılıklar taşımaktadır. Ayrıca bazı uygulamaların mekanistik temelleri ve uzun dönem klinik etkileri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu sınırlılıklar mikrobiyal ekolojiyi hedefe yönelik biçimde yeniden programlamayı amaçlayan yeni nesil yaklaşımların geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Son yıllarda öne çıkan tam tanımlı sentetik konsorsiyumlar, canlı biyoterapötik ürünler, genetiği düzenlenmiş mikroorganizmalar, mikrobiyota-hedefli enzim ve metabolit inhibitörleri, bakteriyofajlar, kümelenmiş düzenli aralıklarla dizilmiş kısa palindromik tekrarlar (CRISPR) temelli antimikrobiyaller ve mikrobiyota-tepkisel nano-taşıyıcı sistemler bu yeni nesil yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Söz konusu yeni kuşak müdahalelerin FMT'nin içerik belirsizliklerini ve klasik probiyotiklerin endikasyon dışı genellemelerini aşarak, endikasyon-özgül, yeniden üretilebilir ve regülasyona uygun 'mikrobiyota ilaçları' geliştirilmesine olanak tanıması beklenmektedir. Bunun yanında hedefe yönelik moleküler araçların sağladığı seçicilik paradigması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yol açtığı yaygın disbiyozu aşma potansiyeliyle dikkat çekmektedir. CRISPR-yüklü fajlar, konjugatif plazmitler veya nanoparçacıklarla belirli direnç genlerinin ve virülans adalarının ortadan kaldırılmasının ise patojenleri baskılarken kommensal toplulukların korunmasına imkân tanıyacağı düşünülmektedir. Dolayısıyla mikrobiyom modülasyonu alanının, genel destek odaklı yaklaşımlardan 'hassas ekoloji mühendisliği' anlayışına doğru evrildiği söylenebilir. Ancak yeni nesil biyoteknolojik çözümler umut verici görünmekle birlikte, günümüzde mikrobiyom modülasyonuna dair klinik çalışma repertuarları geleneksel yöntemlere aittir. Bu nedenle probiyotik, prebiyotik, postbiyotik ve yapay zekâ (AI, Artificial Intelligence) destekli diyet temelli müdahalelerin yanı sıra FMT gibi daha agresif yaklaşımların klinik etkinliği üzerine kanıt birikimi daha güçlüdür.

Bu derlemede mikrobiyom modülasyonuna yönelik klasik yaklaşımlar ile yeni nesil biyoteknolojik stratejiler güncel literatür ışığında ele alınmakta; bu müdahalelerin mekanistik temelleri, klinik etkinlikleri ve translasyonel potansiyelleri karşılaştırmalı olarak tartışılmaktadır.

DERLEME METODOLOJİSİ

Bu derleme mikrobiyom modülasyonuna yönelik mevcut terapötik yaklaşımları kapsamlı biçimde değerlendirmek amacıyla hazırlanmıştır. Literatür taraması PubMed, Web of Science ve Scopus veritabanlarında gerçekleştirilmiştir. Tarama sürecinde "microbiome modulation", "probiotics", "prebiotics", "postbiotics", "synbiotics", "fecal microbiota transplantation", "live biotherapeutics", "synthetic microbial consortia", "bacteriophage therapy" ve "CRISPR-based antimicrobials" anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Tarama stratejisi ağırlıklı olarak 2010-2024 yılları arasında yayımlanan çalışmalar üzerine odaklanmış, ancak alanın kavramsal gelişimini açıklamak amacıyla daha erken dönem temel çalışmalar da değerlendirmeye dâhil edilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar, sistematik derlemeler, meta-analizler ve translasyonel



Şekil 1. Mikrobiyom modülasyonunda klinik kanıt ve kişiselleştirilmiş karar algoritması. Şema, klinik fenotip ve güvenlik taramasından başlayarak mikrobiyom/omik analiz, hedef belirleme, kanıt düzeyiyle uyumlu müdahale seçimi ve yanıt izlemi basamaklarını göstermektedir. Klinik kullanıma giren ya da güçlü kanıt birikimine sahip yaklaşımlar ile araştırma/erken klinik aşamadaki teknolojiler ayrı katmanlar halinde sunulmuştur.

araştırmalar öncelikli olarak incelenmiştir. Elde edilen çalışmalar mikrobiyom modülasyon stratejilerinin mekanizmaları, klinik etkinlikleri, güvenlik profilleri ve translasyonel potansiyelleri açısından değerlendirilmiş ve tematik başlıklar altında sınıflandırılmıştır. Bu yaklaşım mikrobiyom modülasyonunun yalnızca belirli terapötik araçlar üzerinden değil aynı zamanda mikrobiyal ekolojinin bütüncül bir "terapötik ekosistem" olarak yeniden yapılandırılması perspektifiyle ele alınmasını amaçlamaktadır. Bu doğrultuda söz konusu yaklaşımların klinik etkinlikleri ve translasyonel potansiyelleri karşılaştırmalı olarak tartışılmaktadır (Şekil 1).

BESLENME VE BİYOTİK TEMELLİ MİKROBİYOM MÜDAHALELERİ

Probiyotikler

Uygun dozlarda alındığında probiyotikler, konak sağlığı üzerinde yararlı etkiler gösteren canlı mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar gastrointestinal sistemde yaşayabilme, mukozaya tutunabilme ve konak bağışıklık yanıtını modüle edebilme özellikleri sayesinde bağırsak ekosisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Probiyotiklerin etkileri yalnızca mikrobiyal rekabet yoluyla patojenlerin baskılanması ile sınırlı değildir; aynı zamanda epitel bariyer bütünlüğünün korunması ve metabolik ürünlerin üretimi gibi çok yönlü mekanizmalar üzerinden ortaya çıkmaktadır[2].

Probiyotiklerin başlıca terapötik etkileri doğrudan veya dolaylı olarak gastrointestinal sistem üzerinde şekillenir. Hidrojen peroksit ve organik asitler gibi metabolitler üreterek lümen pH'sını düşürebilir, antimikrobiyal peptit salgılanmasını uyarabilir, patojenlerin epitelyal invazyonunu engelleyebilir. Ayrıca mukus tabakasının temel bileşenleri olan Müsin-2 (MUC2) ve Müsin-3 (MUC3) ekspresyonunu artırarak mukus tabakasını kalınlaştırabilir; sitokin kaskatlarını düzenleyerek bağışıklık yanıtını dengeleyebilir. İmmün yanıt üzerinde ise Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF-α), Nükleer Faktör kappa B (NF-κB) ve miyeloperoksidaz gibi proinflamatuvar belirteç düzeylerini düşürürken kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) üretimini artırarak anti-inflamatuvar bir ortam oluşmasına katkıda bulunur[3].

Bu mekanizmalar nedeniyle probiyotikler birçok kronik hastalık bağlamında destekleyici tedavi olarak araştırılmaktadır. Örneğin, romatoid artritli 385 hastayı kapsayan bir meta-analiz probiyotik müdahalesinin hastalık aktivite skorunu (DAS28) ve inflamatuvar belirteçleri anlamlı düzeyde azaltabildiğini göstermiştir[4]. Benzer şekilde inflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH) probiyotiklerin bağırsak bariyer fonksiyonunu güçlendirdiği, proinflamatuvar sitokin üretimini baskıladığı ve mikrobiyal dengeyi iyileştirebildiği bildirilmektedir[5,6]. Bununla birlikte probiyotiklerin etkinliğinin kullanılan bakteri suşuna, dozuna ve konak faktörlerine bağlı olarak önemli ölçüde değişebilmektedir.

Helicobacter pylori (H. pylori) enfeksiyonunda standart üçlü tedavinin etkinliği, mikrobiyotada yol açtığı disbiyoz ve tedaviye bağlı advers etkiler nedeniyle azalabilmektedir. Probiyotikler *H. pylori* enfeksiyonunda standart eradikasyon tedavisine ek olarak uygulanabilmektedir. Bu uygulamanın eradikasyon oranlarını artırabileceği ve antibiyotiklere bağlı yan etkileri azaltabileceği gösterilmiştir. Söz konusu etkilerin hem doğrudan antibakteriyel mekanizmalar (organik asit üretimi ve bakteriostatik etkiler) hem de immün yanıtın modülasyonu yoluyla ortaya çıktığı düşünülmektedir[7,8]. Nitekim yapılan meta-analizlerde probiyotik eklenmesinin *H. pylori* eradikasyon oranlarını yaklaşık %13 oranında artırdığı bildirilmektedir.

Bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozun kardiyometabolik hastalıklarla ilişkisi de probiyotik araştırmalarını genişletmiştir. Hipertansiyon üzerine yapılan çalışmalar probiyotiklerin fermantasyon sırasında oluşan biyoaktif peptitler aracılığıyla anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe edebildiğini ve kan basıncını düşürücü etki gösterebildiğini ortaya koymuştur[9]. Ayrıca *Lactobacillus casei Shirota* içeren fermente süt ürünlerinin düzenli tüketiminin hipertansiyon riskini azaltabileceği bildirilmiştir[10]. Bu bulgular probiyotiklerin kardiyometabolik parametreler üzerinde potansiyel düzenleyici etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Bağırsak-beyin eksenine yönelik çalışmalar probiyotiklerin nörolojik ve nörogelişimsel hastalıklarda da rol oynayabileceğini göstermektedir. Bazı Bifidobacterium ve Lactobacillus suşlarının vagus siniri aracılığıyla nörotransmisyonu etkileyebildiği ve davranışsal semptomları iyileştirebildiği öne sürülmüştür[11,12]. Benzer şekilde, serotonin metabolizması üzerindeki etkileri nedeniyle probiyotiklerin migren sıklığını azaltabileceğine dair veriler de bulunmaktadır[13].

Metabolik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde probiyotiklerin glukoz metabolizmasını düzenleyebileceği, lipid profillerini iyileştirebileceği ve inflamatuvar yanıtı azaltabileceği rapor edilmiştir[14-17]. Tip 2 diyabet hastalarını içeren meta-analizler probiyotik takviyesinin glisemik kontrol ve kolesterol düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlayabildiğini göstermektedir[18].

Bununla birlikte, probiyotiklerin klinik etkinliği tüm hastalık alanlarında tutarlı değildir ve bazı durumlarda beklenen yarar sağlanamamaktadır. Örneğin şiddetli akut pankreatitli hastalarda yürütülen PROPATRIA çalışmasında çoklu probiyotik karışımının mortaliteyi artırabildiği bildirilmiştir[19]. Benzer şekilde, prematüre yenidoğanlarda yürütülen bazı faz III çalışmalar probiyotiklerin nekrotizan enterokolit veya sepsis riskini azaltmadığını göstermiştir[20-22]. Antibiyotik sonrası mikrobiyota restorasyonunu inceleyen çalışmalar ise bazı probiyotik karışımlarının bağırsak mikrobiyotasının özgün kompozisyonuna dönüşünü geciktirebildiğini göstermiştir[23].

Ayrıca immünsüprese veya kritik hastalarda probiyotik kullanımına bağlı olarak invaziv enfeksiyonlar nadir de olsa bildirilmektedir. Sistematik derlemelerde fungemi, bakteremi ve probiyotik kaynaklı endokardit gibi olgular rapor edilmiş ve bu durum özellikle savunmasız hasta gruplarında dikkatli bir risk-yarar değerlendirmesi yapılması gerektiğini ortaya koymuştur[24-26]. Bu nedenle düzenleyici otoriteler probiyotiklerin tedavi amacıyla kullanımına temkinli yaklaşmaktadır; mikrobiyota temelli ilaç ürünleri probiyotik takviyelerden ayrı bir düzenleyici çerçevede değerlendirilmektedir[27].

Ticari ürünlerin kalite kontrolüne yönelik çalışmalar da önemli sorunlara işaret etmektedir. Shotgun metagenomik analizler bazı probiyotik ürünlerde etiket bilgileri ile içerik arasında uyumsuzluk bulunduğunu ve bazı ürünlerin antibiyotik direnç genleri taşıyabildiğini göstermiştir[28,29]. Bu bulgular probiyotiklerin klinik kullanımında suş-spesifik etkinliğin, ürün standardizasyonunun ve güvenlik değerlendirmelerinin büyük önem taşıdığını göstermektedir.

Sonuç olarak probiyotikler gastrointestinal, immünolojik ve metabolik hastalıkların yönetiminde potansiyel yararlar sunmakla birlikte etkileri suş-spesifik olup klinik sonuçlar hastalık bağlamına ve konak özelliklerine bağlı olarak değişebilmektedir[30]. Bu nedenle probiyotiklerin gelecekteki klinik kullanımının daha iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalar, genomik kalite kontrol analizleri ve düzenleyici standartlarla desteklenmesi gerekmektedir.

Prebiyotikler

Prebiyotikler konakçıdaki mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan ve konak sağlığı üzerinde yararlı etkiler oluşturan substratlar olarak tanımlanmaktadır[31]. Sindirilemeyen oligosakkaritler başta olmak üzere çeşitli karbonhidrat yapılarından oluşan bu bileşikler bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu ve metabolik aktivitesini yönlendirerek yararlı mikroorganizmaların büyümesini destekler.

Son yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar prebiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını seçici biçimde modüle ederek klinik sonuçlar üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Örneğin 2024 yılında yayımlanan bir çalışmada ≥65 yaş bireylerde 12 hafta süreyle uygulanan inülin ve fruktooligosakkarit (FOS) takviyesinin Bifidobacterium bolluğunu anlamlı şekilde artırdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada kas kuvveti üzerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemesine rağmen bilişsel performans testlerinde iyileşme saptanmış ve bu durum prebiyotik-mikrobiyota-beyin ekseni ile ilişkilendirilmiştir[32].

Prebiyotiklerin etkileri yalnızca Bifidobacterium gibi klasik bifidogenik bakteriler ile sınırlı değildir. Yapı-işlev ilişkisini inceleyen çalışmalar galakto-oligosakkaritler (GOS), fruktooligosakkaritler (FOS) ve arabinoksilan gibi farklı prebiyotiklerin *Akkermansia muciniphila* ve *Faecalibacterium prausnitzii* gibi metabolik açıdan önemli mikroorganizmaların bolluğunu da artırabildiğini göstermektedir. Bu durum prebiyotiklerin kimyasal yapılarına bağlı olarak bağırsak mikrobiyotasını seçici ve fonksiyonel biçimde modüle edebileceğini ortaya koymaktadır[33].

Mikronutrient-mikrobiyota etkileşimleri üzerine yapılan çalışmalar da prebiyotik benzeri etkilerin vitamin metabolizması ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Yüksek doz riboflavin ve niasin takviyesinin vitamin sentezleyen bakterilerin çoğalmasını desteklediği ve mikrobiyal metabolik ağlarda çapraz beslenme ilişkilerini güçlendirdiği bildirilmiştir[34].

Prebiyotiklerin erken yaşam mikrobiyomunun gelişimi üzerindeki etkileri de araştırılmaktadır. Gebelik ve laktasyon döneminde galakto-oligosakkarit ve fruktooligosakkarit karışımı alan annelerin ve bebeklerinin bağırsak mikrobiyotasında Bifidobacterium bolluğunun arttığı, bütirat düzeylerinin yükseldiği ve bazı potansiyel patojen grupların azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular maternal prebiyotik tüketiminin erken yaşam mikrobiyota programlamasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir[35].

Metabolik hastalık modellerinde yapılan çalışmalar prebiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek sistemik metabolik parametreleri etkileyebileceğini göstermektedir. Diyabetik sıçanlarda arap zamkı ve yoğurt kombinasyonunun bağırsak mikrobiyotasında yararlı bakteri türlerinin artmasına ve bazı zararlı türlerin azalmasına yol açtığı; aynı zamanda lipid profili ve böbrek fonksiyonları üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu rapor edilmiştir[36].

Prebiyotiklerin etkileri yalnızca bağırsak mikrobiyomu ile sınırlı değildir. Son yıllarda oral mikrobiyom üzerine yapılan çalışmalar prebiyotik müdahalelerin ağız

ekolojisini de modüle edebileceğini göstermektedir. Arginin içeren diş macunu formülasyonlarının alkali üretici bakterilerin bolluğunu artırdığı ve çürük patogenezinde rol oynayan asit üretici mikroorganizmaları azalttığı bildirilmiştir. Arginin metabolizması sonucunda oluşan alkali ürünler ağız içi pH'yı tamponlayarak biyofilm olgunlaşmasını yavaşlatmakta ve periodontal patojenlerin yerleşmesini zorlaştırmaktadır[37].

Benzer şekilde diyet nitratının da oral mikrobiyom üzerinde prebiyotik etkiler gösterebileceği ileri sürülmektedir. Klinik ve *in vitro* çalışmaların yer aldığı bir sistematik derlemede nitrat alımının Neisseria ve Rothia gibi kommensal bakterilerin bolluğunu artırırken bazı periodontopatogen ve kariyojenik türleri azalttığı bildirilmiştir. Nitrat metabolizması sonucu oluşan nitrit ve alkali yan ürünlerin supragingival pH'yı yükselterek demineralizasyon süreçlerini sınırlayabileceği düşünülmektedir[38].

Bununla birlikte prebiyotik müdahalelere ilişkin mevcut literatür bazı önemli sınırlılıklar içermektedir. Çalışmaların önemli bir bölümü kısa süreli ve küçük örneklem büyüklüğüne sahiptir ve farklı prebiyotik türleri, dozlar ve çalışma tasarımları arasında belirgin heterojenlik bulunmaktadır[31]. Ayrıca bireyler arasındaki mikrobiyota kompozisyonu, genetik arka plan ve diyet alışkanlıkları gibi faktörler prebiyotiklere verilen yanıtı önemli ölçüde etkileyebilmektedir[39].

Prebiyotiklerin yüksek dozlarda kullanımı bazı bireylerde şişkinlik, gaz oluşumu ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Bunun yanında uzun süreli yüksek fermentasyonun ince bağırsakta aşırı mikrobiyal aktivite veya D-laktat birikimi gibi potansiyel sonuçları henüz yeterince araştırılmamıştır. Ticari prebiyotik ürünler arasında polimerizasyon derecesi, saflık ve içerik standardizasyonu açısından da önemli farklılıklar bulunmaktadır.

Bu nedenle prebiyotiklerin klinik uygulamadaki rolünün daha net belirlenebilmesi için uzun dönemli ve çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki araştırmaların farklı konak fenotiplerini dikkate alan stratifiye çalışma tasarımlarını içermesi, uzun dönem klinik sonuçları değerlendirmesi ve ürün karakterizasyonunu daha ayrıntılı biçimde ortaya koyması prebiyotik temelli mikrobiyom modülasyon stratejilerinin daha güvenilir biçimde değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Postbiyotikler

Uluslararası Probiyotik ve Prebiyotik Bilimsel Birliği (ISAPP) tanımına göre postbiyotikler, "konak sağlığına fayda sağlayan inaktif mikroorganizmaların ve/veya bunların bileşenlerinin kontrollü bir matris içinde sunulması" olarak tanımlanmaktadır. Bu kapsamda kontrollü şekilde inaktive edilmiş bakteri veya maya hücreleri, bakteri lizatı, ekzopolisakkaritler (EPS), hücre dışı veziküller (EV), yüzey tabakası proteinleri ve mikroorganizma kökenli metabolitler (örneğin kısa zincirli yağ asitleri ve indol türevleri) postbiyotik bileşenler arasında yer almaktadır[40].

Postbiyotikler canlı mikroorganizma içermemeleri nedeniyle translokasyon, antibiyotik direnç genlerinin aktarımı veya aşırı fermantasyon gibi probiyotik kullanımına bağlı potansiyel riskleri azaltma avantajına sahiptir. Bu özellikleri sayesinde özellikle prematüre yenidoğanlar, immünsüprese bireyler ve yoğun bakım hastaları gibi hassas popülasyonlarda daha güvenli alternatifler olarak değerlendirilmektedir.

Postbiyotiklerin mikrobiyota ve konak fizyolojisi üzerindeki etkileri son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaktadır. Örneğin, kontrollü şekilde ısı inaktive edilmiş *Saccharomyces cerevisiae* hücrelerinden elde edilen postbiyotik preparatların in vitro kolonik fermantasyon modellerinde Bifidobacterium bolluğunu artırdığı ve bütirat üretimini yaklaşık %32 oranında hızlandırdığı bildirilmiştir. Bu etkinin maya hücre duvarında bulunan β-glukanların bütirat üreten bakteriler için substrat oluşturarak çapraz beslenme mekanizmalarını desteklemesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada postbiyotiklerin bağırsak epitel bariyer fonksiyonunu güçlendirdiği ve inflamatuvar yanıtı düzenleyebildiği gösterilmiştir. İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-α) ve Nükleer Faktör-kappa B (NF-κB) gibi inflamatuvar belirteçlerin ekspresyonunun azalması, buna karşılık

epitel bariyer bütünlüğünü gösteren transepitel elektrik direncinin artması, postbiyotiklerin epitel bütünlüğü üzerinde koruyucu etkileri olabileceğini düşündürmektedir[41].

Benzer şekilde ısı ile inaktive edilmiş *Lacticaseibacillus paracasei MCC1849* suşunun makrofaj ve dendritik hücrelerde Interlökin-12 (IL-12) ve interferon-β üretimini uyararak antijen spesifik IgA yanıtını artırabildiği ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını azaltabileceği bildirilmiştir[42]. Benzer şekilde ısı ile inaktive edilmiş *Lactiplantibacillus plantarum L-137* suşunun fare kolit modellerinde TNF-α ve IL-6 ekspresyonunu baskıladığı; insanlarda yürütülen randomize bir çalışmada ise C-reaktif protein düzeylerini azaltabildiği ve grip benzeri semptomların süresini kısaltabildiği rapor edilmiştir[43]. Bu bulgular postbiyotiklerin bağışıklık yanıtı, metabolik fonksiyonlar ve epitel bariyer bütünlüğü üzerinde çok yönlü biyolojik etkiler oluşturabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte postbiyotik ürünlerin geliştirilmesi ve klinik uygulamaya aktarılması sürecinde çözülmesi gereken bazı metodolojik ve düzenleyici sorunlar bulunmaktadır. Güncel çalışmalar farklı inaktivasyon yöntemlerinin (ısı, yüksek hidrostatik basınç, ultraviyole ışınları gibi) mikrobiyal bileşenlerin yapısal bütünlüğü ve biyolojik etkileri üzerinde farklı sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir[40,44]. Bu nedenle ürün standardizasyonunun sağlanması ve biyolojik etkinin doğru biçimde karakterize edilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca postbiyotik ürünlerin geliştirilmesinde immünolojik olarak aktif bileşenlerin incelenmesi ve *in vitro* ve *in vivo* etki korelasyonlarının ortaya konulması farmasötik kalite kontrol açısından gereklilikler olarak değerlendirilmektedir.

Bu alandaki araştırma önceliklerinin postbiyotik odaklı çok-omikli (metagenomik, metatranskriptomik, metabolomik, proteomik) insan çalışmaları ve enfeksiyon insidansı, glisemik kontrol, bağırsak geçirgenliği gibi klinik sonlanım noktalarında uzun dönem güvenlilik ve etkinlik verileri üretmeye odaklanması beklenmektedir. Bu sayede postbiyotik temelli tedavilerin klinik uygulamadaki yeri daha net belirlenebilecektir.

Sinbiyotikler

Sinbiyotik kavramı "konakçıdaki mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan canlı mikroorganizmalar ve substrat(lar) içeren, konağa sağlık açısından fayda sağlayan karışımlar" olarak tanımlanmaktadır[45]. Randomize kontrollü bir çalışmada düşük lif tüketen bireylerde sinbiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yedi haftalık inülin ve çeşitli probiyotik suşlardan oluşan sinbiyotik müdahalenin, özellikle SCFA üretici bakterilerin sayısını önemli şekilde artırdığı belirlenmiştir. Bu sinbiyotik modülasyon, başlangıçta düşük lif alımı nedeniyle daha zayıf mikrobiyota profiline sahip bireylerde, bağırsakta yararlı bakterilerin çoğalmasını destekleyerek disbiyozu azaltmıştır. Böylece bağırsak mikrobiyotasının daha sağlıklı ve dengeli hale gelmesi sağlanmıştır[46]. Sistematik bir derleme ve meta-analizde probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin bağırsak mikrobiyomunu modüle ederek tip 2 diyabette glukoz homeostazını nasıl iyileştirdikleri incelenmiştir. Meta-analiz sonuçları, prebiyotik ve sinbiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasında SCFA üretimini artırarak, glisemik kontrolü önemli şekilde iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Bu modülasyonun mekanizması, bağırsak mikrobiyotasının fermentatif kapasitesinin artması sonucu SCFA üretiminin uyarılmasıdır. Üretilen SCFA'leri, insülin duyarlılığını artırmak ve glukoz metabolizmasını iyileştirmek üzere bağırsak duvarından emilerek sistemik dolaşıma geçerler ve böylece metabolik kontrolü sağlarlar[47].

Hafif-orta şiddette ülseratif koliti olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada probiyotik ve prebiyotik içeren sinbiyotik kullanımının klinik durumu iyileştirdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış, birinci gruba sinbiyotik (günde üç kez 1 gram *Bifidobacterium breve* Yakult suşu içeren probiyotik toz (~10^9 CFU/g) ve 5,5 gram/gün galakto-oligosakkarit) verilmiş, diğer gruba ise herhangi bir müdahale yapılmamıştır. Bir yıllık uygulamanın sonunda sinbiyotik tedavi alan grupta klinik durumun kolonoskopik değerlendirme ile önemli ölçüde iyileştiği görülmüştür. Ayrıca sinbiyotik kullanımı dışkıda bulunan Bacteroidaceae familyası bakterilerinin sayısını ve dışkı pH'sını önemli düzeyde düşürmüştür. Lavaj sıvısında ölçülen

miyeloperoksidaz miktarının da sinbiyotik tedavi sonrasında azaldığı tespit edilmiştir[48]. Sağlıklı bireylerde ince bağırsak mikrobiyotasının sinbiyotik müdahaleye verdiği yanıtın incelendiği bir çalışmada ise 14 gün süren sinbiyotik takviyenin jejunumda mikrobiyal çeşitliliği artırdığı gösterilmiştir. Sinbiyotik uygulama sonrasında bağırsakta bulunan probiyotik türlerin kısa süreli olarak göreceli bolluğunun arttığı ve bağırsak boyunca taşınarak geçici olarak yerleştiği gözlemlenmiştir[49].

Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri

Diyet kalıpları, besin öğesi yoğunluğu, öğün zamanlaması ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı parametreleri insan mikrobiyotasının taksonomik bileşimi ile metabolik çıktısını günler içinde yeniden programlayarak konak metabolizması ve immün homeostaz üzerinde belirleyici seçilim baskıları oluşturmaktadır[50]. Çoklu-omik yaklaşımlarıyla yürütülen yakın tarihli çalışmalar uzun süreli beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıklarının özgün enterotiplerin yerleşmesini kolaylaştırdığını ve hastalık risk profillerini öngördüğünü ortaya koyarken, sedanter davranış, sirkadiyen bozulma ve çeşitli ksenobiyotik maruziyetlerinin mikrobiyal çeşitliliği azaltarak proinflamatuvar fonksiyonel ağları güçlendirdiğini göstermektedir[50,51]. Örneğin Batı tipi beslenme alışkanlıklarının (yüksek doymuş yağ, rafine şeker, işlenmiş et, düşük lif) bağırsak mikrobiyotasında disbiyozisi tetiklediği, bunun da epigenetik yeniden programlama (DNA metilasyonu, histon asetilasyonu) yoluyla inflamatuvar ve metabolik hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir[52]. Yüksek yağlı beslenmenin *Firmicutes*/*Bacteroidetes* oranını yükselttiği; nikotin maruziyetinin ise bağırsak geçirgenliğini bozarak LPS aracılı inflamasyonu uyardığı bildirilmiştir[53]. Benzer şekilde lif yetersizliği, yüksek kırmızı/işlenmiş et tüketimi ve sedanter yaşam tarzı, kolorektal kanserle ilişkili zararlı mikropları zenginleştirip bariyer bütünlüğünü zayıflatmaktadır[54]. Küresel ölçekli derlemeler endüstriyel toplumlarda yaygın olarak tüketilen düşük lifli ve yüksek yağlı diyetlerin bağırsakta lifleri parçalayan bakterilerin sayısını azaltarak bağırsak mikrobiyotası dengesini (disbiyozis) bozduğunu, ayrıca yaşam tarzı faktörlerinin (fiziksel aktivite, uyku, sigara) mikrobiyota varyansını genetik faktörlerden daha fazla açıkladığına işaret etmektedir.

Öte yandan mikrobiyota tabanlı yapay zekâ destekli kişiselleştirilmiş diyetler, disbiyotik örüntüleri tersine çevirmede umut verici sonuçlar sunmaktadır. Çok merkezli çift-kör randomize kontrollü bir çalışmada, yapay zekâ (AI, Artificial Intelligence)-temelli kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımı 6 hafta sonunda düşük-FODMAP diyete kıyasla irritabl bağırsak sendromu semptom skoru (İrritable Bowel Syndrome-Symptom Severity Score (IBS-SSS) azalmasını benzer düzeyde sağlamakla birlikte yaşam kalitesi puanını, fekal alfa-çeşitliliği ve *Faecalibacterium prausnitzii* bolluğunu anlamlı biçimde artırmıştır[55]. Benzer bir randomize kontrollü çalışmada fonksiyonel konstipasyonlu olgularda AI-destekli diyet müdahalesi, 12 haftada tam spontan defekasyon sıklığını plaseboya göre iki kat artırırken Patient Assessment of Constipation-Quality of Life (PAC-QoL) ölçeğinde ≥%50 iyileşme oranını önemli ölçüde yükseltmiştir[56]. Erken faz bir pilot çalışmada ise kişiselleştirilmiş diyet, standart düşük-FODMAP protokolüne göre İBS hastalarının %70'inde semptom remisyonu sağlamış, eubiyotik taksonların (örn. *Bacteroides* cinsi) zenginleştiği ve kontrollere kıyasla potansiyel patojen *Prevotella* artışının engellendiğini göstermiştir[57].

Çok merkezli 18 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada bağırsak mikrobiyomu, postprandiyal metabolik yanıtlar ve fenotipik özellikleri makine-öğrenmesiyle bütünleştirerek oluşturulan kişiye özgü "gıda skorları" üzerinden beslenme önerileri alan katılımcılarda, standart diyet rehberine uyan kontrollere kıyasla serum trigliserit düzeyleri, bel çevresi ve postprandiyal glisemi alan altındaki eğri anlamlı olarak azalmış, ayrıca mikrobiyom β-çeşitliliğinde iyileşme gözlenmiştir[58]. Sağlıklı erişkinlerde yürütülen yapay zekâ algoritmasıyla sunulan altı haftalık diyet önerileriyle mikrobiyom alfa-çeşitliliğinin anlamlı oranda arttığı görülmüştür. Kardiyoprotektif *Eubacterium coprostanoligenes* grubu ve *Oscillobacter* gibi taksonlar zenginleşirken, inflamasyonla ilişkilendirilen *Eubacterium ruminantium* grubu ve *Gastranaerophytales* azalmış, bütirat üreticisi *Faecalibacterium* ise artmıştır.

Müdahale süresince karbonhidrat ve protein alımı ile bel çevresi küçülmüş olup, kısa vadede AI-temelli beslenme programının bağırsak mikrobiyotasını ve seçili kardiyometabolik parametreleri faydalı yönde modüle edebileceği ortaya konulmuştur[59]. Bu bulgular AI destekli kişiselleştirilmiş beslenme stratejilerinin yalnızca fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda değil, kardiyometabolik profil ve genel mikrobiyal çeşitlilik üzerinde de olumlu etkiler yaratabileceğini göstermektedir. Ancak AI-destekli kişiselleştirilmiş diyetlerin mikrobiyal kompozisyonu yeniden yapılandırarak çeşitli semptomları iyileştirebileceği ortaya konulmuş olsa da uzun dönem kalıcılık, mekanistik metabolomik çıktılar ve maliyet-etkililik boyutlarının netleşmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Diyet kompozisyonu ile yaşam tarzı alışkanlıkları özellikle Akdeniz diyeti ve sigara kullanımı arasındaki karşıt etkiler, oral mikrobiyom ekolojisini de belirgin biçimde şekillendirmektedir. Polifenol, posa, tekli doymamış yağ asidi (oleik asit) ve ω-3 bakımından zengin Akdeniz diyeti paterninin; fenolik antioksidanlar (oleuropein, hidroksitirozol) ve diyet lifi aracılığıyla ağız ortamındaki oksidatif stresi sınırladığı, pH'ı tamponladığı ve biyofilm içerisinde patojenik *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi periodontopatogenlerin nispi bolluğunu düşürdüğü gösterilmiştir[60]. Fitokimyasalların anti-inflamatuvar etkisi, gingival sıvıda IL-1β ve TNF-α düzeylerinin düşmesiyle de desteklenmiştir[60].

Yaşam tarzı ekseninde sigara kullanımı oral mikrobiyotanın eubiyozisini tersine çeviren majör bir çevresel strestir. 1601 erişkin üzerinde yürütülen popülasyon temelli kesitsel analizde aktif sigara içicilerinde Proteobacteria azalırken Firmicutes ve Actinobacteria'nın anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada nitrik oksit biyoyararlanımında görevli *Neisseria spp.*'nin de doza bağlı biçimde baskılandığı gösterilmiştir. Söz konusu disbiyoz periodontal hastalık riskini ve damar sertliği belirteci nitrat-nitrit dönüşüm kapasitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bunun dışında sigarayı bırakanlarda ≥5 yıl sonra mikrobiyota profilinin hiç içmemiş gruba yaklaştığı gözlenmiştir. Bu bulgular yaşam tarzı modifikasyonlarının mikrobiyal toparlanmayı mümkün kıldığına işaret etmesi bakımından değerlidir[61].

Diyet bileşimi fiziksel aktivite düzeyi ve zararlı alışkanlıkların bırakılması gibi yaşam tarzı müdahaleleri, bağırsak ve oral mikrobiyotanın taksonomik yapısını ve metabolik çıktısını birkaç gün-hafta içinde ölçülebilir biçimde dönüştürmektedir. Beslenme ve yaşam tarzı parametreleri mikrobiyota ekolojisini hızla yeniden programlayabilmekte ve böylece konak metabolizması ile immün homeostaz üzerinde doğrudan kilit taşı etkiler oluşturabilmektedir.

FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU (FMT)

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) sağlıklı bir donörden elde edilen dışkı materyalinin tedavi amacıyla hasta bir alıcının gastrointestinal sistemine aktarılması işlemidir. Bu yaklaşımın temel amacı alıcıda sağlıklı mikrobiyal ekosistemin yeniden kurulmasını sağlamaktır. FMT'nin tarihsel kökenleri oldukça eskiye uzanmakla birlikte modern tıpta ilk klinik uygulama 1958 yılında psödomembranöz kolitli hastalarda bildirilmiştir[62]. Günümüzde FMT kolonoskopi, nazointestinal tüpler veya oral kapsül formülasyonları gibi farklı uygulama yöntemleri ile gerçekleştirilebilmektedir.

Klinik kılavuzlar FMT'nin özellikle tekrarlayan *Clostridioides difficile* enfeksiyonlarında (rCDI) etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Amerikan Gastroenteroloji Koleji (ACG) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından yayımlanan güncel kılavuzlar uygun olgularda nüks sonrası FMT'nin değerlendirilmesini önermektedir[63,64].

Randomize kontrollü çalışmalar FMT'nin rCDI tedavisinde yüksek başarı oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda

klinik iyileşme oranlarının %90'a kadar ulaşabildiği bildirilmektedir[65]. Ayrıca antibiyotik tedavisi sonrası nüks oranlarının vankomisin için %35-65 ve fidaksomisin için yaklaşık %25 olduğu bildirilirken, FMT uygulanan hastalarda bu oranların %5-15 düzeyine kadar düşebildiği rapor edilmiştir. FMT şiddetli ve fulminan *C. difficile* enfeksiyonlarında da araştırılmaktadır. Bu çalışmalarda tek bir FMT uygulaması ile %66-91 arasında değişen iyileşme oranları bildirilmiştir. Bununla birlikte özellikle ağır olgularda kalıcı remisyon sağlanabilmesi için birden fazla FMT uygulamasına ihtiyaç duyulabilmektedir.

Günümüzde FMT farklı hastalık alanlarında araştırılmaktadır. Dünya genelinde yürütülen klinik çalışmalar gastrointestinal hastalıklar, metabolik sendrom, nörolojik hastalıklar, alerjik hastalıklar ve bazı kanser türleri dâhil olmak üzere çok sayıda klinik durumda FMT'nin potansiyel etkilerini değerlendirmektedir. Örneğin inflamatuvar bağırsak hastalıkları üzerine yapılan meta-analizler FMT'nin aktif ülseratif kolit ve Crohn hastalığında klinik ve endoskopik iyileşme sağlayabileceğini göstermektedir[66]. Bunun yanında metabolik hastalıklarda yapılan çalışmalar FMT'nin glukoz metabolizması, insülin direnci ve lipid metabolizması üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda karın ağrısı veya metabolik parametrelerde heterojen sonuçlar bildirilmiştir[67]. FMT'nin nörolojik ve immünolojik hastalıklar üzerindeki etkileri de araştırılmaktadır. Alzheimer hastalarında yapılan bazı çalışmalar FMT sonrası bilişsel fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde iyileşmeler olabileceğini bildirmiştir[68]. Bununla birlikte bu çalışmaların çoğu küçük örneklem büyüklüğüne sahip olup metodolojik heterojenlik içermektedir[69]. Kanser araştırmaları alanında ise bağırsak mikrobiyotasının immünoterapi yanıtını etkileyebileceği gösterilmiştir[70]. Bu nedenle FMT'nin bazı kanser tedavilerinde immünoterapinin etkinliğini artırma potansiyeli araştırılmaktadır.

FMT'nin mekanizması yalnızca mikrobiyal türlerin aktarımı ile sınırlı değildir. Donör dışkısında canlı mikroorganizmaların yanı sıra çeşitli metabolitler, safra asitleri, kısa zincirli yağ asitleri, proteinler ve immünolojik olarak aktif bileşenler de bulunmaktadır. Bu bileşenler konak bağışıklık yanıtını modüle ederek inflamasyonu azaltabilmekte ve bağırsak bariyer fonksiyonunun yeniden kurulmasına katkı sağlayabilmektedir.

FMT uygulamalarında donör seçimi tedavi başarısını belirleyen önemli bir faktördür. Donörlerin sağlık durumunun, mikrobiyota kompozisyonunun, yaşam tarzlarının ve bulaşıcı hastalıklarının ayrıntılı şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca bazı çalışmalar taze dışkı materyali ile yapılan FMT uygulamalarının dondurulmuş materyale kıyasla daha yüksek klinik remisyon oranları sağlayabileceğini göstermektedir[71].

Son yıllarda FMT'nin daha standardize ve güvenli versiyonlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar yürütülmektedir. Örneğin spor bazlı canlı biyoterapötik ürünler FMT'nin basitleştirilmiş ve kontrol edilebilir alternatifleri olarak geliştirilmiştir. Bununla birlikte FMT her hastada etkili olmayabilmekte ve bazı olgularda tedavi başarısızlığı görülebilmektedir. Tedavi başarısını belirleyen faktörler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Genel olarak değerlendirildiğinde FMT özellikle tekrarlayan C. difficile enfeksiyonlarının tedavisinde yüksek etkinliğe sahip bir tedavi yaklaşımıdır. Bununla birlikte diğer hastalıklar için elde edilen veriler henüz sınırlıdır ve uzun dönem güvenlik verilerinin daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bu nedenle FMT'nin klinik uygulamalardaki rolünün daha iyi belirlenebilmesi için standardize edilmiş protokollere sahip geniş ölçekli çalışmaların yapılması önem taşımaktadır.

MİKROBİYOM MODÜLASYONUNDA YENİ TEDAVİ STRATEJİLERİ

Probiyotikler, prebiyotikler, diyet müdahaleleri ve FMT gibi geleneksel yaklaşımlar mikrobiyom modülasyonunun temel araçlarını oluşturmakla birlikte, bu yöntemler sınırlı taksonomik seçicilik, ürün standardizasyonu güçlükleri ve bireyler arası yanıt değişkenliği gibi önemli kısıtlılıklar taşımaktadır. Bu sınırlılıklar mikrobiyal ekolojiyi daha hedefe

yönelik biçimde yeniden programlamayı amaçlayan yeni nesil biyoteknolojik stratejilerin geliştirilmesine ivme kazandırmıştır.

Son yıllarda tanımlı sentetik mikrobiyal konsorsiyumlar, canlı biyoterapötik ürünler (live biotherapeutic products, LBP), genetiği düzenlenmiş mikroorganizmalar, bakteriyofaj temelli tedaviler, mikrobiyota hedefli enzim veya metabolit inhibitörleri ve CRISPR tabanlı antimikrobiyal sistemler gibi yenilikçi yaklaşımlar mikrobiyom araştırmalarında önemli bir yer edinmiştir. Bu yöntemler belirli patojenleri hedefleyebilme veya spesifik mikrobiyal fonksiyonları modüle edebilme potansiyeli nedeniyle klasik mikrobiyom müdahalelerine kıyasla daha yüksek seçicilik sunmaktadır.

Yeni nesil yaklaşımların önemli bir avantajı mikrobiyal toplulukların yalnızca kompozisyonunu değil aynı zamanda metabolik fonksiyonlarını da hedefleyebilmesidir. Örneğin tanımlı sentetik konsorsiyumlar belirli metabolitleri üreten veya patojenlerin kolonizasyonunu baskılayan mikroorganizmaların rasyonel biçimde bir araya getirilmesiyle oluşturulmaktadır. Bu yaklaşım fekal mikrobiyota transplantasyonuna kıyasla daha yüksek standardizasyon ve güvenlik sağlayabilme potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte bu tür konsorsiyumların konak ortamında stabil şekilde kolonize olabilmesi ve uzun dönem etkilerinin sürdürülebilir olması hâlâ araştırılması gereken önemli konular arasında yer almaktadır.

Canlı biyoterapötik ürünler de mikrobiyom temelli tedavilerin klinik çevirisi açısından dikkat çekici bir alan oluşturmaktadır. Bu ürünler belirli hastalık mekanizmalarını hedefleyen iyi tanımlanmış mikroorganizmalardan oluşur ve farmasötik kalite standartlarına uygun olarak geliştirilmektedir. Örneğin rekürren *C. difficile* enfeksiyonunun tedavisinde geliştirilen bazı mikrobiyom temelli ürünler klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiştir. Bununla birlikte bu ürünlerin geniş klinik kullanımına geçebilmesi için uzun dönem güvenlik verilerinin ve düzenleyici onay süreçlerinin tamamlanması gerekmektedir.

Genetiği düzenlenmiş mikroorganizmalar mikrobiyom mühendisliği alanında yeni bir araştırma yönü oluşturmaktadır. Sentetik biyoloji yaklaşımları kullanılarak tasarlanan bakteriler bağırsak ortamında belirli metabolitleri üretebilmekte, inflamatuar sinyalleri baskılayabilmekte veya patojenlere karşı hedefe yönelik antimikrobiyal moleküller salgılayabilmektedir. Bununla birlikte genetiği değiştirilmiş mikroorganizmaların çevresel yayılımı, gen transferi ve biyogüvenlik konularına ilişkin düzenleyici ve etik tartışmalar devam etmektedir.

Bakteriyofaj temelli tedaviler de mikrobiyom modülasyonunda giderek artan ilgi görmektedir. Fajlar belirli bakteri türlerine özgü enfeksiyon oluşturabildikleri için patojen mikroorganizmaların hedefe yönelik ortadan kaldırılmasını sağlayabilir. Bu özellikleri nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotiklerin neden olduğu mikrobiyota bozulmalarını sınırlayabilecek potansiyele sahiptirler. Ancak bakteriyofajların konak bağışıklık sistemi ile etkileşimleri, bakteriyel direnç gelişimi ve faj-mikrobiyota etkileşimlerinin karmaşıklığı klinik uygulama açısından hâlâ önemli araştırma alanlarıdır.

CRISPR tabanlı antimikrobiyal sistemler mikrobiyom modülasyonunda ortaya çıkan bir diğer yenilikçi yaklaşımdır. Bu sistemler belirli direnç genlerini veya virülans faktörlerini taşıyan bakterilerin seçici olarak ortadan kaldırılmasına olanak tanıyabilir. Teorik olarak bu teknoloji patojen bakterileri hedeflerken kommensal mikrobiyota üyelerinin korunmasını sağlayabilir. Bununla birlikte CRISPR sistemlerinin klinik uygulamaya aktarılması için etkin dağıtım yöntemleri, hedef özgüllüğü ve olası hedef dışı etkiler gibi konuların daha ayrıntılı şekilde araştırılması gerekmektedir.

Mikrobiyota hedefli enzim inhibitörleri ve metabolit modülatörleri de mikrobiyal metabolik yolların doğrudan düzenlenmesini amaçlayan yeni yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bu stratejiler belirli mikrobiyal metabolitlerin üretimini azaltarak veya artırarak konak fizyolojisi üzerinde etkili olabilmektedir. Ancak bu tür müdahalelerin mikrobiyal ekosistem üzerindeki uzun dönem etkileri

ve potansiyel ekolojik sonuçları henüz tam olarak bilinmemektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, yeni nesil mikrobiyom temelli tedavi stratejileri önemli bir terapötik potansiyel sunmaktadır. Bununla birlikte, bu yaklaşımların klinik uygulamaya geniş ölçekte entegre edilebilmesi için bazı temel zorlukların aşılması gerekmektedir. Bunlar arasında mikrobiyal ürünlerin üretim standardizasyonu, konak-mikrobiyota etkileşimlerinin bireysel farklılıkları, uzun dönem güvenlik verilerinin sınırlılığı ve düzenleyici otoritelerin belirlediği biyogüvenlik kriterleri yer almaktadır.

Bu nedenle gelecekteki çalışmaların yalnızca yeni teknolojilerin geliştirilmesine değil, aynı zamanda bu müdahalelerin klinik etkinliği, güvenliği ve sürdürülebilirliği üzerine kapsamlı translasyonel araştırmalara odaklanması gerekmektedir. Böylece mikrobiyom modülasyonu yaklaşımı bireyselleştirilmiş tıp çerçevesinde daha güvenilir ve hedefe yönelik terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Tanımlı sentetik konsorsiyum

Tanımlı sentetik konsorsiyumlar, bileşen mikroorganizmaların tam genom dizilerinin, fonksiyonlarının ve oranlarının önceden belirlenmiş olduğu, çoğunlukla tekil izolatların GMP (Good Manufacturing Practice) koşullarında ayrı ayrı kültürlenerek son aşamada birleştirildiği canlı biyoterapötiklerdir. Mekanistik olarak tanımlı sentetik konsorsiyumlar ampirik probiyotik karışımlarından farklı olarak fonksiyonel yedeklilik prensibiyle tasarlanır ve disbiyotik ekosistemlerde boşalan metabolik nişlerin kolonizasyon direncini yeniden tesis etmeyi hedefler. Bu süreç kısa zincirli yağ asidi üretimi ve çapraz beslenme ağlarının yeniden kurulması yoluyla epitelyal bariyer bütünlüğünün desteklenmesiyle ilişkilidir. Standardize üretim ve patojenden arındırılmış tasarım bu yaklaşımı translasyonel mikrobiyom tedavilerinde güçlü bir aday hâline getirmektedir.

Tanımlı sentetik konsorsiyumlar FMT'nin içerik belirsizliğini ve probiyotiklerin sınırlı taksonomik kapsamını aşarak standardize edilebilir, yeniden üretilebilir ve endikasyon-özgül ürünler geliştirmeye olanağı sağlar. Örneğin sekiz adet Firmicutes türünden oluşan spor-zengin konsorsiyum SER-109 ile yapılan faz III aşamasındaki bir klinik çalışmada rekürren *Clostridioides difficile* enfeksiyonunda plaseboya göre nüks oranının %88 azaldığı ve primer sonlanım noktasında relative riskin 0,12 olduğu raporlanmıştır[72]. Benzer şekilde aynı patojene karşı on altı türden oluşan konsorsiyum CP101 için faz II çalışmasında 8 haftada kalıcı kolonizasyon ve %74 klinik iyileşme raporlanmıştır[73]. İnflamatuvar bağırsak hastalığı hedefli altı *Firmicutes* suşundan oluşan VE303 konsorsiyum ise kolit modelinde epitel bütünlüğünü korumuş, faz Ib/IIa çalışmasında antibiyotik sonrası *C. difficile* taşıyıcılarında güvenli bulunmuş ve *Blautia obeum* ile *Butyricicoccus pullicaecorum*'un hızlı engraftmanını göstermiştir[74]. Dokuz farklı tür içeren GUT-103 konsorsiyumunun yüksek yağlı diyetle indüklenen obez farelerde insülin direncini %30 düşürdüğü ve karaciğer trigliseritlerini yarı yarıya azalttığı da raporlanmıştır[74]. Bu çalışmalar taksonomik bileşimi konak-hastalık ekseninde rasyonel olarak seçilmiş, patentlenebilir "mikrobiyota ilacı" konseptini desteklemektedir. Ancak engraftman kalıcılığı, horizontal gen transfer riski ve inter-mikrop sinerjilerinin uzun vadeli stabilitesi büyük ölçekli faz III denemelerle doğrulanmayı beklemektedir.

Canlı biyoterapötikler (LBP)

Canlı biyoterapötikler (LBP), FDA gibi düzenleyici otoriteler tarafından canlı mikroorganizmalar içeren ilaçlar olarak tanımlanır. Geleneksel probiyotik takviyelerinden farklı olarak, LBP'ler daha titiz bir şekilde formüle edilmiş, belirli bir hastalığın tedavisi veya önlenmesi amacıyla geliştirilmiş ve klinik olarak test edilmiş ürünlerdir. Probiyotikler genellikle genel bağırsak sağlığı için kullanılırken, LBP'ler belirli hastalık patofizyolojisini hedeflemek üzere tasarlanır. LBP'ler genellikle hastalığın altında yatan mikrobiyom dengesizliğini düzeltmek veya belirli bir fizyolojik etkiyi sağlamak için tek bir bakteri suşu veya sinerjik etki gösteren belirli bakteri kombinasyonlarından oluşur. Bu daha rastgele probiyotik karışımlarına kıyasla daha rafine ve bilimsel bir yaklaşımdır. LBP'lerin

geliştirilmesinde, etkinlikleri ve güvenilirlikleri klinik deneylerle desteklenmelidir. Bu da onları geleneksel besin takviyesi olarak görülen probiyotiklerden ayırır. LBP'lerin üretimi farmasötik kalitede, saflık, stabilite ve canlılık açısından yüksek standartlarda gerçekleştirilir. Bu ürünün terapötik potansiyelini garanti etmek için kritik öneme sahiptir[74].

Güncel bilimsel araştırmalar ve klinik çalışmalar LBP'lerin çeşitli hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde umut vadeden bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu alandaki çalışmalar özellikle bağırsak mikrobiyomunun sağlık ve hastalık üzerindeki derin etkileri anlaşıldıkça hız kazanmaktadır. Örneğin bir ticari firma tarafından RBX2660 adlı ürün donör dışkısından elde edilen, standardize edilmiş mikrobiyota temelli bir formülasyondur. Yürütülen randomize, plasebo kontrollü bir faz 2 çalışmasında rekürren CDI'nin önlenmesinde RBX2660'ın güvenliliğini ve etkinliğini değerlendirilmiştir. Çalışma RBX2660'un plaseboya kıyasla CDI tekrarını anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir[75]. Daha yakın tarihli olarak FDA tarafından onaylanan ve rektal yolla uygulanan Rebyota™ (fermented microbiota preparation) rekürren *Clostridioides difficile* enfeksiyonunun önlenmesi için ilk bağırsak mikrobiyota ürünü olmuştur[27]. Bu LBP'lerin klinik kullanıma girmesi önemli bir dönüm noktasıdır. Bir başka LBP örneği olarak bağırsaktaki Treg hücrelerini indükleyebilen, seçilmiş kommensal bakteri suşlarının bir karışımı olan VE202 adlı ürün verilebilir. Spesifik kommensal bakterilerin bağırsakta IL-10 üreten Treg hücrelerini indükleyerek inflamasyonu baskılayabileceği ve kolit modellerinde terapötik etki gösterdiği belirtilmiştir[76]. Son dönemdeki araştırmalar bağırsak mikrobiyomunun kanser immünoterapilerine verilen yanıtı etkilediğini göstermektedir. Belirli bakteriyel türlerin veya onların metabolitlerinin anti-tümör immün yanıtı güçlendirebileceği veya zayıflatabileceği keşfedilmiştir. Bu durum LBP'lerin kanser tedavisinde adjuvan (yardımcı) olarak kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Routy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada akciğer veya böbrek kanseri için immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, *Akkermansia muciniphila* gibi belirli bakterilerin varlığının tedaviye daha iyi yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu kanser immünoterapisinin etkinliğini artırmak amacıyla hastaların mikrobiyomlarını LBP'ler aracılığıyla modifiye etme potansiyeline işaret etmektedir[77].

Genetiği düzenlenmiş canlı biyoterapötikler (eLBP)

Genetiği düzenlenmiş canlı biyoterapötik mikroorganizmalar ise tüm genom dizisi bilinen ve klinik ölçekli fermantasyona uygun şasi bakterilerin (çoğunlukla *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactococcus lactis* veya *Bacteroides thetaiotaomicron*) sentetik biyolojiyle yeniden programlanması, tek dozda hedeflenmiş metabolit üretimi ya da toksik ara ürün detoksifikasyonu sağlayan yeni kuşak genetiği değiştirilmiş canlı biyoterapötiklerin (eLBP, engineered Live Biotherapeutic Products) temelini oluşturur. Örneğin, fenilketonüri için tasarlanan SYNB1618 fenilalanin amonyalaza ve L-fenilalanin deaminaz genlerini kodlayarak bağırsak lümeninde fenilalanini metabolize eder; Faz IIa denemesinde 7 günlük uygulama fenilalanin alan altındaki eğriyi plaseboya kıyasla %44 düşürmüştür[78]. Fenilketonüri hastalarına fenilalanin degradasyon enzimi eksprese eden başka bir mühendislik ürününe ait (SYNB1934) Faz 2 sonuçları yayınlanmıştır. Sonuçlara göre bu genetiği değiştirilmiş canlı biyoterapötiklerin açlık plazma fenilalanin (Phe) düzeyini %40 oranında düşürdüğü (%95 GA, 24-52) ve ciddi advers olaylar veya enfeksiyona sebep olmadığı raporlanmıştır[79]. Hiperamonemiyi hedefleyen bir başka mühendislik ürünü ise üre döngüsünün alternatif enzimlerini eksprese ederek bağırsakta amonyak tüketmiş, siroz modelinde plazma amonyak düzeyini azaltmış ve Faz I'de iyi tolere edilmiştir[80]. İmmünomodülasyon alanında rekombinant IL-10 salgılayan *Lactococcus lactis* (AG011) Crohn hastalığında lokal sitokin uygulaması açısından erken faz klinik veri sağlamıştır[81].

Geliştirilen eLBP'lerde biyogüvenlik amacıyla kill-switch devreleri ve yatay gen transferini sınırlayan yeniden kodlanmış genetik sistemler yaygınlaştırılmaktadır. Bununla birlikte uzun dönem kolonizasyonun öngörülememesi, immünojenite riski ve düzenleyici sınıflandırma (GDO-ilaç arayüzü) halen faz III verilerine ve harmonize kılavuzlara ihtiyaç duyan kritik konular olarak öne çıkmaktadır.

Bakteriyofaj temelli mikrobiyom müdahaleleri

Hem genetiği değiştirilerek hem de doğal haliyle mikrobiyom modülasyonunun kullanılma çalışmalarının hız kazandığı bir diğer mikroorganizma grubu da bakteriyofajlardır (fajlar). Fajlar bakteriyel popülasyonları enfekte ederek çoğalan ve biyosferde ~10^{31} parçacığa ulaşan en bol biyolojik varlıklardan biridir[82]. Metagenomik veriler sağlıklı bireylerde bakteriyel hücre başına yaklaşık 10^{1} faj partikülünün bulunduğunu ve faj popülasyon dinamiklerinin kill-the-winner modeline göre bakteri topluluklarını düzenlediğini göstermektedir. Fajlar bağırsak mikrobiyomunda genel olarak litik döngü ile baskın taksonları seçici olarak elimine ederek niş açılması sağlar ve bu durum bakteriyel çeşitliliğin korunmasına sebep olur. Anaerobik fermantatörlerin aşırı çoğalmasını sınırlayarak SCFA profilini dolaylı yoldan modüle eder[83]. Bütün bunlara ek olarak faj partikülleri Toll-like reseptör 9 ve STING yolaklarını zayıf da olsa aktive ederek Tip I IFN üretimini indükleyebilir; bu da aşırı inflamasyonu baskılayan regülatör T-hücre gelişimini destekleyebilir[84]. Fajların konak aralıkları genellikle dardır. Bu tür-veya suş-özgül tropizm patojenik bakterilere selektif baskı uygulama açısından önemli bir avantaj sunar ve klinik dâhil çeşitli alanlarda seçici antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılmalarını sağlar. Mevcut raporlar faj uygulamalarının alerjik reaksiyon riskinin son derece düşük olduğunu veya hiç ya da çok az yan etkiye yol açtığını göstermektedir[85].

Bağırsak sisteminde doğal olarak yer alan *Vibrio spp.*, *Escherichia coli*, *Clostridioides difficile*, *Salmonella spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Shigella spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Ruminococcus gnavus* ve *Campylobacter spp.* gibi patojenler çeşitli gastrointestinal hastalıkların başlangıcı ve progresyonunda rol oynar. Bu fırsatçı patojenlere yönelik tekil fajlar ve/veya faj kokteylleri ya da genetik olarak modifiye edilmiş fajlar ile antibiyotik veya probiyotik kombinasyonlarını içeren profilaktik ve tedavi edici stratejiler geliştirilmiştir[85,86]. Bu stratejiler kapsamında değerlendirilen faj tedavileri hâlen büyük oranda *in vitro*, preklinik veya erken faz klinik araştırma aşamasında olmakla birlikte çoklu ilaç direnci gösteren suşların sebep olduğu enfeksiyonlara karşı faj tedavisi yüz yılı aşan bir kullanım geçmişiyle alternatif bir enfeksiyon tedavi stratejisidir[82].

Faj temelli mikrobiyom müdahalelerinde hedefleme dört ana eksende olgunlaşmaktadır:

(i) Patobiont-odaklı litik kokteyller: Belirli patojen/patobiont kladlarını (örn. *C. difficile*, *Klebsiella pneumoniae*) seçici olarak baskılayacak şekilde tasarlanan kokteyller, disbiyozun düzeltilmesi ve inflamasyonun azaltılması için araştırılmaktadır. Antibiyotiklerle sinerji potansiyeli ve kişiye özgü kokteyl tasarımı (metagenomik eşleştirme) bu hattın ayırt edici yönleridir. *C. difficile* için faj temelli yaklaşımlar halen önemli translasyonel zorluklar içermekle birlikte bu alandaki litik faj, endolizin ve kombinasyon stratejileri aktif olarak değerlendirilmektedir. Fransa merkezli Pherecydes-PhagoBiotics platformu litik faj kokteylini fidaksomisinle eşleştirerek hem *in vitro* hem de faz I/II erken insan çalışmalarında rekürrens oranını düşüren sinerjistik bir etki bildirmiştir[86]. İBH ile ilişkili *K. pneumoniae* kladlarını hedefleyen faj konsorsiyumları ise deneysel modellerde intestinal inflamasyonu azaltabilmiş ve bu yaklaşımın patobiont-seçici mikrobiyom modülasyonu açısından potansiyelini göstermiştir[87].

(ii) Mühendislik ürünü/CRISPR-donanımlı fajlar: Bu tarz fajlar hedef suşlarda direnç veya virülans adalarının kesilmesi, topluluk düzeyinde aşırı aktivitenin hassas tıraşlama ile azaltılması ve yerinde (in situ) gen düzenleme gibi işlevlere olanak tanır. Bu yaklaşım mikrobiyomu minimal yan hasarla yeniden düzenlemeyi amaçlamaktadır. Örneğin SNIPR001 *Escherichia coli*'yi seçici azaltmak üzere tasarlanmış genetiği değiştirilmiş bir faj olup hayvan verileri ve ilk insan güvenlik adımları yayımlanmıştır[88]. CRISPR-Cas3 ile güçlendirilmiş fajdan oluşan LBP-EC01 kokteyli ise *E. coli*'ye bağlı komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında yürütülen ELIMINATE çalışmasının açık etiketli faz 2 bölümünde güvenlik, farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan değerlendirilmiştir[89].

(iii) Fekal virom transplantasyonu (FVT): Bu yaklaşım ile yalnızca faj/virom fraksiyonunun aktarımı ile mikrobiyal ağların yeniden dengelenmesi hedeflenmektedir. Küçük ölçekli çalışmalar filtrelenmiş dışkı materyali ile (bakteriler filtrelenmiş, yalnızca faj ve metabolit fraksiyonu aktarılmış) rCDI'nin düzelmesinde FMT ile benzer etkilere ulaşılabileceğini ortaya koymuştur[90].

(iv) Faj-türevi biyolojikler ve hedefli iletim: Bu yaklaşımda rekombinant endolizin/depolimerazlar ve kolona hedefli enkapsülasyon, mide asidi-mukus bariyerine rağmen etkin konsantrasyonlara ulaşmak amaçlanmaktadır. Örneğin *C. difficile'ye* karşı litik faj bulmanın güçlükleri nedeniyle endolizinler ve kolona hedefli kapsülleme/enkapsülasyon stratejileri değerlendirilmektedir[91].

Faj temelli mikrobiyom modülasyon yaklaşımları umut verici olmakla birlikte lizojenik döngü ve transdüksiyon riskleri nedeniyle yalnızca tam genomik karakterizasyonu yapılmış litik suşların kullanılması esastır. Direnç gelişimi kokteyl bileşimlerinin düzenli güncellenmesini veya adjuvan stratejilerle desteklenmesini gerektirmektedir. Ayrıca GMP standartlarında üretim, partiler arası tutarlılığın sağlanması ve net bir düzenleyici çerçevenin oluşturulması, klinik uygulamaların yaygınlaştırılmasındaki başlıca kısıtlılıklardır. Bu bağlamda hedefe yönelik faj stratejileri özellikle rCDI ve İBH gibi seçilmiş endikasyonlarda klinik-çeviri açısından dikkat çekici bir potansiyel taşımaktadır. Ancak standart tedaviye entegre edilebilmeleri için güçlü tasarıma sahip randomize kontrollü çalışmalara ve uzun dönem güvenlik verilerine gereksinim vardır.

Mikrobiyota-hedefli farmakolojik ve moleküler stratejiler

Canlı mikroorganizmalar yerine mikrobiyomun konak patofizyolojisine aracılık eden özgül metabolik yollarını ilaç benzeri küçük moleküllerle susturmak mikrobiyota hedefli farmakolojinin yükselen kolunu oluşturmaktadır. Kardiyometabolik alanda trimetilamin N-oksit (TMAO) sentezine aracılık eden bakteriyel *CutC/D* liyazının non-letalik inhibitörü 3,3-dimetil-1-butanol, murin ateroskleroz modelinde plak hacmini %40 azaltmış ve hipotansif etki göstermiştir[92]. Aynı hedefe yönelik ikinci kuşak bileşik iodomethylcholine mikrobiyom kompozisyonunu bozmadan TMA → TMAO dönüşümünü <10 μM IC_{50} ile baskılayarak diyabetik farelerde endotelyal disfonksiyonu geriletmiştir[93]. Kemoterapiyle ilişkili diyaldehid irritasyonunu hafifletmek üzere, enterik *β-glukuronidaz* enzimini seçici şekilde bloklayan SB-615004, irinotekan alan hastalarda Faz Ib güvenlilik sınavını geçerek grade ≥2 diyare insidansını %70'ten %35'e çekmiştir[94]. Ayrıca üremik toksin p-cresol sülfat üretimine katılan tirosin fenol-liyaz inhibitörleri (TPI-472) kronik böbrek hastalığı modelinde plazma kreatinini iyileştirmiştir[95]. Bu modalite mikrobiyota kompozisyonunu radikal biçimde değiştirmeden metabolik trojan horse etkisi yaratması nedeniyle enfeksiyöz komplikasyon riskini en aza indirir. Ancak uzun dönem subletal seleksiyon baskısının direnç mutasyonları veya alternatif metabolik yan yolları uyarma olasılığı henüz faz III verileriyle sınanmamıştır.

Yolakları susturmaya ek olarak hedefe yönelik küçük moleküller mikrobiyomu hassas bir şekilde yeniden şekillendirebileceği gibi patojen fonksiyonlarını da nötralize edebilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin aksine bu stratejiler faydalı mikroorganizmaları korumayı amaçlar. Örneğin bağırsakta emilmeyen ve bağırsak bakterilerini modüle eden bir antibiyotik olan rifaksimin İBS-D ve hepatik ensefalopati tedavisinde kullanılmaktadır. İBS'li hastalardan oluşan beş randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde (n=1.803) rifaksimin kullanımının genel semptomların iyileşmesi bakımından plaseboya göre anlamlı derecede daha etkili olduğu bulunmuştur (odds oranı 1,57; %95 GA 1,22-2,01)[96]. Altı randomize kontrollü çalışmayı içeren başka bir sistematik derlemede de rifaksiminin genel semptom rahatlaması ve abdominal distansiyon üzerinde olumlu etkileri doğrulanmıştır[97].

CRISPR-temelli antimikrobiyaller bakteri topluluğunu hassas tıraşlama yaklaşımıyla yeniden biçimlendirdikleri için mikrobiyom modülasyonu şemsiyesi içerisinde yer alan bir diğer yaklaşımdır. Klasik geniş spektrumlu antibiyotikler hem hedef patojenleri hem de kommensal türleri ortadan

kaldırarak geniş çaplı disbiyoz oluştururken CRISPR-yüklü fajlar, konjugatif plazmitler veya nanoparçacıklar yalnızca belirli genomik dizileri - örneğin bir direnç geni (vanA, bla_KPC) ya da virülans adası - kesip yok eder. Böylece patojen baskılanırken kommensal dokunun bütünlüğü büyük ölçüde korunur ve mikrobiyota ekolojisi işlevsel olarak istenilen yönde modüle edilebilir. Bu seçicilik mikrobiyal çeşitliliği ve metabolit ağlarını olabildiğince bozmadan hedef patojen yükünü azaltma, hatta direnç gen havuzunu düzenleme olanağı verdiği için CRISPR-tabanlı sistemler güncel literatürde mikrobiyom modülasyonunun ileri düzey bir kolu olarak kabul edilmektedir[98].

Benzer şekilde antimikrobiyal peptidler (AMP) patojenleri seçici olarak öldürerek mikrobiyomu modüle edebilen konakçı savunma moleküleridir. Bakterilere karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahip oldukları gibi birçok mantara ve virüse karşı da etkilidirler. AMP'ler genellikle mikrobiyal zarları bozarak veya hücre içi hedeflere müdahale ederek hızla etki gösterirler, bu da geleneksel antibiyotiklere kıyasla direnç gelişimini daha az olası kılar. Nisin, gramisidin, polimiksinler, daptomisin, melitin gibi çeşitli AMP'ler, antimikrobiyal etkinlikleri nedeniyle halihazırda klinik kullanımda veya klinik çalışmalarda bulunmaktadır.

AMP'ler mikrobiyal topluluk kompozisyonunu yan hasara yol açmadan modüle edebilirler. Tavuklarda bağırsak sağlığını iyileştirmek için diyetle alınan AMP takviyelerini inceleyen 2021 tarihli bir meta-analizde yemlere AMP eklenmesinin bağırsak kanalında patojenik bakterileri anlamlı şekilde baskılayabildiği raporlanmıştır. Bu çalışmaya göre ileum ve çekumdaki *Escherichia coli*, *Clostridium* ve koliform bakteri sayıları AMP ile beslenen broilerlerde belirgin şekilde azalmış; ayrıca antikor titreleri, lenfoid organ indeksleri, IgM ve CD4+ T hücreleri gibi bağışıklık parametrelerinde iyileşme gözlenmiştir[99].

Nano-taşıyıcı sistemler

Mikrobiyota-tepkisel nano-taşıyıcı sistemler ya da akıllı nano-taşıyıcılar, bağırsak lümeninde mikrobiyota kaynaklı ipuçlarına - pH değişimi, yüksek reaktif oksijen türleri (ROS), bakteriyel enzimler veya redoks gradyanları - yanıt vererek ilacın hedefli salımını tetikleyen çok fonksiyonlu platformlar olarak öne çıkmaktadır. Örneğin pH-duyarlı (pH ≤ 6,5 ortamında bozunan) polilaktik-glikolik asit kapsüllerine yüklenmiş bütirat yalnızca kolitli segmentte açılarak epitel sıkı bağlantı proteinlerini yeniden düzenlemiş ve murin kolit modelinde histolojik skoru %45 azaltmıştır[100]. Benzer şekilde ROS-duyarlı hidrojel sistemleri nekrotizan enterokolit bağlamında oksidatif stres ve intestinal bariyer bozukluğunu hedeflemek üzere değerlendirilmiş, vankomisin yüklü nanoparçacıklar ise *C. difficile* enfeksiyonu için sporosidal ve antibakteriyel etkinliği artırma amacıyla çalışılmıştır[101]. Bu tasarımlar bütün mikrobiyal topluluğu değiştirmeden mikroekolojik nişlerde seçici biyomodülasyon sağlamayı hedeflemektedirler. Ancak uzun dönem biyobozunurluk, taşıyıcı kaynaklı nanoparçacık birikimi ve seri dozlamada mikrobiyal adaptasyon gibi parametreler halen sistematik toksikoloji ve erken faz klinik verileriyle doğrulanmayı beklemektedir.

Gelecek on yılda mikrobiyom modülasyon stratejilerinin temel paradigmalarının takviye veya silme yaklaşımlarından ziyade hücre düzeyinde programlama ve metabolik devre mühendisliğine doğru evrilmesi beklenmektedir.

Mikrobiyom modülasyonunda kullanılan başlıca yaklaşımlar, etki mekanizmaları ve temel avantaj-kısıtlılıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastalıklara göre mikrobiyom temelli müdahaleler Tablo 2'de gösterilmektedir.

SONUÇ

Bu derleme mikrobiyom modülasyonuna yönelik klasik ve yeni nesil yaklaşımları bütüncül bir çerçevede değerlendirmiştir. Probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler, sinbiyotikler ve diyet temelli müdahaleler, geniş erişilebilirlikleri ve nispeten iyi tanımlanmış güvenlik profilleri sayesinde halen mikrobiyota temelli stratejilerin temelini oluşturmaktadır. Fekal mikrobiyota transplantasyonu

Tablo 1. Mikrobiyom modülasyon yaklaşımlarının klinik translasyon düzeyine göre karşılaştırılması.

Yaklaşım	Temel hedef / mekanizma	Klinik kullanım düzeyi	Örnek endikasyon / kanıt	Başlıca sınırlılık
Probiyotik	Canlı mikroorganizma verilmesi; suş-spesifik bariyer, immün ve metabolik etkiler	Destekleyici ve bağlama özgü; tek başına genel tedavi yaklaşımı değil	*H. pylori* eradikasyonuna ek kullanım, İBS/diyare/ İBH bağlamında suş-spesifik yarar [7,8,18]	Yanıt değişkenliği; immünsüprese/kritik hastada enfeksiyon riski; ürün standardizasyonu; uzun dönem kullanım belirsizliği [25-29]
Prebiyotik	Yararlı taksonları ve SCFA üretimini destekleyen seçici substrat sağlama	Beslenme desteği ve araştırma alanı; kişisel yanıt önemli	Bifidobacterium artışı, metabolik ve bilişsel alanlarda araştırmalar [30-39]	Gaz/şişkinlik, doz ve ürün heterojenliği, bireysel yanıt değişkenliği
Postbiyotik	İnaktive mikroorganizma, hücre bileşeni veya metabolit aracılı etki	Araştırma ve ürün-geliştirme alanı; güvenlik avantajı olabilir	Bariyer, inflamasyon ve metabolik parametreler üzerine erken/orta düzey bulgular [40-44]	İnaktivasyon yöntemi, aktif bileşen ve kalite kontrol standardizasyonu
Sinbiyotik	Probiyotik + prebiyotik kombinasyonu ile sinerjik ekolojik destek	Destekleyici/araştırma; endikasyona göre değişken	Düşük lif alımı, tip 2 diyabet ve ülseratif kolit çalışmalarında yarar sinyali [45-49]	Bileşen seçimi, doz ve kombinasyon standardizasyonu
Diyet / yaşam tarzı / AI-diyet	Substrat akışı, lif, polifenol, öğün zamanı ve yaşam tarzı ile ekosistem yönlendirme	Klinik desteği artan, düşük riskli temel yaklaşım; AI-diyetlerde kanıt gelişiyor	İBS, fonksiyonel konstipasyon, kardiyometabolik risk ve oral mikrobiyom [50-61]	Uyum, uzun dönem kalıcılık, maliyet-etkililik ve kişisel sürdürülebilirlik
FMT ve mikrobiyota ürünleri	Komple mikrobiyal ekosistem veya standardize mikrobiyota ürünü aktarımı	rCDI'de yüksek/yerleşik; diğer hastalıklarda seçilmiş veya araştırma aşaması	rCDI için FMT, Rebyota ve SER-109 benzeri ürünler [27,62-66,72,75]	Donör taraması, güvenlik, regülasyon, endikasyon dışı kullanım belirsizliği
Tanımlı konsorsiyum / LBP	Genomik olarak tanımlı suş veya konsorsiyumlarla hastalık-özgül restorasyon	Bazı rCDI ürünleri klinik kullanıma yakın/girmiş; İBH ve metabolik alanlar erken faz	SER-109, CP101, VE303 ve GUT-103 örnekleri [72-76]	Maliyet, engraftman kalıcılığı, sınırlı endikasyon ve uzun dönem güvenlik
Faj / CRISPR / eLBP	Patobiont veya direnç/ virülans genlerini seçici hedefleme; sentetik biyoloji	Çoğunlukla araştırma veya erken klinik aşama	Faj konsorsiyumları, SNIPR001, LBP-EC01 ve eLBP adayları [82,78-91,98]	Dağıtım, off-target, direnç gelişimi, yatay gen transferi ve biyogüvenlik
Nano-taşıyıcı / metabolit inhibitörü	Mikrobiyota kaynaklı enzim, pH, ROS veya metabolik yolaklara duyarlı hedefli salım	Preklinik/erken translasyon	TMAO, β-glukuronidaz ve kolona hedefli nanoparçacık örnekleri [92-101]	Uzun dönem toksikoloji, ekolojik etki ve biyobozunurluk belirsizliği

SCFA: Kısa zincirli yağ asitleri; AI: Yapay zeka; rCDI: Tekrarlayan Clostridioides difficile enfeksiyonu; eLBP: Genetiği düzenlenmiş canlı biyoterapötik ürünler; İBS: İrritabl bağırsak sendromu; İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı; LBP: Canlı biyoterapötik ürünler; FMT: Fekal mikrobiyota transplantasyonu.

(FMT) içerik belirsizliklerine rağmen akut disbiyoz tablolarında en yüksek engraftman oranlarını sunmayı sürdürürken, bakteriyofajlar seçici bakterisidal etkileriyle çok ilaca dirençli patojenlerin hedeflenmesinde öne çıkmaktadır.

Bu temel yaklaşımların üzerine inşa edilen yeni nesil stratejiler ise mikrobiyal ekolojiyi moleküler düzeyde ve hastalık-spesifik biçimde yeniden programlamayı amaçlamaktadır. Tanımlı sentetik konsorsiyumlar, canlı biyoterapötik ürünler (LBP), genetiği düzenlenmiş eLBP'ler, mikrobiyota-hedefli metabolit/enzim inhibitörleri, CRISPR-temelli antimikrobiyaller ve nano-taşıyıcı sistemler klinik çeviriye hızla yaklaşmakta ve terapötik portföyü kayda değer ölçüde genişletmektedir.

Heterojen ve yüksek hacimli veri akışı, klasik biyoistatistik yöntemlerin sınırlarını zorlarken, derin öğrenme ve açıklanabilir yapay zekâ (AI) teknikleri mikrobiyal imzaların keşfi, prognostik öngörüler ve hasta düzeyinde tedavi yanıt tahmininde giderek daha fazla kullanılmaktadır[102]. AI destekli sentez platformları, milyonlarca potansiyel antimikrobiyal

Tablo 2. Hastalıklara göre mikrobiyom temelli müdahaleler.

Klinik alan	Mikrobiyom analizi sonrası olası hedef	Planlanabilecek müdahale	Kanıt / klinik durum	İzlem ve uyarı
Tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonu	Antibiyotik sonrası düşük çeşitlilik, kolonizasyon direncinde kayıp	Standart antibiyotik sonrası FMT veya standardize mikrobiyota ürünü; uygun olguda Rebyota/SER-109 [27,62-65,72,75]	Yüksek; klinik kullanıma en yakın/yerleşik alan	Donör/ürün güvenliği, immünsüpresyon ve nüks izlemi
İrritabl bağırsak sendromu / fonksiyonel konstipasyon	Mikrobiyal dengesizlik, düşük çeşitlilik, lif/FODMAP duyarlılığı, bazı bütirat üreticilerinde azalma	Kişiselleştirilmiş diyet veya düşük-FODMAP yaklaşımı; seçilmiş probiyotik/ sinbiyotik; lif artışı kademeli yapılmalı [55-57]	Orta; semptom temelli ve heterojen	IBS-SSS, PAC-QoL, dışkılama sıklığı ve tolerabilite 4-12 haftada izlenmeli
Ülseratif kolit / Crohn hastalığı	Azalmış çeşitlilik, bütirat üreticilerinde azalma, inflamasyonla ilişkili patobiont artışı	Remisyonda diyet optimizasyonu ve seçilmiş probiyotik/sinbiyotik; FMT veya LBP yalnızca seçilmiş/ araştırma bağlamında [48,66,74,76]	Orta; sonuçlar endikasyon ve hastalık aktivitesine göre değişken	Medikal tedavinin yerine geçmez; fekal kalprotektin, klinik skor ve endoskopi ile izlem
Obezite / Tip 2 diyabet / metabolik sendrom	SCFA üretici kapasitede azalma, lif yetersizliği, postprandiyal glisemik yanıt değişkenliği	Lif ve polifenol yönünden zengin diyet, prebiyotik/ sinbiyotik, AI-destekli kişiselleştirilmiş beslenme [18,47,58,59]	Orta; metabolik sonlanımlar için umut verici	HbA1c, açlık glukozu, lipid profili, bel çevresi ve gastrointestinal tolerans izlenmeli
Alzheimer / nörodejeneratif hastalıklar	Bağırsak-beyin ekseni bozukluğu, inflamatuvar imza ve olası metabolit değişiklikleri	Akdeniz tipi diyet, prebiyotik/probiyotik destek ve FMT yalnızca araştırma bağlamında değerlendirilmeli [32,68,69]	Düşük; çoğu çalışma küçük ve heterojen	Bilişsel işlev, uyku, yaşam kalitesi ve ilaç etkileşimleri izlenmeli; nedensellik aşırı yorumlanmamalı
Oral/ periodontal ve kardiyometabolik risk	Oral disbiyoz, alkali/ nitrat metabolize eden kommensallerde azalma	Akdeniz diyeti, sigara bırakma, oral hijyen; arginin/nitrat gibi prebiyotik potansiyelli yaklaşımlar [37,38,60,61]	Düşük-orta; destekleyici yaşam tarzı kanıtı güçlüleşiyor	Periodontal muayene, oral pH ve sistemik risk faktörleri birlikte değerlendirilmelidir
Kanser immünoterapisi	Mikrobiyota yanıt farklılığı; yararlı takson/metabolit eksikliği veya disbiyoz	FMT/LBP yalnızca klinik araştırma veya protokol kapsamında adjuvan seçenek olarak düşünülmeli [70,77]	Araştırma aşaması	Onkoloji ekibi, etik kurul ve güvenlik protokolü olmadan uygulanmamalıdır
MDR patojen / patobiont baskınlığı	Belirli patojen, direnç geni veya virülans adası baskınlığı	Faj kokteyli, CRISPR-faj veya hedefli moleküler yaklaşım; duyarlılık ve genomik karakterizasyon gerekli [86-91,98]	Erken klinik/araştırma; bazı alanlarda deneyim artıyor	Direnç gelişimi, off-target etki, transdüksiyon ve GMP üretim standardı izlenmeli

SCFA: Kısa zincirli yağ asitleri; LBP: Canlı biyoterapötik ürünler; FMT: Fekal mikrobiyota transplantasyonu; AI: Yapay zeka; MDR: Çok ilaca dirençli.

adayın sanal olarak taranmasına imkân tanıyarak geleneksel "ıslak laboratuvar" süresini büyük ölçüde kısaltmaktadır. Bununla birlikte, immünolojik güvenlik, uzun vadeli ekolojik etkiler, üretim ölçeklenebilirliği ve düzenleyici sınıflandırma konularında önemli boşluklar mevcuttur. Çoklu-omik referans panellerinin oluşturulması, küresel biyobençmarkların yaygınlaşması ve AI güdümlü tasarla-test et döngülerinin hızlanması, mikrobiyom temelli tedavilerin klinik pratiğe entegrasyonunu kolaylaştıracaktır.

Mikrobiyom modülasyonunun bir sonraki evresinin klasik yaklaşımların kanıtlanmış faydalarını sentetik biyoloji, CRISPR ve yapay zekâ destekli programlanabilirlik ile entegre eden modüler terapötik kombinasyonlara dayanması

beklenmektedir. Bu vizyonun gerçekleşmesi için harmonize GMP üretim standartlarının biyogüvenlik için kill-switch devreleri ve uzun dönem ekoton stabilitesi kılavuzlarının oluşturulması kritik önem taşımaktadır.

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. Pitashny M, Kesten I, Shlon D, Hur DB, Bar-Yoseph H. The Future of Microbiome Therapeutics. Drugs. 2025;85:117-25. https://doi.org/10.1007/s40265-024-02107-3
2. Ailioaie LM, Litscher G. Probiotics, Photobiomodulation, and Disease Management: Controversies and Challenges. Int J Mol Sci. 2021;22:4942. https://doi.org/10.3390/ijms22094942
3. Chua KJ, Kwok WC, Aggarwal N, Sun T, Chang MW. Designer probiotics for the prevention and treatment of human diseases. Curr Opin Chem Biol. 2017;40:8-16. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2017.04.011
4. Yuan Y, Ji W, Lin Z, Gan K. Benefits of probiotics in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta analysis. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2023;22(2):399-406. https://doi.org/10.4314/tjpr.v22i2.24
5. Chibbar R, Dieleman LA. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. Nutrients. 2019;11:2375. https://doi.org/10.3390/nu11102375
6. de Souza M da SS, Barbalho SM, Goulart R de A, de Carvalho A de CA. The Current and Future Role of Drugs and Probiotics in the Management of Inflammatory Bowel Disease. Journal of Biosciences and Medicines. 2015;3(8):76-85. https://doi.org/10.4236/jbm.2015.38008
7. Jung JH, Cho IK, Lee CH, Song GG, Lim JH. Clinical Outcomes of Standard Triple Therapy Plus Probiotics or Concomitant Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. Gut Liver. 2018;12:165-72. https://doi.org/10.5009/gnl17177
8. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015;21:4345-57. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4345
9. Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018;42:110-7. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.09.006
10. Noce A, Marrone G, Di Daniele F, et al. Impact of Gut Microbiota Composition on Onset and Progression of Chronic Non-Communicable Diseases. Nutrients. 2019;11:1073. https://doi.org/10.3390/nu11051073
11. Chi C, Li C, Wu D, et al. Effects of probiotics on patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. Curr Hypertens Rep. 2020;22(5):33. https://doi.org/10.1007/s11906-020-01041-5
12. Soleimanpour S, Abavisani M, Khoshrou A, Sahebkar A. Probiotics for autism spectrum disorder: An updated systematic review and meta-analysis of effects on symptoms. J Psychiatr Res. 2024;179:92-104. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.09.009
13. Xie Y, Zhou G, Xu Y, et al. Effects of Diet Based on IgG Elimination Combined with Probiotics on Migraine Plus Irritable Bowel Syndrome. Pain Res Manag. 2019;2019:7890461. https://doi.org/10.1155/2019/7890461
14. Mishra SP, Wang S, Nagpal R, et al. Probiotics and Prebiotics for the Amelioration of Type 1 Diabetes: Present and Future Perspectives. Microorganisms. 2019;7:67. https://doi.org/10.3390/microorganisms7030067
15. Rabiee MR, Babajafari S. Probiotics and diabetes: a review. Int J Nutr Sci. 2018;3(2):73-81.
16. Vitacolonna E, Masulli M, Palmisano L, Stuppia L, Franzago M. Inositols, Probiotics, and Gestational Diabetes: Clinical and Epigenetic Aspects. Nutrients. 2022;14:1543. https://doi.org/10.3390/nu14081543
17. Belizário JE, Faintuch J, Garay-Malpartida M. Gut Microbiome Dysbiosis and Immunometabolism: New Frontiers for Treatment of Metabolic Diseases. Mediators Inflamm. 2018;2018:2037838. https://doi.org/10.1155/2018/2037838
18. Li C, Li X, Han H, et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4088. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004088
19. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;371:651-9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60207-X
20. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR; Probiotics in Preterm Infants Study Collaborative Group. Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;387:649-60. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01027-2

21. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, et al. Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis. N Engl J Med. 2018;379:2015-26. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802597
22. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. N Engl J Med. 2018;379:2002-14. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802598
23. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. Cell. 2018;174:1406-1423.e16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.047
24. Lerner A, Shoenfeld Y, Matthias T. Probiotics: If It Does Not Help It Does Not Do Any Harm. Really? Microorganisms. 2019;7:104. https://doi.org/10.3390/microorganisms7040104
25. Tóth AG, Csabai I, Judge MF, et al. Mobile Antimicrobial Resistance Genes in Probiotics. Antibiotics (Basel). 2021;10:1287. https://doi.org/10.3390/antibiotics10111287
26. Ioannou P, Ziogou A, Giannakodimos I, Giannakodimos A, Baliou S, Samonis G. Infective Endocarditis by *Lactobacillus* Species-A Narrative Review. Antibiotics (Basel). 2024;13:53. https://doi.org/10.3390/antibiotics13010053
27. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves first fecal microbiota product. Silver Spring (MD): FDA; 2022. Available at: https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-first-fecal-microbiota-product-301690762.html
28. Gundogdu A, Nalbantoglu OU, Sarikaya I, et al. Culture-independent assessment of probiotic supplement consistency in commercially available probiotic supplements. Food Biosci. 2023;53:102709. https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.102709
29. Gundogdu A, Karis G, Killpartrick A, Ulu-Kilic A, Nalbantoglu OU. A Shotgun Metagenomics Investigation into Labeling Inaccuracies in Widely Sold Probiotic Supplements in the USA. Mol Nutr Food Res. 2024;68:e2300780. https://doi.org/10.1002/mnfr.202300780
30. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. Cell. 2018;174:1388-1405.e21. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041
31. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14:491-502. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75
32. Ni Lochlainn M, Bowyer RCE, Moll JM, et al. Effect of gut microbiome modulation on muscle function and cognition: the PROMOTe randomised controlled trial. Nat Commun. 2024;15:1859. https://doi.org/10.1038/s41467-024-46116-y
33. Fan S, ZZ, Zhao Y, et al. Recent advances in targeted manipulation of the gut microbiome by prebiotics: From taxonomic composition to metabolic function. Curr Opin Food Sci. 2023;49:100959. https://doi.org/10.1016/j.cofs.2022.100959
34. Bedani R, Cucick ACC, Albuquerque MACD, LeBlanc JG, Saad SMI. B-Group Vitamins as Potential Prebiotic Candidates: Their Effects on the Human Gut Microbiome. J Nutr. 2024;154:341-53. https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.12.038
35. Jones JM, Reinke SN, Mousavi-Derazmahalleh M, et al. Maternal prebiotic supplementation during pregnancy and lactation modifies the microbiome and short chain fatty acid profile of both mother and infant. Clin Nutr. 2024;43:969-80. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.02.030
36. Khalil NA, Eltahan NR, Elaktash HM, Aly S, Sarbini SR. Prospective evaluation of probiotic and prebiotic supplementation on diabetic health associated with gut microbiota. Food Biosci. 2021;42:101149. https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101149
37. Yu X, Devine DA, Vernon JJ. Manipulating the diseased oral microbiome: the power of probiotics and prebiotics. J Oral Microbiol. 2024;16:2307416. https://doi.org/10.1080/20002297.2024.2307416
38. Moran SP, Rosier BT, Henriquez FL, Burleigh MC. The effects of nitrate on the oral microbiome: a systematic review investigating prebiotic potential. J Oral Microbiol. 2024;16:2322228. https://doi.org/10.1080/20002297.2024.2322228
39. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. Nutrients. 2013;5:1417-35. https://doi.org/10.3390/nu5041417
40. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18:649-67. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6
41. Duysburgh C, Miclotte L, Green JB, et al. Saccharomyces cerevisiae derived postbiotic alters gut microbiome metabolism in the human distal colon resulting in immunomodulatory potential *in vitro*. Front Microbiol. 2024;15:1358456. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1358456
42. Arai S, Iwabuchi N, Takahashi S, Xiao JZ, Abe F, Hachimura S. Orally administered heat-killed Lactobacillus paracasei MCC1849 enhances antigen-specific IgA secretion and induces follicular helper T cells in mice. PLoS One. 2018;13:e0199018. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199018

43. Tanaka Y, Hirose Y, Yamamoto Y, Yoshikai Y, Murosaki S. Daily intake of heat-killed Lactobacillus plantarum L-137 improves inflammation and lipid metabolism in overweight healthy adults: a randomized-controlled trial. Eur J Nutr. 2020;59:2641-9. https://doi.org/10.1007/s00394-019-02112-3
44. Santiago-López L, Aguilar-Toalá JE, Hernández-Mendoza A, Vallejo-Cordoba B, Liceaga AM, González-Córdova AF. Invited review: Bioactive compounds produced during cheese ripening and health effects associated with aged cheese consumption. J Dairy Sci. 2018;101:3742-57. https://doi.org/10.3168/jds.2017-13465
45. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17:687-701. https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2
46. Mantri A, Klümpen L, Seel W, et al. Beneficial Effects of Synbiotics on the Gut Microbiome in Individuals with Low Fiber Intake: Secondary Analysis of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2024;16:2082. https://doi.org/10.3390/nu16132082
47. Paul P, Kaul R, Harfouche M, et al. The effect of microbiome-modulating probiotics, prebiotics and synbiotics on glucose homeostasis in type 2 diabetes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of clinical trials. Pharmacol Res. 2022;185:106520. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106520
48. Ishikawa H, Matsumoto S, Ohashi Y, et al. Beneficial effects of probiotic bifidobacterium and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study. Digestion. 2011;84:128-33. https://doi.org/10.1159/000322977
49. An R, Wilms E, Gerritsen J, et al. Spatio-temporal dynamics of the human small intestinal microbiome and its response to a synbiotic. Gut Microbes. 2024;16:2350173. https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2350173
50. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. Nature. 2016;535:56-64. https://doi.org/10.1038/nature18846
51. Pedroza Matute S, Iyavoo S. Exploring the gut microbiota: lifestyle choices, disease associations, and personal genomics. Front Nutr. 2023;10:1225120. https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1225120
52. Kwao-Zigah G, Bediako-Bowan A, Boateng PA, et al. Microbiome Dysbiosis, Dietary Intake and Lifestyle-Associated Factors Involve in Epigenetic Modulations in Colorectal Cancer: A Narrative Review. Cancer Control. 2024;31:10732748241263650. https://doi.org/10.1177/10732748241263650
53. Martinez JE, Kahana DD, Ghuman S, et al. Unhealthy Lifestyle and Gut Dysbiosis: A Better Understanding of the Effects of Poor Diet and Nicotine on the Intestinal Microbiome. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:667066. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.667066
54. Saha B, A T R, Adhikary S, et al. Exploring the Relationship Between Diet, Lifestyle and Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development: A Recent Update. Nutr Cancer. 2024;76:789-814. https://doi.org/10.1080/01635581.2024.2367266
55. Tunali V, Arslan NÇ, Ermiş BH, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Microbiome-Based Artificial Intelligence-Assisted Personalized Diet vs Low-Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols Diet: A Novel Approach for the Management of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol. 2024;119:1901-12. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002862
56. Arslan NÇ, Gündoğdu A, Tunali V, Topgül OH, Beyazgül D, Nalbantoğlu ÖU. Efficacy of AI-Assisted Personalized Microbiome Modulation by Diet in Functional Constipation: A Randomized Controlled Trial. J Clin Med. 2022;11:6612. https://doi.org/10.3390/jcm11226612
57. Karakan T, Gundogdu A, Alagözlü H, et al. Artificial intelligence-based personalized diet: A pilot clinical study for irritable bowel syndrome. Gut Microbes. 2022;14:2138672. https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2138672
58. Bermingham KM, Linenberg I, Polidori L, et al. Effects of a personalized nutrition program on cardiometabolic health: a randomized controlled trial. Nat Med. 2024;30:1888-97. https://doi.org/10.1038/s41591-024-02951-6
59. Rouskas K, Guela M, Pantoura M, et al. The Influence of an AI-Driven Personalized Nutrition Program on the Human Gut Microbiome and Its Health Implications. Nutrients. 2025;17:1260. https://doi.org/10.3390/nu17071260
60. Augimeri G, Caparello G, Caputo I, Reda R, Testarelli L, Bonofiglio D. Mediterranean diet: a potential player in the link between oral microbiome and oral diseases. J Oral Microbiol. 2024;16:2329474. https://doi.org/10.1080/20002297.2024.2329474
61. Antonello G, Blostein F, Bhaumik D, et al. Smoking and salivary microbiota: a cross-sectional analysis of an Italian alpine population. Sci Rep. 2023;13:18904. https://doi.org/10.1038/s41598-023-42474-7
62. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery. 1958;44(5):854-9.
63. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of Clostridioides difficile infections. Am J Gastroenterol. 2021;116(6):1124-47. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001278

64. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. Clin Infect Dis. 2021;73:e1029-44. https://doi.org/10.1093/cid/ciab549
65. Kim KO, Gluck M. Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice. Clin Endosc. 2019;52:137-43. https://doi.org/10.5946/ce.2019.009
66. El Hage Chehade N, Ghoneim S, Shah S, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. Inflamm Bowel Dis. 2023;29:808-17. https://doi.org/10.1093/ibd/izac135
67. Zecheng L, Donghai L, Runchuan G, et al. Fecal microbiota transplantation in obesity metabolism: A meta analysis and systematic review. Diabetes Res Clin Pract. 2023;202:110803. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110803
68. Nassar ST, Tasha T, Desai A, et al. Fecal Microbiota Transplantation Role in the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. Cureus. 2022;14:e29968. https://doi.org/10.7759/cureus.29968
69. Chui ZSW, Chan LML, Zhang EWH, et al. Effects of microbiome-based interventions on neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2024;14:9558. https://doi.org/10.1038/s41598-024-59250-w
70. Chen D, Wu J, Jin D, Wang B, Cao H. Fecal microbiota transplantation in cancer management: Current status and perspectives. Int J Cancer. 2019;145:2021-31. https://doi.org/10.1002/ijc.32003
71. Cheng YW, Fischer M. Fecal Microbiota Transplantation. Clin Colon Rectal Surg. 2023;36:151-6. https://doi.org/10.1055/s-0043-1760865
72. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, et al. SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. N Engl J Med. 2022;386:220-9. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106516
73. Allegretti JR, Kelly CR, Louie T, et al. Safety and Tolerability of CP101, a Full-Spectrum, Oral Microbiome Therapeutic for the Prevention of Recurrent Clostridioides difficile Infection: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 2025;168:357-366.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.09.030
74. Gulliver EL, Young RB, Chonwerawong M, et al. Review article: the future of microbiome-based therapeutics. Aliment Pharmacol Ther. 2022;56:192-208. https://doi.org/10.1111/apt.17049
75. Dubberke ER, Lee CH, Orenstein R, Khanna S, Hecht G, Gerding DN. Results From a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of a RBX2660-A Microbiota-Based Drug for the Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. Clin Infect Dis. 2018;67:1198-204. https://doi.org/10.1093/cid/ciy259
76. Silber J, Norman J, Kanno T, et al. Randomized, double-blind, placebo (pbo)-controlled, single- and multiple-dose phase 1 study of VE202, a defined bacterial consortium for treatment of IBD: safety and colonization dynamics of a novel live biotherapeutic product (LBP) in healthy adults. Inflamm Bowel Dis. 2022;28(Suppl 1):S65-6. https://doi.org/10.1093/ibd/izac015.106
77. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science. 2018;359:91-7. https://doi.org/10.1126/science.aan3706
78. Isabella VM, Ha BN, Castillo MJ, et al. Development of a synthetic live bacterial therapeutic for the human metabolic disease phenylketonuria. Nat Biotechnol. 2018;36:857-64. https://doi.org/10.1038/nbt.4222
79. Vockley J, Sondheimer N, Puurunen M, et al. Efficacy and safety of a synthetic biotic for treatment of phenylketonuria: a phase 2 clinical trial. Nat Metab. 2023;5:1685-90. https://doi.org/10.1038/s42255-023-00897-6
80. Kurtz CB, Millet YA, Puurunen MK, et al. An engineered *E. coli* Nissle improves hyperammonemia and survival in mice and shows dose-dependent exposure in healthy humans. Sci Transl Med. 2019;11:eaau7975. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau7975
81. Braat H, Rottiers P, Hommes DW, et al. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:754-9. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.03.028
82. Gündoğdu A, Ulu-Kılıç A. Bakteriyofaj terapisi: Unutulmuş bir şifa kaynağı. Klimik Derg. 2018;31(2):78-87.
83. Hsu BB, Gibson TE, Yeliseyev V, et al. Dynamic Modulation of the Gut Microbiota and Metabolome by Bacteriophages in a Mouse Model. Cell Host Microbe. 2019;25:803-814.e5. https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.05.001
84. Van Belleghem JD, Dąbrowska K, Vaneechoutte M, Barr JJ, Bollyky PL. Interactions between Bacteriophage, Bacteria, and the Mammalian Immune System. Viruses. 2018;11:10. https://doi.org/10.3390/v11010010
85. Nikolich MP, Filippov AA. Bacteriophage Therapy: Developments and Directions. Antibiotics (Basel). 2020;9:135. https://doi.org/10.3390/antibiotics9030135

86. Umansky AA, Fortier LC. The long and sinuous road to phage-based therapy of *Clostridioides difficile* infections. Front Med (Lausanne). 2023;10:1259427. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1259427
87. Federici S, Kredo-Russo S, Valdés-Mas R, et al. Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation. Cell. 2022;185(16):2879-98. e24. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.003
88. Gencay YE, Jasinskytė D, Robert C, et al. Engineered phage with antibacterial CRISPR-Cas selectively reduce E. coli burden in mice. Nat Biotechnol. 2024;42:265-74. https://doi.org/10.1038/s41587-023-01759-y
89. Kim P, Sanchez AM, Penke TJR, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of LBP-EC01, a CRISPR-Cas3-enhanced bacteriophage cocktail, in uncomplicated urinary tract infections due to Escherichia coli (ELIMINATE): the randomised, open-label, first part of a two-part phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2024;24:1319-32. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00424-9
90. Raeisi H, Noori M, Azimirad M, et al. Emerging applications of phage therapy and fecal virome transplantation for treatment of Clostridioides difficile infection: challenges and perspectives. Gut Pathog. 2023;15:21. https://doi.org/10.1186/s13099-023-00550-3
91. Venhorst J, van der Vossen JMBM, Agamennone V. Battling Enteropathogenic Clostridia: Phage Therapy for *Clostridioides difficile* and *Clostridium perfringens*. Front Microbiol. 2022;13:891790. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.891790
92. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. Cell. 2015;163:1585-95. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.055
93. Tain YL, Chang-Chien GP, Lin S, Hou CY, Hsu CN. Iodomethylcholine Inhibits Trimethylamine-N-Oxide Production and Averts Maternal Chronic Kidney Disease-Programmed Offspring Hypertension. Int J Mol Sci. 2023;24:1284. https://doi.org/10.3390/ijms24021284
94. Cheng KW, Tseng CH, Tzeng CC, et al. Pharmacological inhibition of bacterial β-glucuronidase prevents irinotecan-induced diarrhea without impairing its antitumor efficacy in vivo. Pharmacol Res. 2019;139:41-9. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.10.029
95. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. Toxins (Basel). 2021;13:142. https://doi.org/10.3390/toxins13020142
96. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012;107:28-35; quiz 36. https://doi.org/10.1038/ajg.2011.355
97. Khan Z, Khan SK, Reyaz I, et al. Effectiveness of Rifaximin on the Outcomes of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Cureus. 2023;15:e44807. https://doi.org/10.7759/cureus.44807
98. Benz F, Beamud B, Laurenceau R, et al. CRISPR-Cas therapies targeting bacteria. Nat Rev Bioeng. 2025;3:627-44. https://doi.org/10.1038/s44222-025-00311-8
99. Sholikin MM, Wahyudi AT, Jayanegara A, Nomura J, Nahrowi N. A Meta-analysis of Antimicrobial Peptide Effects on Intestinal Bacteria, Immune Response, and Antioxidant Activity of Broilers. Trop Anim Sci J. 2021;44(2):188-97. https://doi.org/10.5398/tasj.2021.44.2.188
100. Fan S, Zhao Y, Yao Y, et al. Oral colon-targeted pH-responsive polymeric nanoparticles loading naringin for enhanced ulcerative colitis therapy. J Transl Med. 2024;22:878. https://doi.org/10.1186/s12967-024-05662-1
101. Chen H, Zhuo Z, Guo K, Yang Q, Sha W. S1828 Targeted modulation of oxidative stress and dysregulated intestinal barrier in necrotizing enterocolitis using ROS-responsive quercetin composite hydrogel. Am J Gastroenterol. 2023;118(10S):S1359-60. https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000956952.55562.b5
102. Probul N, Huang Z, Saak CC, Baumbach J, List M. AI in microbiome-related healthcare. Microb Biotechnol. 2024;17:e70027. https://doi.org/10.1111/1751-7915.70027

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(3):194-202
doi:10.54453/TMCD.2026.89814

Araştırma / *Research Article*

Limosilactobacillus reuteri, *Lacticaseibacillus rhamnosus* ve *Lacticaseibacillus paracasei* Bakterileri ve Hücresiz Süpernatantlarının Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC) İnvazyonu Üzerindeki Koruyucu Etkileri

Protective Effects of Limosilactobacillus reuteri, Lacticaseibacillus rhamnosus and Lacticaseibacillus paracasei Bacteria and Their Cell-Free Supernatants Against Enteroinvasive Escherichia coli (EIEC) Invasion

Özgenur Hacıoğlu*

* Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kırklareli, Türkiye

Atıf/Cite as: Hacıoğlu Ö. *Limosilactobacillus reuteri*, *Lacticaseibacillus rhamnosus* ve *Lacticaseibacillus paracasei* bakterileri ve hücresiz süpernatantlarının Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC) invazyonu üzerindeki koruyucu etkileri. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(3):194-202.

ÖZ

Amaç: *Son yıllarda laktik asit bakterilerinin (LAB), enteropatojenlerin yalnızca büyüme ve metabolik aktivitelerini baskılamakla kalmayıp, aynı zamanda bağırsak epitel hücrelerine adezyon ve invazyon süreçlerini de hedef alarak önemli bir biyokoruyucu potansiyel sergilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, farklı LAB suşları ile bu suşlara ait nötralize hücresiz süpernatantların (NHS), enteroinvasive Escherichia coli (EIEC)'nin intestinal epitel hücre hatlarındaki invazyonu üzerindeki etkilerinin in vitro olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.*

Yöntem: *HT-29 ve Caco-2 insan kolon adenokarsinom hücre hatları kullanılarak EIEC invazyonu gentamisin koruma testi ile ölçülmüştür. LAB izolatları (Limosilactobacillus reuteri I-3, Lacticaseibacillus rhamnosus I-4, Lacticaseibacillus paracasei I-2 ve I-7) ve bunlara ait NHS'ler, eş-inkübasyon ve NHS uygulamaları şeklinde hücre hatlarına uygulanmıştır. Tüm deneyler üç bağımsız tekrar ve iki teknik tekrar olarak gerçekleştirilmiş olup, veriler log_{10} CFU/mL olarak ifade edilmiştir.*

Bulgular: *HT-29 ve Caco-2 hücre hatlarında gerçekleştirilen invazyon deneylerinde, L. reuteri (I-3) ve L. rhamnosus (I-4) ile yapılan eş-inkübasyon ve NHS uygulamalarının, EIEC invazyonunu her iki hücre hattında da anlamlı düzeyde azalttığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). HT-29 hücrelerinde EIEC'nin hücre içi sayısı pozitif kontrole kıyasla 2–3 log_{10} CFU/mL azalırken, Caco-2 hücrelerinde bu azalmanın 2–4 log_{10} CFU/mL aralığında olduğu saptanmıştır. Ayrıca, Caco-2 hücre hattında gözlenen invazyon azalmasının, HT-29 hücre hattına kıyasla daha belirgin olduğu belirlenmiştir.*

Sonuç: *Bu çalışma, LAB ve NHS'lerin EIEC invazyonunu bakteri türü ve hücre hattına bağlı olarak farklı düzeylerde baskılayabildiğini ortaya koymaktadır. Özellikle L. reuteri (I-3) ve L. rhamnosus (I-4) izolatları, EIEC enfeksiyonlarının kontrolüne yönelik potansiyel hedef laktik asit bakteri adayları olarak öne çıkmaktadır.*

Anahtar kelimeler: *Laktik asit bakterileri, Enteroinvaziv Escherichia coli, anti-invazyon, probiyotik, HT-29, Caco-2*

ABSTRACT

Objective: *In recent years, lactic acid bacteria (LAB) have been shown not only to inhibit the growth and metabolic activities of enteropathogens but also to target their adhesion and invasion processes in intestinal epithelial cells, thereby exhibiting significant bioprotective potential. This study aimed to evaluate the in vitro effects of different LAB strains and their neutralized cell-free supernatants (NCFS) on the invasion of enteroinvasive Escherichia coli in intestinal epithelial cell lines.*

Methods: *EIEC invasion was assessed using the gentamicin protection assay in HT-29 and Caco-2 human colon adenocarcinoma cell lines. LAB isolates (Limosilactobacillus reuteri I-3, Lacticaseibacillus rhamnosus I-4, Lacticaseibacillus paracasei I-2 and I-7) and their corresponding NCFS were applied to the cell lines through co-incubation and NCFS treatment protocols. All experiments were performed in three independent experiments with duplicate technical replicates, and the data were expressed as log_{10} CFU/mL.*

Results: *Invasion assays conducted in HT-29 and Caco-2 cell lines demonstrated that co-incubation and NCFS treatments with L. reuteri (I-3) and L. rhamnosus (I-4) significantly reduced EIEC invasion in both cell models ($p < 0.05$). In HT-29 cells, intracellular EIEC counts decreased by 2–3 log_{10} CFU/mL compared to the positive control, whereas a more pronounced reduction of 2–4 log_{10} CFU/mL was observed in Caco-2 cells. Moreover, the reduction in EIEC invasion was more evident in the Caco-2 cell line than in HT-29 cells.*

Alındığı tarih / Received:
27.01.2026 / 27.January.2026
Kabul tarihi / Accepted:
15.06.2026 / 15.June.2026
Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2026 / 01.September.2026

ORCID Kayıtları

Ö. Hacıoğlu 0000-0002-8223-4737

✉ ozgenuryilmaz@klu.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.

Conclusion: *This study demonstrates that LAB and their NCFS can suppress EIEC invasion at varying levels depending on the bacterial strain and epithelial cell line. Notably, L. reuteri (I-3) and L. rhamnosus (I-4) emerge as promising lactic acid bacterial candidates for the control of EIEC infections.*

Keywords: *Lactic acid bacteria, Enteroinvasive Escherichia coli, anti-invasion, probiotic, HT-29, Caco-2*

GİRİŞ

Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC), Shigella-benzeri patogenez mekanizmalarıyla intestinal epitel hücrelerine invaze olabilen ve ciddi gastrointestinal enfeksiyonlara yol açabilen önemli bir enterik patojendir[1,2]. EIEC enfeksiyonlarında bakterinin epitel hücrelerine tutunması, hücre içine girişi ve hücre içi çoğalması hastalığın gelişiminde kritik basamaklar olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle bağırsak florasının korunması, potansiyel olarak patojen bakterilerin aşırı çoğalmasını kontrol altına alarak ilişkili hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır[3].

Son yıllarda, potansiyel probiyotik özelliklere sahip laktik asit bakterilerinin (LAB), enterik patojenlerin adezyon ve invazyonunu baskılayabildiği çeşitli araştırmalarda gösterilmiş ve bu bakterilerin konak sağlığını iyileştirme ile potansiyel patojen bakterilerin aşırı çoğalmasına bağlı hastalıkları önlemedeki olası mekanizmaları vurgulanmıştır[4-6]. Probiyotikler, yeterli miktarlarda alındıklarında bağırsak mikrobiyal dengesini iyileştiren ve konak üzerinde yararlı etkiler gösteren canlı mikroorganizmalardır[7]. Özellikle *Lactobacillus* grubuna ait suşların; konak hücre reseptörleri ile rekabet, antimikrobiyal metabolit üretimi, epitel bariyer bütünlüğünün korunması ve konak hücre sinyal yollarının modülasyonu gibi çoklu mekanizmalarla patojenlere karşı koruyucu etki gösterebildiği potansiyel probiyotik özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir[8,9]. Laktik asit bakterileri, in vivo ve in vitro koşullarda çok sayıda gram pozitif ve gram negatif gastrointestinal patojene karşı antagonistik etki göstermekte olup, antibakteriyel etkilerinin; antimikrobiyal metabolit üretimi, asit üretimi yoluyla bağırsak ortamının değiştirilmesi, konağın bağışıklık yanıtının modülasyonu, besinler için rekabet, patojenlere bağlanma ve patojenlerin bağırsak epitel hücrelerine tutunmasının engellenmesi gibi mekanizmalarla gerçekleştiği yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır[10-12].

Literatürde yer alan çeşitli çalışmalarda, farklı *Lactobacillus* ve *Lacticaseibacillus* suşlarının *Salmonella* spp. ve Enteroinvaziv *E. coli* suşlarının Caco-2 ve HT-29 hücrelerine invazyonunu anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Özellikle eş-inkübasyon veya ön-muamele stratejilerinin, patojen invazyonunu baskılamada daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, probiyotik etkinin bakteri türüne özgü olduğu ve her LAB'ın aynı düzeyde koruyucu etki göstermediği de vurgulanmaktadır[13,14]. Çeşitli LAB suşlarının intestinal hücre hatlarında invaziv bakteri etkileşimini azaltabildiği gösterilmiştir; örneğin EIEC invazyonu üzerine *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşlarına ait hücresiz süpernatantların etkisi in vitro modellerde araştırılmış ve süpernatant uygulamalarının invazyonu önemli ölçüde baskıladığı bildirilmiştir[15,16]. Güncel araştırmalar, laktik asit bakterilerinin etkilerinin yalnızca canlı bakteri varlığına değil, aynı zamanda bu bakteriler tarafından salgılanan biyolojik olarak aktif metabolitleri içeren hücresiz süpernatantlara da bağlı olabileceğini göstermektedir. Nötralize edilmiş hücresiz süpernatantların (NHS), pH-bağımsız mekanizmalarla patojen adezyonunu ve invazyonunu azaltabildiği bildirilmiştir. Bu durum, laktik asit bakterilerinin doğrudan hücre-hücre teması olmaksızın da antipatogenik etki gösterebileceğini göstermektedir[10].

Bu çalışmada, intestinal epitel–patojen etkileşimlerini daha kapsamlı biçimde değerlendirebilmek amacıyla HT-29 ve Caco-2 insan kolon adenokarsinom hücre hatları kullanılmıştır. Caco-2 hücreleri, yüksek derecede diferansiye olabilen ve enterosit benzeri özellikler gösteren güçlü bir intestinal bariyer modeli olarak kullanılmaktadır. Buna karşılık HT-29 hücreleri, mukus (müsin) üretme kapasitesi nedeniyle epitel yüzey adezyonu ve invazyon mekanizmalarının değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir model sunmaktadır[17,18]. Literatürde LAB'ın intestinal patojenler üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, farklı LAB izolatları ile bunlara ait NHS'lerin, iki farklı intestinal epitel hücre hattında EIEC invazyonu üzerindeki etkilerinin

birlikte değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada, HT-29 ve Caco-2 hücre hatları kullanılarak farklı LAB izolatları ve bunlara ait NHS'lerin EIEC invazyonu üzerindeki etkilerinin kapsamlı biçimde değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın, LAB izolatları ve bunlara ait NHS'lerin EIEC invazyonu üzerindeki suş-spesifik ve hücre hattına bağlı etkilerini karşılaştırmalı olarak ortaya koyarak literatüre özgün katkı sağlaması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteriyel suşlar, hücre hatları ve kültür koşulları

Bu çalışmada invaziv model olarak Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC) O124:NM (ATCC 43893) kullanılmıştır. Laktik asit bakteri olarak, daha önce fermente süt ürünlerinden izole edilmiş ve tanımlanmış olan *Limosilactobacillus reuteri* (I-3*), Lacticaseibacillus rhamnosus* (I-4) ve iki farklı *Lacticaseibacillus paracasei* (I-2 ve I-7) izolatı kullanılmıştır [19]. *L. paracasei* (I-2 ve I-7) izolatları farklı fermente süt ürünü örneklerinden elde edilmiş bağımsız izolatlar olup, farklı izolasyon kodları nedeniyle çalışmada ayrı suşlar olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada seçilen LAB izolatlarının hem canlı formlarının hem de izolatlara ait NHS'lerin, HT-29 ve Caco-2 insan kolon epitel hücre hatlarında EIEC ile oluşturulan enfeksiyon modelindeki anti-invazyon etkileri araştırılmıştır. İnvazyon düzeyi, gentamisin koruma testi sonrası hücre içi canlı bakteri sayımına dayalı olarak CFU/mL (koloni oluşturan birim/mL) cinsinden belirlenmiştir.

Çalışmada Caco-2 (ATCC® HTB-37™) ve HT-29 (ATCC® HTB-38™) (American Type Culture Collection: ATCC) insan kolon adenokarsinom hücre hatları kullanılmıştır.

E. coli suşları, 37 °C'de aerobik koşullarda Mueller–Hinton agar (Merck, Almanya) üzerinde kültüre edilmiştir. LAB izolatları ise Man Rogosa and Sharpe (MRS) sıvı besiyeri ve agarda (Merck, Almanya), 37 °C'de anaerobik koşullarda 16–24 saat süreyle inkübe edilmiş ve −20 °C'de muhafaza edilmiştir.

Bakteri hücresiz süpernatantlarının hazırlanması

LAB izolatlarına ait nötralize hücresiz süpernatantların hazırlanması amacıyla, her bir izolat MRS sıvı besiyerinde anaerobik koşullarda 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyonun ardından kültürler, 4 °C'de 4000 × g'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen süpernatantlar 0,22 µm por çaplı membran filtreden (Sartorius, Göttingen, Almanya) geçirilmiş ve pH değerleri ölçülerek 2 M NaOH ile pH 6.5–7.0 aralığına nötralize edilmiştir. Bu işlem sonucunda LAB izolatlarına ait NHS'ler elde edilmiştir[19].

Hücre hatlarının kültürü

HT-29 ve Caco-2 hücreleri, %10 (v/v) ısı ile inaktive edilmiş fetal sığır serumu (FBS; Gibco/Life Technologies) ve penisilin–streptomisin (100 IU/mL ve 100 µg/mL) içeren Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM; Sigma-Aldrich) içerisinde, 37 °C'de %5 CO_2 içeren inkübatörde kültüre edilmiştir. Hücreler 75 cm^2'lik flasklarda çoğaltılmış ve daha sonra doku kültür plaklarına subkültüre edilmiştir. Deneyler için hücreler, 6 kuyucuklu plaklarda kuyu başına 2 × 10^5 hücre yoğunluğunda ekilmiş, besiyeri iki günde bir yenilenmiş ve monolayer oluşumu için 7–10 gün süreyle kültüre edilmiştir. İnvazyon deneylerinden 24 saat önce hücreler antibiyotiksiz besiyerine alınmıştır[20]. Deneyler öncesinde hücre monolayer bütünlüğü ve hücre morfolojisi invert mikroskop altında kontrol edilmiş, belirgin monolayer bozulması veya hücresel ayrılma gözlenmemiştir.

İnvazyon deneyleri

HT-29 ve Caco-2 hücrelerine EIEC invazyonunu değerlendirmek amacıyla gentamisin koruma testi uygulanmıştır. Her bir kuyuya 3 × 10^7 CFU/mL EIEC eklenmiş ve hücreler 3 saat inkübe edilmiştir. Ardından monolayerler fosfat tamponlu salin (PBS) ile üç kez yıkanmış ve hücre dışı bakterilerin elimine edilmesi amacıyla 1 mg/mL gentamisin içeren taze besiyeri eklenerek 1 saat daha inkübasyona devam edilmiştir. Sonrasında hücreler PBS ile yıkanmış ve %5 sodyum deoksikolat ile lizise uğratılmıştır. Kuyu içeriklerinden on kat seri dilüsyonlar hazırlanarak

Mueller–Hinton agar üzerine ekim yapılmış ve 37 °C'de aerobik koşullarda 24 saat inkübe edilmiştir. Oluşan koloniler sayılarak hücre içine internalize olan bakteri miktarı CFU/mL cinsinden hesaplanmıştır[21].

EIEC invazyon inhibisyon deneyleri

LAB ve NHS'lerin EIEC invazyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla invazyon inhibisyon deneyleri gerçekleştirilmiştir[22]. LAB ve NHS uygulanmayan, yalnızca EIEC ile enfekte edilen hücre hatları pozitif kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Eş-inkübasyon deneyinde, hücre hatlarına eş zamanlı olarak 3×10^7 CFU/mL EIEC ve 3×10^7 CFU/mL LAB eklenmiş ve 3 saat inkübe edilmiştir. NHS uygulamasında ise EIEC, öncelikle NHS ile 1 saat süreyle muamele edilmiş, ardından hücre hatlarına 3×10^7 CFU/mL konsantrasyonda eklenmiştir. Takiben gentamisin koruma testi uygulanmış ve hücre içine alınan patojenlerin sayısı belirlenmiştir. Eş-inkübasyon deneylerinde LAB izolatlarının hücre içine internalizasyon olasılığını değerlendirmek amacıyla yalnızca LAB içeren kontrol grupları oluşturulmuş ve gentamisin uygulaması sonrası hücre lizatı ekimlerinde LAB'a ait koloni gelişimi gözlenmemiştir. Tüm deneyler üç bağımsız tekrar ve çift teknik tekrar halinde gerçekleştirilmiştir[23].

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ve Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmış, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

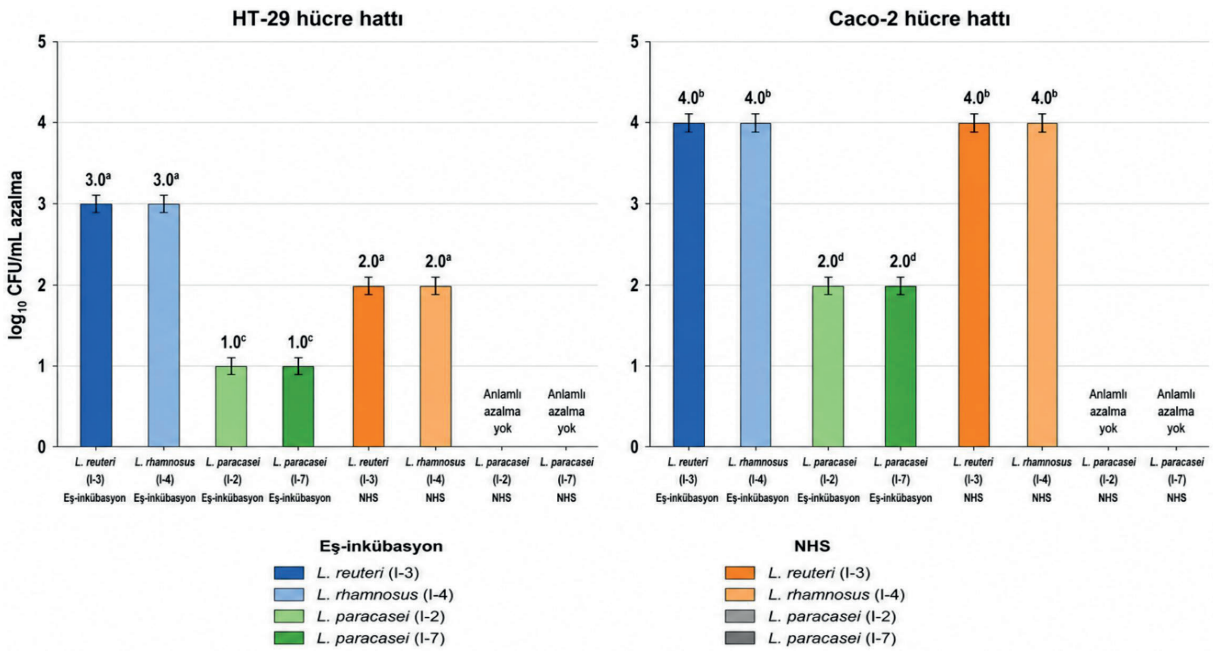
HT-29 ve Caco-2 hücre hatlarında EIEC ile oluşturulan enfeksiyon modelinde LAB izolatların ve bu izolatlara ait NHS'lerin anti-invazyon etkileri gentamisin koruma testi ile değerlendirilmiştir. HT-29 hücre hattında yalnızca EIEC ile enfekte edilen pozitif kontrol grubunda hücre içine internalize olan *E. coli* yoğunluğu 6.48 ± 0.12 $\log_{10}$ CFU/mL olarak saptanmıştır. *L. reuteri* (I-3) ve *L. rhamnosus* (I-4) izolatları ile gerçekleştirilen eş-inkübasyon deneyleri sonucunda hücre içi *E. coli* sayısının sırasıyla 3.48 ± 0.10 ve 3.50 ± 0.11 $\log_{10}$ CFU/mL düzeylerine düştüğü ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Buna karşılık, *L. paracasei* (I-2 ve I-7) izolatları ile yapılan eş-inkübasyon deneylerinde hücre içi *E. coli* sayılarının 5.47 ± 0.13 ve 5.45 ± 0.14 $\log_{10}$ CFU/mL olduğu ve bu azalmanın sınırlı düzeyde kaldığı saptanmıştır (Tablo 1). HT-29 hücre hattında NHS uygulamaları incelendiğinde, *L. reuteri* (I-3) ve *L. rhamnosus* (I-4) izolatlarına ait NHS'ler ile inkübasyon sonrasında hücre içi *E. coli* sayısının sırasıyla 4.48 ± 0.12 ve 4.50 ± 0.10 $\log_{10}$ CFU/mL'ye düştüğü ve pozitif kontrole kıyasla anlamlı bir azalma sağlandığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). Buna karşın *L. paracasei* (I-2 ve I-7) izolatlarına ait NHS uygulamalarında hücre içi *E. coli* sayılarının pozitif kontrol grubu ile benzer olduğu ve invazyon üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadığı gözlenmiştir (Tablo 1).

Caco-2 hücre hattında pozitif kontrol grubunda hücre içine internalize olan *E. coli* yoğunluğu 6.60 ± 0.15 $\log_{10}$ CFU/mL olarak belirlenmiştir. *L. reuteri* (I-3) ve *L. rhamnosus* (I-4) ile yapılan eş-inkübasyon deneyleri sonucunda hücre içi *E. coli* sayılarının sırasıyla 2.60 ± 0.09 ve 2.58 ± 0.08 $\log_{10}$ CFU/mL'ye düştüğü ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). *L. paracasei* (I-2 ve I-7) izolatları ile yapılan eş-inkübasyon deneylerinde ise hücre içi *E. coli* sayılarının 4.61 ± 0.12 ve 4.59 ± 0.13 $\log_{10}$ CFU/mL düzeylerinde olduğu belirlenmiştir (Tablo 1). Caco-2 hücre hattında NHS uygulamaları değerlendirildiğinde, *L. reuteri* (I-3) ve *L. rhamnosus* (I-4) bakterilerine ait NHS'lerin EIEC invazyonunu belirgin şekilde baskıladığı ve hücre içi *E. coli* sayılarının sırasıyla 2.62 ± 0.10 ve 2.60 ± 0.09 $\log_{10}$ CFU/mL'ye düştüğü saptanmıştır ($p < 0.05$). Buna karşılık, *L. paracasei* (I-2 ve I-7) izolatlarına ait NHS uygulamalarında hücre içi *E. coli* sayıları pozitif kontrol grubuna benzer bulunmuş ve invazyon üzerinde anlamlı bir etki gözlenmemiştir (Tablo 1).

Tablo 1. HT-29 ve Caco-2 hücre hatlarında LAB ve NHS'lerin, EIEC invazyonu üzerindeki etkilerinin sayısal olarak değerlendirilmesi.

Hücre hattı	Uygulama	Bakteri	EIEC invazyonu (log_{10} CFU/mL)
HT-29	Pozitif kontrol	–	6.48 ± 0.12[a]
HT-29	Eş-inkübasyon	*L. reuteri* (I-3)	3.48 ± 0.10[b]
HT-29	Eş-inkübasyon	*L. rhamnosus* (I-4)	3.50 ± 0.11[b]
HT-29	Eş-inkübasyon	*L. paracasei* (I-2)	5.47 ± 0.13[c]
HT-29	Eş-inkübasyon	*L. paracasei* (I-7)	5.45 ± 0.14[c]
HT-29	NHS	*L. reuteri* (I-3)	4.48 ± 0.12[d]
HT-29	NHS	*L. rhamnosus* (I-4)	4.50 ± 0.10[d]
HT-29	NHS	*L. paracasei* (I-2)	6.46 ± 0.11[a]
HT-29	NHS	*L. paracasei* (I-7)	6.49 ± 0.13[a]
Caco-2	Pozitif kontrol	–	6.60 ± 0.15[a]
Caco-2	Eş-inkübasyon	*L. reuteri* (I-3)	2.60 ± 0.09[b]
Caco-2	Eş-inkübasyon	*L. rhamnosus* (I-4)	2.58 ± 0.08[b]
Caco-2	Eş-inkübasyon	*L. paracasei* (I-2)	4.61 ± 0.12[c]
Caco-2	Eş-inkübasyon	*L. paracasei* (I-7)	4.59 ± 0.13[c]
Caco-2	NHS	*L. reuteri* (I-3)	2.62 ± 0.10[b]
Caco-2	NHS	*L. rhamnosus* (I-4)	2.60 ± 0.09[b]
Caco-2	NHS	*L. paracasei* (I-2)	6.58 ± 0.14[a]
Caco-2	NHS	*L. paracasei* (I-7)	6.61 ± 0.15[a]

**Değerler ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir. Aynı hücre hattı içinde farklı harfler ([a]–[d]) ile gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.05).*



Şekil 1. LAB ve NHS'lerin HT-29 ve Caco-2 hücre hatlarında EIEC invazyonu üzerindeki etkileri.

***Pozitif kontrol, hücre hatlarının yalnızca EIEC ile enfekte edildiği grupları ifade etmektedir. Değerler, gentamisin koruma testi sonrası pozitif kontrole kıyasla belirlenen hücre içi canlı E. coli sayılarındaki log_{10} CFU/mL azalmayı göstermektedir. Eş-inkübasyon deneylerinde LAB ve EIEC hücre hatları ile eş zamanlı olarak inkübe edilirken, NHS uygulamalarında LAB izolatlarına ait nötralize edilmiş hücresiz süpernatantlar kullanılmıştır. Aynı hücre hattı içerisinde farklı üst simgeler ([a]–[d]) istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir (p < 0.05). "Anlamlı azalma yok" ifadesi, EIEC invazyonunda pozitif kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını ifade etmektedir.*

Pozitif kontrol grubuna kıyasla belirlenen log_{10} CFU/mL azalma değerleri Şekil 1'de sunulmuştur. Bu değerlendirmeye göre, her iki hücre hattında da EIEC invazyonunun önlenmesinde en belirgin anti-invazyon etkinin *L. reuteri* (I-3) ve *L. rhamnosus* (I-4) izolatlarında gözlendiği belirlenmiştir. Ayrıca, HT-29 hücrelerinde EIEC hücre içi sayısı pozitif kontrole kıyasla 3–2 log_{10} CFU/mL azalırken, Caco-2 hücrelerinde bu azalma 4–2 log_{10} CFU/mL olarak saptanmıştır. Caco-2 hücre hattında elde edilen azalma düzeylerinin HT-29 hücre hattına kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Son yıllarda laktik asit bakterileriyle ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde; özellikle potansiyel probiyotik özelliklere sahip bakterilerin tanımlanması, hücresiz süpernatantlar gibi metabolitlerinin anti-invazyon, anti-mikrobiyal etkilerinin araştırılması çalışmalarına yer verildiği görülmektedir[10-13,16,19,20]. Bu araştırmanın da konusu olan ve araştırmaların büyük bir kısmının da yoğunlaştığı enteropatojen bakteriler üzerindeki anti-invazyon etkileri ise oldukça dikkat çekmektedir. Çeşitli araştırmalarda bazı *Lactobacillus* türlerinin *Shigella*, *Salmonella* ve *E. coli* kaynaklı diyare enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisindeki rolü ortaya çıkarılmış, LAB'ın patojen bakterilerin Caco-2 hücrelerine tutunmasını ve hücrelere invazyonunu inhibe edebildiği bildirilmiştir[22,24]. LAB suşların enterik patojenlerle oluşturulan in vitro enfeksiyon modellerinde antagonistik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise *Lactobacillus plantarum* 299v ve *Lactobacillus rhamnosus* GG suşlarının HT-29 hücrelerinde *E. coli* adezyonunu azalttığı ve hücre yüzeyindeki mukus gen ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur[12]. Ayrıca farklı potansiyel probiyotik özelliğe sahip izolatların hücresiz süpernatantlarının Caco-2 ve T84 hücrelerinde Enteroinvaziv *E. coli* invazyonunu baskıladığı, eş-inkübasyon stratejisinin etkili olduğu ve metabolitlerinin rol oynayabileceği gösterilmiştir[15]. Benzer şekilde, bakteri suşların adherent-invaziv *E. coli* (AIEC) ilişkisini azalttığı ve pre-inkübasyonun etkili bir önleme stratejisi olduğu rapor edilmiştir[5]. Literatür, LAB'ın hem hücre-hücre adezyon rekabeti hem de hücresel bariyer modülasyonu yoluyla invaziv patojenlere karşı potansiyel koruyucu etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Yapılan bu araştırmada LAB izolatlarının hem canlı formlarının hem de izolatlara ait nötralize edilmiş hücresiz süpernatantlarının, HT-29 ve Caco-2 insan kolon epitel hücre hatlarında EIEC ile oluşturulan enfeksiyon modelindeki anti-invazyon etkileri araştırılmıştır. Araştırmada geleneksel peynirlerden izole edilen *Lactobacillus* izolatlarının kullanılması tercih edilmiştir. Fermente süt ürünleri, gastrointestinal sistemle uyumlu ve biyolojik olarak aktif probiyotik bakteriler için önemli bir doğal kaynaktır. Peynir kökenli laktobasillerin, intestinal epitel hücreleriyle etkileşim potansiyeli yüksek olup, patojen adezyon ve invazyonunu baskılayabilecek metabolitler üretebildiği bilinmektedir. Bu bağlamda elde edilen bulgular, gıda kaynaklı probiyotiklerin fonksiyonel sağlık uygulamalarında kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Enterosit invazyonu *E. coli* için önemli bir virülans faktörü olduğu için bu çalışmada invaziv model olarak EIEC kullanılmıştır. Elde edilen bulgular neticesinde LAB ve bunlara ait NHS'lerin varlığı ve yokluğu arasında invazyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Pozitif kontrol grubuna kıyasla hesaplanan log_{10} CFU/mL azalma değerlerine göre, her iki hücre hattında da EIEC invazyonunun önlenmesinde en belirgin anti-invazyon etkinin *L. reuteri* (I-3) ve *L. rhamnosus* (I-4) izolatlarında gözlendiği belirlenmiştir. Aynı izolatların NHS uygulamalarının da anti-invazyon etkileri olduğu belirlenmiştir. Buna karşın her iki hücre hattında da *L. paracasei* (I-2 ve I-7) izolatlarının diğer izolatlara kıyasla etkisinin az olduğu belirlenirken, izolatlara ait NHS'lerin patojen ile inkübasyon sonrasında, EIEC'nin hücre hattına invazyon yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. *L. paracasei* izolatlarının sınırlı anti-invazyon etkisi, bu suşların epitel hücrelere adezyon kapasitesinin daha düşük olması, yüzey adezin protein profillerindeki farklılıklar veya EIEC invazyonunu baskılayabilecek biyolojik aktif metabolitleri daha düşük düzeyde üretmeleri ile ilişkili olabilir. Ayrıca, bu izolatlara ait nötralize edilmiş hücresiz süpernatantların anlamlı bir anti-invazyon etki göstermemesi, pH-

bağımsız antipatogenik bileşenlerin sınırlı düzeyde üretildiğini düşündürmektedir. Bu durum, probiyotik etkinliğin yalnızca tür düzeyinde değil, aynı zamanda suşa özgü özelliklere bağlı olarak değişebileceğini desteklemektedir. Ayrıca, Caco-2 hücre hattında elde edilen azalma düzeylerinin HT-29 hücre hattına kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Caco-2 hücre hattında LAB'ın ve bunlara ait nötralize edilmiş hücresiz süpernatantların EIEC invazyonunu HT-29 hücrelerine kıyasla daha güçlü şekilde baskılaması, Caco-2 hücrelerinin daha farklılaşmış enterosit benzeri yapıya, daha belirgin bariyer özelliklerine ve sıkı bağlantı proteinlerine sahip olması ile ilişkili olabilir[17,18]. Benzer şekilde, *L. plantarum*, *L. reuteri* ve *L. rhamnosus* gibi laktik asit bakterileri in vitro modellerde intestinal epitel hücrelerine adezyon ve antipatojen özellikler gösterdiği, bu da LAB'ın patojen invazyonunu engellemede potansiyel rolünü göstermesi ile açıklanabileceği bildirilmiştir[16]. Caco-2 ve HT-29 hücre hatlarının, bağırsak epitel modellemesinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte farklı biyolojik özellikler sergilediği literatürde bildirilmiştir. Caco-2 hücreleri, polarize epitel fenotipi ve sıkı bağlantı proteinleri oluşturma kapasitesi sayesinde bağırsak bariyer fonksiyonunu daha iyi yansıtmaktadır. Literatürde, Caco-2 hücreleri ile yapılan çalışmaların müsin eklenmiş modelde in vivo fizyolojiyi daha iyi temsil ettiği rapor edilmiştir, bu da laktik asit bakterilerinin antimikrobiyal metabolitlerinin veya bağlanma engelleyici etkilerinin daha belirgin olmasını sağlayabileceği şeklinde açıklanmaktadır[6,18].

Yapılan bu araştırmada HT-29 ve Caco-2 hücre hatlarının birlikte kullanılması, laktik asit bakterilerinin anti-invaziv etkilerinin farklı epitel özellikleri altında değerlendirilmesini mümkün kılmıştır. Caco-2 hücreleri daha çok sıkı bağlantılar ve bariyer fonksiyonu ile karakterize edilirken, HT-29 hücreleri müsin üretimi sayesinde patojen adezyonunu etkileyen bir mikroçevre sunmaktadır. Bu nedenle elde edilen sonuçlar, test edilen ve etkili bulunan LAB izolatlarının yalnızca fiziksel bariyer bütünlüğünü değil, aynı zamanda mukus tabakası ve epitel yüzey etkileşimlerini de modüle edebileceğini göstermektedir.

LAB izotlarının yanı sıra LAB tarafından üretilen metabolitler, kanıtlanmış biyokoruyucu ve antimikrobiyal özellikleri nedeniyle, çeşitli patojenlerin kontrolünde ve yönetiminde önemli bir potansiyel olarak son yıllarda öne çıkmaktadır[11,19,25]. LAB tarafından üretilen hücresiz süpernatantlar; mikrobiyal çoğalma sırasında ortaya çıkan yan ürünleri ve kültür ortamında hücreler tarafından tüketilmeyen artık besin maddelerini içeren sıvılardır[26]. LAB izolatlarına ilişkin hücresiz süpernatantlarının çoğu zaman etkisinin asididen olabileceği bildirilmektedir, bu nedenle yapılan bu çalışmada süpernatantlar nötralize edilerek asidik etkinin etkisi dışlanmıştır. Bu nedenle nötralize edilmiş hücresiz süpernatantların patojene karşı gösterdiği anti-invazyon etkinin; bakteriyosinler, hidrojen peroksit, ekzopolisakkaritler, organik asit dışı metabolitler ve lipoteikoik asit gibi LAB kaynaklı biyolojik aktif bileşenlerin varlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bileşenlerin epitel bariyer bütünlüğünü modüle ederek, patojen adezyonunu azaltarak veya hücre–patojen etkileşimlerini baskılayarak anti-invazyon etki gösterebileceği bildirilmektedir[19,25,27].

Çalışmanın sınırlılıkları arasında araştırmanın tamamen in vitro koşullarda gerçekleştirilmiş olması, yalnızca tek bir EIEC referans suşunun kullanılması ve kullanılan hücre hattı modellerinin bağırsak mikroçevresi ile müsin tabakasını tam olarak yansıtamaması yer almaktadır. Ayrıca, gözlenen anti-invazyon etkinliklerin altında yatan moleküler mekanizmaların ve LAB kaynaklı biyolojik aktif bileşenlerin doğrulanmasına yönelik ileri mekanistik analizler gerçekleştirilmemiştir. Bu nedenle elde edilen bulguların, farklı in vitro modeller ve in vivo çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

SONUÇ

Bu çalışma, LAB ve NHS'lerin EIEC'in intestinal epitel hücre hatlarındaki invazyonunu farklı düzeylerde baskılayabildiğini in vitro olarak göstermektedir. Elde edilen bulgular, L. reuteri (I-3) ve L. rhamnosus (I-4) izolatlarının hem HT-29 hem de Caco-2 hücre

hatlarında EIEC invazyonunu anlamlı düzeyde azalttığını ortaya koymuştur. Bu etkinin özellikle eş-inkübasyon koşullarında daha belirgin olduğu ve aynı izolatlara ait NHS uygulamalarının da anti-invazyon etki gösterdiği belirlenmiştir. Buna karşın L. paracasei (I-2 ve I-7) izolatlarının hem canlı bakteri hem de NHS formlarında sınırlı veya istatistiksel olarak anlamlı olmayan etki sergilediği gözlenmiştir. Ayrıca, LAB izolatlarının Caco-2 hücre hattında HT-29 hücrelerine kıyasla daha yüksek anti-invazyon aktivite göstermesi, hücre hatları arasındaki yapısal ve fonksiyonel farklılıkların bakteri–patojen etkileşimlerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, LAB'ın anti-invazyon etkilerinin bakteri suşu ve hücre hattına özgü olduğunu ortaya koymakta ve EIEC enfeksiyonlarının kontrolüne yönelik hedefe yönelik probiyotik stratejiler için bilimsel bir temel sunmaktadır. Bununla birlikte, elde edilen bulguların in vivo çalışmalar ve ileri mekanistik analizlerle desteklenmesi, LAB ve bunlara ait NHS'lerin EIEC enfeksiyonları üzerindeki potansiyel etkilerinin daha kapsamlı biçimde ortaya konulması açısından önem taşımaktadır.

Teşekkür: Çalışmada kullanılan bakteri suşları, Caco-2 (ATCC® HTB-37™) ve HT-29 (ATCC® HTB-38™) (American Type Culture Collection, ATCC) insan kolon adenokarsinom hücre hatları Prof. Dr. Serhan Sakarya'ya ait bakteri kültür ve hücre kültür koleksiyonundan temin edilmiştir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, in vitro koşullarda yürütülmüş olup insan veya hayvan deneyi içermediğinden etik kurul onayı gerektirmemektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Acknowledgements: The bacterial strains used in the study, as well as the human colorectal adenocarcinoma cell lines Caco-2 (ATCC® HTB-37™) and HT-29 (ATCC® HTB-38™) (American Type Culture Collection, ATCC), were obtained from the bacterial culture and cell culture collection of Prof. Dr. Serhan Sakarya.

Ethics Committee Approval: Ethical approval was not required for this study as it was conducted in vitro and did not involve human participants or animal experiments.

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Naidoo N, Zishiri OT. Presence, pathogenicity, antibiotic resistance, and virulence factors of Escherichia coli: a review. Bacteria. 2025;4(1):16. https://doi.org/10.3390/bacteria4010016
2. Okada K, Roobthaisong A, Nakkarach A, et al. First recorded food-borne outbreak of gastroenteritis caused by enteroinvasive Escherichia coli serotype O8:H19 in Thailand. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2025;44:733-7. https://doi.org/10.1007/s10096-024-05024-1
3. Okada K, Wongboot W, Roobthaisong A, et al. Genomic analyses of enteroinvasive Escherichia coli revealed the circulation of conjugative virulence plasmids and emergence of novel clones. Int J Med Microbiol. 2025;321:151677. https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2025.151677
4. Fusco A, Savio V, Cimini D, et al. In vitro evaluation of the most active probiotic strains able to improve the intestinal barrier functions and to prevent inflammatory diseases of the gastrointestinal system. Biomedicines. 2023;11:865. https://doi.org/10.3390/biomedicines11030865
5. Bradford G, Asgari B, Smit B, Hatje E, Kuballa A, Katouli M. The efficacy of selected probiotic strains and their combination to inhibit the interaction of adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) with a co-culture of Caco-2:HT29-MTX cells. Microorganisms. 2024;12:502. https://doi.org/10.3390/microorganisms12030502
6. Vulevic J, Juric A, Tzortzis G, Gibson GR. A mixture of trans-galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. J Nutr. 2013;143:324-31. https://doi.org/10.3945/jn.112.166132
7. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11:506-14. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66
8. Pyo Y, Kwon KH, Jung YJ. Probiotic functions in fermented foods: anti-viral, immunomodulatory, and anti-cancer benefits. Foods. 2024;13:2386. https://doi.org/10.3390/foods13152386

9. Ferris MM, Subitoni Antonio L, Al-Sadi R. Probiotics and the intestinal tight junction barrier function. Front Cell Dev Biol. 2025;13:1671152. https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1671152
10. Kiousi DE, Panopoulou M, Pappa A, Galanis A. Lactobacilli-host interactions inhibit *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*-induced cell death and invasion in a cellular model of infection. Front Microbiol. 2024;15:1501119. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1501119
11. Hacıoğlu Ö, Türkyılmaz S. Antimicrobial activity of Lactobacillus cell free supernatant against Salmonella Enteritidis and Infantis. J Adv VetBio Sci Tech. 2024;9(3):224-32. https://doi.org/10.31797/vetbio.1498031
12. Collado MC, Meriluoto J, Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. Lett Appl Microbiol. 2007;45:454-60. https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2007.02212.x
13. Silva DR, Sardi JCO, Pitangui NS, Roque SM, Silva ACB, Rosalen PL. Probiotics as an alternative antimicrobial therapy: current reality and future directions. J Funct Foods. 2020;73:104080. https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104080
14. Sim EA, Kim SY, Kim S, Mun EG. Probiotic potential and enhanced adhesion of fermented foods-isolated lactic acid bacteria to intestinal epithelial Caco-2 and HT-29 cells. Microorganisms. 2024;13:32. https://doi.org/10.3390/microorganisms13010032
15. Khodaii Z, Ghaderian SMH, Natanzi MM. Probiotic bacteria and their supernatants protect enterocyte cell lines from enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) invasion. Int J Mol Cell Med. 2017;6(3):183-9. https://doi.org/10.22088/acadpub.BUMS.6.3.183
16. Lee J, Jo J, Wan J, et al. In vitro evaluation of probiotic properties and anti-pathogenic effects of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains as potential probiotics. Foods. 2024;13(14):2301. https://doi.org/10.3390/foods13142301
17. van der Sluis M, Bouma J, Vincent A, et al. Combined defects in epithelial and immunoregulatory factors exacerbate the pathogenesis of inflammation: mucin 2-interleukin 10-deficient mice. Lab Invest. 2008;88(6):634-42. https://doi.org/10.1038/labinvest.2008.28
18. Gagnon M, Zihler Berner A, Chervet N, Chassard C, Lacroix C. Comparison of the Caco-2, HT-29 and the mucus-secreting HT29-MTX intestinal cell models to investigate Salmonella adhesion and invasion. J Microbiol Methods. 2013;94(3):274-9. https://doi.org/10.1016/j.mimet.2013.06.027
19. Yilmaz O, Turkyilmaz S. Investigation of the potential probiotic effects of lactic acid bacteria and cell-free supernatants against important pathogens leading to wound infections. Minerva Biotechnology and Biomolecular Research. 2023;35(1):41-53. https://doi.org/10.23736/S2724-542X.22.02935-2
20. Haeri A, Khodaii Z, Ghaderian SMH, Tabatabaei Panah AS, Akbarzadeh Najar R. Comparison of adherence patterns of a selection of probiotic bacteria to Caco-2, HEp-2, and T84 cell lines. Ann Microbiol. 2012;62:339-44. https://doi.org/10.1007/s13213-011-0267-9
21. Johnson-Henry KC, Donato KA, Shen-Tu G, Gordanpour M, Sherman PM. Lactobacillus rhamnosus strain GG prevents enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7-induced changes in epithelial barrier function. Infect Immun. 2008;76:1340-8. https://doi.org/10.1128/IAI.00778-07
22. Ghaderian SMH, Mehrabani Natanzi M, Goudarzvand M, Khodaii Z. Probiotic therapy, what is the most effective method for host protection against enteric pathogen. Int J Enteric Pathog. 2013;1(2):37-43. https://doi.org/10.17795/ijep13289
23. Werbrouck H, Grijspeerdt K, Botteldoorn N, et al. Differential inlA and inlB expression and interaction with human intestinal and liver cells by Listeria monocytogenes strains of different origins. Appl Environ Microbiol. 2006;72:3862-71. https://doi.org/10.1128/AEM.02164-05
24. Altenhoefer A, Oswald S, Sonnenborn U, et al. The probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 interferes with invasion of human intestinal epithelial cells by different enteroinvasive bacterial pathogens. FEMS Immunol Med Microbiol. 2004;40:223-9. https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00368-7
25. Evangelista AG, Corrêa JAF, Dos Santos JVG, et al. Cell-free supernatants produced by lactic acid bacteria reduce *Salmonella* population *in vitro*. Microbiology (Reading). 2021;167(11):001102. https://doi.org/10.1099/mic.0.001102
26. Thorakkattu P, Khanashyam AC, Shah K, et al. Postbiotics: current trends in food and pharmaceutical industry. Foods. 2022;11:3094. https://doi.org/10.3390/foods11193094
27. Lee JY, Kim Y, Kim JI, Lee HY, Moon GS, Kang CH. Improvements in human keratinocytes and antimicrobial effect mediated by cell-free supernatants derived from probiotics. Fermentation. 2022;8(7):332. https://doi.org/10.3390/fermentation8070332

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(3):203-209
doi:10.54453/TMCD.2026.71501

Araştırma / *Research Article*

Manisa'da Rifampisin Duyarlı İzoniyazid Dirençli Tüberküloz Prevalansı ve Tedavi Sonuçları: Yirmi Beş Yıllık Analiz

Prevalence and Treatment Outcomes of Rifampicin-Susceptible, Isoniazid-Resistant Tuberculosis in Manisa: A 25-Year Follow-Up

Süheyla Sürücüoğlu*, Ferdi Çetin, Nalan Sürücüoğlu***, Nuri Özkütük***

* Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
** Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Laboratuvarı, Gaziantep, Türkiye
*** Manisa Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Manisa, Türkiye

Atıf/Cite as: Sürücüoğlu S, Çetin F, Sürücüoğlu N, Özkütük N. Manisa'da rifampisin duyarlı izoniyazid dirençli tüberküloz prevalansı ve tedavi sonuçları: Yirmi beş yıllık analiz. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(3):203-209.

ÖZ

Amaç: *İzoniyazid dirençli, rifampisin duyarlı tüberküloz (Hr-TB), çok ilaca dirençli tüberküloz gelişiminde kritik bir öncü basamaktır. Bu çalışmanın amacı, Manisa ilinde 2000-2024 yılları arasında Hr-TB prevalansını, epidemiyolojik ve klinik risk faktörlerini ve tedavi sonuçlarını incelemektir.*
Yöntem: *Çalışmada Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tüberküloz Laboratuvarı'nda 2000-2024 yılları arasında kültür pozitifliği ile tüberküloz tanısı konan 1003 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Fenotipik ilaç duyarlılık testi ile Hr-TB tanısı alan 71 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Klinik veriler ve tedavi sonuçları Verem Savaş Dispanseri kayıtlarından elde edilmiştir.*
Bulgular: *Tüberküloz hastalarında Hr-TB prevalansı %7 olarak saptanmış, 25 yıllık süreçte hasta sayısında anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Hastaların %54,9'u erkek, yaş ortalaması 53,7'dir. Olguların %70,4'üne akciğer, %29,6'sına akciğer dışı tüberküloz tanısı konmuştur. İzolatların %76'sında düşük düzeyde, %24'ünde yüksek düzeyde izoniyazid direnci saptanmıştır. Tedavi sonuçlarına ulaşılan 35 hastada tedavi başarısı oranı %91,4'tür. Bu hastaların %72'sinin florokinolon içermeyen rejimle (izoniyazidin de yer aldığı ve devam fazının dokuz aya uzatıldığı rejim), %28'sinin ise levofloksasin veya moksifloksasin eklenmiş altı aylık rejim ile tedavi edildiği belirlenmiştir. Hayatını kaybeden üç hasta ise (%8,6) yetersiz tedavi almıştır. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, komorbidite, kavite varlığı, organ tutulumu, yayma pozitifliği ve izoniyazid direnç düzeyinin tedavi başarısı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.*
Sonuç: *Bölgemizde Hr-TB prevalansı küresel verilerle uyumlu ve stabil seyretmektedir. Yüksek tedavi başarısı, doğrudan gözetimli tedavinin etkinliğini ve uygun tedavi rejimlerini işaret etmektedir. Ancak yetersiz tedavi alan hastalarda mortalitenin gözlenmesi Hr-TB hastalarının izleminin önemli olduğunu düşündürmektedir.*

Anahtar kelimeler: *Tüberküloz, izoniyazid direnci, tedavi başarısı*

ABSTRACT

Objective: *Isoniazid-resistant, rifampicin-susceptible tuberculosis (Hr-TB) is a critical precursor in the development of multidrug-resistant tuberculosis. This study aimed to evaluate the prevalence of Hr-TB, associated clinical risk factors, and treatment outcomes in Manisa City between 2000 and 2024.*
Methods: *In this retrospective study, data from 1,003 patients diagnosed with culture-positive tuberculosis between 2000 and 2024 at Manisa Celal Bayar University Tuberculosis Laboratory were analyzed. A total of 71 patients diagnosed with Hr-TB were included. Clinical data and treatment outcomes were obtained from Tuberculosis Dispensary records.*
Results: *The prevalence of Hr-TB was found to be 7%, with no significant change in case numbers over the period of 25 years. Of the patients, 54.9% were male, with a mean age of 53.7 years. Pulmonary tuberculosis was diagnosed in 70.4% of the cases, while 29.6% had extrapulmonary tuberculosis. Low-level isoniazid resistance was detected in 76% of the isolates, and high-level resistance in 24%. Among 35 patients with available treatment outcome data, the treatment success rate was 91.4%. Of these, 72% were treated with a fluoroquinolone-free regimen (including isoniazid, with the continuation phase extended to nine months), while 28% received a six-month regimen including levofloxacin or moxifloxacin. Three patients (8.6%) who died had received inadequate treatment. No statistically significant association was found between treatment success and age, sex, smoking status, comorbidities, presence of cavitation, site of disease, smear positivity, or level of isoniazid resistance.*
Conclusion: *The prevalence of Hr-TB in our region is consistent with the global data and has remained stable over time. The high treatment success rate underscores the effectiveness of directly observed therapy and appropriate treatment regimens. However, the occurrence of mortality among inadequately treated patients highlights the importance of close follow-up in Hr-TB cases.*

Keywords: *Tuberculosis, isoniazid resistance, treatment success*

Alındığı tarih / Received:
06.04.2026 / 06.April.2026
Kabul tarihi / Accepted:
04.07.2026 / 04.July.2026
Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2026 / 01.September.2026

ORCID Kayıtları

S. Sürücüoğlu 0000-0001-8545-3364
F. Çetin 0000-0001-5015-169X
N. Sürücüoğlu 0000-0003-4064-8437
N. Özkütük 0000-0002-2848-5914

✉ ferdicetin95@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

Tüberküloz (TB), küresel ölçekte enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sıradadır. Tüberkülozun kontrolünde en önemli engellerden biri ilaç direncidir. İlaca duyarlı TB hastalarında tedavi başarısı %88 iken, çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB) hastalarında bu oranın %71'e düştüğü bildirilmiştir[1]. Rifampisin duyarlı, izoniyazid dirençli TB (Hr-TB) hastaları ÇİD-TB tanımı dışında kalmaktadır[2]. Küresel olarak yeni TB hastalarının %7'sinin, tedavi öyküsü olan hastaların ise %8-11'inin Hr-TB olduğu tahmin edilmektedir[3,4]. Bu yüksek yaygınlığa rağmen, Hr-TB, genellikle ÇİD-TB veya rifampisine dirençli TB hastalarının gölgesinde kalmış ve sıklıkla ihmal edilmiştir. Ancak Hr-TB hastalarının tüm dünyada giderek artış gösterdiği ve tedavi başarısının ilaca duyarlı TB hastalarına göre daha düşük olduğu bildirilmiştir[4,5]. Ayrıca izoniyazid direnci, rifampisin direncinin gelişiminde ve dolayısıyla ÇİD-TB'nin ortaya çıkmasında önemli bir öncü basamaktır. Bu nedenle, mikrobiyolojik olarak doğrulanmış tüm TB hastalarında izoniazid direnç durumunun belirlenmesi daha iyi tedavi sonuçlarına katkıda bulunabilir ve ek ilaç direnci oluşmasını önleyebilir.

Bu araştırmanın amacı Manisa ilinde 2000-2024 yılları arasında kültür ile doğrulanmış TB hastalarında Hr-TB prevalansını belirlemek ve bu hastalarda dirence eşlik eden epidemiyolojik ve klinik risk faktörlerini ve tedavi sonuçlarını araştırmaktır. Bölgemizde bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamış olması, araştırma sonuçlarının klinik uygulamalara ve bölgesel TB kontrol çalışmalarına katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta popülasyonu ve verilerin toplanması

Çalışma retrospektif, kesitsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüberküloz Laboratuvarı'nda 2000-2024 yılları arasında kültür ile akciğer ve akciğer dışı TB tanısı alan ve fenotipik direnç testi sonuçlarına göre Hr-TB olduğu belirlenen ardışık hastaların tümü laboratuvar kayıtlarından retrospektif olarak belirlenerek araştırmaya dâhil edilmiştir. Her hastanın kültür pozitif ilk örneğinin sonuçları kaydedilmiştir. Hastalara ait demografik veriler, klinik ve radyolojik bilgiler, komorbid hastalıklar, tedavi rejimleri, tedavi süreleri ve tedavi sonuçları ise Manisa ili Verem Savaş Dispanserindeki kayıtlardan elde edilmiştir. Tedavi sonuçları kayıtlarda yer aldığı şekilde, Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına uygun olarak; kür, tedaviyi tamamlama, tedavi başarısızlığı, takip dışı hasta, nakil hasta ve ölüm olarak kaydedilmiştir[6].

Mikrobiyolojik testler ve tanımlamalar

Dekontamine edilmesi gereken örnekler NALC-NaOH yöntemi ile homojenize ve dekontamine edilmiştir. Mikroskobik inceleme EZN boyama yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Kültür ve birinci seçenek ilaçlara direnç testi için 2000-2010 yıllarında BACTEC460, 2011-2025 yıllarında ise MGIT 960 kültür sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanılmıştır. İlaç direnç testlerinde kullanılan kritik konsantrasyonlar; streptomisin için 1 µg/ml (BACTEC460 sisteminde 2 µg/ml), izoniyazid için 0,1 µg/ml, rifampisin için 1 µg/ml (BACTEC460 sisteminde 2 µg/ml) ve etambutol için 5 µg/ml'dir (BACTEC460 sisteminde 2,5 µg/ml)[7]. İzolatların izoniyazid duyarlılığı BACTEC MGIT 960 sistemiyle 0,1 µg/mL kritik konsantrasyonda değerlendirilmiştir. Bu konsantrasyonda dirençli bulunan izolatlar, fenotipik direnç düzeyinin araştırılması amacıyla 0,4 µg/mL'de yeniden test edilmiştir. Bu konsantrasyonda dirençli olan izolatlar yüksek düzey izoniyazide dirençli olarak sınıflandırılmıştır[7]. İzoniyazide dirençli ve rifampisine duyarlı izolatlar, diğer antitüberküloz ilaçlara duyarlılık durumlarından bağımsız olarak Hr-TB kapsamında sınıflandırılmıştır.

Başarılı tedavi; tedavi sonucunun kür veya tedaviyi tamamlama ile sonuçlanmasını, başarısız tedavi ise ölüm veya tedavi başarısızlığı ile sonuçlanmasını ifade etmektedir[8]. Takip dışı kalan hastalar da başarısız tedavi grubunda yer almıştır. Yeterli tedavi; 2014 yılında DSÖ tarafından önerilen devam fazında etambutol ve pirazinamidin dokuz aya uzatılması veya tedaviye bir florokinolon eklenmesi olarak

ve 2018 ve 2025 DSÖ kılavuzlarına göre altı ay rifampisin, etambutol, pirazinamid ve levofloksasin olarak tanımlanmıştır[2,3,8].

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics (V.21) programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde, ikili değişkenler için Ki-kare (χ^2) testi veya Fisher'in kesin testi, sürekli değişkenler için ise t-testi kullanılmıştır.

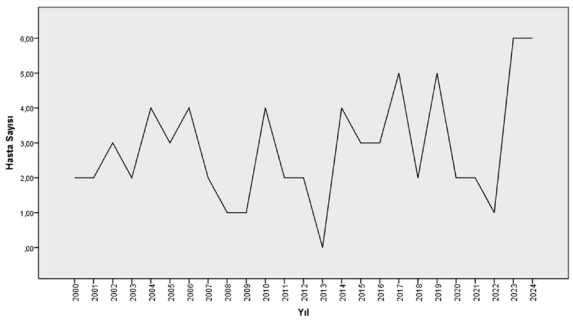
Etik kurul onayı

Araştırma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu (19.02.2025 tarih ve 2906 no'lu karar) ve Manisa İl Sağlığı Müdürlüğü (14.04.2025 tarih ve 273571368 no'lu yazı) tarafından onaylanmıştır.

BULGULAR

Tüberküloz Laboratuvarında 2000-2024 yılları arasında kültür pozitifliği ile toplam 1003 hasta tüberküloz tanısı almıştır. Bu hastaların 71'inin (%7) Hr-TB olduğu belirlenmiştir. Yıllara göre hasta sayısındaki değişim değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 1, p=0,160).

Hr-TB hastalarının ortalama yaşı 53,7 (min 15,0-max 89,0) olup 39'u (%54,9) erkek 32'si (%45,1) kadındır. Hastalardan biri (%1,4) Suriyeli göçmendir. Diğer hastalar Manisa ili ve çevre illerde ikamet etmektedir. Hastaların 50'sine (%70,4) akciğer TB, 21'ine (%29,6) ise akciğer dışı TB tanısı konmuştur. Akciğer dışı TB hastaları sıklık sırasına göre; TB lenfadenit (9), plevra TB (6), renal TB (4), TB menenjit (1) ve TB perikarditidir (1). Mikroskobik inceleme sonuçlarına göre klinik örneklerin 35'i negatif (%49,3), 20'si (%28,2) 1+ veya 2+ ve 16'sı (%22,5) 3+ veya 4+ bulunmuştur. İzolatların %76'sında düşük düzeyde, %24'ünde yüksek düzeyde izoniyazid direnci saptanmıştır.



Şekil 1. Hr-TB hastalarının yıllara göre dağılımı.

Manisa ili Verem Savaş Dispanseri kayıtlarından toplam 35 hastanın tedavi sonuçlarına ulaşılabilmiştir. Bu nedenle tedavi sonuçlarına ilişkin epidemiyolojik ve klinik analizler 35 hasta için yapılmıştır. Tedavi sonuçları 32 (%91,4) hastada başarılı, üç (%8,6) hastada ise başarısız bulunmuştur. Tedavi sonuçlarına göre hastaların demografik, klinik özellikleri ve tedavi rejimleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tedavi sonuçları ile hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, sigara kullanımı ve komorbid hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde, tüberkülozun yerleşimi, kavite varlığı, yayma pozitifliği ve izoniyazid direnç düzeyi gibi klinik ve laboratuvar özelliklerinin de tedavi sonuçları üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Tedavisi başarıyla sonuçlanan 32 hastanın 23'ü (%72), izoniyazidin de yer aldığı birinci seçenek ilaçlarla tedavi edilmiş, dokuzunda (%28) ise levofloksasin veya moksifloksasin içeren tedavi rejimi kullanılmıştır. Tedavi yetersizliği olan üç hastada (%8,6) tedavi sonucu exitus olarak kaydedilmiştir (p<0,001). Bu hastaların ikisinde akciğer tüberkülozu, birinde ise plevra tüberkülozu saptanmış olup hiçbirinde daha önce tedavi öyküsü bulunmamaktadır. Akciğer tüberkülozu olan hastaların izolatlarında düşük düzey izoniyazid direnci, plevra tüberkülozu olan hastanın izolatında ise yüksek düzey izoniyazid direnci tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Hr-TB hastalarının tanısının konmadan standart TB tedavisi verilmesinin her yıl yaklaşık 60.000 yeni ÇİD-TB hastasının ortaya çıkmasına neden olduğu tahmin edilmektedir[9]. Bu nedenle Hr-TB hastalarının tanısı

Tablo 1. Hr-TB hastalarının tedavi sonuçlarına göre özellikleri.

Özellik	Başarılı tedavi	Başarısız tedavi	P değeri
Ortalama yaş	55,1	62,3	0,165
Cinsiyet			
Erkek	18	3	0,259
Kadın	14	-	
Medeni durum			
Evli	14	2	0,582
Bekar	18	1	
Sigara kullanımı			
Yok	18	2	1,00
Var	14	1	
TB tedavi öyküsü			
Var	3	0	0,579
Yok	29	3	
Komorbidite			
Yok	23	2	1,00
Var	9	1	
Diabetes mellitus	3	1	
Koroner arter hastalığı	3	-	
Otoimmün hastalık	2	-	
Mental retardasyon	1	-	
Yerleşim			
Akciğer	24	2	1,00
Akciğer dışı	8	1	
Kavite			
Var	14	1	1,00
Yok	18	2	
Yayma			
Pozitif	14	2	0,582
Negatif	18	1	
İzoniyazid direnç düzeyi			
Yüksek	13	1	0,652
Düşük	19	2	
Tedavi			
Yeterli			
Florokinolon içeren	9	0	0,00
Florokinolon içermeyen	23	0	
Yetersiz	0	3	

ve bölgesel verilerin izlenmesi önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü standart tedavi rejimlerinin belirlenmesi için periyodik ilaç direnç sürveyansını önermektedir[3]. Bölgemizde saptanan %7'lik Hr-TB prevalansı, dünya genelindeki tahminler ve çeşitli ülkelerden bildirilen çalışmalarla uyumluluk göstermektedir[2-5,8-14]. Çalışmamızda Hr-TB hasta sayısında yıllara göre anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Sağlık Bakanlığının Türkiye'de Verem Savaşı 2023 Raporuna göre Manisa ilinde 2010-2022 yılları arasında TB hasta hızında azalma vardır[15]. Hr-TB hastalarında bu değişimin izlenmemesi bölgemizdeki Hr-TB yükünün stabil seyrettiğini ve dirençli hastaların dikkatle izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda Hr-TB hastalarının yaş ortalaması 53,7 olarak saptanmış ve erkek cinsiyeti baskın bulunmuştur (%54,9). Bu veriler gerek Türkiye genelinde gerekse Manisa ilinde tüm TB hastalarına ait demografik veriler ile uyumludur[15]. Literatürde yer alan pek çok kohort çalışmasının sonuçlarında da benzer bulgular vardır[16,17]. Araştırmamızda minimum hasta yaşı 15 olarak belirlenmiştir. Gözlemsel çalışmalar Hr-TB hastalarının %2-8'inin çocuk olduğunu bildirmektedir[3,18]. Çocukluk çağında kinolonların kullanımına dair kontrendikasyonlar ve ÇİD-TB gelişmesi durumunda kullanılan ikinci seçenek ilaçların bu yaş grubundaki etkinlik ve güvenlik verilerinin sınırlı olması nedeniyle, çocuklarda Hr-TB'nin az sıklıkta görülmesi klinik bir avantaj sayılabilir. Araştırmamızda hastaların %70,4'ünde akciğer, %29,6'sında akciğer dışı organ tutulumunun olması ve akciğer dışında en sık lenf bezi ve plevra TB'nin görülmesi ülkemizdeki genel TB verileri ile uyum göstermektedir[15]. Demografik ve klinik benzerlikler Hr-TB hastalarının risk profili açısından diğer TB hastalarından belirgin bir fark göstermediğini ve direnç paterninden bağımsız olarak benzer epidemiyolojik özellikleri koruduğunu düşündürmektedir.

Tedavi sonucuna erişilen 35 hastanın 21'inin (%60) izolatı izoniyazide düşük düzeyde dirençli bulunmuştur. Düşük düzeyde direnç durumunda yüksek doz izoniyazid ile tedavi etkili olabilir[3]. Ancak bu hastalarda öncelikle rifampisin direncinin dışlanmış olması gerekir. İzoniyazid ve

rifampisin direncinin hızlı tanısı için moleküler tanı testlerinin kullanılmasının maliyet etkin olduğu gösterilmiştir[3,5,19]. Düşük ve yüksek düzeyde izoniyazid direncinden sorumlu genler sırası ile *inhA* promotor bölgesi ve *katG*'dir[3,20]. Yüksek hasta yükü olan Brezilya'da yapılan bir araştırmada Hr-TB ve ÇİD-TB hastalarında bu mutasyonların eşit dağılmadığı ve Hr-TB hastalarında *inhA,* ÇİD-TB hastalarında ise *katG* mutasyonlarının daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir[21]. Laboratuvarımızda line probe assay yöntemi ile izoniyazid direncinden sorumlu mutasyonlar belirlenmekle birlikte, kısıtlı sayıda izolatta çalışıldığından sonuçlar araştırmaya dâhil edilmemiş, referans yöntem olan fenotipik ilaç direnç testi sonuçları değerlendirilmiştir. Araştırmamızda izoniyazid direnç düzeyi ile tedavi başarısı arasında ilişki saptanmamıştır. Birçok kohort çalışması ve meta-analizde de tedavi başarısının izoniyazid direnç düzeyi ile doğrudan bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir[5,16,22,23]. Ancak Hindistan ve Vietnam'da yapılan araştırmalarda *katG* mutasyonu olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir[24,25]. Bu farklılıklar uygulanan tedavi rejimlerine bağlı olabilir. Mevcut kanıtlar Hr-TB hastalarında tedavi başarısızlığı riskinin izoniyazid direnç düzeyinden çok uygun tedavi rejimlerinin seçilip seçilmemesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir[4,23,26].

Tedavi sonuçlarına ulaşılan 35 hastada tedavi başarısı oranı %91,4 olarak bulunmuştur. Bu yüksek oran, Danimarka (%80-95) ve Atlanta (%83) gibi Hr-TB prognozunun iyi olduğu bildirilen bölgelerle benzerlik göstermektedir[23,26]. İstanbul'da yapılan ve 188 Hr-TB hastasının izlendiği bir araştırmada da tedavi başarısı %92,6 oranında saptanmıştır[27]. Ülkemizde yapılan çalışmalar genellikle laboratuvar verilerine dayalı antitüberküloz ilaç direnç oranları ve ÇİD-TB olgularının tedavi sonuçları konusundadır. Aslan ve ark.'nın araştırması dışında ülkemizde Hr-TB olgularının tedavi sonuçları üzerine yapılan bir araştırmaya rastlanmamıştır. Küresel bir meta-analizde Hr-TB hastalarında tedavi başarısı %78 olarak bildirilmiştir[5]. Güney Doğu Asya ve Afrika ülkelerinde tedavi başarısının düşük olduğu ve bunun uygun olmayan tedavi rejimleri ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Ülkemizde TB kontrol programları başarı ile yürütülmektedir. Dispanserlerde uygulanan doğrudan gözetimli tedavi oranı, tedavi başlangıcında %99'un üzerinde olup tedavi sonunda %98,3 düzeyinde sürmektedir[15]. Doğrudan gözetimli tedavi, tedavi başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Araştırmamızda, hayatını kaybeden hastaların tümünün yetersiz tedavi almış olması Hr-TB'de uygun tedavi rejimlerinin titizlikle uygulanmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bulgularımızda yaş, cinsiyet, medeni durum, sigara kullanımı, komorbidite, yayma pozitifliği, TB'nin yerleşimi ve kavite varlığı ile tedavi başarısızlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni tedavi sonuçlarına ulaşılan hasta sayısının azlığı olabilir. Hasta sayısının az olması araştırmamızın kısıtlı yönünü oluşturmaktadır. Literatürde daha geniş kohort çalışmalarda akciğer dışı TB, yayma pozitifliği, kavite varlığı ve TB öyküsü tedavi başarısızlığı için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır[4,5,28,29]. İstanbul'da yapılan bir araştırmada ise diabetes mellitus, kavite varlığı ve hastalığın yerleşimi tedavi başarısızlığı için risk oluşturmazken, yayma pozitifliği ve tedavi öyküsü risk faktörü olarak belirlenmiştir[27].

Tedavi rejimleri incelendiğinde, tedavisi başarılı hastaların %72'sinin florokinolon içermeyen rejimle (izoniyazidin de yer aldığı ve devam fazının dokuz aya uzatıldığı rejim), %28'inin ise levofloksasin veya moksifloksasin eklenmiş altı aylık rejim ile tedavi edildiği belirlenmiştir. Araştırmamız 25 yıllık bir süreyi kapsadığından, hastaların çoğunda levofloksasin kullanılmamış olması olağandır. Hr-TB tedavisinde levofloksasin içeren altı aylık tedavi rejimi Dünya Sağlık Örgütü tarafından ilk kez 2018 yılında yayınlanan rehberde önerilmiştir[2]. Araştırmalar Hr-TB tedavisinde levofloksasin eklenmesinin tedavi başarısını artırdığını, mortaliteyi azalttığını ve ÇİD-TB'ye ilerleme riskini %50 oranında düşürdüğünü göstermektedir[2,5,16,27,30].

Sonuç olarak, bölgemizde Hr-TB prevalansı küresel veriler ile uyumlu olup, 25 yıl içinde azalma veya artış eğilimi göstermemiştir. Hastalarda tedavi başarısının yüksek olmasının bölgemizde doğrudan gözetimli tedavinin titizlikle uygulanmasına ve uygun tedavi rejimlerine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Ancak yetersiz tedavi alan hastalarda mortalitenin gözlenmesi Hr-TB hastalarının izleminin önemli olduğunu göstermektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından (19.02.2025 tarihli, 20.478.486/2906 sayılı karar ile) onaylanmıştır.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Health Sciences Ethics Committee of Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine (19 February 2025, No. 20.478.486 / 2906).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2025. Geneva: WHO; 2025.
2. World Health Organization (WHO). WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 2018.
3. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: WHO; 2025.
4. Bachir M, Guglielmetti L, Tunesi S, et al. Isoniazid-monoresistant tuberculosis in France: Risk factors, treatment outcomes and adverse events. Int J Infect Dis. 2021;107:86-91. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.093
5. Alemu A, Bitew ZW, Diriba G, et al. Poor treatment outcome and associated risk factors among patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023;18(7):e0286194. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286194
6. Linh NN, Viney K, Gegia M, et al. World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update. Eur Respir J. 2021;58(2):2100804. https://doi.org/10.1183/13993003.00804-2021
7. World Health Organization (WHO). Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). Geneva: WHO; 2021.
8. World Health Organization (WHO). Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 2014. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247420/
9. D'Ambrosio L, Migliori GB, Sotgiu G. Time to review treatment of isoniazid-resistant tuberculosis? Lancet Infect Dis. 2017;17(2):127-8. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30381-4
10. Fox L, Kramer MR, Haim I, Priess R, Metvachuk A, Shitrit D. Comparison of isoniazid monoresistant tuberculosis with drug-susceptible tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30(7):863-7. https://doi.org/10.1007/s10096-011-1167-4
11. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2017;17(2):223-34. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30407-8
12. Javad Nasiri M, Chirani AS, Amin M, Halabian R, Imani Fooladi AA. Isoniazid-resistant tuberculosis in Iran: a systematic review. Tuberculosis (Edinb). 2016;98:104-9. https://doi.org/10.1016/j.tube.2016.03.007
13. Li Y, Shi J, Song W, Shao Y, Zhu L, Chen C. A retrospective cohort study on the treatment outcomes and genotyping of isoniazid-resistant tuberculosis patients in Eastern China. J Glob Antimicrob Resist. 2022;30:335-9. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.07.003
14. Stagg HR, Lipman MC, McHugh TD, Jenkins HE. Isoniazid-resistant tuberculosis: a cause for concern? Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21(2):129-39. https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0716
15. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye'de Verem Savaşı 2023 Raporu. Yayın No: 1375. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2025.
16. Kwak SH, Choi JS, Lee EH, et al. Characteristics and treatment outcomes of isoniazid mono-resistant tuberculosis: a retrospective study. Yonsei Med J. 2020;61(12):1034-41. https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.12.1034

17. Iqbal SA, Armstrong LR, Kammerer JS, Truman BI. Risk factors for and trends in isoniazid monoresistance at diagnosis of tuberculosis-United States, 1993-2016. J Public Health Manag Pract. 2021;27(4):E162-72. https://doi.org/10.1097/PHH.0000000000001060
18. Yuen CM, Tolman AW, Cohen T, Parr JB, Keshavjee S, Becerra MC. Isoniazid-resistant tuberculosis in children: a systematic review. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(5):e217-26. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182865409
19. Park M, Lalvani A, Satta G, Kon OM. Evaluating the clinical impact of routine whole genome sequencing in tuberculosis treatment decisions and the issue of isoniazid mono-resistance. BMC Infect Dis. 2022;22(1):349. https://doi.org/10.1186/s12879-022-07329-y
20. Rivière E, Whitfield MG, Nelen J, Heupink TH, Van Rie A. Identifying isoniazid resistance markers to guide inclusion of high-dose isoniazid in tuberculosis treatment regimens. Clin Microbiol Infect. 2020;26(10):1332-7. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.004
21. Pinhata JMW, Ferrazoli L, Mendes FF, et al. A descriptive study on isoniazid resistance-associated mutations, clustering and treatment outcomes of drug-resistant tuberculosis in a high burden country. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2024;43(1):73-85. https://doi.org/10.1007/s10096-023-04693-8
22. Bang D, Andersen PH, Andersen AB, Thomsen VØ. Isoniazid-resistant tuberculosis in Denmark: mutations, transmission and treatment outcome. J Infect. 2010;60(6):452-7. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.03.017
23. Wang TY, Lin SM, Shie SS, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with low- and high-concentration isoniazid-monoresistant tuberculosis. PLoS One. 2014;9(1):e86316. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086316
24. Huyen MN, Cobelens FG, Buu TN, et al. Epidemiology of isoniazid resistance mutations and their effect on tuberculosis treatment outcomes. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(8):3620-7. https://doi.org/10.1128/AAC.00077-13
25. Tolani MP, D'souza DT, Mistry NF. Drug resistance mutations and heteroresistance detected using the GenoType MTBDRplus assay and their implication for treatment outcomes in patients from Mumbai, India. BMC Infect Dis. 2012;12:9. https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-9
26. Schechter MC, Bizune D, Kagei M, et al. Time to sputum culture conversion and treatment outcomes among patients with isoniazid-resistant tuberculosis in Atlanta, Georgia. Clin Infect Dis. 2017;65(11):1862-71. https://doi.org/10.1093/cid/cix686
27. Aslan AF, Ortaköylü MG, Bağcı BA, Toprak S. Evaluation of treatment regimens and long-term clinical outcomes in patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis: a 5-year follow-up. Turk J Med Sci. 2023;53(3):761-70. https://doi.org/10.55730/1300-0144.5639
28. Karo B, Kohlenberg A, Hollo V, et al. Isoniazid (INH) mono-resistance and tuberculosis (TB) treatment success: analysis of European surveillance data, 2002 to 2014. Euro Surveill. 2019;24(12):1800392. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.12.1800392
29. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. JAMA. 2000;283(19):2537-45. https://doi.org/10.1001/jama.283.19.2537
30. Romanowski K, Campbell JR, Oxlade O, Fregonese F, Menzies D, Johnston JC. The impact of improved detection and treatment of isoniazid resistant tuberculosis on prevalence of multi-drug resistant tuberculosis: a modelling study. PLoS One. 2019;14(1):e0211355. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211355

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(3):210-220
doi:10.54453/TMCD.2026.48039

Araştırma / *Research Article*

Solunum Yolu Patojenlerinin Multipleks PZR Yöntemi ile Değerlendirilmesi: 2024-2025 Yılı Verileri

Evaluation of Respiratory Tract Pathogens Using Multiplex PCR Method: 2024-2025 Years Data

Bilal Olcay Peker*, Yeşim Tok, Tuba Müderris**, Banu Karaca***, Selçuk Kaya****

*İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye
**İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
***İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atıf/Cite as: Peker BO, Tok Y, Müderris T, Karaca B, Kaya S. Solunum yolu patojenlerinin multipleks PZR yöntemi ile değerlendirilmesi: 2024-2025 yılı verileri. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(3):210-220.

ÖZ

Amaç: *İnfluenza benzeri hastalık (ILI) tablosunda klinik semptomların spesifik olmaması nedeniyle etkenin hızlı ve doğru tanısı klinik yönetim etkinliği açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada 2024–2025 influenza sezonunda ILI semptomları ile başvuran 18 yaş üstü hastalarda solunum yolu patojenlerinin dağılımının moleküler yöntemlerle belirlenmesi ve ulusal sürveyans verileri ile karşılaştırılması amaçlandı.*
Yöntem: *Çalışmaya 1 Ekim 2024 – 1 Mayıs 2025 tarihleri arasında hastanemize başvuran 314 hastaya (n: 178, %56,6, Kadın) ait nazofarengeal örnekler solunum yolu multipleks gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PZR) yöntemiyle "Bosphore Solunum Patojenleri Panel V10" (Anatolia Geneworks, Türkiye) kiti ile çalışıldı. Hastalara ait balgam kültürü sonuçları, klinik ve laboratuvar verileri ile birlikte değerlendirildi.*
Bulgular: *Hastaların yaş ortalaması 55.3±20.3 yıl olup olguların %55,1'inde (n: 173/314) en az bir patojen saptandı. Etken tespit edilen hastaların %85,5'inde (n: 148) tek patojen, %13,8'inde (n: 24) iki patojen ve %0,6'sında (n: 1) üç patojen birlikte saptandı. En sık belirlenen viral etken influenza virüsleri (n=74, %42,7) olup bunu influenza A (n=64, %36,9), rhinovirüs (n=23, % 13,3) ve insan koronavirüsleri (n=23, %13,3) izledi. Bakteriyel etkenler 21 hastada saptanmış olup en sık Streptococcus pneumoniae idi. Viral ve bakteriyel etkenlerin karşılaştırılmasında lökosit düzeyleri arasındaki fark anlamlıydı (p=0,045), ancak CRP ve prokalsitonin değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı(p>0,05).*
Sonuç: *Çalışmamız, 2024–2025 influenza sezonunda influenza A'nın erişkin ILI olgularında baskın etken olduğunu ve multipleks GZ-PZR yönteminin solunum yolu patojenlerinin hızlı tanısında önemli katkı sağladığını göstermektedir. Bu veriler, ulusal influenza sürveyans sonuçları ile uyumlu olup, moleküler tanı yöntemlerinin epidemiyolojik izlem ve klinik yönetimde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.*

Anahtar kelimeler: *Multipleks GZ-PZR, mevsimsel grip, Streptococcus pneumoniae*

ABSTRACT

Objective: *In influenza-like illness (ILI), rapid and accurate diagnosis of the causative agent is crucial for effective clinical management due to the non-specific nature of clinical symptoms. This study aimed to determine the distribution of respiratory pathogens in patient(>18 years old) presenting with ILI symptoms during the 2024–2025 influenza season using molecular methods and to compare this with national surveillance data.*
Methods: *Nasopharyngeal samples from 314 patients (n: 178, 56.6%, female) who presented to hospital between October 1, 2024, and May 1, 2025, were analyzed using the Bosphore Respiratory Pathogens Panel V10 (Anatolia Geneworks, Turkey) kit with multiplex real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Sputum culture results, clinical and laboratory data were evaluated retrospectively.*
Results: *The mean age of the patients was 55.3±20.3 years. At least one pathogen was detected in 55.1% (n: 173/314) of the cases. In, 85.5% (n: 148) had a single pathogen, 13.8% (n: 24) had two pathogens, and 0.6% (n: 1) had three pathogens. The most frequently identified viral agent was influenza viruses (n=74, 42.7%), followed by influenza A (n=64, 36.9%), rhinovirus (n=23, 13.3%), and human coronaviruses (n=23, 13.3%). Bacterial agents were detected in 21 patients, the most common being Streptococcus pneumoniae. While a significant difference was found in WBC levels when comparing viral and bacterial agents (p=0.045), no significant difference was found between CRP and procalcitonin values (p>0.05).*
Conclusion: *Influenza A was the leading cause of ILI in adults during the 2024–2025 season and the multiplex PCR method makes a significant contribution to the rapid diagnosis of respiratory tract pathogens. These findings are consistent with national influenza surveillance data and highlight the important role of molecular diagnostic methods in epidemiological monitoring and clinical management.*

Keywords: *Multiplex RT-PCR, seasonal influenza, Streptococcus pneumoniae*

Alındığı tarih / Received:
26.03.2026 / 26.March.2026
Kabul tarihi / Accepted:
09.07.2026 / 09.July.2026
Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2026 / 01.September.2026

ORCID Kayıtları

B. O. Peker 0000-0001-8735-2962
Y. Tok 0000-0003-4970-9216
T. Müderris 0000-0002-8538-5864
B. Karaca 0000-0003-1470-356X
S. Kaya 0000-0002-8637-6345

✉ olcaypeker@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

Akut ve kronik solunum yolu enfeksiyonları, hem yetişkinler hem de çocuklar arasında dünya genelinde sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir ekonomik yük oluşturmakta ve morbidite ile mortalite oranlarının artmasına yol açmaktadır. Mikrobiyal etiyoloji oldukça çeşitlilik göstermekte olup, nedensel patojenler viral, bakteriyel veya parazitik kaynaklı olabilmektedir[1].

Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezine (ECDC), göre influenza benzeri hastalık (ILI) tablosu, ani başlayan en az bir sistemik (ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik) ve bir solunum semptomunun (öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı) birlikte görüldüğü klinik bir tablo olarak tanımlanmaktadır. Ancak klinik tabloda gözlenen bu semptomların herhangi bir spesifik patojen grubuna özgü olmaması nedeniyle, hızlı ve doğruluğu yüksek tanı yöntemlerine duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır[2]. Bu aşamada moleküler yöntemlerin kullanımı; üstün duyarlılıkları, yavaş büyüyen veya kültürle tespiti zor patojenleri ayırt edebilme yetenekleri ve birden fazla patojeni aynı anda saptayabilmeleri nedeniyle klinik pratikte giderek daha yaygın hale gelmiştir. Özellikle hızlı multipleks gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PZR) panelleri, solunum yolu virüsleri (SYV)'nin tespitinde sonuç alma süresini önemli ölçüde kısaltarak klinik bakım süreçlerinde, hasta yönetiminin iyileştirilmesine doğrudan katkı sağlamakta ve akut solunum yolu enfeksiyonlarının epidemiyolojik özelliklerinin daha ayrıntılı incelenmesini mümkün kılmaktadır[3].

Türkiye'de yapılan çalışmalar solunum yolu patojenlerinin dağılımının yıllara ve epidemiyolojik koşullara bağlı olarak değişebildiğini göstermektedir. Türkiye'de pandemi dönemi ve sonrasında yapılan analizler, Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisinin SYV'nin dolaşım paternini önemli ölçüde değiştirdiğini ve özellikle influenza virüs ile respiratuvar sinsityal virüs (RSV)'ün mevsimsel dağılımında farklılıklar gözlenmiştir[4,5]. Ayrıca yetişkin hasta popülasyonunda yürütülen araştırmalar, viral solunum yolu enfeksiyonlarının erişkinlerde de önemli bir hastalık yükü oluşturduğu ve bu enfeksiyonların mevsimsel paternler izlediğini göstermektedir[5,6].

Bu çalışmada, 2024-2025 influenza sezonunda ILI tablosuna neden olan patojenlerin ulusal epidemiyolojik verilerle birlikte değerlendirilmesi amaçlandı. Saptanan etkenler balgam kültürü test sonuçları ile değerlendirilerek hastaların demografik ve klinik özellikleri ile analiz edildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından (17.07.2025 tarih ve Karar no: 0432) onaylanmıştır.

Çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesine 01.10.2024-1.05.2025 tarihleri (2024-2025 influenza sezonu) arasında ILI semptomları (ani başlayan en az bir sistemik; ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik ve bir solunum semptomu; öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı)[2] ile başvurup, poliklinikte veya yatarak tedavi alan 18 yaş üstü hastalara ait nazofarengeal (NF) örneklerde çalışılan 314 hastaya ait solunum yolu multipleks GZ-PZR testi sonucu ve bu hastalardan 108'ine ait balgam kültürü sonuçları dâhil edildi.

Solunum örneklerinin virolojik değerlendirilmesi; solunum yolu multipleks GZ-PZR testi, Bosphore Solunum Patojenleri Panel V10 (Anatolia Geneworks, Türkiye) kiti ile üretici firma önerileri doğrultusunda Montania 4896 GZ-PZR termal döngü (Anatolia Geneworks, Türkiye) cihazında çalışıldı ve raporlandı. Multipleks GZ-PZR yöntemi kullanılarak belirlenebilen viral ve bakteriyel solunum yolu etkeni (SYE) patojenler; adenovirüs (AdV), enterovirüs (EV), insan bocavirüs (HBoV), insan koronavirüs (HCoV) türleri (SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1), insan metapneumovirüs (HMPV), influenza virüsleri tip A ve B (INF A/B: İnfluenza A H1, İnfluenza A H3, Pandemik H1N1, İnfluenza B), respiratuvar sinsityal virüs A/B (RSV),

rhinovirüs (RV), parainfluenza virüsleri Tip 1-4 (PIV 1-4), *Bordetella pertussis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* Tip B, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Streptococcus pneumoniae*'dır.

Solunum örneklerinin bakteriyolojik değerlendirilmesi; balgam örneklerinde ilk olarak örnek kalitesi değerlendirildi. Makroskobik incelemede mukus varlığı, gram boyamada (10X büyütmede en az 10 alan incelenerek) yassı epitel ve polimorf nüveli lökosit sayısına göre yapılan Bartlett skorlama yöntemi ile toplam skorun >0 olan örnekler incelemeye alındı[7]. Ayrıca tüm solunum örneklerinde gram boyamada baskın mikroorganizmalar araştırıldı. Daha sonra örnekler %5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve Eosin-Methylene Blue Agar besiyerlerine ekilerek, 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Saf olarak üretilen kültür suşlarının ön değerlendirmesi, gram boyama, besiyeri koloni morfolojisi ve biyokimyasal testler (oksidaz ve katalaz testi, üç şekerli demir testi, üre hidrolizi testi, indol testi, metil kırmızı testi ve sitrat testi) ile gerçekleştirildi. Değerlendirmeye alınan suşlar MALDI-TOF MS (Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass-spectrometry, Bruker, Almanya) cihazı kullanılarak tanımlandı.

Hastaların semptomları, eşlik eden ek hastalık varlığı, tedavi ve takip uygulamaları ile test sonuçları (WBC; beyaz kan hücre sayısı, prokalsitonin, CRP; C-reaktif protein) eş zamanlı olarak değerlendirildi ve analiz edilerek çalışmaya dâhil edildi. Radyolojik değerlendirme standart olarak tüm hastalarda başvuru sırasında posteroanterior (PA) akciğer grafisi ile yapıldı. Bilgisayarlı tomografi (BT), PA grafisi non-spesifik veya normal olup klinik şüphe devam eden, ağır klinik tablo veya komplikasyon şüphesi olan, multipleks GZ-PZR negatifliğinde non-infeksiyöz nedenlerin (kalp yetmezliği, pulmoner emboli, malignite) ekarte edilmesi gereken hastalarda endike olarak istendi ve değerledirildi. Klinik hekim tarafından ölüm nedeni olarak solunum yolu enfeksiyonu veya enfeksiyona bağlı komplikasyonlar (örn. sepsis, solunum yetmezliği, akut respiratuvar distres sendromu) birincil neden olarak kaydedildi.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V27 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) ile yapıldı. Çalışmada, kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (Ort±SD) değerleri verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde; Ki-kare ve Fisher'ın kesinlik testi kullanıldı. İkili gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uygun değişkenler için T-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 314 hastanın (136 Erkek, 178 Kadın) NF örneklerinde Multipleks GZ-PZR testi çalışıldı. Hastaların yaş ortalaması 55.3±20.3 (aralık: 18-94 yaş) idi. Multipleks GZ-PZR testinde en az bir etken tespit edilen 173 (n: 173/314, %55,1) hastanın (63 E, 110 K) yaş ortalaması 52.1±20.3 (aralık: 18-94 yaş) idi. Etken tespit edilen hastaların 148'inde (n: 148/173, %85,5) tek etken, 24'ünde (n: 24/173, %13,8) iki etken, birinde (n: 1/173, %0,6) ise üç etken olmak üzere toplam 199 patojen raporlandı. Ayrıca yedi (n: 7/173, %4) hastada aynı anda iki farklı viral etken tespit edildi. Multipleks GZ-PZR testinde pozitif saptanan etkenler arasında en fazla İnfluenza virüs (n: 74/173, %42,7) viral patojen olarak tespit edildi. Tespit edilen ilk üç sıradaki viral etkenler İnfluenza A (n: 64/173, %36,9), RV (n: 23/173, %13,3) ve Koronavirüs (n: 23/173, %13,3, SARS-CoV-2 hariç) idi. Tespit edilen viral etkenler, Türkiye Halk Sağlığı kurumuna ait 2023-2024 ve 2024-2025 yılları ulusal ILI sürveyans verileri ile Tablo 1'de verildi[8].

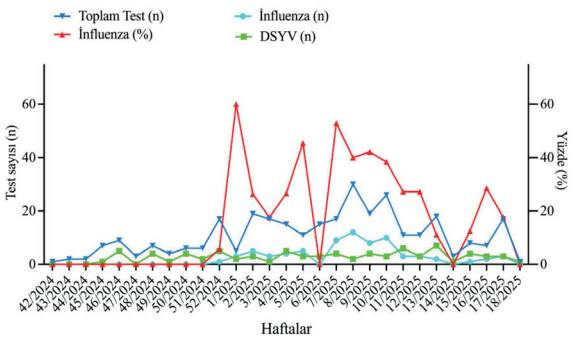
Multipleks GZ-PZR testinde pozitif saptanan test sayısı, influenza virüs, diğer influenza dışı solunum yolu virüsü (DSYV) etken sayısı ve influenza virüs pozitiflik oranları haftalara ve yaş gruplarına göre Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterildi.

Tablo 1. Multipleks PZR testinde tespit edilen viral solunum yolu etkenlerinin yıl bazlı ILI sürveyans verilerine göre dağılımı.

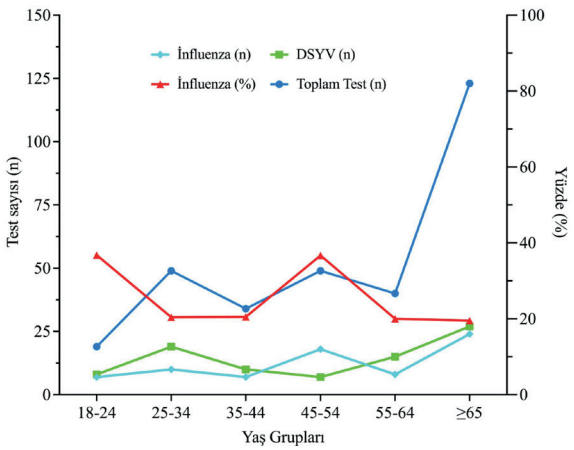
PZR Viral Etkenler	ILI 2023/2024 Sezonu (2 Ekim 2023-19 Mayıs 2024)		ILI 2024/2025 Sezonu (30 Eylül 2024-18 Mayıs 2025)		2024/2025 Sezonu (30 Eylül 2024-1 Mayıs 2025)	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
İnfluenza +	803	16.6	776	17.2	74	23.5
İnfluenza A	506	63.1	587	75.8	64	20.3
Tiplendirilmeyen İnfluenza A	155	30.6	7	1.2	22	7
İnfluenza A (H1N1)	271	53.6	226	38.5	13	4.1
İnfluenza A (H3N2)	80	15.8	354	60.3	29*	9.2*
İnfluenza B	296	36.9	187	24.2	10	3.1
Birden Fazla İnfluenza	1	0.1	2	0.3	0	0
DSYV +	1081	22.3	1325	29.3	81	25.7
Adenovirüs	46	4.3	50	3.8	3	0.9
Birden fazla DSYV	76	7	47	3.5	5	1.5
Koronavirüs	299	27.7	371	28	23	7.3
SARS-CoV-2	-	-	157	11.8	7	2.2
Enterovirüs	4	0.4	14	1.1	14	4.4
HBoV	75	6.9	13	1	-	-
HMPV	28	2.6	71	5.4	5	1.5
Parainfluenzavirüs	103	9.5	77	5.8	7	2.2
Parechovirüs	8	0.7	5	0.4	-	-
Rhinovirüs	333	30.8	407	30.7	23	7.3
RSV	109	10.1	113	8.5	4	1.2
İnfluenza ve DSYV	70	1.4	38	0.8	3	0.9
PZR Negatif	2894	59.7	2378	52.6	162	51.5
Toplam test	4848	100	2378	100	314	100

**İnfluenza A H3 olarak raporlandı. Koronavirus: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV, DSYV: Diğer influenza dışı solunum yolu virüsleri, HBoV: İnsan Bocavirus, HMPV: İnsan Metapnömovirus, ILI: İnfluenza benzeri hastalık (Influenza-Like Illness), SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2, RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs. Tabloda koyu renkli satırlar ana etken gruplarını, alt satırları bu gruplara ait alt tip veya alt etkenleri göstermektedir. Toplam test sayısı üzerinden yüzdelik oranlar hesaplanmıştır. Tabloda yer alan verilerde tespit edilen bakteriyel etkenler bulunmamaktadır.*

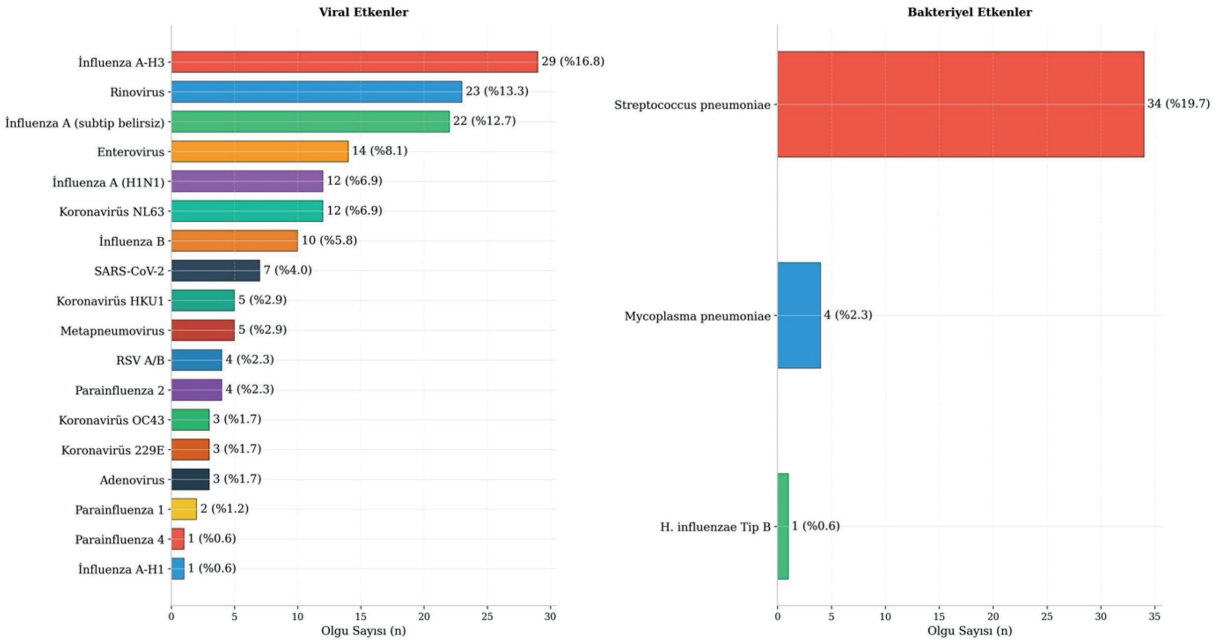
Şekil 3'de multipleks PZR testinde saptanan viral ve bakteriyel etkenlerin dağılımı verildi.



Şekil 1. Alınan numunelerdeki influenza, DSYV sayısı ve influenza virüs pozitiflik oranı, 2024-2025.
DSYV: Diğer influenza dışı solunum yolu virüsleri.



Şekil 2. Yaş gruplarına göre test sayıları ve influenza virüs pozitiflik oranının dağılımı, 2024-2025.
DSYV: Diğer influenza dışı solunum yolu virüsleri.



Şekil 3. Multipleks PZR testinde saptanan viral ve bakteriyel etkenlerin dağılımı.

Multipleks GZ-PZR testinde 21 hastada sadece bakteriyel etken tespit edildi (16'sı *S. pneumoniae*, dört *M. pneumoniae*, bir *H. influenza* Tip B) idi. *S. pneumoniae*, viral etkenlerle birlikte (n: 18/173, %10,4) saptanan ve en sık tespit edilen bakteriyel etken (n: 34/199, %17) idi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 108'inde (n: 108/314, %34,4) balgam kültürü çalışıldığı tespit edildi, ancak 33 (n: 33/108, %30,5) hastada bakteriyel üreme saptandı. Balgam kültürü çalışılan 108 hastanın 46'sında (%42,6) multipleks GZ-PZR testinde en az bir viral ve/veya bakteriyel etken pozitif saptandı. Multipleks PZR testi ve balgam kültürü yapılan hastaların dağılımı Tablo 2'de verildi. Balgam kültüründe *S.pneumoniae* üremesi olan üç hastanın 2'sinde GZ-PZR'de *S. pneumoniae* pozitif tespit edildi.

Tablo 2. Multipleks PZR test sonucuna göre balgam kültürü yapılan hastaların dağılımı.

Yöntem	PZR + (%)	PZR – (%)
Kültür (+)*	14 (30.4)	19 (30.6)
Kültür (-)	32 (69.6)	43 (69.4)
Toplam	46 (100)	62 (100)

**Balgam kültüründe S.pneumoniae üremesi olan üç hastanın 2'sinde GZ-PZR de S. pneumoniae pozitif tespit edildi. PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu (Viral ve/veya bakteriyel etken)*

Hastaların hastaneye başvuru sırasındaki semptom, eşlik eden ek hastalık, pnömoni ile ilişkili radyolojik bulguların varlığı, hastanede tedavi durumlarına ait veriler ve enfeksiyona bağlı ölüm, PZR pozitifliğine ve tespit edilen etkene (viral ve bakteriyel) göre dağılımları analiz edildi (Tablo 3).

Bakteriyel SYE saptanan (*S. pneumoniae, M. pneumoniae*, *H. influenza* Tip B) hastalar ile viral SYE saptananlar karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Ancak tüm hastalar için PZR test sonuçlarına göre cinsiyet, eşlik eden ek hastalık varlığı, tedavi uygulamaları ve pnömoni ilişkili radyolojik bulguların varlığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri sırasıyla; 0,008, 0,022, <0,001, 0,034). Çalışmamızda pnömoni ile ilişkili radyolojik bulgular PZR negatif hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi, ancak bu gruptaki hastaların %30,6'sında (n: 19/62) balgam kültürü sonucu vardı ve 15 (n: 15/19, %79) hastada bakteriyel etken izole edildi.

Tablo 3. Multipleks PZR test sonuçlarının demografik ve klinik bulgulara göre dağılımı ve analizi.

Değişken	PZR+ (n:173) n (%)	PZR- (n:141) n (%)	P değeri	SYV (n:134) n (%)	Bakteri (n:21) n (%)	P değeri
Cinsiyet						
Erkek	63 (36.4)	73 (51.4)	**0.008**	45 (33.6)	10 (47.6)	0.228
Kadın	110 (63.6)	68 (48.2)		89 (66.4)	11 (52.4)	
Ek hastalık						
Ek hastalık var	86 (49.7)	89 (63.1)	**0.022**	70 (52.2)	10 (47.6)	0.815
Semptom						
Solunum	144 (83.2)	106 (75.2)	0.091	109 (81.3)	19 (90.5)	0.305
Tedavi						
Yatarak tedavi	76 (43.9)	95 (67.4)	**<0.001**	57 (42.5)	12 (57.1)	0.243
Yoğun bakım	33 (19.1)	52 (36.9)	**<0.001**	24 (17.9)	5 (23.8)	0.519
Radyolojik bulgu						
Pnömoni	55 (31.8)	62 (44)	**0.034**	42 (31.3)	5 (23.8)	0.260
Survival						
Enfeksiyona bağlı ölüm	7 (4)	11 (7.8)	0.222	4 (3)	2 (9.5)	0.149

Tabloda multipleks PZR testinde tek başına viral ve bakteriyel etkenlerin dağılımı demografik ve klinik bulgularla analiz edilerek sunulmuştur. PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, SYV: Solunum yolu viral etkeni.

Tablo 4. Balgam kültürü çalışılan hastalarda multipleks PZR test sonuçlarının, hasta özellikleri ve tedavi uygulamalarına göre değerlendirilmesi.

PZR Etken	Kültür + n/N (%)	Poliklinik n/N (%)	Solunum Semptomu n/N (%)	Ek hastalık n/N (%)	Reçete n/N (%)			Exitus n/N (%)
					AV	AB	AV+AB	
SYV	10/36 (27.7)	78/134 (58.2)	109/134 (81.3)	71/134 (52.9)	34/134 (25.3)	46/134 (34.3)	23/134 (17.1)	4/134 (2.9)
SYV+ Bakteri	2/6 (33.3)	11/18 (61.1)	16/18 (88.8)	6/18 (33.3)	1/18 (5.5)	7/18 (38.8)	6/18 (33.3)	1/18 (5.5)
İnfluenza	6/15 (40)	46/74 (62.1)	58/74 (78.3)	36/74 (48.6)	24/74 (32.4)	14/74 (18.9)	21/74 (28.3)	2/74 (2.7)
DSYV	5/18 (27.7)	38/69 (55)	51/69 (73.9)	36/69 (52.1)	10/69 (14.4)	34/69 (49.2)	6/69 (8.6)	2/69 (2.8)
S. pneumoniae	2/4 (50)	7/16 (43.7)	15/16 (93.7)	10/16 (62.5)	0/16 (0)	9/16 (56.2)	3/16 (18.7)	3/16 (18.7)
Virüs ve/veya bakteri	14/46 (30.4)	99/173 (57.2)	144/173 (83.2)	86/173 (49.7)	35/173 (20.2)	65/173 (37.5)	34/173 (19.6)	7/173 (4)
Etken saptanmadı	19/62 (30.6)	46/141 (32.6)	106/141 (75.2)	89/141 (63.1)	8/141 (5.6)	85/141 (60.2)	18/141 (12.7)	11/141 (7.8)

AB: Antibakteriyel tedavi, AV: Antiviral tedavi, DSYV: Diğer influenza dışı solunum yolu virüsleri, PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, SYV: Solunum yolu viral etkeni, S. pneumoniae: Streptococcus pneumoniae.

Tablo 5. Multipleks PZR test sonuçlarının saptanan etkene göre laboratuvar parametreleri ile birlikte değerlendirilmesi.

	WBC 10^9 L		Prokalsitonin ug/L		CRP mg/L	
PZR Etken	**Ortalama ±SD (aralık) %95 CI**	**P değeri**	**Ortanca ±IQR (aralık) %95 CI**	**P değeri**	**Ortalama ±SD (aralık) %95 CI**	**P değeri**
Virüs	8.528,2±4.805,6 (868-22.020) 7.549,3-9.507,2	**0.045**	0,230 (0,073–1,308) 0,110–0,790	0.580	96,45 ±96,15 (5-364) 70,17-110,28	0.541
Bakteri	11.317,5 ±6.558,8 (1150-24.770) 7.822,5-14.812,4		0,190 (0,075–0,890) 0,070–1,490		80,21 ±56,67 (7-198) 47,48-112,94	

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, CRP: C-reaktif protein, IQR: Interquartile range (çeyrekler arası aralık), WBC: Beyaz kan hücresi.

Viral ve bakteriyel SYE varlığına göre hastaların balgam veya TAK kültürlerinde izole edilen etken sayısı, poliklinik başvurusu, solunum semptomu ve eşlik eden ek hastalık varlığı, tedavi uygulamaları (antibiyoterapi ve/veya antiviral tedavi) ve ölüm oranları Tablo 4'te verildi. Viral ve bakteriyel SYE ayırımında WBC test sonuçları arasından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,045). Prokalsitonin ve CRP testlerinde ölçülen değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,157 ve p=0,541) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, erişkin hastalarda ILI tablosu ile başvuran olgularda multipleks GZ-PZR testi ile saptanan viral ve bakteriyel solunum yolu patojenlerinin dağılımı incelendi ve elde edilen veriler Türkiye ulusal ILI sürveyans verileri ile karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların başvuru sırasındaki semptom, eşlik eden ek hastalık, laboratuvar, radyoloji bulguları ve tedavi, takip uygulamaları da PZR pozitifliği ile birlikte analiz edildi.

Çalışmamızda 2024–2025 yılı viral etken dağılımı Türkiye ulusal ILI sürveyans verileri ile büyük ölçüde paralellik göstermektedir. Ulusal sürveyans verilerinde influenza pozitifliği %17,2 olarak bildirilirken, çalışmamızda bu oran %23,5 olarak saptanmıştır (Tablo 1)[8]. Bu farkın olası nedeni çalışmamızın yalnızca hastaneye başvuran semptomatik hastaları içermesi ve dolayısıyla daha ağır klinik tabloları temsil etmesi ile ilişkilendirilebilir. Benzer şekilde RV ve DSYV hem ulusal verilerde hem de çalışmamızda en sık saptanan etkenler arasında yer almaktadır. RV'nin erişkin solunum yolu enfeksiyonlarında önemli bir etken olduğu ve alt solunum yolu enfeksiyonu etkenleri içinde sıklıkla saptandığı birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmektedir[9,10]. Tablo 1'den elde edilen veriler, Türkiye'deki solunum yolu viral etkenlerinin yıllık paterninin büyük ölçüde stabil olduğunu ancak influenza alt tiplerinin sezonlar arasında belirgin değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Bu durum influenza sürveyans sistemlerinin önemini ve sezonluk aşı stratejilerinin bu verilere göre güncellenmesi gerektiğini desteklemektedir. Türkiye'de yakın dönemde yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, solunum yolu enfeksiyonu şüphesi olan 9354 hastada multipleks GZ-PZR paneli kullanılarak patojen dağılımı incelenmiş ve örneklerin %70,6'sında en az bir patojen saptanmıştır. Bu çalışmada viral patojenler %48,41 oranında tespit edilirken bakteriyel etkenler %16,06 oranında bulunmuştur ve en sık viral etken rhinovirus/enterovirus olarak rapor edilmiştir[4]. Mevcut çalışmada 0-98 yaş arası hasta popülasyonunda viral-bakteriyel ko-infeksiyon oranı %35,53'dir, çalışmamızda ise ko-infeksiyon oranı %10,4 idi[4]. Ancak bu çalışmada pediatrik yaş grubu çoğunlukta olup yetişkin yaş grubu ko-infeksiyon oranı yer almamaktadır. Uğur ve ark.'nın[11] Türkiye'de gerçekleştirdiği solunum yolu paneli çalışmasında 915 örneğin %61,1'inde en az bir patojen saptanmış olup çalışmamızdaki %55,1'lik pozitiflik oranı ile uyumludur. Veriler karşılaştırıldığında benzer ve farklı epidemiyolojik özellikler göstermektedir. Söz konusu çalışmada en sık etken RV (%36,3) olarak bildirilirken ko-enfeksiyon oranı ise %21,8'dir. Çalışmamızda ilk

sırada influenza virüsleri (%37,1) yer almaktadır. Saptanan baskın etken ve ko-infeksiyon oranlarının çalışmalara göre değişiklik göstermesi kullanılan test panelleri, pediatrik ve yetişkin hasta popülasyonun dâhil olduğu farklı epidemiyolojik dönemlere ait verilerin yer alması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda influenza alt tiplerinin dağılımında sezonlar arasında belirgin bir değişim gözlenmiştir. Türkiye Ulusal verilerinde 2023–2024 sezonunda İnfluenza A pandemik (H1N1) daha baskın iken, 2024–2025 sezonunda çalışma verilerimizle uyumlu olarak İnfluenza A (H3) baskın alt tip olarak raporlanmıştır[8]. Ancak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) İnfluenza raporunda aynı dönem için İnfluenza A pandemik (H1N1) baskın olarak raporlanmaktadır[12]. Ünlü ve ark.[13] çalışmasında da 2023-2024 sezonunda İnfluenza A pandemik (H1N1) baskın etken olarak raporlanmıştır. Bu bulgular influenza virüslerinin sürekli antijenik değişim gösteren dinamik epidemiyolojisini yansıtmaktadır. Dünya genelinde yapılan sürveyans çalışmalarında da influenza alt tiplerinin sezonlar arasında değiştiği ve özellikle İnfluenza A (H3N2)'nın bazı sezonlarda baskın hale geldiği gösterilmiştir. İnfluenza A (H3N2) alt tipinin belirli influenza sezonlarında baskın hale gelmesi büyük ölçüde yüksek antigenik drift kapasitesi, popülasyon bağışıklığından kaçış ve yeni antijenik varyantların ortaya çıkması ile ilişkilendirlmektedir. Ayrıca İnfluenza A (H3N2) virüslerinin diğer influenza alt tiplerine göre daha hızlı antijenik evrim gösterdiği ve bu nedenle bağışıklıktan kaçma kapasitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir[12,14,15].

Çalışmamızda viral patojenlerin yanı sıra bakteriyel etkenlerin de belirli bir oranda saptandığı görülmektedir. Bu bakteriyel patojenler arasında *S. pneumoniae* en sık saptanan etken olarak öne çıkmıştır. *S. pneumoniae*'nin erişkin solunum yolu enfeksiyonlarında en sık bakteriyel etkenlerden biri olduğu uzun süredir bilinmektedir ve toplum kökenli pnömoni vakalarının önemli bir kısmından sorumludur[16]. Bununla birlikte, çalışmamızda *S. pneumoniae*'nin multipleks GZ-PZR ile NF örneklerde en sık saptanan bakteriyel etken olması, yalnızca aktif enfeksiyonu değil aynı zamanda NF kolonizasyonu da yansıtıyor olabilir. Nitekim pnömokokların nazofarenksin doğal mikrobiyotasının bir parçası olduğu ve kolonizasyon ile invaziv hastalık arasındaki ilişkinin oldukça karmaşık olduğu gösterilmiştir[17]. Viral enfeksiyonlar sırasında solunum yolu epitelinde hasar oluşması, mukosiliyer klirensin bozulması ve lokal immün yanıtın değişmesi pnömokok kolonizasyonunun artmasına ve bakterinin üst solunum yollarında daha yoğun şekilde bulunmasına neden olabilmektedir. Özellikle influenza enfeksiyonları sonrasında pnömokok enfeksiyonlarının artmasının bu mekanizma ile ilişkili olduğu bilinmektedir[18,19]. Moleküler testlerin yüksek duyarlılığı nedeniyle kolonizasyon ile gerçek enfeksiyonun ayrımı her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle pnömokok pozitifliği klinik semptomlar, radyolojik bulgular ve kültür yöntemi ile birlikte değerlendirilmelidir. Karabulut ve ark.[4] çalışmasında yetişkin popülasyonda *S. pneumoniae* ikinci en sık bakteriyel etken olarak raporlanmaktadır. Ancak bu durum kolonizasyon ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızda *S. pneumoniae* pozitif hastaların büyük çoğunluğunda solunum semptomlarının bulunması ve önemli bir kısmında antibakteriyel tedavi başlanmış olması, bu patojenin klinik açıdan anlamlı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda solunum yolu örneklerinde kültür tetkik istemi *S. pneumoniae* tespit edilen hastalarda kısıtlı olsa da üreme varlığında etkenin tespiti mümkün olmaktadır. Bununla birlikte, GZ-PZR ile saptanan bakteriyel patojenlerin tamamının aktif enfeksiyonu temsil etmeyebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Enfeksiyon ile ilişkili laboratuvar parametreleri incelendiğinde bakteriyel etken saptanan hastalarda ortalama WBC değerlerinin viral enfeksiyonlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır. Bu bulgu bakteriyel enfeksiyonların klasik inflamatuar yanıtı ile uyumludur. Ancak prokalsitonin ve CRP düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum solunum yolu enfeksiyonlarında inflamatuar belirteçlerin tek başına ayırıcı tanıda yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Uğur ve ark.[11] çalışmada ise inflamatuvar belirteçler ile PZR pozitifliği arasındaki ilişki farklı bir yöntemle değerlendirilmiştir. Bu çalışmada WBC ve CRP değerleri için ROC analizi yapılmış ve bu parametrelerin solunum yolu patojenlerini öngörmede sınırlı tanısal değer taşıdığı ve tek başına viral veya bakteriyel etken

ayrımında güvenilir bir gösterge olamayacağı vurgulanmaktadır. Çalışmamızda moleküler yöntemle saptanan bakteriyel etken sayısı azdır ve patojenlerin büyük kısmını *S. pneumoniae*'dır. Tespit edilen pnömokokların bir kısmı kolonizasyonu temsil edebileceğinden, gerçek bakteriyel enfeksiyonun inflamatuvar yanıtı her zaman belirgin olmayabilir. Bu durum özellikle CRP ve prokalsitonin düzeylerinin beklenen düzeyde yükselmemesine neden olabilir. Solunum yolu enfeksiyonlarının klinik spektrumu oldukça geniştir ve inflamatuvar yanıt enfeksiyonun şiddeti, hastanın bağışıklık durumu ve komorbiditeler gibi birçok faktörden etkilenebilir. Viral enfeksiyonların bazı durumlarda belirgin inflamatuvar yanıt oluşturabileceği bilinmektedir. Özellikle influenza enfeksiyonlarında CRP ve prokalsitonin düzeyleri bakteriyel enfeksiyonlara benzer şekilde yükselebilir. Ayrıca inflamatuvar belirteçlerin ölçüm zamanı da sonuçları etkileyebilir. Enfeksiyonun erken döneminde de CRP ve prokalsitonin düzeyleri henüz yükselmemiş olabilir[20-23]. Bu nedenle hastaların başvuru zamanı biyobelirteç düzeylerinin yorumlanmasını etkileyen önemli bir faktördür. Her iki çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde inflamatuvar belirteçlerin solunum yolu enfeksiyonlarının etiyolojik ayrımında sınırlı bir rol oynadığı görülmektedir[11].

Çalışmamızda PZR negatif hastalarda hastaneye yatış ve yoğun bakım oranlarının daha yüksek olması dikkat çekicidir. Multipleks GZ-PZR panelleri belirli bir patojen grubunu kapsamakta olup, panel içeriğinde yer almayan patojenlerin varlığı PZR negatif sonuçlara neden olabilir. Ayrıca bazı bakteriyel veya viral patojenlerin moleküler panellerde yer almaması veya düşük yükte bulunması nedeniyle moleküler yöntemlerle saptanamaması da mümkündür. Özellikle hastaneye geç başvuran veya ağır klinik tablo ile gelen hastalarda NF örneklerde viral yükün düşmesi PZR duyarlılığını azaltabilir. Bununla birlikte, PZR negatifliğin yalnızca panel dışı patojenler, düşük patojen yükü veya geç başvuru ile açıklanamayacağı unutulmamalıdır. PZR negatif hastalarda kültür pozitif bakteriyel pnömoni, immünsüpresyonla ilişkili sitomegalovirus (CMV), *Pneumocystis jirovecii* veya fungal enfeksiyonlar gibi panel dışında kalan fırsatçı enfeksiyonlar da olası etkenler arasında yer almaktadır. Özellikle immünsüpresif hastalarda CMV ve *P. jirovecii* pnömonisi, viral solunum yolu enfeksiyonlarına eşlik edebilir veya tek başına ağır klinik tabloya yol açabilir[16,17]. Benzer şekilde akut viral solunum yolu enfeksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda hastaneye yatışın yalnızca virolojik etkenlerle değil, hastaların yaş, komorbidite ve klinik durumları ile de güçlü şekilde ilişkili olduğu, bazı hastalarda ise etken saptanamasa dahi ağır klinik tablo nedeniyle hastaneye yatış gereksiniminin ortaya çıkabildiği bildirilmiştir[24,25]. Özellikle PZR negatif hastalarda ağır klinik tabloya yol açan enfeksiyon dışı nedenlerin ayırıcı tanıda dikkate alınması gerekmektedir. Konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi, aspirasyon, pulmoner emboli, akciğer maligniteleri veya interstisyel akciğer hastalığı gibi non-infeksiyöz inflamatuvar süreçler, benzer solunum semptomları ve radyolojik bulgularla başvurabilir ve PZR negatifliği ile uyumlu olabilir[9,16]. Bu nedenle PZR negatif hastalarda klinik değerlendirme, radyolojik bulgular ve diğer laboratuvar parametreleri ile birlikte yapılmalıdır. Karabulut ve ark.[4] çalışmasında solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran hastaların önemli bir bölümünde moleküler yöntemlerle etken saptanamadığı ve bu hastalarda klinik yaklaşımın çoğunlukla ampirik tedaviye dayandığı belirtilmektedir. Özellikle ağır klinik tabloya sahip hastalarda etkenin belirlenememesinin klinisyenleri daha geniş spektrumlu tedavi yaklaşımlarına yönlendirdiğini ve bu durumun hastaneye yatış oranlarını da etkileyebileceğini vurgulamıştır. Brendish ve ark.[26] randomize kontrollü çalışmasında, hızlı multipleks PZR testlerinin influenza tanısını hızlandırarak antiviral tedavi kullanımını artırdığı ve antibiyotik kullanımının daha kısa süreli olmasına katkı sağladığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde PZR negatif hastalarda antibiyotik kullanım oranının daha yüksek olması, etkenin gösterilemediği durumlarda klinisyenlerin ampirik antibiyotik tedavisine yöneldiğini düşündürmektedir. Bu bulgular, solunum yolu enfeksiyonlarında klinik prognozun yalnızca etkenin varlığı ile açıklanamayacağını, hasta özellikleri ve klinik tablonun da önemli rol oynadığını göstermektedir. İleri yaş, kronik hastalık varlığı ve bağışıklık sistemi zayıflığı gibi faktörler solunum yolu enfeksiyonlarının klinik seyrini belirleyen önemli değişkenlerdir. Bu hasta grubunda etkenin moleküler olarak saptanamaması klinik şiddetin düşük olduğunu göstermemekte, aksine bazı durumlarda daha ağır

seyreden bakteriyel veya non-infeksiyöz nedenlerin varlığına işaret edebilmektedir[27]. Çalışmamızda pnömoni ile ilişkili radyolojik bulgular PZR negatif hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ancak bu hasta grubunda 15 (%79) hastada bakteriyel etken izole edilmiştir. Bu nedenle PZR negatif hastalarda pnömoni ile ilişkili radyolojik bulguların anlamlı olarak daha yüksek bulunması, mevcut moleküler yöntemin etken yönünden kapsayıcılığı dikkate alınarak değerlendirilmeli ve diğer klinik bulgular, laboratuvar parametreleri ile birlikte yorumlanması gerekmektedir.

Çalışmamız tek merkezli olarak yürütülmüş olup hasta popülasyonu hastaneye başvuran semptomatik bireylerden oluşmaktadır; bu nedenle sonuçlar toplumdaki tüm solunum yolu enfeksiyonlarını temsil etmeyebilir ve örneklem büyüklüğünün bazı alt gruplarda sınırlı olması istatistiksel analizlerin gücünü azaltmış olabilir. İkinci olarak bakteriyel patojenlerin tespiti NF örneklerden yapılan multipleks GZ-PZR testine dayanmaktadır. Bu yöntem yüksek duyarlılığa sahip olmakla birlikte kolonizasyon ile gerçek enfeksiyon ayrımını her zaman mümkün kılmamaktadır. Ayrıca panelde yer almayan viral veya bakteriyel patojenlerin varlığı PZR negatif hastalarda muhtemel etkenlerin saptanamamasına yol açmış olabilir.

Sonuç olarak bu çalışma, erişkin ILI ilişkili viral solunum yolu patojenlerinin dağılımının Türkiye ulusal sürveyans verileri ile büyük ölçüde uyumlu olduğunu göstermektedir. İnfluenza alt tiplerinde sezonlar arasında belirgin değişkenlik gözlenirken RV ve diğer influenza dışı viral etkenler önemli bir hastalık yükü oluşturmaktadır. Multipleks GZ-PZR negatif hastalarda pnömoni oranının yüksek olması, kültür sonuçları ve ek tanıların (kalp yetmezliği, KOAH alevlenmesi, aspirasyon, pulmoner emboli, malignite) dikkate alınmadan yorumlanmaması gerektiğini ortaya koymaktadır. NF örneklerde *S. pneumoniae* en sık saptanan bakteriyel etkendir ancak bu durum solunum yolu enfeksiyonlarındaki rolünü desteklese de kolonizasyon açısından dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. Dolayısıyla moleküler test sonuçları klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri ile birlikte yorumlandığında gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabilir ve doğru tedavi kararları verilebilir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından (17.07.2025 tarih ve Karar no: 0432) onaylanmıştır.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Izmir Katip Celebi University, Health Research Ethics Board (17.07.2025 dated and desicion no: 0432).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Guerrisi C, Ecollan M, Souty C, et al. Factors associated with influenza-like-illness: a crowdsourced cohort study from 2012/13 to 2017/18. BMC Public Health. 2019;19(1):879. https://doi.org/10.1186/s12889-019-7174-6
2. European Commission. Amending decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the community network under decision no 2119/98/EC of the European Parliament and of the council. Official Journal of the European Union. 2012. [https://eur-lex.europa.eu/eli/dec_impl/2012/506/oj/eng] (Erişim tarihi: 23 Mart 2026).
3. Clark TW, Lindsley K, Wigmosta TB, et al. Rapid multiplex PCR for respiratory viruses reduces time to result and improves clinical care: results of a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2023;86(5):462-75. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.03.005
4. Karabulut N, Alaçam S, Şen E, Karabey M, Yakut N. The epidemiological features and pathogen spectrum of respiratory tract infections, Istanbul, Türkiye, from 2021 to 2023. Diagnostics (Basel). 2024;14(11):1071. https://doi.org/10.3390/diagnostics14111071
5. Koçer İ, Demirbakan H, Aktaş A. Temporal dynamics and forecasting of respiratory viral infections during and after the SARS-CoV-2 pandemic (2020-2027): a multiplex PCR and ARIMA-based study. Front Microbiol. 2025;16:1674529. https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1674529

6. Bukavaz S, Gungor K, Köle M, Ekuklu G. Acute respiratory viral infections among adult patients in Edirne, Turkey. Trop Med Infect Dis. 2025;10(2):58. https://doi.org/10.3390/tropicalmed10020058
7. KLİMUD Rehberleri - Solunum Sistemi Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi. [https://www.klimud.org/icerik/rehberler-38/klimud-rehberleri-8265] (Erişim tarihi: 23 Mart 2026).
8. T.C. Sağlık Bakanlığı. Haftalık İnfluenza Raporları. [https://grip.saglik.gov.tr/tr/hir] (Erişim tarihi: 23 Mart 2026).
9. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. Adults. N Engl J Med. 2015;373(5):415-27. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245
10. Ljubin-Sternak S, Meštrović T, Lukšić I, Mijač M, Vraneš J. Seasonal Coronaviruses and other neglected respiratory viruses: a global perspective and a local snapshot. Front Public Health. 2021;9:691163. https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.691163
11. Uğur M, Melih Şahin A, Avcı E. Solunum yolu infeksiyonlarının tanısında moleküler panel sonuçlarının klinik ve demografik özelliklere göre yorumlanması. KLIMIK Derg. 2025;38(1):36-44. https://doi.org/10.36519/kd.2025.5162
12. World Health Organization (WHO). Influenza laboratory surveillance information-virus detections by subtype report to FlueNet. [https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZTkyODcyOTEtZjA5YS00ZmI0LWFkZGUtODIxNGI5OTE3YjM0IiwidCI6ImY2MTBjMGI3LWJkMjQtNGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCIsImMiOjh9] (Erişim Tarihi: 23 Mart 2026)
13. Ünlü S, Yıldırım BF, Demir C, Gürbüz M, Çetinkol Y. Syndromic panel for investigation of agents in patients with acute respiratory tract infections. Medical Records. 2026;1(1):1749225. https://doi.org/10.37990/medr.1749225
14. Perofsky AC, Huddleston J, Hansen CL, et al. Antigenic drift and subtype interference shape A(H3N2) epidemic dynamics in the United States. Elife. 2024;13:RP91849. https://doi.org/10.7554/eLife.91849
15. Kang M, Zanin M, Wong SS. Subtype H3N2 influenza a viruses: an unmet challenge in the Western Pacific. Vaccines (Basel). 2022;10(1):112. https://doi.org/10.3390/vaccines10010112
16. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, et al. Pneumonia. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):25. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0
17. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. Nat Rev Microbiol. 2018;16(6):355-67. https://doi.org/10.1038/s41579-018-0001-8
18. Krone CL, van de Groep K, Trzciński K, Sanders EAM, Bogaert D. Immunosenescence and pneumococcal disease: an imbalance in host-pathogen interactions. Lancet Respir Med. 2014;2(2):141-53. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70165-6
19. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. Nat Rev Microbiol. 2014;12(4):252-62. https://doi.org/10.1038/nrmicro3231
20. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2020;70(3):538-42. https://doi.org/10.1093/cid/ciz545
21. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018;18(1):95-107. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30592-3
22. Largman-Chalamish M, Wasserman A, Silberman A, et al. Differentiating between bacterial and viral infections by estimated CRP velocity. PLoS One. 2022;17(12):e0277401. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277401
23. Zhou Y, Xu L, Zhong X, Guo X, Ma Q. Differentiating bacterial from viral respiratory tract infections using CRP, SAA, and blood routine parameters: a retrospective cohort study. Clinics (Sao Paulo). 2025;80:100845. https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2025.100845
24. Akinosoglou K, Theofanis N, Asimos K, et al. Clinical, demographic, and virological predictors of hospital admission in patients with acute viral respiratory infections: a retrospective observational study. Viruses. 2026;18(1):135. https://doi.org/10.3390/v18010135
25. Kuzi S, Duygu F, Sencan I. Investigation of influenza cases and risk factors associated with fatality in Türkiye. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2025;59(1):50-8. https://doi.org/10.14744/SEMB.2024.64614
26. Brendish NJ, Malachira AK, Armstrong L, et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2017;5(5):401-11. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30120-0
27. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, et al. Respiratory viral detection in children and adults: comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia. J Infect Dis. 2016;213(4):584-91. https://doi.org/10.1093/infdis/jiv323

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(3):221-227
doi:10.54453/TMCD.2026.25901

Araştırma / *Research Article*

HIV ile Yaşayan Bireylerde Aşılanma Durumu: Kaçırılan Fırsatlar

Vaccination Coverage Among People Living with HIV: Missed Opportunities

Rukiyye Bulut*, Esma Kepenek Kurt*, Bahar Kandemir*, Betül Ulucan*, Pınar Belviranlı Keskin, İbrahim Erayman***

* Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
** T.C. Sağlık Bakanlığı Konya Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Konya, Türkiye

Atıf/Cite as: Bulut R, Kepenek Kurt E, Kandemir B, Ulucan B, Belviranlı Keskin P, Erayman İ. HIV ile yaşayan bireylerde aşılanma durumu: Kaçırılan fırsatlar. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(3):221-227.

ÖZ

Amaç: *İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile yaşayan bireyler, aşı ile önlenebilir hastalıklara karşı artmış morbidite ve mortalite riski taşımasına rağmen, çalışmalar bu populasyonda aşı kapsayıcılığının istenilen düzeyde olmadığını göstermektedir. Bu çalışmada, HIV ile yaşayan bireylerin önerilen aşılara karşı serolojik durumlarının ve aşılanma oranlarınının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.*
Yöntem: *Kliniğimizde 2008-2025 yılları arasında HIV enfeksiyonu tanısıyla takip edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler ve önerilen aşılara karşı serolojik yanıtları ile aşılanma oranları değerlendirildi.*
Bulgular: *Toplam 180 hastanın %78,9'u erkek olup, yaş ortalaması 43,9±14,3 idi. Hastaların tanı esnasındaki tetiklerinde seropozitiflik oranları Varicella zoster virüs (VZV) için %96, Rubella için %88, kabakulak için %91,3, kızamık için %87,5 olarak bulundu. Anti-HBs bakılan bireylerin %46,7'sinde anti-HBs pozitif olarak belirlendi. Seronegatif bireylerde Hepatit B virüsü (HBV) aşılanma oranı %53,3, Hepatit A virüsü (HAV) aşılanma oranı ise %29,4 olarak bulundu. Tüm kohortta pnömokok aşılanma oranı %44,4, meningokok aşılanma oranı %25 idi. Takip süresi boyunca en az bir kez mevsimsel influenza aşısı olma oranı %14,4, 2024 sezonunda influenza aşısı olma oranı ise %5,6 idi. KKK aşılanma oranı %2,8 olarak saptandı. Pandemi döneminde COVID-19 aşılarını yaptırma oranı ise %47,2 olarak bulundu. Hastaların hiçbirinin İnsan Papilloma virüsü (HPV) ve zona aşısı yaptırmamış olduğu belirlendi.*
Sonuç: *HIV ile yaşayan bireylerde aşılanma oranları yetersizdir. Bu durumun nedenleri araştırılıp çözüm yolları üretilmelidir. Hastaların aşıların önemi konusundaki farkındalıkları artırılmalı ve aşılanma durumları düzenli olarak takip edilmelidir.*

Anahtar kelimeler: *İnsan immün yetmezlik virüsü, HIV, aşı*

ABSTRACT

Objective: *Although people living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) are at increased risk of morbidity and mortality from vaccine-preventable diseases, studies indicate that the vaccination coverage in this population remains suboptimal. This study aimed to evaluate the serological status for recommended vaccines and vaccination rates among individuals living with HIV.*
Methods: *Patients followed in our clinic with a diagnosis of HIV infection between 2008 and 2025 were retrospectively reviewed. Demographic characteristics, serological status for recommended vaccines, and vaccination rates were analyzed.*
Results: *A total of 180 patients were included; 78.9% were male, and the mean age was 43.9 ± 14.3 years. At the time of diagnosis, seropositivity rates were 96% for varicella zoster virus (VZV), 88% for rubella, 91.3% for mumps, and 87.5% for measles. Anti-HBs positivity was detected in 46.7% of the individuals tested for Anti-HBs. Among seronegative individuals, the vaccination rate was 53.3% for hepatitis B virus (HBV) and 29.4% for hepatitis A virus (HAV). In overall cohort, vaccination rates were 44.4% for pneumococcal, 25% for meningococcal, 14.4% for seasonal influenza, 5.6% for the 2024 influenza season, 2.8% for Measles-mumps-rubella (MMR), and 47.2% for COVID-19 during the pandemic period. None of the patients had received human papillomavirus (HPV) or herpes zoster vaccines.*
Conclusion: *Vaccination rates among individuals living with HIV are inadequate. The underlying reasons should be investigated, and targeted strategies should be developed. Increasing patient awareness regarding the importance of vaccination and regular monitoring of immunization status are essential.*

Keywords: *Human immunodeficiency virus, HIV, vaccination*

Alındığı tarih / Received:
04.02.2026 / 04.February.2026
Kabul tarihi / Accepted:
09.07.2026 / 09.July.2026
Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2026 / 01.September.2026

ORCID Kayıtları

R. Bulut 0000-0002-3155-4036
E. Kepenek Kurt 0000-0002-0295-1745
B. Kandemir 0000-0002-9815-8767
B. Ulucan 0009-0005-7164-8925
P. Belviranlı Keskin 0000-0003-3921-384X
İ. Erayman 0000-0002-7491-2710

✉ dr.rukiyye@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

Edinsel Bağışıklık Yetmezlik Sendromu (AIDS) ve etkeni İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), tanımlandığı 1980'lerden bu yana global bir halk sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir. Antiretroviral tedavide (ART) kaydedilen ilerlemeler ile HIV enfeksiyonu artık ölümcül bir süreçten kronik seyirli bir hastalığa dönüşmüş, HIV ile yaşayan bireylerin yaşam süreleri belirgin biçimde artmıştır. Ancak bu bireyler, bağışıklık sistemlerindeki bozulma ve ART ile ilişkili immünolojik değişiklikler nedeniyle aşı ile önlenebilir enfeksiyonlara karşı hâlâ yüksek risk altındadır. Bu nedenle HIV ile yaşayan kişilerin aşılanma durumlarının ve buna bağlı serolojik yanıt profillerinin belirlenmesi, bu popülasyonun klinik takibinde kritik öneme sahiptir[1,2].

HIV ile yaşayan bireylerde bağışıklama, artmış enfeksiyon riski ve daha ağır hastalık seyri nedeniyle klinik bakımın temel bileşenlerinden biridir. Güncel uluslararası kılavuzlar, bu hasta grubunda inaktif influenza aşısının yıllık, COVID-19 aşılarının ise güncel şemalara uygun şekilde, Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit A virüsü (HAV) aşılarının seronegatif bireylerde, kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısının ise bağışık olmayan ve $CD4^+$ T hücre sayısı ≥200 hücre/mm^3 olan bireylerde uygulanmasını önermekte; ayrıca pnömokok, meningokok, İnsan Papilloma virüsü (HPV) ve tetanoz, difteri, aselüler boğmaca (Tdap)/Td aşılarını önermektedir. Canlı atenüe yapıda olan KKK aşısı, ileri immün baskılanması olan bireylerde kontrendikedir. Aşı yanıtlarının $CD4^+$ T hücre sayısı ve viral baskılanma ile ilişkili olması nedeniyle, HIV ile yaşayan bireylerde aşılanma durumlarının ve serolojik bağışıklık profillerinin sistematik olarak değerlendirilmesi, önlenebilir enfeksiyonların azaltılmasında kritik öneme sahiptir[3].

Klinik çalışmalarda, HIV ile yaşayan yetişkinlerde bağışıklama kapsamının genellikle düşük düzeylerde kaldığı ve tam kapsamlı aşılamanın yaygın olmadığını gösteren kanıtlar artmaktadır. Farklı coğrafi bölgelerdeki kohort analizleri, belirli aşılar için kapsama oranlarının HIV-negatif popülasyona göre belirgin şekilde düşük olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle HBV, HAV, influenza, pnömokok ve meningokok gibi aşı ile önlenebilir hastalıklara karşı antikor yanıtlarının HIV pozitif bireylerde daha düşük veya değişken olduğu bildirilmiştir[1,4,5-8].

Ülkemizde ve çeşitli klinik kohortlarda yapılmış retrospektif epidemiyolojik çalışmalar, HIV ile yaşayan bireylerin aşı ile önlenebilir hastalıklara karşı bağışıklık durumlarının incelenmesinin, hem bireysel sağlığı korumak hem de nüfus düzeyinde bulaşıcı hastalık yükünü azaltmak açısından önemini vurgulamaktadır[1,5,9].

Bu çalışmada, HIV ile yaşayan bireylerde aşılanma durumları ve aşı ile önlenebilir enfeksiyonlara yönelik serolojik bağışıklık profillerinin değerlendirilmesi ve mevcut aşılanma kapsamındaki eksikliklerin ortaya konulması amaçlanmıştır. Elde edilecek bulguların, HIV ile yaşayan bireylerde aşılama oranlarının artırılmasına yönelik koruyucu sağlık hizmetleri ile ulusal bağışıklama politikalarının geliştirilmesine katkı sağlaması hedeflenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli, retrospektif bir araştırma olarak tasarlanan bu çalışmaya, Ocak 2008- Eylül 2025 tarihleri arasında kliniğimizde HIV enfeksiyonu tanısı ile takipli ≥18 yaş bireyler dâhil edilmiştir. Tanı sonrası takip süresi 6 aydan kısa olan veya tıbbi kayıtları eksik olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), klinik özellikleri, serolojik test sonuçları ile aşı öneri ve uygulama kayıtları; hasta dosyaları, fiziksel/dijital aşı kartları, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) ve e-Nabız Kişisel Sağlık Sistemi üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir. Aşılanma durumları; influenza, COVID-19, HAV, HBV, pnömokok, meningokok, HPV, zona ve KKK aşıları açısından değerlendirilmiştir.

Aşı ile önlenebilir enfeksiyonlara yönelik serolojik profiller, mevcut laboratuvar kayıtlarından incelenmiştir. HAV, HBV, kızamık, kabakulak, Rubella ve Varicella zoster virüs (VZV) için spesifik antikor düzeyleri değerlendirilmiş; seropozitiflik,

ilgili laboratuvarın referans aralıklarına göre tanımlanmıştır. Serolojik testlerle saptanan seropozitifliğin geçirilmiş doğal enfeksiyona mı yoksa önceki aşılanmaya mı bağlı olduğu, kullanılan standart IgG testleri bu ikisini ayırt edemediğinden, ayrı olarak belirlenememiştir; seropozitiflik yalnızca mevcut bağışıklık durumunun bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. Aşılanma durumları ise serolojik sonuçtan bağımsız olarak, hem seropozitif hem de seronegatif tüm bireylerde, aşı uygulama kayıtları (hasta dosyaları, aşı kartları, HBYS ve e-Nabız) esas alınarak değerlendirilmiştir. HBV ve HAV için aşılama önerisi ve aşı yanıtının değerlendirilmesi, ilgili kılavuzlar doğrultusunda seronegatif bireylere yönelik olarak ayrıca ele alınmıştır[3].

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) sürüm 24.0 yazılımı kullanılmıştır. Çalışma tanımlayıcı nitelikte olup verilerin analizinde betimleyici istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

Çalışma, retrospektif tasarımlı olması nedeniyle hasta onamı gerektirmemekte olup, üniversitemiz etik kurulundan onay alınarak yürütülmüştür (Tarih:12.12.2025, Karar no:2025/6176). Tüm veriler anonimleştirilmiş ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Toplam 180 hastanın 38'i (%21,1) kadın, 142'si (%78,9) erkek olup, yaş ortalaması 43,9±14,3 (min:20-mak:78) idi. Hastaların tanı esnasındaki tetkiklerinde seropozitiflik oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

HBsAg ve anti-HBs negatif olup Hepatit B virüsü (HBV) aşısı önerilen 90 hastadan 48 (%53,3)'inin aşı olduğu, ancak bu hastaların 29'unun standart üç doz serisini tamamlamadığı saptandı. Standart üç doz serisini tamamlayan 19 hastanın 15'inde yeterli anti-HBs yanıtı (≥10 mIU/mL) oluşurken, 3 hastada üç doz aşılamaya rağmen yeterli anti-HBs titresi saptanmadı; kalan 1 hastanın ise aşı sonrası anti-HBs sonucuna ulaşılamadı. Aşı yanıtı gelişmeyen 3 hastanın $CD4^+$ T lenfosit sayıları>200/mm^3 idi. Standart seriyi tamamlamayan 29 hastada aşı sonrası anti-HBs yanıtı değerlendirmesi yapılmamıştı (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri ve seropozitiflik durumları.

Yaş (n=180) Ort±SS	43,9±14,3 (min:20-mak:78)	
		n (%)
Cinsiyet	**Kadın**	38 (21,1)
	Erkek	142 (78,9)
Parametre	**Pozitif n (%)**	**Negatif n (%)**
VZV IgG (n=51)	49 (96)	2 (4)
Rubella IgG (n=142)	125 (88)	17 (12)
Kabakulak IgG (n=23)	21 (91,3)	2 (8,7)
Kızamık IgG (n=56)	49 (87,5)	7 (12,5)
HBsAg (n=173)	1 (0,6)	172 (99,4)
Anti-HBs (n=169)	79 (46,7)	90 (53,3)
Anti-HAV IgG (n=143)	109 (76,2)	34 (23,8)

VZV: Varicella zoster virüs, Anti-HBs: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor, HAV: Hepatit A virüsü.

Tablo 2. Seronegatif (aşı önerilen) bireylerde HBV ve HAV aşılanma durumu.

Aşı	**Seronegatif/aşı önerilen**	**Aşılanan (n)**	**Aşılanma oranı (%)**
HBV	90	48	53,3
HAV	34	10	29,4

HBV için HBsAg ve anti-HBs negatif bireyler; HAV için anti-HAV IgG negatif bireyler payda alınmıştır.
HBV: Hepatit B virüsü, HAV: Hepatit A virüsü.

Hastaların 143'ünün anti-HAV IgG sonucuna ulaşıldı; negatif olan 34 hastanın 10'unun (%29,4) Hepatit A virüsü (HAV) aşısı yaptırdığı, ancak bunların 5'inin standart iki doz serisini tamamlamadığı saptandı. Anti-HAV IgG pozitifliği mevcut bağışıklığın göstergesi olup bu bireylere HAV aşısı gerekmediği için aşılanma durumu yalnızca seronegatif bireylerde değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Hastaların pnömokok, meningokok, influenza, HPV, zona, KKK ve COVID-19 aşıları ile aşılanma durumları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Tüm kohortta (n=180) diğer aşılar ile aşılanma durumu.

Aşı	Aşılanan (n)	Oran (%)
En az bir doz pnömokok	80	44,4
Bir doz meningokok	45	25,0
En az bir kez mevsimsel influenza	26	14,4
2024 sezonu influenza	10	5,6
COVID-19	85	47,2
KKK	5	2,8
HPV	0	0
Zona	0	0

KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak.

TARTIŞMA

Antiretroviral tedavideki ilerlemelerle HIV enfeksiyonu kronik bir hastalık hâline gelmiş olsa da, aşı ile önlenebilir enfeksiyonlar HIV ile yaşayan bireylerde hâlen önemli bir sağlık yükü oluşturmaktadır. Mevcut kılavuzlar kapsamlı aşılama önerileri sunsa da, bu önerilerin klinik pratiğe ve serolojik bağışıklık düzeylerine ne ölçüde yansıdığı net değildir. Bu bağlamda, HIV ile yaşayan bireylerde aşılanma durumları ile serolojik profilleri değerlendiren çalışmamız, bağışıklama politikalarının etkinliğini ortaya koymak ve klinik uygulamalara yol göstermek açısından önem taşımaktadır.

Avrupa Bölgesi verilerine göre 2024 raporunda bildirilen yeni HIV tanılarında erkeklerin tüm yaş gruplarında kadınlara göre daha yüksek oranlara sahip olduğu ve epideminin cinsiyet açısından belirgin bir erkek baskınlığı sergilediği bildirilmiştir[10]. Benzer şekilde ülkemiz Sağlık Bakanlığı verilerine göre HIV pozitif vakalar arasında erkeklerin %82 oranı ile kadınlara göre daha fazla olduğu ve vakaların öncelikli olarak 25-34 yaş grubunda yoğunlaştığı bildirilmiştir[11]. Çalışmamızın demografik özellikleri, Avrupa ve Türkiye'deki güncel epidemiyoloji verileri ile karşılaştırıldığında benzer eğilimler göstermektedir.

HIV ile yaşayan bireylerde aşı ile önlenebilir enfeksiyonlara karşı bağışıklık profili üzerine yapılan çalışmalar, bu bireylerde farklı serolojik yanıt dağılımlarını ortaya koymaktadır. Üç merkezde yürütülen kapsamlı bir Türk kohortu olan Candevir ve ark.'nın çalışmasında HIV ile yaşayan bireylerde seropozitiflik oranı kızamık için %82, kabakulak için %75,6 ve kızamıkçık için %92,1'dir. Bu çalışmada ayrıca Anti-HAV IgG seropozitifliği %83,2 ve HBV'ye karşı bağışıklık %40 olarak bulunmuştur[12]. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada VZV için seropozitiflik %99, kızamık %93, kızamıkçık ve kabakulak için %97, HAV için %80 olarak yüksek seviyelerde raporlanmış ve hastaların %43'ü anti-HBs pozitif, %49'u HBV açısından seronegatif, %8'inde ise KHB saptanmıştır[9]. Çalışmamızda seropozitiflik oranları VZV için %96, Rubella için %88, kabakulak için %91,3, kızamık için %87,5, HAV için %76,2 olup HBsAg %0,6, anti-HBs %46,7 oranında pozitif olarak bulunmuştur. Bu bulgular, HIV ile yaşayan bireylerde doğal enfeksiyon veya aşı geçmişine bağlı olarak koruyucu antikor seviyelerinin farklı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle HIV ile yaşayan kişilerin serolojik testlerle değerlendirilip gerektiğinde yeniden aşılama stratejileri planlanması, bağışıklama programlarının etkinliğini artıracak önemli bir adımdır.

Hepatit B ile ilişkili bağışıklık profili özel bir öneme sahiptir; anti-HBs yanıtının ≥10 mIU/mL olması koruyucu kabul edilir. HIV ile yaşayan bireylerde HBV aşısına yanıtın yetersiz kalması, bağışıklama programlarının etkisini sınırlayan ve literatürde sıkça rapor edilen bir durumdur. Pek çok çalışma, HIV pozitif kişilerde standart doz HBV aşısı sonrası anti-HBs ≥10 mIU/mL düzeyine ulaşanların oranının genel popülasyona göre belirgin olarak düşük olduğunu göstermiştir. İstanbul'da yürütülen 21 yıllık retrospektif çalışma, HIV ile yaşayan erişkinlerde HBV aşı sonrası anti-HBs seropozitifliğinin %50 olduğunu bildirmiştir; ayrıca koruyucu yanıtın $CD4^+$ T hücre sayısı ≥350 hücre/mm^3 ile ilişkili olduğu saptanmıştır[13]. Benzer şekilde standart doz HBV aşısı uygulanan bir diğer kohortta da HIV pozitif hastaların sadece %26,8'inde ≥10 mIU/mL düzeyinde anti-HBs yanıtı gelişmiştir. Bu çalışmada ise yanıtı etkileyen en önemli faktör yüksek HIV viral yükü olarak rapor edilmişken, $CD4^+$ T hücre sayısı aşı yanıtı ile ilişkili bulunmamıştır[14]. Çalışmamızda HBsAg ve anti-HBs negatif olup HBV aşısı önerilen hastaların %53,3'ünün aşı olduğu, bu hastaların %31,3'ünde yeterli anti-HBs yanıtı (≥10 mIU/mL) oluşurken, %6,3'ünde 3 doz HBV aşılamasına rağmen yeterli anti-HBs titresinin oluşmadığı görülmüştür. Aşı yanıtı gelişmeyen hastaların tamamında $CD4^+$ T lenfosit

sayısı >200/mm^3 bulunmuştur. Bu sonuçlar, HIV ile yaşayan bireylerde aşı sonrası serolojik izlemin önemini ve bağışıklık yanıtını optimize etmek için bireyselleştirilmiş aşı stratejilerinin gerekliliğini desteklemektedir. Literatürde de HBV aşısı sonrası anti-HBs düzeylerinin izlenmesi önerilmekte, yeterli antikor yanıtı elde edilemeyenlerde yüksek doz aşı şemaları, hatırlatma dozları veya tekrar aşılama stratejilerinin değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır[15].

HIV ile yaşayan bireylerde aşılanma oranları çalışmalara ve ülkelere göre farklılık göstermektedir. Tüm aşılar için yüksek aşı kabul oranları nadiren elde edilmekte, influenza ve pnömokok gibi rutin önerilen aşılar bile çoğu çalışmada %60-90 bandında kalmaktadır[16,17]. Paris'te yapılan bir çalışma, HIV ile yaşayan bireylerde farklı aşıların kapsama oranlarını değerlendirmiştir. Bu çalışmada aşılanma oranları HBV için %77,3, HAV aşısı %62,7, pnömokok aşısı %61,2, mevsimsel influenza aşısı %44,7, meningokok %38,5, KKK aşısı %31,4 olarak bulunmuştur[17]. Bir başka çalışmada HIV ile yaşayan bireylerde önerilen tüm aşılara genel uyum oranı %63,6 olup, bu uyum mevsimsel influenza, pnömokok ve tetanoz aşıları için %90'ın üzerinde, HAV ve HBV aşıları için %80'in üzerinde, HPV aşısı için %59,5, zona aşısı için %63,6, COVID-19 için %42,1 bulunmuştur[16]. Türkiye'de HIV pozitif hastalarda yapılan bir çalışmada belirlenen aşılanma oranları ise influenza %71, pnömokok %57, meningokok %56 olarak bulunmuştur[9]. Çalışmamızda pnömokok, meningokok ve mevsimsel influenza aşılarının uygulanma oranları sırasıyla %44,4, %25 ve %14,4 olarak bulunmuştur. Son sezonda influenza aşısı olan bireylerin oranı ise %5,6 ile oldukça düşüktür. Çalışmamızdaki bireylerin hiçbiri HPV ve zona aşısı olmamıştır. Ülkemizde HIV ile yaşayan bireylerde HBV, mevsimsel influenza, COVID-19 ve pnömokok aşıları ulusal aşı ve geri ödeme politikaları kapsamında ücretsiz olarak sağlanırken; zona, HPV ve meningokok aşılarının hastalar tarafından ücretli olarak temin edilmesi gerekmektedir. Bu durumun, söz konusu aşılar arasındaki aşılanma oranlarındaki belirgin farklılıkların önemli bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir.

COVID-19 aşısı için yapılan kapsamlı bir meta-analizde, HIV ile yaşayan bireylerde küresel COVID-19 aşı kabul oranının %67 ve aşılanma oranının %56,6 olduğu bildirilmiştir. Avrupa Bölgesinde COVID-19 aşılanma oranının %90,1 gibi oldukça yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür[18]. Çalışmamızda diğer aşılara kıyasla COVID-19 aşılanma oranları (%47,2) daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, özellikle HIV ile yaşayanların COVID-19'a bağlı ciddi hastalık ve ölüm riskinin yüksek olması nedeniyle bağışıklama çabalarının etkinliğini yansıtmaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Tek merkezli ve retrospektif tasarımı nedeniyle bazı aşılanma ve serolojik kayıtlar eksik olabilir ve bulgular tüm HIV ile yaşayan bireylere genellenirken bu durum dikkate alınmalıdır. Ayrıca, çalışmada kullanılan standart IgG testleri doğal enfeksiyona bağlı bağışıklık ile aşıya bağlı bağışıklığı ayırt edemediğinden, saptanan seropozitiflik oranları her iki kaynağı da yansıtıyor olabilir. KKK aşısına ilişkin uygulama kayıtları ile serolojik veriler birey düzeyinde eşleştirilemediğinden, KKK aşılanma oranı seronegatif bireyler üzerinden hesaplanamamış ve tüm kohort üzerinden sunulmuştur. Bu durum, ilgili aşılanma oranının yorumlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, HIV ile yaşayan bireylerde aşılanma oranlarının aşı türlerine göre anlamlı farklılıklar gösterdiği ve diğer çalışmalara kıyasla oldukça düşük oranlarda olduğu görülmüştür. Bu farklılıkların, klinik önerilerin yanı sıra aşıların geri ödeme kapsamı ve erişilebilirlik koşulları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ulusal sağlık politikaları kapsamında ücretsiz sunulan aşıların daha yüksek oranlarda uygulanmasına karşın, bireysel ödeme gerektiren aşıların aşılanma oranlarının daha düşük kalması, HIV ile yaşayan bireylerde bağışıklama stratejilerinin planlanmasında yapısal ve ekonomik faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca HIV ile yaşayan bireylerin izleminde aşılanma durumları düzenli ve sistematik olarak değerlendirilmelidir. Aşı önerileri yaş ve risk faktörlerine göre özelleştirilmeli ve aşı farkındalığı artırılmalıdır. Aşılanma fırsatlarının her klinik başvuruda gözden geçirilmesi, aşı ile önlenebilir enfeksiyonların azaltılmasında önemli bir adım olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (tarih: 12.12.2025, karar no: 2025/6176).
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics approval for this study was obtained from the Necmettin Erbakan University Ethics Committee for Non-Drug and Non-Medical Device Research (date: 12.12.2025, decision no.: 2025/6176).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Samaha H, Yigitkanli A, Naji A, et al. Burden of vaccine-preventable diseases in people living with HIV. Vaccines (Basel). 2024;12(7):780. https://doi.org/10.3390/vaccines12070780
2. Würfel LM, Potthoff A, Skaletz-Rorowski A, Nambiar S, Abu Rached N. Optimizing immunization strategies for individuals living with HIV: a review of essential vaccines, vaccine coverage, and adherence factors. Vaccines (Basel). 2025;13(8):798. https://doi.org/10.3390/vaccines13080798
3. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. National Institutes of Health, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America; 2024. [https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection] (Erişim tarihi: 15.12.2025).
4. Imaz A, Masuet C. Vaccination coverage for people living with HIV: a key intervention that should be improved. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2023;41(3):141-3. https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.10.014
5. Lu PJ, Hung MC, Srivastav A, et al. Surveillance of vaccination coverage among adult populations -United States, 2018. MMWR Surveill Summ. 2021;70(3):1-26. https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7003a1
6. Corma-Gómez A, Real LM, Fernández-Fuertes M, et al. Poor increase on HAV vaccination coverage among people living with HIV after an immunization-based intervention. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2023;41(3):144-8. https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.01.006
7. Hung CC, Chang SY, Su CT, et al. A 5-year longitudinal follow-up study of serological responses to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination among patients with HIV infection who received highly active antiretroviral therapy. HIV Med. 2010;11(1):54-63. https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00744.x
8. Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. JAMA. 2011;305(14):1432-40. https://doi.org/10.1001/jama.2011.351
9. Çakır Y, İnce N, Çalışkan E. Bir üniversite hastanesi enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takip edilen HIV pozitif hastaların aşılanma durumu. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi. 2022;7(3):407-13. https://doi.org/10.26453/otjhs.1055961
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), World Health Organization Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2025: 2024 data. Stockholm: ECDC; 2025. [https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2025-2024-data] (Erişim tarihi: 15.12.2025).
11. T.C. Sağlık Bakanlığı. HIV/AIDS istatistikleri. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2025. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/HIV_AIDS_Istatistikleri.pdf] (Erişim tarihi: 15.12.2025).
12. Candevir A, Kuşcu F, Yıldırım F, et al. Low immunity against vaccine preventable diseases in Turkish HIV cohort. Turk J Med Sci. 2021;51(5):2311-7. https://doi.org/10.3906/sag-2102-14
13. Zerdali E, Nakir IY, Surme S, Yildirim M. Hepatitis B virus prevalence, immunization and immune response in people living with HIV/AIDS in Istanbul, Turkey: a 21-year data analysis. Afr Health Sci. 2021;21(4):1621-8. https://doi.org/10.4314/ahs.v21i4.16
14. İnci A, Fincancı M. Antibody response to a standard dose of hepatitis B vaccine in HIV-infected patients. Klimik Journal. 2014;27(1):12-14. https://doi.org/10.5152/kd.2014.04
15. Catherine FX, Piroth L. Hepatitis B virus vaccination in HIV-infected people: a review. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(6):1-10. https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1277844

16. Birk NK, Monday L, Singh T, et al. Vaccine coverage and factors associated with vaccine adherence in persons with HIV at an urban infectious disease clinic. Hum Vaccin Immunother. 2023;19(1):2204785. https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2204785
17. Kolakowska A, Marshall E, Krastinova E, et al. Insufficient vaccine coverage and vaccine hesitancy in people living with HIV: a prospective study in outpatient clinics in the Paris region. Vaccine. 2024;42(17):3655-63. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.04.077
18. Sulaiman SK, Musa MS, Tsiga-Ahmed FI, Sulaiman AK, Bako AT. A systematic review and meta-analysis of the global prevalence and determinants of COVID-19 vaccine acceptance and uptake in people living with HIV. Nat Hum Behav. 2024;8(1):100-14. https://doi.org/10.1038/s41562-023-01733-3

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(3):228-233
doi:10.54453/TMCD.2026.51423

Araştırma / *Research Article*

Tüberküloz Hastalarında Mikroskobik İnceleme ve C-Reaktif Protein (CRP) Parametrelerinin Karşılaştırılması

A Comparison of Microscopic Examination and C-Reactive Protein (CRP) Parameters in Patients with Tuberculosis

Hakan Şenoğlu*, Nuri Özkütük*

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

Atıf/Cite as: Şenoğlu H, Özkütük N. Tüberküloz hastalarında mikroskobik inceleme ve C-reaktif protein (CRP) parametrelerinin karşılaştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(3):228-233.

ÖZ

Amaç: *Tüberküloz (TB), hâlâ önemli bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmekte olup, tedavinin erken başlatılması için hızlı tanı yöntemleri hayati önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, akciğer TB'si şüphesi olan hastalarda mikroskobik inceleme pozitifliği (Ehrlich-Ziehl-Neelsen, EZN boyaması) ile C-reaktif protein (CRP) arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.*
Yöntem: *Bu retrospektif çalışmaya, akciğer TB'si açısından değerlendirilen toplam 88 hasta dâhil edilmiştir. Hastalar, EZN boyama sonuçlarına (pozitif/negatif) ve aside dirençli basil (ARB) derecelendirmesine göre gruplandırılmıştır. Yaş, cinsiyet, CRP düzeyleri ve EZN boyanma özelliklerine göre analiz edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırmalar yapılmıştır.*
Bulgular: *Akciğer TB'si hastalarında CRP düzeyleri, ARB pozitif olanlarda negatiflere kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulunmuş olup mikroskobik inceleme ile CRP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. ARB pozitiflik derecesi arttıkça CRP düzeyinde artış eğilimi gözlenmesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve CRP düzeyi ile ARB pozitiflik derecesi arasında güçlü bir doğrusal ilişki saptanmamıştır. Yaş ve cinsiyetin CRP düzeyleri üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir.*
Sonuç: *Tüberküloz hastalarında, CRP düzeylerinin özellikle ARB pozitifliği ile ilişkili olarak arttığı ancak bulaştırıcılığın düzeyini yansıtmada tek başına yetersiz kalabileceği düşünülmektedir. Bu bulgular; CRP'nin TB tanısında destekleyici bir belirteç olarak kullanılabileceğini, ancak klinik değerlendirmede diğer parametrelerle birlikte ele alınması gerektiğini göstermektedir.*

Anahtar kelimeler: *Tüberküloz, EZN boyama, C-reaktif protein*

ABSTRACT

Objective: *Tuberculosis (TB) remains a significant global health problem, and rapid diagnostic methods are vital for the early initiation of treatment. The aim of this study is to evaluate the relationship between microscopic examination positivity (Ehrlich-Ziehl-Neelsen, EZN staining) and C-reactive protein (CRP) in patients with suspected pulmonary TB.*
Methods: *A total of 88 patients evaluated for pulmonary TB were included in this retrospective study. Patients were grouped according to their EZN staining results (positive/negative) and acid-fast bacilli (AFB) classification. Analyses were performed according to age, gender, CRP levels and EZN staining characteristics. Statistical comparisons were made between the groups.*
Results: *In patients with pulmonary TB, CRP levels were found to be significantly higher in those who were ARB-positive compared to those who were negative, and a significant relationship was detected between the results of microscopic examination and CRP levels. Although a trend towards increased CRP levels was observed as the degree of ARB positivity increased, this increase was not found to be statistically significant, and no strong linear relationship was identified between CRP levels and the degree of ARB positivity. The effect of age and gender on CRP levels is not statistically significant.*
Conclusion: *In tuberculosis patients; CRP levels are thought to increase, particularly in association with ARB positivity, but may be insufficient on their own to reflect the level of infectiousness. These findings suggest that CRP can be used as a supportive marker in the diagnosis of TB, but that it should be considered alongside other parameters in clinical assessment.*

Keywords: *Tuberculosis, EZN staining, C-reactive protein*

Alındığı tarih / Received:
13.04.2026 / 13.April.2026
Kabul tarihi / Accepted:
01.07.2026 / 01.July.2026
Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2026 / 01.September.2026

ORCID Kayıtları

H. Şenoğlu 0000-0001-7429-9998
N. Özkütük 0000-0002-2848-5914

✉ hakansenoglu35@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

Tüberküloz (TB) hâlâ küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayımladığı 2025 Küresel Tüberküloz Raporu tahminlerine göre, 2024 yılında yaklaşık 10.7 milyon yeni TB olgusu görülmüş ve 1.23 milyon kişi bu hastalık nedeniyle yaşamını yitirmiştir[1].

Tüberkülozun erken tanısı ve tedavisi, hastalığın kontrol altına alınması açısından büyük önem taşımaktadır. TB'nin hızlı ve doğru tanısı, etkin tedavinin hemen başlanmasında ve kontrol önlemleriyle bulaş zincirinin kırılmasında kritik öneme sahiptir ve laboratuvar bu süreçte önemli bir rol oynamaktadır.

Yayma mikroskopisi, TB tanısında temel yöntemlerden biri olmaya devam etmektedir. EZN (Ehrlich-Ziehl-Neelsen) boyama ile aside dirençli basiller (ARB) mikroskop altında gösterilebilir; sonuç yarı kantitatif olarak rapor edilmektedir. ARB pozitiflik derecesi, tedavi takibinde ve bulaştırıcılığın dolaylı bir göstergesi olarak da kullanılmaktadır. Yöntem hızlı, ucuz ve yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak duyarlılığı (%20-80) özellikle düşük basil yüküne sahip çocukluk çağı, akciğer dışı ve HIV ilişkili TB'deki örneklerde düşüktür. Ayrıca *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) ile tüberküloz dışı mikobakteriyi (TDM) ayıramaması, canlı-ölü basil ayrımı yapamaması ve ilaç direnci ile ilgili fikir verememesi önemli dezavantajlardır[2].

Tüberküloz tanısında kültür, *Mycobacterium tuberculosis* izolasyonu ve ilaç direnci saptanmasına olanak sağlaması nedeniyle DSÖ tarafından altın standart olarak kabul edilmektedir. Kültür, katı ve sıvı besiyerlerinde yapılabilir; Löwenstein-Jensen (LJ) gibi katı kültür besiyerleri daha ucuz ve kontaminasyona daha dirençliyken, ticari otomatize sıvı kültür sistemleri daha hızlı ve daha duyarlıdır. Bununla birlikte, kültür yönteminin uzun sonuçlanma süresine sahip olması klinik karar süreçlerini geciktirebilmektedir[2].

Moleküler biyoloji temelli nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), TB tanısında hızlı ve güvenilir sonuçlar sağlayarak yüksek duyarlılık göstermektedir. Gerçek zamanlı PCR tabanlı GeneXpert MTB/RIF gibi yöntemler, hem *M. tuberculosis* varlığını hem de rifampisin direncini eşzamanlı saptarken; GenoType MTBDRplus gibi yöntemler izoniazid ve rifampisin direncine yol açan genetik mutasyonları belirler. LAMP gibi izotermik teknikler düşük kaynaklı ortamlarda pratik kullanım sunabilmektedir. DSÖ, özellikle çoklu ilaç dirençli TB (MDR-TB) tanısında bu moleküler yöntemleri önermekte olup, moleküler yöntemlerin pahalı olması, özellikle düşük gelirli ülkelerde kullanımını kısıtlamaktadır[2-4].

Tüberküloz tanısında güvenilir serolojik, antikor temelli bir test yoktur[5]. Bu nedenle TB taraması ve erken tanısına katkı sağlayabilecek hızlı, kolay, ucuz, uygulanabilir ve saptayıcı belirteç testlerine olan ilgi artmaktadır[6].

Tüberküloz hastalığına yakalanma olasılığı yüksek olan riskli kişilere (göçmenler, mülteciler, sağlık hizmetlerine erişimi sınırlı olan gruplar vb.) DSÖ tarafından sistematik tarama testleri olarak; bilgisayar destekli tespit (CAD) veya CAD olmadan göğüs radyografisi, HIV ile yaşayan kişilerde C-reaktif protein (CRP) ve hızlı TB tanı testi önerilmektedir[7].

C-reaktif protein, inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. CRP düzeylerinin birçok bakteriyel enfeksiyonda olduğu gibi TB olgularında da yükseldiği bildirilmektedir[8]. Enflamasyonun bir göstergesi olan CRP, opsonize edici bir faktör olduğundan basil varlığını yansıtabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, CRP düzeylerinin hastalık aktivitesi ve inflamasyon derecesi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir[9]. Ayrıca DSÖ, özellikle yüksek riskli bireylerde TB taraması amacıyla CRP'nin bir triyaj testi olarak kullanılabileceğini bildirmektedir[1,9]. Çalışmalarda CRP düzeyi yüksekliğinin basil yüküyle ilişkili olduğu, anti-TB tedaviden 6 ay sonra normal seviyelerine döndüğü gösterilmiş, ayrıca akciğer TB'si taramasında CRP'nin semptom taramasına benzer duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir[4].

Bu çalışmanın amacı; akciğer TB'si şüphesi bulunan hastalarda kültür sonuçları elde edilmeden önce tanısal süreci desteklemek amacıyla, CRP düzeyleri ile mikroskobik inceleme pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve bu doğrultuda CRP'nin akciğer TB'sini öngörüsündeki rolünü ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda, Ocak 2018-Aralık 2023 tarihleri arasında hastanemiz TB laboratuvarına gelen erişkin hasta solunum yolu örneği kültürlerinde MTBC üremesi olan 88 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Mikobakteri kültürü; katı besiyeri olarak LJ besiyeri (Becton Dickinson, ABD), sıvı besiyeri olarak ise BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) otomatize kültür sisteminin MGIT tüpleri kullanılmıştır. EZN boyama yöntemi ile boyanan solunum yolu örneklerinde, ARB varlığı mikroskobik olarak araştırılmıştır. Kültür ile tanısı konmuş akciğer TB'li hastaların mikroskobik inceleme sonuçları ve CRP verileri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Serum CRP düzeyleri otomatik biyokimya analizöründe immünotürbidimetrik yöntem (AU5800 otoanalizörü, Beckman Coulter, ABD) veya otomatik nefelometrik yöntem (BN II otoanalizörü, Siemens, Almanya) ile ölçülmüştür. CRP için referans aralığı 0-5 mg/L olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler, SPSS (IBM Corp., ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler, ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Student t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. ARB pozitifliği ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan akciğer TB'li 88 hastanın 49'u (%55,7) erkek, yaş ortalaması 56.2'dir. Mikroskobik inceleme sonucuna göre hastaların 29'u (%33) ARB negatif, 59'u (%67) ARB pozitiftir. ARB pozitif hastaların 17'si 1 pozitif, 18'i 2 pozitif, 10'u 3 pozitif, 14'ü 4 pozitif olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan tüm örneklem grubunun (n:88) ortalama CRP değeri 6.86 mg/L bulunmuş olup referans aralığın üzerinde olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Mikroskobik incelemede ARB negatif hastalarda ortalama CRP değeri normal düzeyde (3.8 mg/L) saptanmış olup ARB pozitif olan hastaların CRP değeri (ort. 8.36 mg/L), ARB negatif olan hastalara göre Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 1). ARB pozitiflik derecesine göre CRP düzeylerinde saptanan artış eğilimi, Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0.268$) ve ayrıca Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde aralarında anlamlı doğrusal bir ilişki olmadığı görülmüştür $r=0.24$, $p=0.067$).

Tablo 1. Mikroskobik incelemedeki ARB pozitiflik derecesine göre CRP değerleri.

ARB pozitifliği	Yaş ortalaması	Ortalama CRP, mg/L (Erkek ; Kadın)	St. sapma	Ortanca	min. / max.
Negatif (n: 29)	58.0	3.8 (4.3 ; 3.2)	3.14	3.00	0.4 / 12.7
Pozitif (n: 59)	55.5	8.36 (9.0 ; 7.4)	4.43	7.65	0.34 / 19.15
1 pozitif (n: 17)	57.0	6.7 (7.5 ; 5.1)	3.62	6.70	1.3 / 14.7
2 pozitif (n: 18)	58.1	8.4 (8.3 ; 8.5)	3.41	8.35	1.4 / 15.2
3 pozitif (n: 10)	46.4	8.7 (9.8 ; 6.8)	5.19	9.30	0.34 / 17.4
4 pozitif (n: 14)	56.6	10.1 (11.3 ; 8.3)	5.53	10.30	1.1 / 19.15
Toplam (n: 88)	56.2	6.86 (7.6 ; 5.9)	4.57	6.80	0.34 / 19.15

Mikroskobik incelemede ARB pozitif hastaların yaş ortalaması 55.5, iken negatif olanlarınki 58.0 idi (Tablo 1). Yaş grupları karşılaştırıldığında (18-30, 30-40, 40-50, 50 ve üstü) ARB pozitif olanlarla negatif olanlar arasında fark saptanmamıştır (p=0.522). Ayrıca, yaş grupları arasında ARB pozitiflik derecesine göre de fark saptanmamıştır (p=0.788). Yaş grubu ve EZN boyanmanın etkileşim etkisi anlamsız bulunmuştur (p=0.181). Yaş gruplarına göre CRP değerlerinin anlamlı bir şekilde değişmediği görülmüş olup (p=0.325) CRP ile yaş arasında anlamlı doğrusal bir ilişki olmadığı saptanmıştır (r= -0.008, p=0.944). Yaş gruplarının CRP üzerine ana etkisi anlamsızdır (p=0.118).

Cinsiyete göre ARB pozitiflik derecesi ve CRP ortalaması karşılaştırılmıştır. Mikroskobik incelemede ARB pozitif hastaların %57,6'sı erkek iken, negatif olanların %51,7'si erkekti. Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında, ARB pozitifler ile negatifler arasında fark saptanmamıştır (p=0.6). Ayrıca, kadın ve erkek hastalar arasında ARB pozitiflik derecesi açısından da fark saptanmamıştır (p=0.849).

Erkek hastaların CRP ortalamasının (7.6 mg/L) kadın hastalardan (5.9 mg/L) daha yüksek olduğu görülmüş, ancak kadın ve erkek hastalar arasında CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı hesaplanmıştır (p=0.108).

TARTIŞMA

Tüberküloz hastalarında, inflamatuar yanıtın artması sonucu CRP düzeylerinin yükseldiği ve bu artışın hastalık aktivitesini yansıtabileceği bildirilmektedir[8]. Özellikle akciğer TB'si hastalarında, CRP düzeylerinin sağlıklı bireylere veya diğer solunum yolu enfeksiyonlarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir[9]. Bu bulgular, CRP'nin TB'de inflamasyonun bir göstergesi olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda; akciğer TB olmasına rağmen yayma mikroskopide ARB negatif olan hastalara göre ARB pozitif olanlarda, CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (ort. 8.36 mg/L'ye karşın 3.8 mg/L; p<0.001). Sağlık kuruluşuna başvurmayan hastalarda, semptomatik TB olgularına kıyasla daha hafif klinik seyir izlenebilir. Ancak asemptomatik veya tanı almamış olan bu olgular, düşük basil yüküne rağmen uzun süreli temas yoluyla kümülatif bulaş açısından önemli bir kaynak olabilir. Ev içi TB temaslı kişilerde yapılan prospektif bir taramada CRP; sağlıklı ev içi temaslıları, asemptomatik TB olanlardan ayıramamıştır. Bu da CRP'nin, toplum tarama testi olarak uygun olmayabileceğini düşündürmüştür[10].

C-reaktif proteinin yüksek duyarlılığına karşın özgüllüğünün sınırlı olması, tek başına tanıdan ziyade tarama ve triyaj testi olarak kullanımını ön plana çıkarmaktadır[11]. Bir çalışmada; hapishanedeki HIV hastalarında akciğer TB'si semptom taramasına ek olarak CRP düzeyi, akciğer röntgeninden daha iyi performans gösterirken, HIV olmayanlar arasında akciğer röntgeni CRP'den daha değerli bulunmuştur[12]. Bu çalışmada; semptom taraması ile birlikte CRP düzeyinin yüksekliği (≥5 mg/L), tek başına semptom taramasına veya tek başına CRP düzeyine göre daha yüksek duyarlılık sağlamıştır[12].

Bir çalışmada, CRP düzeylerinin balgam ARB pozitiflik derecesinin ve hastalık yaygınlığının yüksek basil yükü ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir[13]. Benzer şekilde başka bir çalışmada, CRP düzeylerinin ARB yayma derecesine paralel olarak doğrusal artış gösterdiği (p<0.0001) ve en yüksek değerlerin ARB ≥3+ grubunda gözlendiği bildirilmiştir[14]. Ancak çalışmamızda, ARB pozitiflik derecesi arttıkça CRP düzeylerinde artış eğilimi gözlenmesine rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (r=0.24, p=0.067).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın retrospektif tasarımı, hasta sayısının sınırlı olması ve tek merkez verilerine dayanması sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Ayrıca, CRP düzeylerini etkileyebilecek diğer enfeksiyon veya inflamatuar durumlar tam olarak dışlanamamış olabilir. Buna rağmen çalışmamız, mikroskobik inceleme sonuçları ile CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmesi açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

C-reaktif protein, TB için spesifik bir belirteç değildir ve birçok bakteriyel veya inflamatuar durumda yükselme gösterebilir. Bu nedenle, CRP'nin tek başına tanısal bir test olarak kullanılması uygun değildir. CRP gibi inflamatuar belirteçlerin, yayma mikroskobik inceleme ile birlikte değerlendirilmesi tanısal yaklaşıma katkı sağlayabilir. Güncel çalışmalar; CRP'nin klinik semptomlar, radyolojik bulgular ve diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesinin TB'nin tanısal doğruluğu artırabileceğini göstermektedir[1,8]. Bu yaklaşım, özellikle kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde TB tanısına yönelik maliyet etkin bir strateji sağlayabilir.

Sonuç olarak; CRP'nin kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli bir biyobelirteç olarak kültür sonuçları elde edilmeden önce, TB olgularının erken öngörülmesinde destekleyici bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Bulgular ışığında, CRP'nin TB tanısında tarama testi olarak kullanılabileceği ve klinik açıdan prospektif değerini artırmak için diğer biyobelirteçlerle kombine edilerek puanlama sistemi geliştirilebileceği düşünülmüştür. Basil yükü ile CRP arasındaki ilişkinin daha anlamlı olarak ortaya konabilmesi için geniş örneklemli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından (04.06.2025 tarih, 20.478.486/3177 sayılı karar) onaylanmıştır.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Health Sciences Ethics Committee of Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine (date: 4 June 2025, decision no.: 20.478.486/3177).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2025. Geneva: WHO; 2025. [https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025] (Erişim tarihi: 07.04.2026).
2. Huang Y, Ai L, Wang X, Sun Z, Wang F. Review and updates on the diagnosis of tuberculosis. J Clin Med. 2022;11(19):5826. https://doi.org/10.3390/jcm11195826
3. Zaporojan N, Negrean RA, Hodișan R, Zaporojan C, Csep A, Zaha DC. Evolution of laboratory diagnosis of tuberculosis. Clin Pract. 2024;14(2):388-416. https://doi.org/10.3390/clinpract14020030
4. Kagujje M, Mwanza W, Somwe P, Chilukutu L, Creswell J, Muyoyeta M. Sensitivity and specificity of CRP and symptom screening as tuberculosis screening tools among HIV-positive and negative outpatients at a primary healthcare facility in Lusaka, Zambia: a prospective cross-sectional study. BMJ Open. 2023;13(4):e061907. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061907
5. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129, Ankara; 2019. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf] (Erişim tarihi: 07.04.2026).
6. Shaozae CK, Das D, Kumar M. Diagnosis of tuberculosis in low-resource settings: overcoming challenges within laboratory practice. EMJ. 2023. https://doi.org/10.33590/emj/10302558
7. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: WHO; 2021. [https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676] (Erişim tarihi: 07.04.2026).
8. Saripalli A, Ramapuram J. C-reactive protein as a screening test for tuberculosis in people living with HIV in Southern India: A Cross-Sectional, Observational Study. J Clin Med. 2022;11(13):3566. https://doi.org/10.3390/jcm11133566
9. Nogueira BMF, Krishnan S, Barreto-Duarte B, et al. Diagnostic biomarkers for active tuberculosis: progress and challenges. EMBO Mol Med. 2022;14(12):e14088. https://doi.org/10.15252/emmm.202114088

10. Mendelsohn SC, Mulenga H, Tameris M, et al. Screening for asymptomatic tuberculosis among adults with household exposure to pulmonary tuberculosis: a prospective observational cohort study. Lancet Glob Health. 2025;13(11):e1869-79. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(25)00276-1
11. Yoon C, Chaisson LH, Patel SM, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for active pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21(9):1013-9. https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0078
12. Zhang L, Altice FL, Kamarulzaman A, et al. Screening and diagnostic strategies for active pulmonary tuberculosis among people in prison in Malaysia: a prospective diagnostic study. Lancet Reg Health West Pac. 2025;64:101712. https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2025.101712
13. Furuhashi K, Shirai T, Suda T, Chida K. Inflammatory markers in active pulmonary tuberculosis: association with Th1/Th2 and Tc1/Tc2 balance. Kekkaku. 2012;87(1):1-7.
14. Miranda P, Gil-Santana L, Oliveira MG, et al. Sustained elevated levels of C-reactive protein and ferritin in pulmonary tuberculosis patients remaining culture positive upon treatment initiation. PLoS One. 2017;12(4):e0175278. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175278

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(3):234-242
doi:10.54453/TMCD.2026.09481

Araştırma / *Research Article*

Yoğun Bakım Hastalarında Rektal Kolonizasyon: Vankomisine Dirençli Enterokok Sürveyansı

Rectal Colonization in Intensive Care Unit Patients: Surveillance of Vancomycin-Resistant Enterococci

Merve Gürler*, Füsun Kırca*, Bedia Dinç*

* Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Atıf/Cite as: Gürler M, Kırca F, Dinç B. Yoğun bakım hastalarında rektal kolonizasyon: Vankomisine dirençli enterokok sürveyansı. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(3):234-242.

ÖZ

Amaç: *Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda kolonizasyon ve hastane içi yayılım açısından önemini koruyan dirençli mikroorganizmalar arasında yer almaktadır. Bu çalışmada, yoğun bakım hastalarından tarama amacıyla gönderilen rektal sürüntü örneklerinde VRE sürveyans pozitiflik oranlarının yıllara ve YBÜ'lere göre dağılımının değerlendirilmesi, ayrıca tür düzeyinde tanımlamanın yapılabildiği dönemde enterokok tür dağılımının incelenmesi amaçlandı.*

Yöntem: *Bu retrospektif gözlemsel çalışma, üçüncü basamak bir hastanenin mikrobiyoloji laboratuvarında yürütüldü. Ocak 2020-Aralık 2025 tarihleri arasında yenidoğan YBÜ, çocuk YBÜ ve erişkin YBÜ'de yatan hastalardan aktif sürveyans amacıyla gönderilen rektal sürüntü örneklerine ait veriler değerlendirildi. Her hastaya ait ilk VRE tarama kültürü analize dâhil edildi. Örnekler kromojenik VRE agar besiyerine ekildi; üreyen koloniler MALDI-TOF MS ile tür düzeyinde tanımlandı.*

Bulgular: *Toplam 6035 hastaya ait ilk rektal sürüntü kültürü değerlendirildi ve 616 (%10,2) örnekte VRE sürveyans pozitifliği saptandı. Yıllara göre VRE sürveyans pozitiflik oranları 2020'de %4,2, 2021'de %16,1, 2022'de %18,1, 2023'te %2,2, 2024'te %9,4 ve 2025'te %4,1 olarak bulundu. VRE sürveyans pozitif örneklerin 554'ü erişkin YBÜ, 50'si yenidoğan YBÜ ve 12'si çocuk YBÜ'den elde edildi. En yüksek birim içi pozitiflik oranı yenidoğan YBÜ'de (%14,8) saptandı. Tür düzeyinde değerlendirmenin yapılabildiği 2024-2025 döneminde VRE sürveyans pozitif izolatların %84,5'ini E. faecium, %15,5'ini E. faecalis oluşturmaktaydı.*

Sonuç: *Yoğun bakım hastalarında VRE pozitifliği dikkate değer bir sürveyans yükü oluşturmaktadır. VRE oranlarının yıllara ve yoğun bakım birimlerine göre değişkenlik göstermesi, sürveyans verilerinin ünite bazında değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. E.faecium'un baskın tür olması, hastane ilişkili VRE epidemiyolojisi ile uyumludur.*

Anahtar kelimeler: *Vankomisine dirençli enterokok, VRE, rektal sürüntü, yoğun bakım ünitesi, sürveyans, Enterococcus faecium*

ABSTRACT

Objective: *Vancomycin-resistant enterococci (VRE) remain important resistant microorganisms in terms of colonization and in-hospital transmission, particularly among patients hospitalized in intensive care units (ICUs). This study aimed to evaluate the distribution of VRE surveillance positivity rates in rectal swab samples submitted for screening from ICU patients by years and ICU types, and to examine the distribution of Enterococcus species during the period in which species-level identification was available.*

Methods: *This retrospective observational study was conducted in the microbiology laboratory of a tertiary-care hospital. Data from rectal swab samples submitted for active surveillance from patients hospitalized in the neonatal ICU, pediatric ICU, and adult ICU between January 2020 and December 2025 were evaluated. The first VRE screening culture from each patient was included. Samples were inoculated onto chromogenic VRE agar, and grown colonies were identified at the species level by MALDI-TOF MS.*

Results: *A total of 6035 first rectal swab cultures were evaluated, and VRE surveillance positivity was detected in 616 (10.2%) samples. Annual VRE surveillance positivity rates were 4.2% in 2020, 16.1% in 2021, 18.1% in 2022, 2.2% in 2023, 9.4% in 2024, and 4.1% in 2025. Of the VRE surveillance-positive samples, 554 were obtained from the adult ICU, 50 from the neonatal ICU, and 12 from the pediatric ICU. The highest unit-specific positivity rate was observed in the neonatal ICU (14.8%). In 2024–2025 in which species-level identification was available, 84.5% of VRE surveillance positive isolates were E. faecium and 15.5% were E. faecalis.*

Conclusion: *VRE positivity constitutes a considerable surveillance burden among ICU patients. Variation by year and ICU type suggests that surveillance data should be evaluated on a unit-specific basis. The predominance of E. faecium is consistent with the epidemiology of hospital-associated VRE.*

Keywords: *Vancomycin-resistant enterococci, VRE, rectal swab, intensive care unit, surveillance, Enterococcus faecium*

Alındığı tarih / Received:
05.05.2026 / 05.May.2026
Kabul tarihi / Accepted:
08.07.2026 / 08.July.2026
Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2026 / 01.September.2026

ORCID Kayıtları

M. Gürler 0000-0003-4170-3709
F. Kırca 0000-0003-0959-9091
B. Dinç 0000-0001-8318-2556

✉ mervecamoz@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

Enterokoklar, insan gastrointestinal sisteminin doğal üyeleri olan Gram-pozitif koklardır ve klinik mikrobiyolojide önemli fırsatçı patojenler arasında yer almaktadır[1]. İnsanlarda en sık karşılaşılan türler *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* olup, özellikle *E. faecium* hastane ortamına uyumlu yapısı ve belirgin direnç profili nedeniyle dikkat çekmektedir[2,3]. Enterokoklar; üriner sistem enfeksiyonları, intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlar, bakteriyemi, endokardit ve daha nadiren santral sinir sistemi enfeksiyonları gibi farklı klinik tablolara neden olabilmektedir[2,4].

Enterokokların klinik önemini artıran başlıca özelliklerden biri, birçok antimikrobiyal ajana karşı intrensek ya da kazanılmış direnç mekanizmaları geliştirebilmeleridir[2,5]. Bu direnç örüntüsü içinde vankomisin direnci özel bir önem taşımaktadır. Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), 1980'li yılların sonlarından itibaren tanımlanmış ve zamanla dünya genelinde önemli nozokomial patojenler hâline gelmiştir[3,4]. Özellikle hastane ilişkili *E. faecium* türlerinde çoklu ilaç direncinin daha belirgin olması, bu etkenlerin enfeksiyon kontrolü açısından önemini artırmaktadır[2,4].

VRE epidemiyolojisinde gastrointestinal kolonizasyon temel rezervuar olarak kabul edilmektedir[2]. Hastanede yatan kolonize hastalar, hastane içi yayılım açısından önemli bir kaynak oluşturabilmektedir[2,6]. Özellikle yoğun bakım üniteleri (YBÜ) gibi yüksek riskli alanlarda VRE kolonizasyonu ve yayılımı enfeksiyon kontrolü açısından ayrı bir önem taşımaktadır[7]. Uzamış hastane yatışı, ciddi altta yatan hastalıklar ve önceki antibiyotik maruziyeti gibi durumların da VRE edinimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir[8].

VRE'nin hastane ortamında yayılımı; hasta teması, kontamine çevresel yüzeyler ve sağlık çalışanlarının elleri gibi farklı yollarla gerçekleşebilmektedir[9]. Bu nedenle enfeksiyon kontrolünde yalnızca klinik enfeksiyonların izlenmesi yeterli olmayıp asemptomatik taşıyıcıların saptanması da önem taşımaktadır[6]. Aktif sürveyans programlarında rektal veya perirektal örnekleme, özellikle yüksek riskli hasta gruplarında VRE taşıyıcılığının araştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır[10,11]. Ayrıca sürveyans stratejisinin kapsamı ve sıklığının, merkezlerin hasta profiline ve yerel epidemiyolojik özelliklerine göre değişebileceği gösterilmiştir[12].

Türkiye'den bildirilen veriler de VRE kolonizasyonunun özellikle yoğun bakım ve yenidoğan yoğun bakım gibi yüksek riskli alanlarda önemli bir sorun olmaya devam ettiğini göstermektedir[13,14]. Bununla birlikte kolonizasyon oranları, incelenen merkeze, hasta grubuna, klinik birime ve tarama/sürveyans uygulamasının kapsamına göre değişkenlik gösterebilmektedir[13,15]. Bu nedenle her merkezin kendi yerel sürveyans verilerini ortaya koyması, hem kolonizasyon yükünün değerlendirilmesi hem de enfeksiyon kontrol uygulamalarının yönlendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, altı yıllık dönemde YBÜ'lerde yatan hastalardan tarama amacıyla gönderilen rektal sürüntü örneklerinde VRE sürveyans pozitiflik oranlarının yıllara ve klinik birimlere göre dağılımının değerlendirilmesi, ayrıca tür düzeyi tanımlamanın standardize edildiği dönemde enterokok tür dağılımının incelenmesi amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmanın tasarımı

Bu retrospektif gözlemsel çalışma, XXX ilinde bulunan üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesinin mikrobiyoloji laboratuvarında yürütüldü. Ocak 2020–Aralık 2025 tarihleri arasında yenidoğan YBÜ, çocuk YBÜ ve yetişkin YBÜ'de yatan hastalardan aktif sürveyans amacıyla gönderilen rektal sürüntü örneklerine ait mikrobiyolojik veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Tekrarlayan örneklerin analizi etkilemesini önlemek amacıyla, her hastaya ait çalışma dönemindeki ilk rektal sürüntü kültürü değerlendirmeye alındı. Örnekler kültür sonucuna göre VRE sürveyans pozitif

ve VRE negatif olarak sınıflandırıldı. Tüm çalışma dönemi için VRE sürveyans pozitiflik oranları yıllara ve yoğun bakım birimlerine göre değerlendirildi. Ayrıca, kromojenik besiyerinde üreme saptanan izolatlarda tür düzeyinde tanımlamanın düzenli olarak kayıt altına alındığı 2024–2025 dönemi için enterokok tür dağılımı incelendi.

Örneklerin alınması

Rektal sürüntü örnekleri, YBÜ'lerde yatan hastalardan aktif sürveyans programı kapsamında ilgili klinikteki hekim tarafından steril eküvyonlar kullanılarak alındı ve uygun süre içinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Örnekleme, hastanede yürütülen enfeksiyon kontrol uygulamaları doğrultusunda yoğun bakım hastalarında VRE kolonizasyonunun araştırılması amacıyla gerçekleştirildi.

Hastanede VRE sürveyansı kapsamında, rutin enfeksiyon kontrol uygulamaları doğrultusunda kolonize veya enfekte hastalar için temas önlemleri uygulanmakta; uygun durumlarda hasta kohortlaması, çevresel temizlik ve el hijyeni uygulamaları sürdürülmekteydi. Ancak bu uygulamaların zaman içindeki düzeyi ve uyumu hasta bazında ya da dönemsel olarak ayrı değişkenler halinde değerlendirilemedi.

Kültür, inkübasyon koşulları ve mikroorganizma tanımlanması

Rektal sürüntü örnekleri, vankomisine dirençli enterokokların seçici izolasyonu amacıyla kromojenik VRE agar besiyerine (BioCell, Türkiye) ekildi. Ekim yapılan besiyerleri 35–37 °C'de 24–48 saat inkübe edildi. Kromojenik besiyerinde üreme saptanan koloniler, matriks aracılı lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS; bioMérieux, Fransa) yöntemi kullanılarak tür düzeyinde tanımlandı. Tarama kültüründe üreme saptanan ve *E. faecalis* veya *E. faecium* olarak tanımlanan örnekler VRE sürveyansı açısından pozitif kabul edildi. Çalışma retrospektif sürveyans verilerine dayandığından, vankomisin direncine yönelik ek fenotipik doğrulama testleri ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri çalışma kapsamına dâhil edilememiştir. Bu nedenle sonuçlar, laboratuvarın rutin sürveyans algoritması çerçevesinde VRE sürveyans pozitifliği olarak değerlendirilmiştir. *Enterococcus gallinarum veya Enterococcus casseliflavus* gibi vankomisine intrensek düşük düzey direnç gösterebilen enterokok türlerinin izole edildiği örnekler ile kültürde üreme saptanmayan örnekler ise VRE negatif olarak değerlendirildi.

Çalışma dönemi boyunca VRE taraması kromojenik besiyeri temelli sürveyans yaklaşımı ile yürütüldü. Ancak kromojenik agarda üreyen kolonilere ait tür düzeyinde tanımlama verileri 2024 yılı itibarıyla düzenli ve standardize biçimde kayıt altına alındığından, enterokok tür dağılımına ilişkin analiz yalnızca 2024–2025 yıllarını kapsadı.

Veri toplama

Hastalara ait demografik veriler, yatış yapılan yoğun bakım birimi ve mikrobiyolojik analiz sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi ile laboratuvar kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Çalışmanın laboratuvar temelli sürveyans niteliği nedeniyle altta yatan hastalıklar, ilaç kullanımı, gastrointestinal girişimler ve diğer ayrıntılı klinik değişkenler değerlendirmeye alınamadı. Çalışmada yıllara göre toplam tarama sayısı, VRE sürveyans pozitiflik oranları, YBÜ'lere göre dağılım ve tür düzeyinde tanımlamanın mevcut olduğu dönemde *E. faecalis* ve *E. faecium* dağılımı değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak analiz edildi. VRE pozitiflik oranları yıllara ve YBÜ'lere göre değerlendirildi. 2024–2025 döneminde tür düzeyinde tanımlanan izolatların dağılımı da sayı ve yüzde olarak özetlendi.

Etik kurul onayı

Çalışma protokolü, Ankara Bilkent Hastanesi Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu tarafından onaylandı (Karar no: TABED 1 / 2397 / 2026 Tarih: 08.04.2026).

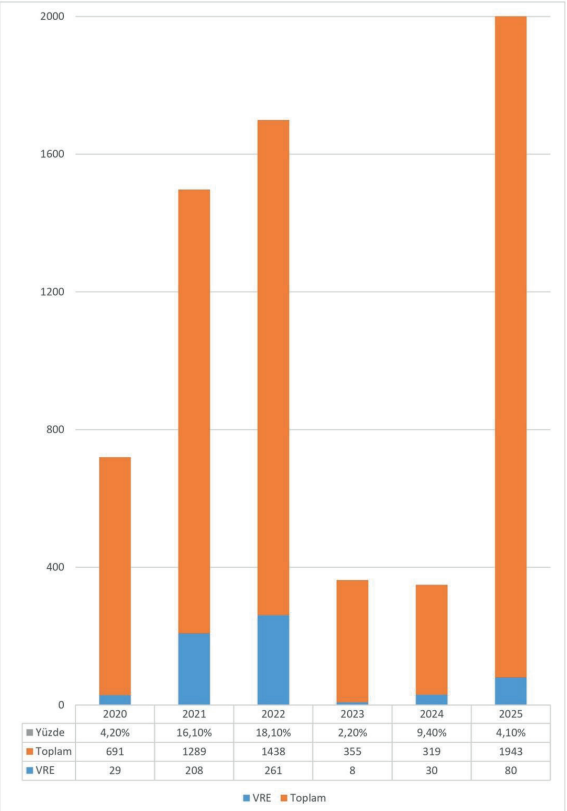
BULGULAR

Çalışma döneminde (2020–2025) YBÜ'lerden gönderilen toplam 6035 rektal sürüntü örneği değerlendirilmiştir. Örneklerin 459'u (%7,6) pediatrik yaş grubundaki hastalardan, 5576'sı (%92,4) yetişkin yaş grubundaki hastalardan gönderilmiştir. Örneklerin 616'sı (%10,2) VRE sürveyansı açısından pozitif olarak değerlendirildi.

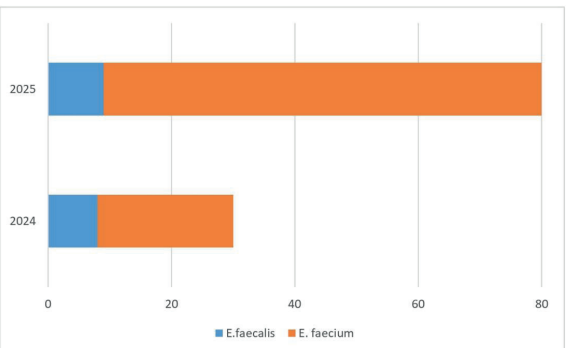
Yıllara göre VRE sürveyans pozitiflik oranları incelendiğinde, 2020 yılında %4,2 olarak saptanan VRE oranının 2021 (%16,1) ve 2022 (%18,1) yıllarında belirgin şekilde arttığı görülmüştür. 2023 yılında hem örnek sayısında hem de VRE sürveyans pozitifliğinde belirgin bir azalma izlenmiştir (%2,2). 2024 yılında VRE oranı %9,4 olarak saptanırken, 2025 yılında örnek sayısında artışa rağmen VRE sürveyans pozitiflik oranı %4,1 düzeyinde kalmıştır (Şekil 1).

Tür düzeyinde analiz, yalnızca 2024–2025 yıllarına ait izolatlar için yapılabilmiştir. Bu dönemde toplam 110 VRE izolatı değerlendirilmiş olup, *E. faecium* baskın tür olarak saptanmıştır (%84,5). *E. faecalis* ise daha düşük oranda izole edilmiştir (%15,5). Yıllara göre tür dağılımı incelendiğinde, 2024 yılında VRE izolatlarının %73,3'ünün *E. faecium* görülürken, 2025 yılında ise *E. faecium* oranı daha da artarak %88,7 düzeyine ulaşmıştır (Şekil 2).

YBÜ bazında incelendiğinde, birim içi VRE sürveyans pozitiflik oranı yenidoğan YBÜ'de %14,8 (50/338) ile en yüksek bulunmuştur. Aynı oran çocuk YBÜ'de %9,9 (12/121) ve erişkin YBÜ'de %9,9 (554/5576) olarak saptanmıştır. Yıllara göre birim bazlı değerlendirmede, 2020–2022 döneminde VRE sürveyans pozitifliğinin tüm YBÜ tiplerinde gözlendiği, ancak olguların mutlak sayısının erişkin YBÜ kaynaklı olduğu görülmüştür. 2023 yılında tüm YBÜ'lerde hem örnek sayısında hem de VRE sürveyans pozitifliğinde belirgin bir düşüş izlenmiştir.



Şekil 1. Yıllara göre VRE sürveyans pozitifliği ve toplam rektal sürüntü sayılarının dağılımı.



Şekil 2. 2024–2025 yıllarında VRE pozitif izolatlarda E. faecalis ve E. faecium sayılarının dağılımı.

2024 yılında erişkin YBÜ'de %9,6 (30/312) oranında VRE sürveyans pozitifliği saptanırken, çocuk YBÜ'de pozitif örnek izlenmemiştir (0/7). Aynı yıl yenidoğan YBÜ'den tarama örneği gönderilmemiştir (0/0). 2025 yılında VRE sürveyans pozitifliği erişkin YBÜ'de %4,1 (78/1922) olarak belirlenirken, çocuk YBÜ'de sınırlı sayıda VRE pozitifliği gözlenmiştir (%13,3; 2/15); yenidoğan YBÜ'de VRE saptanmamıştır (0/6) (Tablo 1).

Tablo 1. Yoğun bakım ünitelerinde yıllara göre VRE pozitiflik dağılımı.

Yıl	Yenidoğan YBÜ	Çocuk YBÜ	Erişkin YBÜ	Toplam
2020	15/132 (%11,4)	1/20 (%5)	13/539 (%2,4)	29/691 **(%4,2)**
2021	25/136 (%18,4)	8/37 (%21,6)	175/1116 (%15,7)	208/1289 **(%16,1)**
2022	9/49 (%18,4)	1/26 (%3,8)	251/1363 (%18,4)	261/1438 **(%18,1)**
2023	1/15 (%6,7)	0/16 (%0)	7/324 (%2,2)	8/355 **(%2,2)**
2024	0/0 (%0)	0/7 (%0)	30/312 (%9,6)	30/319 **(%9,4)**
2025	0/6 (%0)	2/15 (%13,3)	78/1922 (%4,1)	80/1943 **(%4,1)**
Toplam	50/338 **(%14,8)**	12/121 **(%9,9)**	554/5576 **(%9,9)**	**616/6035 (%10,2)**

VRE sürveyans pozitif hastaların yaş dağılımı birimlere göre değerlendirildiğinde, yenidoğan YBÜ olgularında medyan yaşın 23–50 gün aralığında değiştiği, çocuk YBÜ olgularında ise yaşların aylar ile erken çocukluk dönemi arasında dağıldığı görülmüştür. Erişkin YBÜ'de VRE sürveyans pozitif hastaların medyan yaşının tüm yıllarda ileri yaş grubunda yoğunlaştığı ve medyan değerlerin 62–77,5 yıl aralığında seyrettiği belirlenmiştir. Bazı yıllarda ilgili YBÜ'lerde VRE sürveyans pozitif olgu saptanmaması nedeniyle yaş analizi yapılamamıştır (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, altı yıllık dönemde YBÜ'lerde yatan hastalardan alınan ilk rektal sürüntü örneklerinde genel VRE sürveyans pozitiflik oranı %10,2 olarak saptandı. Bu bulgu, VRE kolonizasyonunun yoğun bakım hastalarında halen dikkate değer bir sürveyans yükü oluşturduğunu göstermektedir. Enterokokların gastrointestinal sistemin doğal üyeleri olmakla birlikte özellikle hastane ortamında önemli fırsatçı patojenlere dönüştüğü, VRE'nin ise gastrointestinal

Tablo 2. VRE pozitif hastaların yoğun bakım birimlerine ve yıllara göre yaş dağılımı.

Yıl	Yenidoğan YBÜ Ortanca yaş, (IQR)	Çocuk YBÜ Ortanca yaş, (IQR)	Erişkin YBÜ Ortanca yaş, (IQR)
2020	23 gün (17,5–42 gün)	1	70 (60–75)
2021	35 gün (20,5–65 gün)	6 (4,6–10,2)	71,7 (58–81)
2022	50 gün (21–76,5gün)	4 ay	73 (62–82)
2023	35 gün	X	62 (57–71)
2024	X	X	77,5 (69–84)
2025	X	4,5 (3–6)	75 (69–83)

kolonizasyon üzerinden hastane içi yayılım açısından kritik önem taşıdığı iyi bilinmektedir[2,6]. Yoğun bakım hastaları, uzamış yatış, yüksek antibiyotik maruziyeti, invaziv girişimler ve artmış kolonizasyon riski nedeniyle VRE açısından en kırılgan hasta gruplarından birini oluşturmaktadır[7,8].

Çalışmamızda VRE sürveyans pozitiflik oranlarının yıllara göre belirgin dalgalanma gösterdiği tespit edildi; oran 2020'de %4,2 iken 2021 ve 2022'de sırasıyla %16,1 ve %18,1'e yükselmiş, 2023'te %2,2'ye gerilemiş, 2024'te %9,4'e çıktıktan sonra 2025'te %4,1 olarak saptanmıştır. Bu dağılım, VRE sürveyans verilerinin doğrusal bir artış ya da azalış modeliyle açıklanamayacağını düşündürmektedir. Literatürde de VRE kolonizasyon oranlarının zaman içinde hasta profili, antibiyotik kullanımı, kolonizasyon, fiziksel altyapı, temas önlemleri ve tarama stratejilerindeki değişikliklerden etkilenebildiği bildirilmektedir[4,13]. Bu nedenle çalışmamızda gözlenen yıllık dalgalanmanın, yalnızca mikrobiyolojik yükteki değişimi değil, aynı zamanda yoğun bakım hasta kompozisyonu ve sürveyans pratiğindeki dönemsel farklılıkları da yansıtıyor olabileceği düşünülmelidir. Bununla birlikte, enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanma yoğunluğu, temas izolasyonuna uyum, çevresel temizlik uygulamaları ve hasta kohortlaması gibi unsurların da yıllar içindeki VRE sürveyans pozitiflik oranlarını etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda 2021-2022 yıllarında gözlenen belirgin artışın, Türkiye'de COVID-19 pandemisinin yoğun bakım yükünü artırdığı dönemle zamansal olarak çakıştığı dikkati çekmektedir. Türkiye'den çok merkezli veriler de pandemi döneminde yoğun bakım hasta yükünün belirgin olduğunu düşündürmektedir[16]. Ayrıca Türkiye'den veriler, COVID-19'un hastanede kalış süresi ve sağlık hizmeti maliyeti açısından sağlık sistemi üzerinde önemli bir yük oluşturduğunu göstermektedir[17]. VRE ediniminde uzamış yoğun bakım yatışı bilinen bir risk faktörüdür[6]. COVID-19 dönemine ilişkin derlemelerde, kritik hastalarda daha uzun yoğun bakım yatışı, invaziv destek gereksinimi, artmış antibiyotik maruziyeti ve enfeksiyon kontrol uygulamalarındaki zorlanmanın, çok ilaca dirençli mikroorganizmalarla ilişkili yoğun bakım enfeksiyonlarının artışında rol oynayabileceği bildirilmiştir[18,19]. Bu nedenle, 2021–2022 döneminde rektal sürüntü sayısında ve VRE sürveyans pozitiflik oranında gözlenen artışın, pandemi sırasında artan yoğun bakım hasta yükü ve uzamış yatış süreleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak çalışmamızda hasta bazında COVID-19 tanısı, antibiyotik maruziyeti ve yatış süresi verileri değerlendirilmediğinden, bu ilişkinin nedensel olarak ortaya konulması tam olarak mümkün değildir.

YBÜ'lere göre dağılım incelendiğinde, VRE sürveyans pozitif örneklerin mutlak sayısal yükünün büyük ölçüde erişkin YBÜ'de toplandığı, buna karşın birim içi pozitiflik oranının yenidoğan YBÜ'de daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum, mutlak olgu yükü ile ünite içi pozitiflik oranının farklı epidemiyolojik göstergeler olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, örnek hacimleri arasındaki belirgin farklılık nedeniyle bu bulgular karşılaştırmalı istatistiksel üstünlük olarak değil, birim bazında tanımlayıcı sürveyans verisi olarak yorumlanmalıdır. Yoğun bakım hastalarında uzamış yatış süresinin VRE edinimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir[6]. Altta yatan hastalıklar ve yoğun antibiyotik maruziyeti de erişkin yoğun bakım popülasyonunda kolonizasyon yükünü artıran etkenler arasında düşünülebilir[20]. Buna karşılık yenidoğan YBÜ'de daha yüksek göreceli pozitiflik oranı; düşük doğum ağırlığı, uzun yatış süresi ve ünite içi bulaşı kolaylaştırabilecek temas koşulları ile ilişkili olabilir. Türkiye'den yenidoğan YBÜ'de de VRE kolonizasyonunun önemli bir sorun olduğu ve ünite içi yayılımın dikkatle izlenmesi gerektiği bildirilmiştir[13,21]. Çocuk YBÜ'de daha düşük pozitiflik saptanması, bu birimde VRE'nin klinik açıdan önemsiz olduğunu değil; daha düşük örnek hacmi, farklı hasta profili ve daha düşük kolonizasyon basıncını yansıtıyor olabilir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, VRE sürveyansı ve enfeksiyon kontrol stratejilerinin YBÜ'lerde tek tip değil, üniteye özgü risk profiline göre yapılandırılmasının daha uygun olabileceği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda erişkin YBÜ'de VRE sürveyans pozitifliği saptanan hastaların yaşlarının ileri yaş grubunda yoğunlaştığı görüldü. Bu bulgu, ileri yaşta hastaların daha yüksek komorbidite yükü, daha sık sağlık hizmeti teması, daha uzun hastane yatışı ve daha yoğun antibiyotik maruziyeti ile ilişkili olabilmesi nedeniyle

literatürle uyumlu görünmektedir[8,22]. Bununla birlikte, çalışmamızda yaş ile VRE pozitifliği arasındaki ilişki analitik olarak değerlendirilmediğinden, bu bulgu tanımlayıcı düzeyde yorumlanmalıdır.

Tür düzeyinde değerlendirmenin yapılabildiği 2024-2025 döneminde, VRE sürveyans pozitif izolatlar arasında *E. faecium*'un belirgin şekilde baskın olduğu görüldü. Bu bulgu, uluslararası literatürle uyumludur. Hastane ilişkili VRE epidemiyolojisinde *E. faecium*'un öne çıktığı; bu türün hastane ortamına uyumu, klonal yayılım kapasitesi ve belirgin direnç profili nedeniyle dikkat çektiği bilinmektedir[3,23]. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda da VRE izolatları arasında *E. faecium* baskınlığı gösterilmiştir[9,24,25]. Bununla birlikte, çalışmamızda tür düzeyinde tanımlama verilerinin yalnızca 2024-2025 döneminde düzenli olarak kayıt altına alınmış olması nedeniyle, bu bulgunun tüm çalışma dönemine genellenmemesi gerekir.

VRE kolonizasyonunun klinik önemi yalnızca tarama pozitifliği ile sınırlı değildir; kolonize hastalar sonraki enfeksiyonlar açısından da risk taşıyabilmektedir. Nitekim çocuk yoğun bakım ve hematoloji/onkoloji hastalarında yapılan çalışmalarda, VRE kolonizasyonunu izleyen dönemde kan dolaşımı enfeksiyonu gelişebildiği bildirilmiştir[26,27]. Bu nedenle asemptomatik taşıyıcıların erken saptanması, yalnızca yayılımın önlenmesi açısından değil, yüksek riskli hastaların daha yakından izlenmesi açısından da önem taşımaktadır. Bununla birlikte, çalışmamızda VRE kolonizasyonunu izleyen dönemde enfeksiyon gelişimi, özellikle kan dolaşımı enfeksiyonu ile ilişki hasta bazında değerlendirilememiştir. Bu nedenle, saptanan sürveyans pozitifliğinin klinik sonuçlara ne ölçüde yansıdığı ortaya konulamamıştır. Bu durum çalışmanın önemli sınırlılıklarından biridir. Buna rağmen, saptanan kolonizasyon yükü aktif sürveyans uygulamalarının enfeksiyon kontrolü açısından önemini desteklemektedir.

Aktif sürveyans ve temas önlemlerinin VRE kontrolündeki rolü uzun süredir vurgulanmaktadır. Özellikle yüksek riskli birimlerde yapılan rektal veya perirektal tarama, kolonize hastaların erken saptanmasına katkı sağlayabilir; bunun da temas önlemlerinin zamanında planlanmasını destekleyebileceği düşünülmektedir[28,29]. Literatürde, VRE kontrolüne yönelik temas önlemleri ve sürveyans uygulamalarına ilişkin kanıtların sınırlı olduğu; buna karşılık çevresel temizlik uygulamalarının VRE enfeksiyonlarında azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir[29,30]. Bununla birlikte, özellikle YBÜ gibi yüksek riskli alanlarda kolonizasyon yükü dikkate alınmalı; tarama stratejisinin kapsamı merkezin hasta profili, yerel prevalansı ve mevcut kaynakları ile uyumlu biçimde planlanmalıdır[28]. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda, bazı merkezlerde VRE tarama politikalarının yüksek riskli hasta gruplarına göre şekillendirildiği, bazı merkezlerde ise yerel epidemiyolojik veriler doğrultusunda rektal tarama uygulamasının yeniden değerlendirildiği görülmektedir[28,31]. Çalışmamızdan elde edilen veriler de, YBÜ'lerde VRE sürveyansının ünite bazlı ve yerel epidemiyolojik veriler ışığında planlanması gerektiğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. Öncelikle çalışma retrospektif ve tek merkezli olduğundan sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır. İkinci olarak, tür düzeyinde tanımlama verileri yalnızca 2024–2025 döneminde düzenli ve standardize biçimde kayıt altına alındığı için tüm çalışma dönemi boyunca tür dağılımı değerlendirilememiş; intrinsik düşük düzey vankomisin direnci gösterebilen enterokok türlerinin olası etkisi geriye dönük olarak ayrıntılı biçimde ortaya konulamamıştır. Üçüncü olarak, çalışma tanımlayıcı nitelikte olup kolonizasyon için bağımsız risk faktörleri, antibiyotik maruziyeti, yatış süresi ve sürveyans pozitifliğinin klinik sonuçlarla uyumu ortaya konulamamıştır. Ayrıca sürveyansın kromojenik selektif besiyeri temelli kültür yaklaşımına dayanması ve izolatlarda vankomisin MİK doğrulamasının yapılamamış olması, VRE pozitifliğinin kesin fenotipik direnç doğrulaması yerine sürveyans düzeyinde yorumlanmasını gerektirmektedir. Son olarak, çalışma popülasyonunun büyük kısmının erişkin yoğun bakım hastalarından oluşması, birimler arasında örnek hacimlerinin belirgin farklılık göstermesi, bazı yıl-birim kombinasyonlarında örnek sayısının çok düşük olması veya hiç örnek bulunmaması ve enfeksiyon kontrol önlemlerine ilişkin nicel verilerin değerlendirilememesi, yıllara ve YBÜ'lere göre gözlenen değişimlerin neden-sonuç ilişkisi içinde yorumlanmasını sınırlamaktadır.

Buna karşın çalışmanın güçlü yönleri de bulunmaktadır. Altı yıllık uzun gözlem süresi ve geniş örnek hacmi çalışmanın başlıca güçlü yanlarıdır. Ayrıca yenidoğan, çocuk ve erişkin YBÜ'lerin aynı sürveyans çerçevesinde birlikte değerlendirilmesi, kurum içi VRE yükünün birimler arasında karşılaştırmalı olarak ortaya konmasına olanak sağlamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada yoğun bakım hastalarından alınan rektal sürüntü örneklerinde VRE pozitifliğinin dikkate değer bir sürveyans yükü oluşturduğu, bu yükün yıllara ve YBÜ'lere göre değişkenlik gösterdiği ve tür düzeyinde değerlendirilebilen dönemde *E. faecium*'un baskın tür olduğu gösterildi. Bulgularımız, YBÜ'lerde aktif sürveyansın sürdürülmesi, yerel epidemiyolojik verilerin düzenli olarak izlenmesi ve enfeksiyon kontrol stratejilerinin ünite bazlı planlanması gerektiğini desteklemektedir.

Etik Kurul Onayı: Ankara Bilkent Hastanesi Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu tarafından onaylandı (Karar no: TABED 1 / 2397 / 2026 Tarih: 08.04.2026).
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Ankara Bilkent Hospital Scientific and Ethics Evaluation Board. (Decision No: TABED 1 / 2397 / 2026 Date: 08.04.2026).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Krawczyk B, Wityk P, Gałęcka M, Michalik M. The many faces of *Enterococcus* spp.-commensal, probiotic and opportunistic pathogen. Microorganisms. 2021;9(9):1900. https://doi.org/10.3390/microorganisms9091900
2. Mareković I, Markanović M, Lešin J, Ćorić M. Vancomycin-resistant enterococci: current understandings of resistance in relation to transmission and preventive strategies. Pathogens. 2024;13(11):966. https://doi.org/10.3390/pathogens13110966
3. O'Toole RF, Leong KWC, Cumming V, Van Hal SJ. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium and the emergence of new sequence types associated with hospital infection. Res Microbiol. 2023;174(4):104046. https://doi.org/10.1016/j.resmic.2023.104046
4. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. Infect Drug Resist. 2015;8:217-30. https://doi.org/10.2147/IDR.S54125
5. Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-resistant enterococci: a review of antimicrobial resistance mechanisms and perspectives of human and animal health. Microb Drug Resist. 2018;24(5):590-606. https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0147
6. Pan SC, Wang JT, Chen YC, Chang YY, Chen ML, Chang SC. Incidence of and risk factors for infection or colonization of vancomycin-resistant enterococci in patients in the intensive care unit. PLoS One. 2012;7(10):e47297. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047297
7. Park H, Abrams JA, Uhlemann AC, Freedberg DE. Gut colonization with vancomycin-resistant enterococcus shapes the gut microbiome in the intensive care unit. J Infect Dis. 2025;232(3):669-78. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf194
8. Mengesha TH, Ali MM, Mengistu M, Assegu Fenta D. High gastrointestinal colonization rate of vancomycin-resistant *Enterococci* among hospitalized patients: potential source for resistant gene. Int J Microbiol. 2024;2024:6430026. https://doi.org/10.1155/2024/6430026
9. Bozkurt NB, Öztürk A, Mutlu TA. Rektal sürüntü kültürlerinden izole edilen vankomisin dirençli enterokok suşlarının değerlendirilmesi. Van Sağlık Bilimleri Dergisi. 2023;16(3):214-9. https://doi.org/10.52976/vansaglik.1246544
10. Cookson BD, Macrae MB, Barrett SP, et al. Guidelines for the control of glycopeptide-resistant enterococci in hospitals. J Hosp Infect. 2006;62(1):6-21. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.02.016
11. Popiel KY, Miller MA. Evaluation of vancomycin-resistant enterococci (VRE)-associated morbidity following relaxation of VRE screening and isolation precautions in a tertiary care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35(7):818-25. https://doi.org/10.1086/676860
12. Escaut L, Bouam S, Frank-Soltysiak M, et al. Eradication of an outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE): the cost of a failure in the systematic screening. Antimicrob Resist Infect Control. 2013;2(1):18. https://doi.org/10.1186/2047-2994-2-18

13. Akturk H, Sutcu M, Somer A, et al. Vancomycin-resistant enterococci colonization in a neonatal intensive care unit: who will be infected? J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(21):3478-82. https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1132693
14. Colak D, Naas T, Gunseren F, et al. First outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary hospital in Turkey. J Antimicrob Chemother. 2002;50(3):397-401. https://doi.org/10.1093/jac/dkf134
15. Linfield RY, Campeau S, Injean P, et al. Practical methods for effective vancomycin-resistant enterococci (VRE) surveillance: experience in a liver transplant surgical intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018;39(10):1178-82. https://doi.org/10.1017/ice.2018.178
16. Sungurtekin H, Ozgen C, Arslan U, et al. Characteristics and outcomes of 974 COVID-19 patients in intensive care units in Turkey. Ann Saudi Med. 2021;41(6):318-26. https://doi.org/10.5144/0256-4947.2021.318
17. Oksuz E, Malhan S, Gonen MS, Kutlubay Z, Keskindemirci Y, Tabak F. COVID-19 healthcare cost and length of hospital stay in Turkey: retrospective analysis from the first peak of the pandemic. Health Econ Rev. 2021;11(1):39. https://doi.org/10.1186/s13561-021-00338-8
18. Gaudet A, Kreitmann L, Nseir S. ICU-acquired colonization and infection related to multidrug-resistant bacteria in COVID-19 patients: a narrative review. Antibiotics (Basel). 2023;12(9):1464. https://doi.org/10.3390/antibiotics12091464
19. Ntziora F, Giannitsioti E. Bloodstream infections in the era of the COVID-19 pandemic: changing epidemiology of antimicrobial resistance in the intensive care unit. J Intensive Med. 2024;4(3):269-80. https://doi.org/10.1016/j.jointm.2023.12.004
20. Karaşin G, Bayram Y, Parlak M, Aypak C, Akgül M, Güdücüoğlu H. The evaluation of vancomycin-resistant enterococci and carbapenamase producing Klebsiella colonization among ICU-hospitalized patients. Afr Health Sci. 2021;21(4):1662-8. https://doi.org/10.4314/ahs.v21i4.20
21. Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yulug N. Vancomycin-resistant enterococci in neonates. Scand J Infect Dis. 2001;33(11):803-5. https://doi.org/10.1080/00365540110027295
22. Hristova PM, Nankov VM, Hristov IG, Trifonov SV, Alexandrova AS, Hitkova HY. Gut colonization with vancomicyn-resistant enterococci among patients with hematologic malignancies. Gut Pathog. 2023;15(1):12. https://doi.org/10.1186/s13099-023-00538-z
23. Ayobami O, Willrich N, Reuss A, Eckmanns T, Markwart R. The ongoing challenge of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in Europe: an epidemiological analysis of bloodstream infections. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):1180-93. https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1769500
24. Asgin N, Otlu B. Antibiotic Resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary care hospital in Turkey. Infect Drug Resist. 2020;13:191-8. https://doi.org/10.2147/IDR.S191881
25. Gozalan A, Coskun-Ari FF, Ozdem B, et al. Molecular characterization of vancomycin-resistant Enterococcus faecium strains isolated from carriage and clinical samples in a tertiary hospital, Turkey. J Med Microbiol. 2015;64(7):759-66. https://doi.org/10.1099/jmm.0.000088
26. Sutcu M, Akturk H, Acar M, et al. Impact of vancomycin-resistant enterococci colonization in critically ill pediatric patients. Am J Infect Control. 2016;44(5):515-9. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.11.026
27. Kara A, Devrim İ, Bayram N, et al. Risk of vancomycin-resistant enterococci bloodstream infection among patients colonized with vancomycin-resistant enterococci. Braz J Infect Dis. 2015;19(1):58-61. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.09.010
28. Ulu-Kilic A, Özhan E, Altun D, Perçin D, Güneş T, Alp E. Is it worth screening for vancomycin-resistant Enterococcus faecium colonization?: Financial burden of screening in a developing country. Am J Infect Control. 2016;44(4):e45-9. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.11.008
29. De Angelis G, Cataldo MA, De Waure C, et al. Infection control and prevention measures to reduce the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2014;69(5):1185-92. https://doi.org/10.1093/jac/dkt525
30. Mitchell BG, Hall L, White N, et al. An environmental cleaning bundle and health-care-associated infections in hospitals (REACH): a multicentre, randomised trial. Lancet Infect Dis. 2019;19(4):410-8. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30714-X
31. Telli Dizman G, Metan G, Zarakolu P, et al. Cessation of rectal screening for vancomycin-resistant enterococci: experience from a tertiary care hospital from Türkiye. Healthcare (Basel). 2023;11(19):2641. https://doi.org/10.3390/healthcare11192641

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(3):243-253
doi:10.54453/TMCD.2026.69376

Araştırma / *Research Article*

Ankara Üniversitesi Hastanelerine Başvuran Hastalarda Bağırsak Parazitlerinin Görülme Sıklığı: İki Yıllık Retrospektif Bir Değerlendirme

Prevalence of Intestinal Parasites Among Patients Admitted to Ankara University Hospitals: A Two-Year Retrospective Evaluation

Rabia Önder*, Gülay Aral Akarsu, Özlem Ulusan Bağcı****

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

Atıf/Cite as: Önder R, Aral Akarsu G, Ulusan Bağcı Ö. Ankara Üniversitesi Hastanelerine başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin görülme sıklığı: İki yıllık retrospektif bir değerlendirme. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(3):243-253.

ÖZ

Amaç: *Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanelerine paraziter inceleme istemiyle gönderilen dışkı ve selofan bant örneklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve hastanemize başvuran olgulardaki intestinal parazit profilinin ortaya konması amaçlandı.*
Yöntem: *01.06.2023–01.06.2025 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina ve Cebeci Hastaneleri Parazitoloji Laboratuvarına gönderilen örnekler retrospektif olarak incelendi. Dışkı örnekleri makroskobik değerlendirme sonrası nativ-Lugol ve modifiye formol-etil asetat çöktürme yöntemleri ile incelendi. Gerekli durumlarda trikrom boyama uygulandı.*
Bulgular: *Çalışmada toplam 5886 dışkı örneği değerlendirildi. Parazit pozitiflik oranı İbni Sina Hastanesi'nde %8,4, Cebeci Hastanesi'nde ise %5,2 olarak bulundu. Her iki merkezde de en sık saptanan etken Blastocystis spp. olup, sırasıyla %7,8 ve %4,3 oranlarında tespit edildi. İbni Sina Hastanesi'nde en yüksek pozitiflik oranı enfeksiyon hastalıkları kliniğinde (%17,9), Cebeci Hastanesi'nde ise immünoloji ve alerji kliniğinde (%8,8) saptandı (p<0,001). Ayrıca 416 selofan bant örneği değerlendirildi ve Enterobius vermicularis pozitiflik oranı %3,61 olarak belirlendi. E. vermicularis pozitiflik oranı kadınlarda (%4,9) erkeklerden (%2,36), çocuklarda (%4,22) ise erişkinlerden (%1,19) daha yüksek bulundu.*
Sonuç: *Çalışmamızda intestinal parazit prevalansının ülkemizde bildirilen güncel verilerle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Blastocystis spp. bu çalışmada en sık saptanan bağırsak paraziti olmuştur. Güncel literatürde Blastocystis spp.'nin sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının bir bileşeni olabileceği, ancak konak bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin Blastocystis taşıyan bireylerde gastrointestinal ve ürtikeryal semptomlarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Konak–mikrobiyota–Blastocystis spp. etkileşimlerinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileriye dönük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.*

Anahtar kelimeler: *Intestinal parazitler, Blastocystis spp., nativ-Lugol, trikrom, protozoon*

ABSTRACT

Objective: *The aim of this retrospective study is to evaluate stool and cellophane tape samples submitted for parasitological examination to Ankara University Training and Research Hospitals and to determine the profile of intestinal parasites.*
Methods: *Samples submitted to Parasitology Laboratory of Ankara University Faculty of Medicine İbni Sina and Cebeci Hospitals between June 1, 2023 and June 1, 2025 were retrospectively analyzed. Stool specimens were examined macroscopically and subsequently evaluated using native-Lugol and modified formalin–ethyl acetate concentration techniques. Trichrome staining was performed when necessary.*
Results: *A total of 5,886 stool samples were evaluated. The overall parasite positivity rate was 8.4% in İbni Sina Hospital and 5.2% in Cebeci Hospital. Blastocystis spp. was the leading parasite in both centers, with prevalence rates of 7.8% and 4.3%, respectively. The highest positivity rate was observed in the Infectious Diseases Department at İbni Sina Hospital (17.9%) and in Immunology and Allergy Department at Cebeci Hospital (8.8%) (p<0.001). In addition, 416 cellophane tape samples were examined, and Enterobius vermicularis was detected in 3.61% of them. E. vermicularis positivity was higher in females (4.9%) than in males (2.36%) and in children (4.22%) than in adults (1.19%).*
Conclusion: *In our study, the prevalence of intestinal parasites was consistent with recent data reported from Türkiye. Blastocystis spp. was the most frequently detected intestinal parasite. Current evidence suggests that Blastocystis may constitute a component of the healthy gut microbiota; however, alterations in the host gut microbiota have been associated with gastrointestinal and urticarial symptoms. Further prospective studies are needed to improve our understanding of host–microbiota–Blastocystis interactions.*

Keywords: *Intestinal parasites, Blastocystis spp., nativ-Lugol, Trichrome, protozoon*

Alındığı tarih / Received:
29.06.2026 / 29.June.2026
Kabul tarihi / Accepted:
10.07.2026 / 10.July.2026
Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2026 / 01.September.2026

ORCID Kayıtları

R. Önder 0009-0009-4231-1732
G. Aral Akarsu 0000-0003-0007-9006
Ö. Ulusan Bağcı 0000-0002-9695-5703

✉ drozlemulusan@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

Prevalansı çevresel faktörler, hijyen koşulları ve sosyoekonomik düzeye bağlı olarak değişen paraziter enfeksiyonlar, özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak izlenmektedir[1,2]. Parazitlerin büyük çoğunluğu gastrointestinal sistemde yerleşmekte olup; enfeksiyonları ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi klinik bulgularla seyretmektedir. Bunun yanı sıra, anemi, malabsorbsiyon ve malnütrisyona yol açarak büyüme ve gelişme geriliği ile bilişsel fonksiyonlarda etkilenmeye neden olabilmektedir. Tüm bu etkileriyle intestinal paraziter enfeksiyonlar, engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı kaybına katkıda bulunan önemli halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır[3–5]. Nitekim Türkiye'de Halidi ve ark. [6] tarafından yapılan bir metaanalizde, okul çağındaki çocuklarda bağırsak parazitlerinin prevalansı %29 olarak bildirilmiştir.

Türkiye'de hastanelere başvuran hastaların dışkıda paraziter inceleme sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda, intestinal parazit prevalansının %1,4 ile %64,7 arasında değiştiği ve oldukça geniş bir aralıkta bildirildiği görülmektedir[7,8]. Bu geniş varyasyonun; coğrafi bölge, incelenen popülasyonun özellikleri ve kullanılan tanı yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. En sık saptanan parazitlerin *Blastocystis* spp. ve *Giardia intestinalis* olduğu bildirilmektedir[9,10].

Zaman içerisinde intestinal parazitlerin dağılımında da belirgin bir değişim gözlenmiştir. Geçmişte helmint enfeksiyonları daha baskın iken, günümüzde protozoonların daha sık saptandığı bildirilmektedir. Bir dönem dünya nüfusunun önemli bir kısmını etkilediği bilinen helmint enfeksiyonlarının prevalansı; altyapı sistemlerindeki gelişmeler ile hijyen ve sanitasyon koşullarının iyileşmesine bağlı olarak azalma eğilimi göstermiştir[11]. Buna karşılık, otoimmün hastalıklar ve transplantasyon gibi durumlarda kullanılan bağışıklığı baskılayıcı tedaviler ile bağışık yetmezliğe yol açan enfeksiyonlar, protozoonların görülme sıklığında artışa katkıda bulunabilmektedir[12].

Sonuç olarak, intestinal parazitlerin genel prevalansında azalma eğilimi gözlenmekle birlikte, etken spektrumunda da bir değişim söz konusudur. Bu durum, laboratuvar tanısında yalnızca konvansiyonel yöntemlerle yetinilmeyip, gerekli durumlarda daha spesifik tanı yöntemlerinin kullanımını gerektirmektedir. Bu bağlamda, laboratuvar gereksinimlerinin doğru şekilde belirlenebilmesi için parazitlerin görülme sıklığını ortaya koyan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, Ankara Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanelerine paraziter inceleme istemiyle gönderilen dışkı örneklerine ait sonuçların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve hastanemize başvuran olguların parazit profilinin ortaya konması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından (12.05.2026 tarih ve 104-484-26 karar numarası) onaylanmıştır.

Çalışmamız kapsamında 01.06.2023–01.06.2025 tarihleri arasındaki iki yıllık süreçte hastanemiz laboratuvarına paraziter inceleme istemiyle dışkı örneği ve selofan bant örneği gönderilen hastaların sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya aynı hastaya ait 10 gün içerisinde gönderilen dışkı ve selofan bant örneklerinden yalnızca ilk negatif ve varsa ilk pozitif örnek dâhil edildi. Ardışık dışkı örneklerinde farklı parazitler saptanması durumunda tüm örnekler değerlendirmeye alındı. *Blastocystis* spp. kantitasyonu, 40×'lık objektifte her yüksek büyütme alanında görülen parazit sayısına göre <5 ve ≥ 5 olacak şekilde yarı-kantitatif olarak yapıldı[13]. Çalışmada parazit pozitifliği, bir örnekte en az bir parazit türünün saptanması olarak kabul edildi ve pozitiflik oranı buna göre yüzde (%) olarak hesaplandı. Birden fazla parazit saptanan örnekler pozitiflik oranı hesaplanırken tek bir pozitif örnek olarak değerlendirildi.

Laboratuvarımıza intestinal parazit araştırılması amacıyla gönderilen dışkı örnekleri öncelikle makroskobik, ardından mikroskobik olarak değerlendirildi. Makroskobik incelemede örneklerin kıvamı, rengi ile mukus ve kan varlığı kaydedildi. Mikroskobik inceleme kapsamında, parazitoloji laboratuvarında rutin olarak nativ-Lugol preparatı ve modifiye formol-etil asetat çöktürme yöntemleri uygulandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobunda 10× ve 40× objektiflerde incelendi. Şüpheli olgularda intestinal protozoonların morfolojik özelliklerinin daha ayrıntılı değerlendirilmesi amacıyla trikrom boyama yöntemi kullanıldı ve preparatlar 100× immersiyon objektifinde değerlendirildi. *Enterobius vermicularis* araştırılması amacıyla alınan selofan bant örnekleri ışık mikroskobunda 10× ve 40× objektiflerde incelendi.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, beklenen hücre değerlerinin 5'in altında olduğu durumlarda Fisher's exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

01.06.2023–01.06.2025 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi'nde incelenen 3588 dışkı örneğinin sonuçları değerlendirilmiştir. Dışkı örneklerinde parazit pozitiflik oranı %8,4 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, kadın hastalarda %8,4, erkek hastalarda ise %8,3 oranında parazit saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,946$).

Kliniklere göre yapılan değerlendirmede en yüksek pozitiflik oranı %17,9 ile enfeksiyon hastalıkları kliniğinde saptanmış; bunu sırasıyla %10,4 ile dâhiliye ve %8,9 ile deri ve zührevi hastalıkları klinikleri izlemiştir. Klinikler arasında parazit pozitiflik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu belirlenmiştir ($p<0,001$).

Parazit türlerinin dağılımı incelendiğinde, en sık saptanan etkenin %7,8 ile *Blastocystis* spp. olduğu görülmüş; bunu %0,2 oranları ile *Giardia intestinalis* ve *Entamoeba coli* ile *Blastocystis* spp. birlikteliği izlemiştir. Kliniklere göre *Blastocystis* spp. pozitifliği değerlendirildiğinde, en yüksek oran %17,1 ile enfeksiyon hastalıkları kliniğinde saptanmış; bunu %10,2 ile dâhiliye ve %8,4 ile immünoloji ve alerji kliniği izlemiştir. İbni Sina Hastanesi'nde saptanan paraziter etkenler ve bunların kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

01.06.2023–01.06.2025 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde incelenen 2298 dışkı örneğinin sonuçları değerlendirilmiştir. Bu örneklerde parazit pozitiflik oranı %5,2 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, kadın hastalarda %4,5, erkek hastalarda ise %5,9 oranında parazit saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,153$).

Kliniklere göre yapılan değerlendirmede en yüksek pozitiflik oranı %8,8 ile immünoloji ve alerji kliniğinde saptanmış; bunu %7,7 ile erişkin hematoloji-onkoloji ve %7,5 ile dâhiliye klinikleri izlemiştir. Klinikler arasında parazit pozitiflik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu belirlenmiştir ($p<0,001$).

Parazit türlerinin dağılımı incelendiğinde, en sık saptanan etkenin %4,3 ile *Blastocystis* spp. olduğu görülmüş; bunu %0,5 ile *Giardia intestinalis* izlemiştir. Kliniklere göre *Blastocystis* spp. pozitifliği değerlendirildiğinde, en yüksek oran %8,1 ile immünoloji ve alerji kliniğinde saptanmış; bunu %7,7 ile erişkin hematoloji-onkoloji ve %7,5 ile dâhiliye klinikleri izlemiştir. Cebeci Hastanesi'nde saptanan paraziter etkenler ve bunların kliniklere göre dağılımı Tablo 2'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne gönderilen örneklerin 1035'inin çocuk hastalara ait olduğu belirlenmiştir.

Tablo 1. İbni Sina Hastanesi'nden gönderilen dışkı örneklerinde saptanan parazitlerin kliniklere göre dağılımı.

			Parazit saptanmadı	*Blastocystis spp.*			*Entamoeba coli*	*Giardia intestinalis*	*Endolimax nana*	*Pentatrichomonas hominis*	*Blastocystis spp.+E. coli*	*Blastocystis spp. +G. intestinalis*	*Blastocystis spp.+E. coli*	*Toplam*
				*5'ten az**	*5 veya daha fazla***	*Toplam*								
Klinik	İmmünoloji-Alerji	n	709	46	19	65	1	0	0	0	0	0	0	775
		%	91,5	5,9	2,5	8,4	0,1	0	0	0	0	0	0	100
	Deri ve Zührevi	n	772	54	14	68	0	3	0	0	3	1	0	847
		%	91,1	6,4	1,7	8,1	0	0,4	0	0	0,4	0,1	0	100
	Dahiliye***	n	403	32	14	46	0	1	0	0	0	0	0	450
		%	89,6	7,1	3,1	10,2	0	0,2	0	0	0	0	0	100
	Enfeksiyon	n	101	14	7	21	0	0	0	0	0	0	1	123
		%	82,1	11,4	5,7	17,1	0	0	0	0	0	0	0,8	100
	Gastroenteroloji	n	1010	38	21	59	4	2	1	0	2	0	0	1078
		%	93,7	3,5	1,9	5,4	0,4	0,2	0,1	0	0,2	0	0	100
	Genel cerrahi	n	145	8	2	10	0	0	0	1	0	0	0	156
		%	92,9	5,1	1,3	6,4	0	0	0	0,6	0	0	0	100
	Diğer****	n	148	5	5	10	0	0	0	0	1	0	0	159
		%	93,1	3,1	3,1	6,2	0	0	0	0	0,6	0	0	100
Toplam		n	3288	197	82	279	5	6	1	1	6	1	1	3588
		%	91,6	5,5	2,3	7,8	0,1	0,2	0	0	0,2	0	0	100

**Direkt nativ-Lugol incelemede x40'lık objektifte her alanda beşten az Blastocystis spp. formu*
*** Direkt nativ-Lugol incelemede x40'lık objektifte her alanda beş veya daha fazla Blastocystis spp. formu*
**** İç hastalıkları, romatoloji, geriatri, nefroloji, kardiyoloji, onkoloji*
*****Fizik tedavi, üroloji, periferik damar cerrahisi, göğüs cerrahisi, nöroloji, ağrı, kulak burun boğaz, fizik tedavi, beyin cerrahisi, acil, ortopedi, aile hekimliği, transplantasyon, nöroloji*

Tablo 2. Cebeci Hastanesi'nden gönderilen dışkı örneklerinde saptanan parazitlerin kliniklere göre dağılımı.

			Parazit saptanmadı	*Blastocystis spp.*			*Entamoeba coli*	*Giardia intestinalis*	*Endolimax nana*	*Cryptosporidium spp.*	*Toplam*
				*5'ten az**	*5 veya daha fazla***	*Toplam*					
Klinik	İmmünoloji-alerji	n	394	26	9	35	1	0	2	0	432
		%	91,2	6,0	2,1	8,1	0,2	0,0	0,5	0,0	100
	Erişkin hematoloji+onkoloji	n	192	10	6	16	0	0	0	0	208
		%	92,3	4,8	2,9	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	100
	Çocuk servisleri (tüm bölümleri dâhil)	n	1001	13	6	19	1	11	1	2	1035
		%	96,7	1,3	0,6	1,9	0,1	1,1	0,1	0,2	100
	Dahiliye***	n	148	8	4	12	0	0	0	0	160
		%	92,5	5	2,5	7,5	0,0	0,0	0,0	0,0	100
	Gastroenteroloji	n	331	9	2	11	0	0	0	0	342
		%	96,8	2,6	0,6	3,2	0,0	0,0	0,0	0,0	100
	Cerrahi servisler****	n	44	1	1	2	0	0	0	0	46
		%	95,7	2,2	2,2	4,4	0,0	0,0	0,0	0,0	100
	Diğer *****	n	69	2	3	5	0	1	0	0	75
		%	92,0	2,7	4,0	6,7	0,0	1,3	0,0	0,0	100
Toplam		n	2179	69	31	100	2	12	3	2	2298
		%	94,8	3	1,3	4,3	0,1	0,5	0,1	0,1	100

**Direkt nativ-Lugol incelemede x40'lık objektifte her alanda beşten az Blastocystis spp. formu*
*** Direkt nativ-Lugol incelemede x40'lık objektifte her alanda beş veya daha fazla Blastocystis spp. formu*
****Erişkin kardiyoloji, göğüs, geriatri, endokrinoloji, enfeksiyon*
***** Göz, kadın doğum, genel cerrahi, plastik, üreme, üroloji*
******Fizik tedavi, radyasyon, deri ve zührevi hastalıkları, aile hekimliği*

Çocuk klinikleri/poliklinikleri parazit pozitifliği açısından %3,3 ile altıncı sırada yer almıştır. Bununla birlikte, çocuk klinikleri kendi içinde değerlendirildiğinde, immünoloji ve alerji kliniği %6,2 ile ilk sırada yer almıştır. İmmünoloji ve alerji kliniğini %5,7 ile acil servis izlerken, bunu %3,1 ile gastroenteroloji kliniği takip etmiştir. Çocuk klinikleri arasında parazit pozitiflik oranları açısından gözlenen farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,013). Çocuk hastaların kliniklere göre parazit pozitiflik oranları Tablo 3'te ayrıntılı olarak sunulmuştur.

01.06.2023–01.06.2025 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi'nde 60, Cebeci Hastanesi'nde ise 356 olmak üzere toplam 416 selofan bant örneği değerlendirilmiştir. Selofan bant örneklerinde *Enterobius vermicularis* pozitiflik oranı %3,61 olarak saptanmıştır. Kadın hastalarda pozitiflik oranı %4,9 iken erkek hastalarda %2,36 olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,195). Çocuk klinik ve polikliniklerinden gönderilen örneklerde pozitiflik oranı %4,22, diğer kliniklerden gönderilen örneklerde %1,19 olarak belirlenmiştir (p=0.323). İbni Sina Hastanesi'nde değerlendirilen örneklerde pozitiflik oranı %1,67, Cebeci Hastanesi'nde ise %3,93 olarak saptanmıştır (p=0.707).

Rutin laboratuvar incelemeleri sırasında saptanan bağırsak parazitlerine ait nativ-Lugol, trikrom ve Giemsa boyalı preparatlar ile selofan bant yöntemi kullanılarak hazırlanan preparatların mikroskobik görüntüleri sırasıyla Şekil 1–3'te gösterilmiştir.

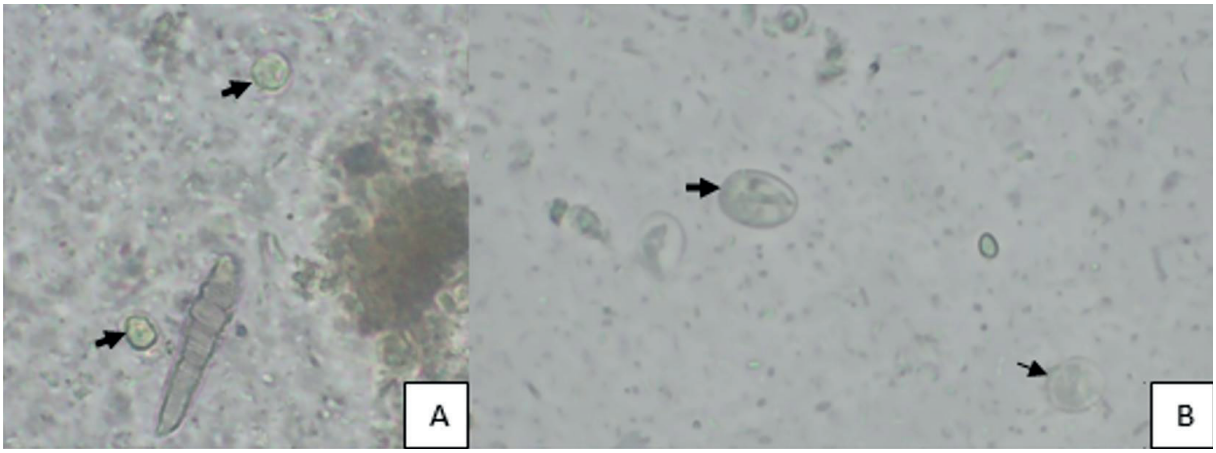
TARTIŞMA

Paraziter hastalıklar, özellikle düşük sosyoekonomik düzey ve yetersiz hijyen koşullarının hakim olduğu toplumlarda önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir[2,14]. Bu enfeksiyonların kontrol altına alınabilmesi ve etkili korunma-tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için bölgesel epidemiyolojik verilerin ortaya konulması büyük önem taşımaktadır[15].

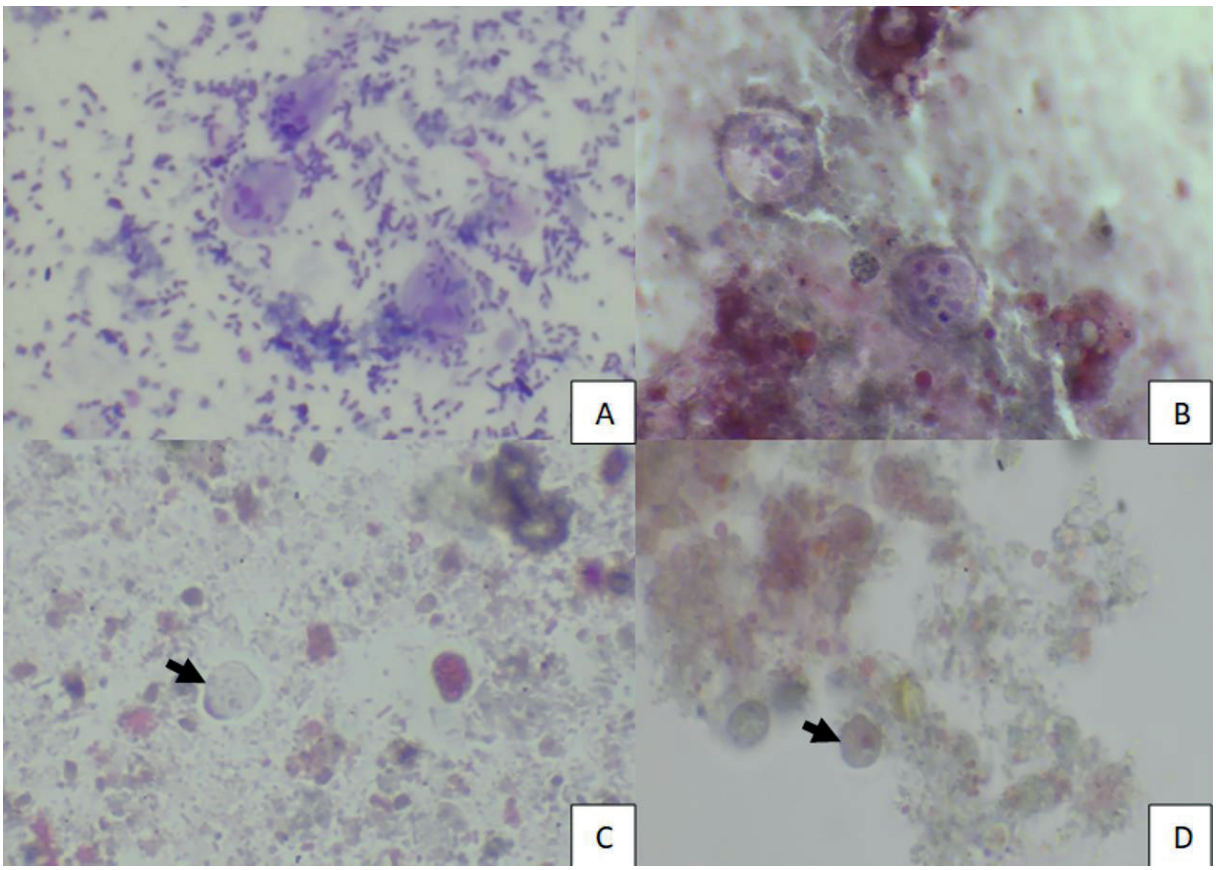
Tablo 3. Çocuk hastalardan gelen örneklerde parazit pozitiflik yüzdesinin kliniklere göre dağılımı.

			Parazit saptanmadı	En az bir parazit saptandı	Toplam
Çocuk bölümü	Alerji-İmmünoloji	n	271	18	289
		%	93,8	6,2	100
	Enfeksiyon	n	42	1	43
		%	97,7	2,3	100
	Gastroenteroloji	n	156	5	161
		%	96,9	3,1	100
	Hematoloji+Onkoloji+Kemik iliği transplantasyon	n	74	2	76
		%	97,4	2,6	100
	Acil	n	66	4	70
		%	94,3	5,7	100
	Genel Pediatri	n	309	4	313
		%	98,7	1,3	100
	Diğer*	n	83	0	83
		%	100	0	100
Toplam		n	1001	34	1035
		%	96,7	3,3	100

**Çocuk gastroenteroloji, çocuk metabolizma, çocuk nefroloji, çocuk cerrahisi, çocuk ürolojisi, çocuk romatoloji, yenidoğan*

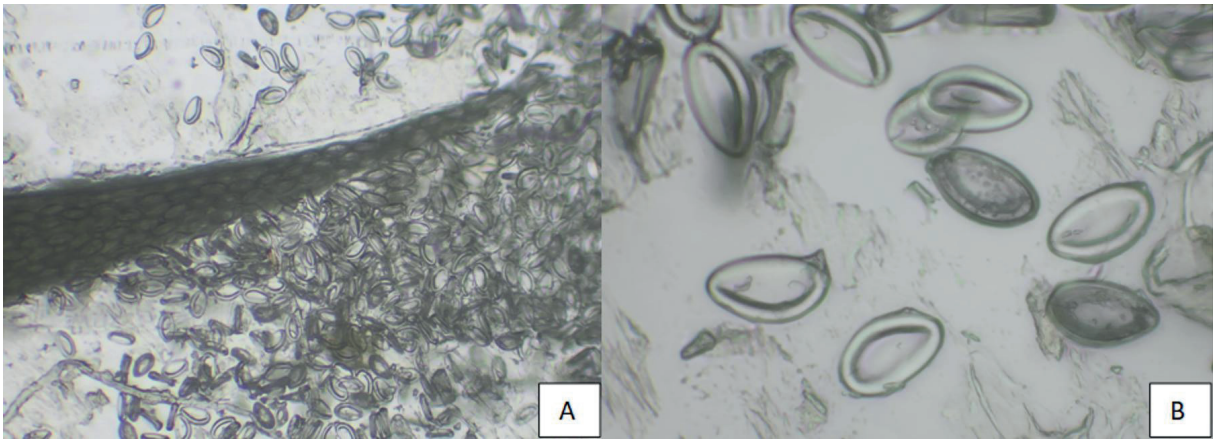


Şekil 1. Nativ-Lugol preparatta A. *Blastocystis* spp. vakuoler formu B. *Giardia intestinalis* kistleri.



Şekil 2. A. Giemsa boyalı preparatta *Giardia intestinalis* trofozoitleri, Trikrom boyalı preparatta B. *Entamoeba coli* kistleri C. *Blastocystis* spp. vakuoler formu D. *Endolimax nana* trofozoitleri.

Literatürde, intestinal paraziter enfeksiyonların prevalansının coğrafi bölgeye ve sosyoekonomik koşullara bağlı olarak geniş bir aralıkta değiştiği görülmektedir. Nijerya'da %86,2 ve Güney Etiyopya'da %92,7 gibi oldukça yüksek oranlar bildirilmiş olup, bu durum gelişmekte olan ülkelerde hijyen ve sanitasyon koşullarının enfeksiyon sıklığı üzerindeki belirleyici rolünü açıkça ortaya koymaktadır[16,17]. Türkiye'de ise bölgesel farklılıklar dikkat çekmekte; özellikle Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve Akdeniz bölgelerinde bağırsak parazit enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü bildirilmektedir[6].



Şekil 3. A. Selofan bant preparatında *Enterobius vermicularis* erişkin dişinin arka ucu ve parazit yumurtaları (10x) B. *Enterobius vermicularis* yumurtaları (40x).

Ülkemizde gerçekleştirilen çalışmalarda bildirilen bağırsak paraziti prevalansları incelendiğinde, Van'da %30,3[18], Şanlıurfa'da %31,6[19] ve Siirt'te %21,3[20] gibi yüksek oranlar dikkat çekerken; İstanbul'da %2,96[21], Adana'da %8,8[22] ve Ankara'da %4,2[23] gibi daha düşük prevalanslar bildirilmiştir. Bu bulgular genel olarak değerlendirildiğinde, ülkemizin Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde bağırsak parazitlerinin görülme sıklığının diğer bölgelere kıyasla daha yüksek olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, İzmir'de gerçekleştirilen bir çalışmada bağırsak paraziti prevalansının %18,3[24] olarak bildirilmiş olması dikkat çekici bir bulgudur. Bu durum, bağırsak paraziti prevalansındaki bölgesel farklılıkların yalnızca coğrafi özelliklerle açıklanamayacağını; çalışma popülasyonunun özellikleri, örneklem büyüklüğü, sosyoekonomik düzey, hijyen koşulları ve kullanılan tanı yöntemleri gibi metodolojik ve çevresel faktörlerin de prevalans sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda ise parazit pozitiflik oranı İbni Sina Hastanesi'nde %8,4, Cebeci Hastanesi'nde %5,2 olarak saptanmış olup, bu sonuçlar ülkemizde büyük şehirlerde yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Her iki merkezde de en sık saptanan parazitin *Blastocystis* spp. olması, literatürde bildirilen bulgularla uyumludur[18-21,24].

Çalışmamızda dikkat çeken önemli bir bulgu, parazit pozitiflik oranlarının kliniklere göre anlamlı farklılık göstermesidir. İbni Sina Hastanesi'nde en yüksek pozitiflik oranının enfeksiyon hastalıkları kliniğinde (%17,9) saptanması, bu birime başvuran hastaların enfeksiyon açısından daha yüksek risk taşıması ve dışkı incelemesinin daha sık istenmesi ile açıklanabilir. Benzer şekilde Cebeci Hastanesi'nde immünoloji-alerji kliniğinde pozitifliğin yüksek bulunması (%8,8), özellikle bağışıklık sistemi ile ilişkili hastalıklar ve alerji durumlarında parazitlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Literatürde kliniklere göre dağılımı inceleyen çalışmaların sınırlı olması, bu bulgunun çalışmamız açısından özgün değerini artırmaktadır.

Çalışmamızın dikkat çekici bulgularından biri, incelenen dışkı örneklerinde herhangi bir helmint etkeninin saptanmamış olmasıdır. Saptanan tüm bağırsak parazitlerinin protozoonlardan oluşması, ülkemizde son yıllarda sanitasyon ve altyapı koşullarındaki iyileşmelere paralel olarak helmint enfeksiyonlarının görülme sıklığında azalma olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur. Bununla birlikte, selofan bant örneklerinin %3,61'inde *E. vermicularis* saptanmıştır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda selofan bant örneklerinde *E. vermicularis* pozitiflik oranlarının %0,81 ile %27,03 arasında değiştiği bildirilmektedir[22,25]. Çalışmamızda saptanan %3,61'lik pozitiflik oranı, literatürde bildirilen değerlerin alt sınırına yakın olup ülkemizde son yıllarda bildirilen düşük prevalanslı çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Toplam 5886 dışkı örneğinin değerlendirildiği çalışmamızda en sık saptanan parazitin %6,45 oranıyla *Blastocystis* spp. olması, bu parazitin yaygınlığını bir kez daha ortaya koymaktadır. *Blastocystis* spp.'nin patojenitesi uzun yıllardır tartışmalı olup, bu konuda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, *Blastocystis* spp.'nin sağlıklı bireylerde de sık olarak saptanabildiğini, bağırsak mikrobiyotasının bir bileşeni olabileceğini ve yüksek bakteriyel çeşitlilik ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin bozulduğu (disbiyozis) durumlarda *Blastocystis* spp. irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kronik ürtiker gibi çeşitli klinik tablolarla da ilişkilendirilmektedir. Güncel görüşe göre, *Blastocystis* spp. ile bağırsak mikrobiyotası arasında çift yönlü ve dinamik bir etkileşim bulunmaktadır. Bu kapsamda, *Blastocystis* spp. sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının bir bileşeni olarak bulunabilmekte; ancak mikrobiyota kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler, konak–mikroorganizma dengesini etkileyerek *Blastocystis* spp.'nin patojenik potansiyelinin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilmektedir[26-28].

Sonuç olarak, çalışmamız hem parazit saptanma oranının bölgesel verilerle uyumlu olduğunu göstermekte hem de klinik bazlı dağılıma ilişkin dikkat çekici bulgular sunmaktadır. Çalışmamızda en sık saptanan parazit olan *Blastocystis* spp., patojenitesi konusundaki tartışmalar devam etmekle birlikte, bağırsak mikrobiyotası ile olan karmaşık etkileşimi nedeniyle yalnızca bir bağırsak protozoonu olarak değil, konak-mikrobiyota dengesinin potansiyel bir göstergesi olarak da değerlendirilmelidir. Bu nedenle, *Blastocystis* spp.'nin klinik öneminin aydınlatılmasına yönelik, mikrobiyota analizlerini ve moleküler alt tip belirlemelerini içeren ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kısıtlılıklar

Çalışmanın başlıca kısıtlılıklarından ilki, retrospektif tasarıma sahip olmasıdır. Ayrıca, değerlendirmeye alınan örnekler yalnızca hastaneye başvuran ve klinik şüphe doğrultusunda dışkıda parazit incelemesi yapılmak üzere laboratuvarımıza gönderilen hastalara ait olduğundan, elde edilen bulgular toplumdaki gerçek prevalansı yansıtmamakta ve bu sonuçlar üzerinden genelleme yapılması uygun görülmemektedir. Bir diğer kısıtlılık ise laboratuvarımızda aside dirençli boyama ve *Cryptosporidium* spp. hızlı antijen testlerinin yalnızca koksidiyen protozoon enfeksiyonu şüphesi bulunan ve bu doğrultuda özel istem yapılan dışkı örneklerine uygulanmasıdır. Bu nedenle, söz konusu testlerle değerlendirilen örnek sayısı sınırlı kalmış, ayrıca testlerin seçilmiş olgulara uygulanması nedeniyle elde edilen pozitiflik oranlarının literatürde yer alan genel prevalans çalışmaları ile doğrudan karşılaştırılması uygun bulunmamıştır. Bu gerekçelerle, aside dirençli boyama ve *Cryptosporidium* spp. hızlı antijen testlerine ait bulgular çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından (12.05.2026 tarih ve 104-484-26 sayı) onaylanmıştır.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Human Research Ethics Committee of Ankara University (Approval No. 104-484-26, dated May 12, 2026).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Daryani A, Sharif M, Nasrolahei M, Khalilian A, Mohammadi A, Barzegar G. Epidemiological survey of the prevalence of intestinal parasites among schoolchildren in Sari, northern Iran. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2012;106(8):455-9. https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2012.05.010
2. Ghazy RM, Alshaikhi SA, Assiri HAH, et al. Tropical diseases and the gastrointestinal tract: an overlooked connection. Front Trop Dis. 2025;6:1612952. https://doi.org/10.3389/fitd.2025.1612952
3. Özcel MA, Özbel Y, Ak M, editors. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. İzmir: Meta Basım; 2007.
4. Özcel MA, İnci A, Turgay N, Köroğlu E. Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitoloji. İzmir: Meta Basım; 2007.

5. Braseth AL, Elliott DE, Ince MN. Parasitic Infections of the Gastrointestinal Track and Liver. Gastroenterol Clin North Am. 2021;50(2):361-81. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.02.011
6. Halidi AG, Yaran K, Aydemir S, Ekici A, Dilbilir Y. Prevalence of intestinal parasites in school-age children in Turkey: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2025;19(6):e0013186. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0013186
7. Günbey F, Aşçı Toraman Z. Distribution of Intestinal Parasites in Patients Admitted to University Hospital: Four Year Retrospective Review. Turkiye Parazitol Derg. 2024;48(1):27-31. https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2024.03521
8. Karaman Ü, Kaya Y, Özdemir Ö, et al. Ordu İlinde sindirim sistemi şikayeti ile polikliniklere başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin sıklığının ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2022;79(3):497-508. https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2022.63549
9. El Safadi D, Cian A, Nourrisson C, et al. Prevalence, risk factors for infection and subtype distribution of the intestinal parasite *Blastocystis* sp. from a large-scale multi-center study in France. BMC Infect Dis. 2016;16(1):451. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1776-8
10. Ruh E, Taylan Özkan A. Outbreaks Due to Parasites: Examples from the World and Türkiye. Mikrobiyol Bul. 2023;57(2):317-29. https://doi.org/10.5578/mb.20239926
11. World Health Organization (WHO). Eliminating soil-transmitted helminthiases as a public health problem in children: progress report 2001–2010 and strategic plan 2011–2020. Geneva: WHO; 2012. [https://www.who.int/publications/i/item/9789241503129] (Erişim tarihi: April 1, 2026).
12. Oishi CY, Klisiowicz DDR, Seguí R, et al. Reduced prevalence of soil-transmitted helminths and high frequency of protozoan infections in the surrounding urban area of Curitiba, Paraná, Brazil. Parasite Epidemiol Control. 2019;7:e00115. https://doi.org/10.1016/j.parepi.2019.e00115
13. Tan KS. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. Clin Microbiol Rev. 2008;21(4):639-65. https://doi.org/10.1128/CMR.00022-08
14. Chissaque A, de Deus N, Vubil D, et al. The epidemiology of diarrhea in children under 5 years of age in Mozambique. Curr Trop Med Rep. 2018;5:115–124. https://doi.org/10.1007/s40475-018-0146-6
15. Gülmez D, Sarıbaş Z, Akyön Y, Ergüven S. The results of Hacettepe University Faculty of Medicine Parasitology Laboratory in 2003-2012: evaluation of 10 years. Turkiye Parazitol Derg. 2013;37(2):97-101. https://doi.org/10.5152/tpd.2013.23
16. Gyang VP, Chuang TW, Liao CW, et al. Intestinal parasitic infections: Current status and associated risk factors among school aged children in an archetypal African urban slum in Nigeria. J Microbiol Immunol Infect. 2019;52(1):106-13. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.09.005
17. Merid Y, Hegazy M, Mekete G, Teklemariam S. Intestinal helminthic infection among children at Lake Awassa area, South Ethiopia. The Ethiopian Journal of Health Development. 2001;15(1):31-37. https://doi.org/10.4314/ejhd.v15i1.9894
18. Saygın M, Aydemir S, Ekici A, Yılmaz H. Frequency of Intestinal Protozoa in Patients Receiving Treatment at Van Special Physioactive Special Education and Rehabilitation Center. Turkiye Parazitol Derg. 2025;49(3):101-7. https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2025.69875
19. Öncel K. Distribution of Intestinal Parasites Detected in Şanlıurfa Mehmet Akif Inan Education and Research Hospital Between October 2015 and October 2016. Turkiye Parazitol Derg. 2018;42(1):20-7. https://doi.org/10.5152/tpd.2018.5718
20. Gündüz L, Aydemir S, Taş Cengiz Z, Yılmaz H. Frequency of Intestinal Parasites in Patients Admitted to the Microbiology Laboratory of Siirt Training and Research Hospital. Turkiye Parazitol Derg. 2025;49(2):63-7. https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2025.97659
21. Polat E, Özdemir S, Sirekbasan S. The Distribution of Intestinal Parasites in Patients Presenting to a University Hospital in Istanbul: A Seven-year Retrospective Analysis. Turkiye Parazitol Derg. 2020;44(3):139-42. https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2020.6653
22. Demirkazık M, Akdur Öztürk E, Köksal F. Assessment of the Distribution of Intestinal Parasites Detected in the Parasitology Laboratory of Çukurova University Faculty of Medicine Between 2017 and 2021. Turkiye Parazitol Derg. 2024;48(3):155-9. https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2024.16056
23. İnal N, Ünalan Altıntop T, Ergüven S, Akyön Yılmaz Y. Retrospective Results of Hacettepe University Faculty of Medicine Parasitology Laboratory Between 2014-2019. Turkiye Parazitol Derg. 2022;46(2):114-8. https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2022.84429

24. Ulusan Ö, Zorbozan O, Yetişmiş K, Ünver A, Turgay N, Töz S. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Direkt Tanı Laboratuvarında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı: on yıllık değerlendirme. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2019;49(2):86-91. https://doi.org/10.5222/TMCD.2019.086
25. Yaman O, Yazar S, Özcan H, et al. 2005-2008 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuarı'na başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitol Derg. 2008;32(3):266-270.
26. Lepczyńska M. The interplay between *Blastocystis* and human gut microbiota. Ann Parasitol. 2025;71:171-84. https://doi.org/10.17420/ap71.557
27. Ascierto M, Chianese A, Foglia F, et al. Prevalence of *Blastocystis* spp. and Other Gastrointestinal Pathogens Among Patients Admitted to Research Hospitals in Campania Region, Italy. Pathogens. 2025;14(5):425. https://doi.org/10.3390/pathogens14050425
28. Aykur M, Malatyalı E, Demirel F, et al. *Blastocystis*: A Mysterious Member of the Gut Microbiome. Microorganisms. 2024;12(3):461. https://doi.org/10.3390/microorganisms12030461

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(3):254-262
doi:10.54453/TMCD.2026.70048

Araştırma / *Research Article*

Birinci Seçenek Antitüberküloz İlaçlardan En Az Birine Dirençli *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks Klinik İzolatlarında İlaç Duyarlılığının BACTEC MGIT 960 ve REMA Yöntemleri ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Drug Susceptibility in Mycobacterium tuberculosis Complex Isolates Resistant to at Least One First-Line Anti-Tuberculosis Drug Through BACTEC MGIT 960 and REMA Methods

Nurcihan Biltekin*, Mahmut Ülger*, Gönül Aslan**

* Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tibbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Atıf/Cite as: Biltekin N, Ülger M, Aslan G. Birinci seçenek antitüberküloz ilaçlardan en az birine dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kompleks klinik izolatlarında ilaç duyarlılığının BACTEC MGIT 960 ve REMA yöntemleri ile değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(3):254-262.

ÖZ

Amaç: *Bu çalışmada, birinci seçenek anti-TB ilaçlardan en az birine dirençli Mycobacterium tuberculosis kompleks (MTBC) klinik izolatlarında ilaç duyarlılık paternlerinin BACTEC MGIT 960 ve REMA yöntemleri ile belirlenerek, ülkemiz için epidemiyolojik veri elde edilmesi amaçlanmıştır.*
Yöntem:*2019-2024 yılları arasında MTBC üremesi tespit edilen klinik izolatların birinci seçenek anti-TB ilaç duyarlılıkları BACTEC MGIT 960 sistemi ile değerlendirildi ve birinci seçenek anti-TB ilaçlardan en az birine dirençli olduğu belirlenen 51 klinik izolat çalışmaya dâhil edildi. Bu klinik izolatlar minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) paternleri Resazurin Mikrotitre Testi (Resazurin Microtiter Assay, REMA) ile incelendi.*
Bulgular: *BACTEC MGIT 960 sistemi ile yapılan duyarlılık test sonucunda; klinik izolatların 32'sinde izoniazid (INH), 28'inde streptomisin (SM), 7'sinde rifampisin (RIF) ve 2'sinde etambutol (EMB)'ye karşı direnç tespit edildi. Ayrıca 4 klinik izolatın çok ilaca dirençli (ÇİD)-TB olduğu belirlendi. REMA yöntemi ile 51 klinik izolatın 37'sinin birinci seçenek anti-TB ilaçlara dirençli olduğu belirlendi. Otuz yedi izolatın 34'ünde INH'a, 9'unda EMB'ye, 8'inde SM'ye ve 6'sında RIF'e karşı direnç tespit edildi. Ayrıca, 5 klinik izolatın ÇİD-TB olduğu belirlendi.*
Sonuç: *Birinci seçenek anti-TB ilaçlara yönelik direnç profillerinin farklı yöntemlerle belirlenmesi, ilaca dirençli klinik izolatlarının yayılımının önlenmesine ve tedavi rejiminin planlanmasına önemli katkı sağlamaktadır. Bu çalışmada, her iki fenotipik yöntemde de farklı kritik konsantrasyonların kullanılmasına rağmen INH ve RIF için yüksek düzeyde uyum saptanmıştır. Birinci seçenek anti-TB ilaç direncinin farklı fenotipik yöntemlerle değerlendirilmesi, bölgesel direnç eğilimlerinin izlenmesi ve epidemiyolojik veri sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır.*

Anahtar kelimeler: *M. tuberculosis, REMA, BACTEC MGIT 960*

ABSTRACT

Objective: *This study was designed to establish the drug susceptibility patterns of Mycobacterium tuberculosis complex (MTBC) clinical isolates—specifically those with resistance to at least one first-line anti-TB agent—through the implementation of BACTEC MGIT 960 and REMA assays, thereby generating essential epidemiological data for our country.*
Methods: *Clinical isolates with confirmed MTBC growth between 2019 and 2024 were initially evaluated for first-line anti-TB drug susceptibilities through the BACTEC MGIT 960 system. Consequently, 51 clinical isolates identified as resistant to at least one first-line anti-TB agent were enrolled in the study. The minimum inhibitory concentration (MIC) patterns of these isolates were further analyzed through the Resazurin Microtiter Assay (REMA).*
Results: *Susceptibility testing conducted through the BACTEC MGIT 960 system revealed resistance to isoniazid (INH) in 32 isolates, streptomycin (SM) in 28, rifampin (RIF) in 7, and ethambutol (EMB) in 2. Furthermore, 4 clinical isolates were identified as multidrug-resistant (MDR) TB. According to the REMA method, 37 out of 51 clinical isolates exhibited resistance to first-line anti-TB drugs. Among these 37 isolates, resistance was detected against INH in 34, EMB in 9, SM in 8, and RIF in 6. Additionally, 5 clinical isolates were determined to be MDR-TB.*
Conclusion: *Identifying resistance profiles against first-line anti-TB drugs through diverse methodologies contributes significantly to preventing the dissemination of drug-resistant clinical isolates and optimizing*

Alındığı tarih / Received:
17.03.2026 / 17.March.2025
Kabul tarihi / Accepted:
06.07.2026 / 06.July.2026
Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2026 / 01.September.2026

ORCID Kayıtları

Nurcihan Biltekin 0000-0002-7165-9385
Mahmut Ülger 0000-0001-6649-4195
Gönül Aslan 0000-0002-1221-7907

✉ nur.biltekinn@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.

treatment regimens. Despite the employment of different critical concentrations in both phenotypic assays, a high degree of concordance was established for INH and RIF in this study. Evaluating first-line anti-TB drug resistance through various phenotypic methods remains of paramount importance for monitoring regional resistance trends and providing robust epidemiological data.

Keywords: *M. tuberculosis, REMA, BACTEC MGIT 960*

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) basilinin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. TB, tek bir enfeksiyöz ajana bağlı küresel mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir[1]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2024 yılında, dünya genelinde yaklaşık 10.8 milyon kişinin TB'ye yakalandığını, yaklaşık iki milyon kişinin bu hastalık nedeniyle yaşamını yitirdiğini bildirmektedir[2]. İlaçla tedavi, TB basilleri ile enfekte olup henüz semptom göstermeyen hastaların anti-TB ilaçlar ile korunmasını amaçlamaktadır[3]. TB'nin kontrolünde karşılaşılan en önemli sorunlardan biri, ilaca dirençli izolatların ortaya çıkması ve yayılım göstermesidir. İlaca dirençli TB'nin giderek artan insidansı sonucunda, dünya genelinde 159 bin kişinin çok ilaca dirençli (ÇİD)-TB/Rifampisine dirençli (RD)-TB, 28 bin kişinin ise yaygın ilaç direnci öncesi TB/ yaygın ilaç direnci (YİD)-TB olduğu bildirilmektedir. Bu durum, ÇİD-TB ve YİD-TB olgularının küresel düzeyde artış göstermesine neden olmaktadır[2]. TB tedavi rejiminde kullanılan birinci seçenek anti-TB ilaçlar (streptomisin [SM], izoniazid [INH], rifampisin [RIF], etambutol [EMB] ve pirazinamid [PZA]) ilaca duyarlı TB'li hastaların kısa süreli tedavisinde kullanılan ilaçlar olup nüks ve direnci önlemek için altı aylık tedavi rejimini oluşturmaktadır[4]. *M. tuberculosis* kompleks (MTBC) izolatlarının anti-TB ilaçlara karşı duyarlılığının belirlenmesi, tedavi etkinliği ve sürveyans verileri açısından son derece önemlidir[5]. MTBC izolatlarının laboratuvar ortamında doğru ve güvenilir bir şekilde tespit edilmesi, hem tanı sürecinin hızlandırılması hem de uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu nedenle, ilaç direncinin tespiti için hızlı, güvenilir ve maliyet açısından uygun yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır[6]. TB'nin etkin kontrolü ve tedavisi için kültür tabanlı tanı yöntemleri ile sonuçların hızlı elde edilmesi ve yüksek duyarlılık sağlanması büyük önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, BACTEC 460, BACTEC MGIT 960, Bact/ALERT MB gibi sistemler ve rezasurin (alamar mavisi) gibi hızlı yöntemler kullanılmaktadır[7]. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda yaygın olarak kullanılan kolorimetrik ilaç duyarlılık testi (İDT) yöntemleri arasında yer alan resazurin mikrotitre testi (Resazurin Microtiter Assay, REMA) en sık tercih edilen yöntemler arasındadır[8]. REMA, *M. tuberculosis* klinik izolatlarına karşı antimikrobiyal ilaç etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan, resazurin adlı redoks göstergesine dayalı, ekonomik ve uygulanması kolay bir yöntemdir. Bu yöntemde, mikrodilüsyon ile seri olarak ilaç konsantrasyonları iki kat dilüsyon olacak şekilde hazırlanarak MTBC izolatlarının minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) belirlenmektedir[6,9]. *M. tuberculosis*'in kültüründe yaygın olarak kullanılan BACTEC MGIT 960 sistemi, klinik örneklerden mikobakterilerin hızlı şekilde saptanması amacıyla tasarlanmış, optimize edilmiş, basit ve hızlı bir *in vitro* tanı platformu olarak kabul edilmektedir. DSÖ'de bu sistemi, TB laboratuvarlarında kısa sürede güvenilir sonuç elde edilebilen bir yöntem olarak kabul etmektedir[10,11].

Bu çalışmada, birinci seçenek anti-TB ilaçlardan en az birine dirençli MTBC klinik izolatlarda ilaç duyarlılık paternlerinin BACTEC MGIT 960 ve resazurin mikrotitre testi (Resazurin Microtiter Assay, REMA) ile belirlenerek ülkemiz için epidemiyolojik veri elde edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik onay

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (Tarih: 31.01.2024 ve Karar no: 2024/086) onaylandı.

M. tuberculosis Klinik İzolatlar

Çalışmaya, Mersin Üniversitesi Hastanesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na 2019-2024 yılları arasında TB şüphesiyle gönderilen, klinik örneğinin

kültüründe MTBC üremesi tespit edilen 302 klinik izolat dâhil edilmiştir. Her hastadan yalnızca bir klinik izolat çalışmaya alınmış olup, izolatların birinci seçenek anti-TB ilaç duyarlılıkları BACTEC MGIT 960 sistemi ile değerlendirilmiştir. BACTEC MGIT 960 sisteminde ilaç kritik konsantrasyonları; SM için 1 µg/mL, INH için 0.1 µg/mL, RIF için 1 µg/mL ve EMB için 5 µg/mL'dir[12]. Çalışmaya dâhil edilen ve en az bir ilaca dirençli olduğu belirlenen 51 klinik izolat, yeniden canlandırılmak üzere Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerine pasajlanarak 37°C'de 4 hafta süreyle inkübe edildi. Çalışmada duyarlılık kontrol suşu olarak *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) referans suşu kullanıldı.

REMA (resazurin microtiter assay) yöntemi

Birinci Seçenek Anti-TB İlaçlara Ait Stok Solüsyonların Hazırlanması

Çalışmada kullanılan birinci seçenek anti-TB ilaçların (SM Sigma S6501, INH Sigma I3377, RIF Sigma R3501, EMB Sigma E4630) stok solüsyonları membran filtrelerden geçirilerek steril edildi ve çalışmaya kadar -20°C'de saklandı. Birinci seçenek anti-TB ilaçlara ait kritik konsantrasyonlar; SM için 8 µg/mL[13], INH için 0.25 µg/mL[13,14], RIF için 0.5 µg/mL[13,14] ve EMB için 5 µg/mL olarak kabul edildi[13].

Middlebrook 7H9 Sıvı Besiyerinin Hazırlanması

Middlebrook 7H9 besiyeri bazlı 7H9-S besiyeri (%0,1 kaziton, %0,5 gliserol ve %10 OADC) kullanıldı[14].

Resazurin Solüsyonunun Hazırlanması

Resazurin (resazurin sodium salt, Sigma R7017) çalışma solüsyonu %0,01 (w/v) konsantrasyonda hazırlandı ve 0.22 µm çapındaki membran filtreden geçirilerek steril hale getirildi. Her çalışmada taze hazırlanmış solüsyon kullanıldı[14].

REMA Yönteminin Uygulanması

Klinik izolatların birinci seçenek anti-TB ilaçlara (SM, INH, RIF ve EMB) karşı duyarlılık paternleri ile MİK değerleri tespit edildi[15]. Tüm çalışma çift tekrarlı olacak şekilde yapıldı. Her seride; negatif kontrol (sadece besiyeri), sterilite kontrolü (besiyeri+ilaç), klinik izolatların üreme kontrolü ve duyarlılık kontrol suşu olarak *M. tuberculosis* H37Rv kullanıldı. LJ besiyerinde dört haftalık inkübasyon sonunda üreyen taze klinik izolatların kolonilerinden bir öze dolusu örnek alınarak, içerisinde steril cam boncuk bulunan 5 mL 7H9-S besiyerinde süspanse edildi. Her bir örnek için hazırlanan süspansiyonlar, iki dakika boyunca vorteks ile karıştırıldı ve 30 dakika bekletildi. Süre sonunda süpernatant yeni bir steril tüpe aktarıldı ve McFarland No:1 bulanıklık değerinde süspansiyon hazırlandı. Hazırlanan bu süspansiyon Middlebrook 7H9-S besiyeri ile 1:20 oranında dilüe edildi.

Steril 96 kuyulu mikroplakların tüm kuyularına 100 µL Middlebrook 7H9-S besiyeri eklendi. Her bir plakta, belirlenen ilk kuyuya steril edilen ilgili ilaçtan 100 µL eklenerek iki kat seri dilüsyonları yapıldı.

Böylece birinci seçenek anti-TB ilaçlar için son konsantrasyon aralıkları şu şekilde elde edildi; SM için 256-0.125 µg/mL, INH için 8-0.0013 µg/mL, RIF için 16-0.007 µg/mL ve EMB için 160-0.078 µg/mL. Seri dilüsyon işlemi tamamlandıktan sonra, hazırlanan bakteri süspansiyonundan 100 µL ilgili kuyulara inoküle edildi.

Tüm aşamalar tamamlandıktan sonra, plaklar yapışkan plastik film (ThermoFisher Scientific MicroAmp® Optical Adhesive Film, 4360954) ile kapatıldı ve nemli bir plastik kabın içine yerleştirilerek 37°C'de yedi gün süre ile inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda, tüm kuyulara taze hazırlanmış 30 µL resazurin çalışma solüsyonu eklendi ve plaklar bir gün daha inkübasyona bırakıldı. Sonuçlar görsel olarak değerlendirildi. Rezasurin renginin maviden pembeye dönmesi, bakteriyel üremenin olduğunu göstermektedir. MİK değeri ise, bu renk değişimini önleyen en düşük ilaç konsantrasyonu olarak belirlendi.

BULGULAR

Hastalara ait demografik bilgiler

Çalışmaya dâhil edilen 51 klinik izolatın 33'ü (%64,7) erkek, 18'i (%35,3) kadın hastalardan elde edilmiş olup bu hastaların yaş ortalamaları 49 (minimum: 21, maksimum: 82)'dur. Olguların 43'ü (%84) akciğer TB'si, geri kalan 8'i (%16) ise akciğer dışı TB olarak tespit edilmiştir. 51 klinik izolatın yayma preparatları, Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemi ile incelendiğinde, 37'sinde (%72,5) ARB pozitifliği saptanmıştır (Tablo 1).

BACTEC MGIT 960 ile birinci seçenek anti-TB ilaç duyarlılık paternleri

BACTEC MGIT 960 yöntemi ile yapılan duyarlılık testleri sonucunda; 32 izolatta INH'a, 28 izolatta SM'ye, 7 izolatta RIF'e ve 2 izolatta EMB'ye karşı direnç tespit edilmiştir (Tablo 2).

BACTEC MGIT 960 yöntemi ile 51 klinik izolatının, 35'inin (%68,6) monodirençli, 4'ünün (%7,8) ÇİD-TB ve geriye kalan 12'sinin (%23,6) en az iki ilaca karşı dirençli olduğu belirlenmiştir.

REMA yöntemi ile birinci seçenek anti-TB ilaç duyarlılık paternleri

Çalışmaya dâhil edilen 51 klinik izolatın 37'sinin (%72,5) birinci seçenek anti-TB ilaçlara dirençli, geriye kalan 14'ünün (%27,5) ise duyarlı olduğu belirlenmiştir. 37 klinik izolatın; 34'ünde INH'a, 9'unda EMB'ye, 8'inde SM'ye, 6'sında RIF'e karşı direnç tespit edilmiştir (Tablo 3). *M. tuberculosis* H37Rv referans suşunun MİK değerleri Şekil 1'de, bir hastaya ait MİK sonuçları da Şekil 2'de verilmiştir.

REMA yöntemi ile direnç profili belirlenen klinik izolatların 21'i (%41,2) monodirençli, 5'i (%9,8) ÇİD-TB ve geriye kalan 11'nin (%21,5) en az iki ilaca karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir.

BACTEC MGIT 960 sıvı kültür yöntemi referans yöntem olarak değerlendirildiğinde çalışmaya dâhil edilen 51 klinik izolatın birinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı ayrı ayrı duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 4'te verilmiştir.

TARTIŞMA

TB tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlar, tedavide başarı sağlasa da ilaçların kombine ve uzun süre kullanılması bu ilaçlara karşı direnç gelişimine ve tedavide zorluklara neden olmaktadır[4]. İlaca dirençli TB olguların hızlı tespiti ve doğru şekilde tanımlanması, ÇİD-TB'li izolatların toplumda yayılımının önlenmesinde kritik bir öneme sahiptir[16].

Bu çalışmada, 51 klinik izolatın BACTEC MGIT 960 yöntemi ile yapılan duyarlılık testleri sonucunda; 32'sinin INH'a, 28'inin SM'ye, 7'sinin RIF'e ve 2'sinin EMB'ye dirençli olduğu saptanmış olup, ayrıca 4 izolat da ÇİD-TB olarak belirlenmiştir (Tablo 2). REMA yöntemi ile yapılan duyarlılık testlerinde ise; izolatlardan 37'sinin en az bir anti-TB ilaca karşı dirençli olduğu, bu izolatlardan 34'ünde INH'a, 9'unda EMB'ye, 8'inde SM'ye ve 6'sında RIF'e karşı direnç saptanmıştır. REMA sonuçlarına göre 5 izolatın ÇİD-TB olduğu belirlenmiştir (Tablo 3). Bu

Tablo 1. Hastaların klinik tutulum bölgesi, cinsiyet ve ARB sonuçları.

Hastalar	Akciğer TB		Akciğer dışı TB		Toplam
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	
ARB Pozitif	21(%41,2)	13 (%25,5)	3 (%5,8)	-	37(%72,5)
ARB Negatif	7 (%13,7)	2 (%4)	2 (%4)	3 (%5,8)	14(%27,5)
Toplam	28 (%55)	15 (%29,4)	5 (%9,8)	3 (%5,8)	51(%100)

ARB: Aside dirençli basil

Tablo 2. BACTEC MGIT 960 yöntemi ile birinci seçenek anti-TB ilaçlara dirençli olduğu belirlenen 51 klinik izolatın direnç profili.

Birinci seçenek anti-TB ilaç	Dirençli
SM	14 (%27,5)
INH	17 (%33)
RIF	2 (%4)
EMB	2 (%4)
INH+RIF	2 (%4)
SM+INH	11 (%21,5)
SM+RIF	1 (%2)
SM+INH+RIF	2 (%4)
Toplam	51 (%100)

SM: Streptomisin, INH: İzoniazid, RIF: Rifampisin EMB: Etambutol

Tablo 3. REMA yöntemi ile birinci seçenek anti-TB ilaçlara dirençli olduğu belirlenen 37 klinik izolatın direnç profili.

Birinci seçenek anti-TB ilaç	Dirençli
SM	1 (%2)
INH	18 (%35,2)
RIF	1 (%2)
EMB	1 (%2)
INH+RIF	1 (%2)
SM+INH	6 (%11,7)
INH+EMB	5 (%9,8)
INH+RIF+EMB	3 (%5,8)
SM+INH+RIF	1 (%2)
Toplam	37

SM: Streptomisin, INH: İzoniazid, RIF: Rifampisin EMB: Etambutol

Tablo 4. 51 klinik izolatın birinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı duyarlılık ve özgüllük oranları.

Birinci seçenek anti-TB ilaç	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
SM	25	95.6
INH	93.7	78.9
RIF	71.4	97.7
EMB	50	83.6

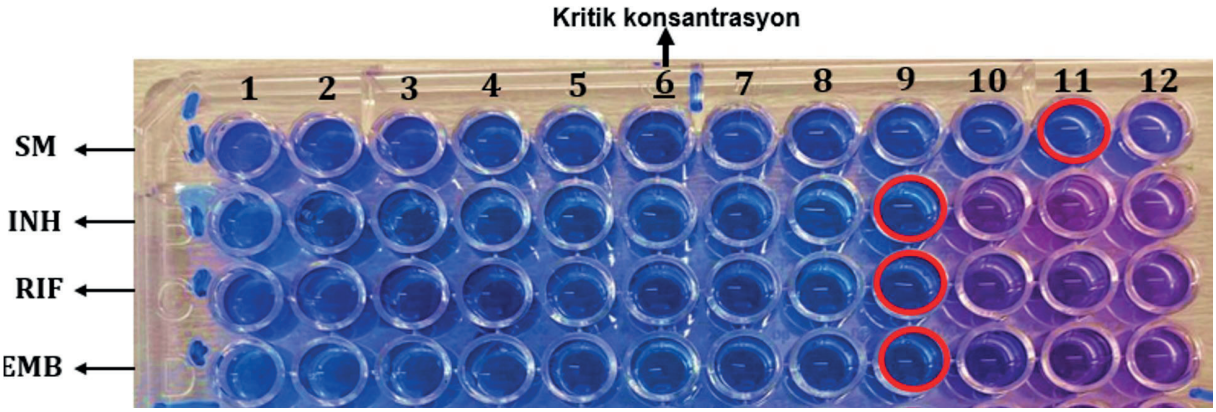
SM: Streptomisin, INH: İzoniazid, RIF: Rifampisin EMB: Etambutol

bulgular, BACTEC MGIT 960'ın standart ve güvenilir bir fenotipik yöntem olarak birinci seçenek anti-TB ilaç direnç profilini doğru şekilde ortaya koyduğunu, REMA'nın ise laboratuvar koşullarında uygulanabilir, pratik ve düşük maliyetli bir alternatif olarak benzer direnç eğilimlerini tespit edebildiğini göstermektedir.

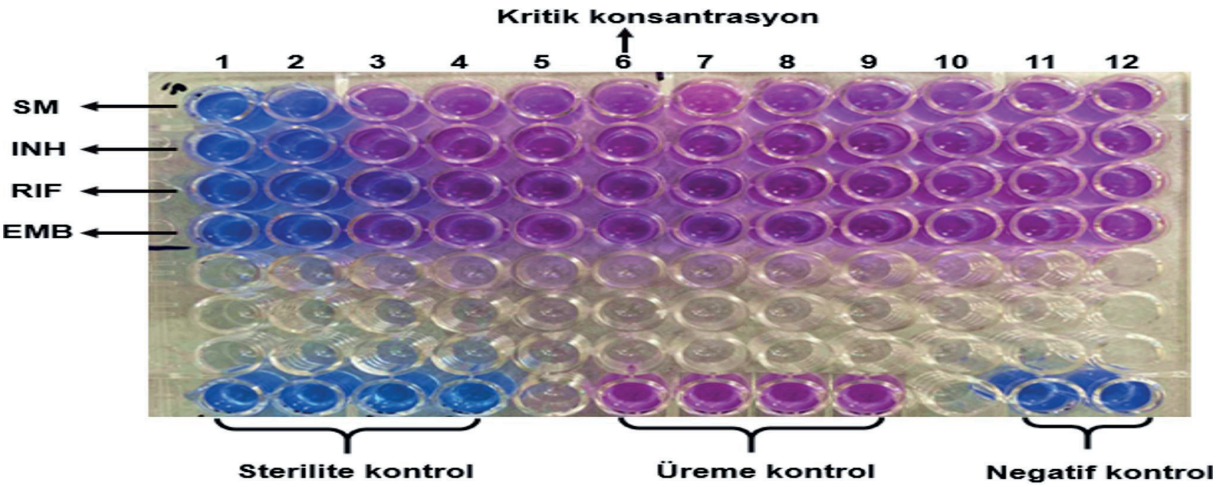
Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu'nda, TB olgularında en sık gözlenen tek ilaç direncinin INH (%5,0) ve SM (%4,5) olduğu belirtilmiştir. İkili ilaç direncinde en yaygın kombinasyon INH+SM (%2) iken, üçlü ilaç direncinde en sık karşılaşılan kombinasyonun INH+RIF+SM (%0,6) olduğu raporlanmıştır[15]. Çalışmamızda her iki yöntemle elde edilen bulgular, Türkiye'de Verem Savaşı 2021 raporu'nda bildirilen bulgularla benzerlik göstermektedir. Her iki yöntemde de en sık karşılaşılan tek ilaç direnci INH'a olup, ikili ilaç direnci kombinasyonları arasında en fazla INH+SM'ye, üçlü ilaç direnci kombinasyonunda ise SM+INH+RIF'e ve INH+RIF+EMB'ye olarak belirlenmiştir (Tablo 2 ve Tablo 3).

Çoban ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir meta-analiz çalışmasında, REMA yönteminin INH, RIF, EMB ve SM için birleştirilmiş özgüllük değerleri sırasıyla %96, %99, %86 ve %90 olarak bildirilmiştir. Çalışma sonuçları, REMA yönteminin sınırlı kaynaklara sahip laboratuvarlarda ÇİD-TB'li klinik izolatlarının belirlenmesinde güvenilir bir alternatif tanı aracı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir[16]. Çalışmamızda yalnızca birinci seçenek anti-TB ilaçlara dirençli klinik izolatların değerlendirilmiş olması nedeniyle REMA yöntemine ilişkin duyarlılık ve özgüllük analizleri gerçekleştirilememiştir. Ancak çalışmada elde edilen bulgular, REMA yönteminin, dirençli *M. tuberculosis* izolatlarının saptanmasında uygulanabilir, pratik ve alternatif bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Tarhan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 65 *M. tuberculosis* izolatının birinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı duyarlılığı BACTEC MGIT 960 sistemi ile değerlendirilmiş; REMA ve Malaşit yeşili dekolorizasyon yöntemi (Malachite green decolorization assay-MGDA)'nin duyarlılık sonuçları ile karşılaştırılmıştır. BACTEC MGIT 960 sonuçlarına göre, 65 izolatın 47'sinin tüm anti-TB (SM, INH, RIF ve EMB) ilaçlara duyarlı olduğu, 4 (%6,15) izolatın ise ÇİD-TB olarak tespit edildiği vurgulanmıştır. REMA ve MGDA yöntemlerinde INH'a duyarlılığı sırasıyla %87,5 ve %62,5 olarak, EMB'ye duyarlılığı sırasıyla % 81.8 ve %60 olduğu ifade edilmiştir[8].



Şekil 1. ***M. tuberculosis*** **H37Rv referans suşunun birinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı duyarlılık sonuçları. 1-12: İlgili ilacın seri dilüsyonlarını, kırmızı daire içerisine alınan kuyular ise ilgili ilacın MİK değerini (MİK değerleri SM: 0.25 µg/mL, INH: 0.031 µg/mL, RIF: 0.062 µg/mL, EMB: 0.0625 µg/mL) göstermektedir.**



Şekil 2. Çalışmaya dâhil edilen bir klinik izolatın birinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı duyarlılık sonuçları. 6. kuyu ilgili ilacın kritik konsantrasyonu, 2. kuyu ise ilgili ilacın MİK değerlerini (SM: 128 µg/mL, INH: 4 µg/mL, RIF: 8 µg/mL, EMB: 30 µg/mL) göstermektedir.

İstanbul'da 2019 yılında yapılan bir araştırmada, BACTEC MGIT 960 sistemi ile 260 MTBC klinik izolatın; 197'si (%20,2) INH'a, 82'si (%8,4) RIF'e, 63'ü (%6,5) EMB'ye ve 140'ı (%14,4) SM'ye karşı dirençli, 8 (%7,0) izolatın ise ÇİD-TB olduğu tespit edilmiştir. Araştırmada, Türkiye'den bildirilen anti-TB ilaç direnç oranlarıyla birlikte değerlendirildiğinde INH ve SM dirençlerinin artma eğiliminde olduğunu ifade etmişlerdir[17].

Etiyopya'da 32 klinik izolatının REMA yöntemi ile duyarlılık paternlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 14 (%43,8) izolatın RIF'e dirençli (MİK ≥ 0.5µg/mL) ve 18 (%56,3) izolatın RIF'e duyarlı (MİK < 0.5µg/mL) olduğu bulunmuştur. INH'a ise 20 (%62,5) izolat dirençli (MİK ≥ 0.25µg/mL) ve 12 (%37,5) izolat duyarlı (MİK < 0.25µg/mL) tespit edilmiştir. Çalışmada toplam 14 (%43,8) izolat ÇİD-TB olarak değerlendirilmiştir[18]. Bizim çalışmamızda ise 51 klinik izolatın 6 (%11,8)'sının RIF'e dirençli (MİK ≥ 0.5µg/mL) ve 45 (%88,2)'inin RIF'e duyarlı (MİK < 0.5µg/mL) olduğu bulunmuştur. INH'a karşı 34 (%66,7) izolat dirençli (MİK ≥ 0.25µg/mL) ve 17 (%33,3) izolat ise duyarlı (MİK < 0.25µg/mL) olarak tespit edilmiştir. Sadece 5 (%9,8) izolat ÇİD-TB olarak belirlenmiştir.

Ghatole ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada, 67 *M. tuberculosis* klinik izolatının ilaç duyarlılıkları REMA yöntemi ile araştırmış ve izolatların 13'ünün (%19,4) INH'a dirençli iken 54'ünün (%80,6) duyarlı olduğu belirlenmiştir. RIF için ise 16 (%23,9) izolat dirençli, 51 (%76,1) izolat duyarlı bulunmuştur[19].

Seksen *M. tuberculosis* klinik izolatın dört temel anti-TB ilaca karşı duyarlılığın değerlendirildiği çalışmada, REMA yönteminin performansı BACTEC MGIT 960 sistemi ile karşılaştırılmıştır. BACTEC MGIT 960 sonuçlarına göre, izolatların 57'sinin (%71,2) INH'a, 49'unun (%61,2) RIF'e, 29'unun (%36,2) SM'ye, 21'inin (%26,2) EMB'ye dirençli olduğu; ayrıca 48 (%60) izolatta da ÇİD-TB saptandığı vurgulanmıştır. REMA sonuçlarına göre klinik izolatların 63'ünün (%75) INH'a, 41'inin (%51,2) RIF'e, 43'ünün (%53,7) SM'ye ve 47'sinin (%58,7) EMB'ye dirençli olduğunu, bunun yanı sıra 39 (%48,7) izolatta da ÇİD-TB tespit edildiği bildirilmiştir[20]. Birinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı duyarlılık testinde, REMA yönteminin, BACTEC MGIT 960 ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği, EMB dışındaki ilaçlar için REMA'nın, BACTEC MGIT 960 ile yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği ve hızlı, güvenilir bir yöntem olarak doğrulandığı ifade edilmiştir.

Naidoo ve arkadaşlarının derlemesine göre, son yıllarda tanısal araçların çeşitlenmesi ve gelişmesi, hızlı, güvenilir, doğru ve uygulanabilir tanısal stratejilerin geliştirilmesinde önemli ilerlemelere olanak sağlamıştır. Özellikle REMA yöntemi, ilaca dirençli TB'nin tespitinde güvenilir bir araç olarak gösterilmiş ve altın standart kültür yöntemleri ile yüksek düzeyde uyum sağladığı rapor edilmiştir. REMA yöntemi, birinci ve ikinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı duyarlılığın belirlenmesinde uygulanabilir ve düşük maliyeti ile özellikle kaynakları sınırlı laboratuvarlar için uygun bir yöntem sunmaktadır. BACTEC MGIT 960 sistemi, birinci ve ikinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı mikobakteriyel duyarlılık testi imkânı sunmaktadır. DSÖ, fenotipik ilaç duyarlılık testi için BACTEC MGIT 960 sistemini önermekte ve rutin laboratuvarlarda uygulanmasını desteklemektedir. Bu sistem ile doğrudan hasta örnekleri üzerinden yapılan ilaç duyarlılık testleri, zaman tasarrufu sağlamakta ve ilaç dirençli TB'nin hızlı ve güvenilir bir şekilde tespit edilmesine olanak tanımaktadır[21].

Vietnam'da yapılan bir çalışmada, REMA yönteminin, BACTEC MGIT 960 sistemi ile karşılaştırıldığında ilaç duyarlılık testlerinde yüksek düzeyde doğruluk gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmanın sonuçları, yöntemin basit, güvenilir ve düşük maliyetli olmasının REMA'yı özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki merkez laboratuvarlarda uygulanması için önemli bir potansiyel sunduğunu göstermektedir. Ayrıca, REMA'nın ilaç dirençli TB izolatlarının erken dönemde tespitine imkan sağlaması, hasta yönetimi ve tedavi stratejilerinin daha etkin şekilde planlanmasına katkı sunmaktadır[22]. Çalışmamızda, BACTEC MGIT 960 sistemi ile REMA yöntemi karşılaştırıldığında, farklı kritik konsantrasyonların kullanılmasına rağmen INH ve RIF için yüksek düzeyde uyum, SM için ise düşük düzeyde uyum saptanmıştır. EMB için her iki yöntemde de aynı kritik konsantrasyonların kullanılmasına rağmen REMA yönteminde daha fazla sayıda dirençli izolat tespit edilmiştir (Tablo 4). Bu bulgular, REMA yönteminin BACTEC MGIT 960 sistemine yardımcı veya ön tarama yöntemi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, BACTEC MGIT 960 ve REMA yöntemleri ile yapılan birinci seçenek anti-TB ilaç duyarlılık paternleri sonucunda, *M. tuberculosis* izolatlarının ilaç direnç profilleri karşılaştırmalı olarak belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, hem ilimizin hem de ülkemizin TB epidemiyolojisine önemli bir katkı sağlanmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 31.01.2024 ve Karar no: 2024/086).
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Rectorate of Mersin University (Approval date: January 31, 2024; Approval No.: 2024/086).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Goig GA, Windels EM, Loiseau C, et al. Ecology, global diversity and evolutionary mechanisms in the Mycobacterium tuberculosis complex. Nat Rev Microbiol. 2025;23(9):602-14. https://doi.org/10.1038/s41579-025-01159-w

2. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2024. [https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports]. (Erişim tarihi: 02.11.2025).
3. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2023. Erişim adresi: [https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports]. (Erişim tarihi: 02.11.2025).
4. Rahlwes KC, Dias BRS, Campos PC, Alvarez-Arguedas S, Shiloh MU. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. Virulence. 2023;14(1):2150449. https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2150449
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2nd ed. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; Mayıs 2019. Yayın No: 1129. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf] (Erişim tarihi: 02.11.2025).
6. Tanrıverdi Caycı Y, Çoban AY. Anti-tüberküloz ilaç duyarlılık testleri: Yeni fenotipik yöntemler. In: Şimşek H, Gülhan M, İlhan Tarhan A, editors. Her Yönüyle Tüberküloz. 1st ed. Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2019: 259-261.
7. Başkesen T, Sürücüoğlu S, Özkütük N, Ecemiş T. Tüberküloz Tanısında Löwenstein Jensen Besiyeri ile BACTEC 46 TB Kültür Sisteminin Karşılaştırılması. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2010;30(5):1469-1475. https://doi.org/10.5336/MEDSCI.2009-15720
8. Tarhan G, Akgün S, Bilgin M, Akbulak S. Evaluation of two colorimetric microplate microtiter tests for susceptibility testing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line antituberculosis drugs. Int J Mycobacteriol. 2023;12(4):412-5. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_130_23
9. Schön T, Werngren J, Machado D, et al. Antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex isolates - the EUCAST broth microdilution reference method for MIC determination. Clin Microbiol Infect. 2020;26(11):1488-92. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.036
10. Baylan O. Culture based diagnostic methods for tuberculosis. Mikrobiyol Bul. 2005;39(1):107-124.
11. Chen Z, Hu P, Guo J, Wang J, Liu B, Tan Y. Discrepancies in isoniazid susceptibility profiles: Bactec MGIT 960-resistant but GenoType MTBDR*plus*-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* strains in Hunan, China. Microbiol Spectr. 2025;13(11):e0110125. https://doi.org/10.1128/spectrum.01101-25
12. Siddiqi SH, Rüsch-Gerdes S. For BACTEC™ MGIT 960™ TB System. Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) Culture and Drug Susceptibility Demonstration Projects; Foundation for innovative new Diagnostic (FinD) 2006. [https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2023/02/20061101_rep_mgit_manual_FV_EN.pdf] (Erişim tarihi: 03.11.2025).
13. Sanchotene KO, von Groll A, Ramos D, et al. Comparative evaluation of the nitrate reductase assay and the resazurin microtitre assay for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis against first line anti-tuberculosis drugs. Braz J Microbiol. 2008;39(1):16-20. https://doi.org/10.1590/S1517-83822008000100004
14. Nateche F, Martin A, Baraka S, Palomino JC, Khaled S, Portaels F. Application of the resazurin microtitre assay for detection of multidrug resistance in Mycobacterium tuberculosis in Algiers. J Med Microbiol. 2006;55(Pt 7):857-60. https://doi.org/10.1099/jmm.0.46513-0
15. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Tüberküloz Daire Başkanlığı. Türkiye'de verem savaşı 2021 raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2021. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkulozdb/Dokumanlar/Raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2021_Raporu.pdf] (Erişim tarihi: 04.11.2025).
16. Coban AY, Deveci A, Sunter AT, Palomino JC, Martin A. Resazurin microtiter assay for isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin resistance detection in Mycobacterium tuberculosis: Updated meta-analysis. Int J Mycobacteriol. 2014;3(4):230-41. https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2014.09.002
17. Yazısız H, Hırçın Cenger D, Yazısız V, Kılıç L, Altın S. First-line anti-tuberculosis drug resistance trends of Mycobacterium tuberculosis complex isolates. A tertiary hospital study in Turkey. Tuberk Toraks. 2019;67(2):92-101. https://doi.org/10.5578/tt.68201
18. Seid A, Girma Y, Dereb E, et al. Insights into the in-vitro susceptibility and drug-drug interaction profiles against drug-resistant and susceptible *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Amhara, Ethiopia. Infect Drug Resist. 2024;17:89-107. https://doi.org/10.2147/IDR.S440947
19. Ghatole M, Kashetty V, Ghul, A. Resazurin assay for rapid drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. Indian J Microbiol Res. 2018;5(1):138-42. https://doi.org/10.18231/2394-5478.2018.0028

20. Miyata M, Pavan FR, Sato DN, et al. Comparison of resazurin microtiter assay performance and BACTEC MGIT 960 in the susceptibility testing of Brazilian clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis to four first-line drugs. Braz J Microbiol. 2013;44(1):281-5. https://doi.org/10.1590/S1517-83822013005000028
21. Naidoo K, Perumal R, Ngema SL, Shunmugam L, Somboro AM. Rapid diagnosis of drug-resistant tuberculosis-opportunities and challenges. Pathogens. 2023;13(1):27. https://doi.org/10.3390/pathogens13010027
22. Nguyen NTB, Molicotti P, Hung T, et al. Application of the resazurin microtitre assay for the detection of isoniazid and/or rifampicin resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates in Central Vietnam. Journal of Medicine and Pharmacy. 2020;10(7):39-44. https://doi.org/10.34071/jmp.2020.7.6

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(3):263-271
doi:10.54453/TMCD.2026.92653

Araştırma / *Research Article*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Karaciğer Yerleşimli Kistik Ekinokokkoz Şüpheli Olguların Serolojik Bulguları ve Radyolojik Kist Evreleri: Beş Yıllık Retrospektif Değerlendirme

Serological Findings and Radiological Cyst Stages of Suspected Hepatic Cystic Echinococcosis Cases at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital: A Five-Year Retrospective Study

Demet Gür Vural*, Ayşe Sena Özşen Uygur*, Canberk Çınar*, Yeliz Tanriverdi Çaycı*, Kemal Bilgin*, İlkay Çamlıdağ, Asuman Birinci***

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
** Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Atıf/Cite as: Gür Vural D, Özşen Uygur AS, Çınar C, et al. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde karaciğer yerleşimli kistik ekinokokkoz şüpheli olguların serolojik bulguları ve radyolojik kist evreleri: Beş yıllık retrospektif değerlendirme. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(3):263-271.

ÖZ

Amaç: *Kistik ekinokokkoz (KE), Echinococcus granulosus'un larva formunun neden olduğu, en sık karaciğeri tutan önemli bir zoonotik hastalıktır. Bu çalışmada, karaciğer yerleşimli KE şüphesiyle laboratuvarımıza gönderilen hastalardan elde edilen serum örneklerinde ELISA ve indirekt hemaglütinasyon (İHA) yöntemlerinin serolojik sonuçlarının karşılaştırılması, testler arasındaki uyumun değerlendirilmesi ve serolojik bulguların Dünya Sağlık Örgütü İnformal Ekinokokkoz Çalışma Grubu (WHO-IWGE) kist evreleriyle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.*
Yöntem: *Ocak 2020–Aralık 2024 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen toplam 641 hastaya ait serum örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir. Echinococcus granulosus IgG antikorları ELISA (EUROIMMUN, Almanya) ve IHA (ELITech Group, Fransa) yöntemleriyle araştırılmıştır. Seropozitif ve sınırda (borderline) olarak değerlendirilen olguların radyolojik bulguları WHO-IWGE sınıflamasına göre incelenmiş, testler arasındaki uyum "Cohen's kappa" katsayısı ile analiz edilmiştir.*
Bulgular: *Çalışmaya alınan 641 hastanın 395'i kadın, 246'sı erkek olup yaş ortalaması 38,2±11,8 yıldır. Seropozitiflik oranı %15 (n=96), borderline sonuç oranı %5 (n=32) olarak saptanmıştır. ELISA ve IHA'nın birlikte çalışıldığı 258 olguda testler arasında güçlü uyum gözlenmiştir (κ=0,82; p<0,001). Radyolojik olarak doğrulanan 99 olgunun 84'ünde aktif evre (CE1–CE3), 15'inde inaktif evre (CE4–CE5) kistler bulunmuş; sınırda bulunan sonuçların tamamı inaktif evre kistlerle ilişkilendirilmiştir.*
Sonuç: *ELISA ve IHA testleri KE tanısında birbirini tamamlayıcı yöntemler olarak değerlendirilebilir. Serolojik sonuçların kist evresi ve radyolojik bulgularla birlikte yorumlanması, tanısal yaklaşımın güvenilirliğini artırmaktadır.*

Anahtar kelimeler: *Kistik ekinokokoz, ELISA, İndirekt hemaglütinasyon*

ABSTRACT

Objective: *Cystic echinococcosis (CE) is an important zoonotic disease caused by the larval form of Echinococcus granulosus, most commonly affecting the liver. This study aimed to compare the serological results of ELISA and indirect hemagglutination (IHA) methods in patients with suspected hepatic CE, to evaluate the concordance between the two tests, and to investigate the relationship between serological findings and cyst stages defined by the World Health Organization–Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE) classification.*
Methods: *Serum samples of 641 patients referred to our laboratory between January 2020 and December 2024 with a preliminary diagnosis of hepatic CE, were retrospectively analyzed. Echinococcus granulosus IgG antibodies were detected using ELISA (EUROIMMUN, Germany) and IHA (ELITech Group, France) methods. Radiological findings of seropositive and borderline cases were evaluated according to the WHO-IWGE classification, and the agreement between the two tests was analyzed using Cohen's kappa coefficient.*
Results: *Of 641 patients, 395 were female and 246 were male (mean age 38.2 ± 11.8 years). Seropositivity was detected in 96 (15%) and the borderline results were in 32 (5%) cases. In 258 patients tested with both methods, a strong agreement was observed between ELISA and IHA (κ = 0.82; p < 0.001). Among 99 radiologically confirmed cases, 84 had active cysts (CE1–CE3) and 15 had inactive cysts (CE4–CE5).*
Conclusion: *ELISA and IHA may be regarded as complementary diagnostic methods for cystic echinococcosis (CE). The integration of serological findings with radiological features and cyst stage improves the accuracy and reliability of the diagnostic assessment.*

Keywords: *Cystic echinococcosis, ELISA, Indirect hemagglutination*

Alındığı tarih / Received:
16.04.2026 / 16.April.2026
Kabul tarihi / Accepted:
08.07.2026 / 08.Jul.2026
Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2026 / 01.September.2026

ORCID Kayıtları

D. Gür Vural 0000-0003-2974-6589
A. S. Özşen Uygur 0000-0002-0507-5146
C. Çınar 0000-0002-8355-7749
Y. Tanrıverdi Çaycı 0000-0002-9251-1953
K. Bilgin 0000-0002-8892-2223
İ. Çamlıdağ 0000-0001-6151-1312
A. Birinci 0000-0002-8653-471X

✉ demet.gur@yandex.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

Kistik ekinokokkoz (KE), *Echinococcus granulosus sensu lato* kompleksine ait sestodların larva formlarının neden olduğu; insanlarda ve hayvanlarda ciddi morbiditeye yol açabilen, ihmal edilmiş zoonotik bir hastalıktır[1]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, özellikle hayvancılığın yaygın olduğu bölgelerde endemik olarak görülen KE, hem insan sağlığını tehdit etmekte hem de önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır[2]. Enfeksiyon, parazit yumurtalarıyla kontamine su ve gıdaların fekal-oral yolla alınması sonucu bulaşmakta; larvalar onkosfer formunda bağırsak duvarını geçerek portal dolaşımla en sık karaciğere (%70), daha az sıklıkla akciğerlere (%20) ve diğer organlara yerleşmektedir. Hastalığın tanısında ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri, kistin lokalizasyonu, sayısı ve evresinin belirlenmesinde temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır[3]. Bununla birlikte, küçük veya atipik kistlerin tümör ya da apse gibi lezyonlarla karışabilmesi ve görüntüleme bulgularının her zaman patognomonik olmaması nedeniyle serolojik testler tanısal algoritmada tamamlayıcı bir role sahiptir[4].

Serolojik yöntemler yalnızca tanının desteklenmesinde değil, cerrahi sonrası izlem ve epidemiyolojik taramalarda da önemli katkı sunmaktadır[5]. Günümüzde serolojik tanıda en sık kullanılan yöntemler, uygulama kolaylığı ve otomatizasyona uygunluğu nedeniyle Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi (ELISA) ve İndirekt Hemaglütinasyon (İHA) testleridir. ELISA, hepatik kist hidatik vakalarında yüksek duyarlılığı nedeniyle tarama amaçlı sık tercih edilmekte ve özellikle IgG antikorlarının gösterilmesinde kullanılmaktadır[3]. Ancak bu test, özellikle pulmoner kist hidatik vakalarında daha değişken duyarlılık gösterebilmekte olup, klinik tabloya göre performansı farklılık göstermektedir [6]. İHA testi ise eritrosit yüzeyine adsorbe edilmiş antijenlerle antikor reaksiyonuna dayanan ve genellikle daha yüksek özgüllük profili nedeniyle doğrulama amacıyla değerlendirilebilen bir yöntemdir[7]. Ancak her iki testin performansının; kistin evresi (aktif/inaktif), lokalizasyonu ve bireysel immün yanıt farklılıklarına bağlı olarak değişkenlik gösterebildiği bilinmektedir[8,9]. Bu nedenle tek bir test yerine kombine stratejiler kullanılması, yanlış negatiflik/yanlış pozitiflik oranlarını azaltarak tanısal doğruluğu artırabilmektedir (9). Bununla birlikte, literatürde ELISA ve İHA testlerinin birlikte kullanımına ilişkin çalışmalar bulunsa da, bu testlerin özellikle kist evreleri ile ilişkisini ve klinik-radyolojik bulgularla uyumunu birlikte değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca karaciğer yerleşimli KE olgularına odaklanan ve serolojik sonuçların radyolojik evreleme ile korelasyonunu ortaya koyan veriler yeterli değildir.

Türkiye, KE'nin endemik olarak görüldüğü ülkeler arasında yer almakta olup, hastalık 2005 yılından itibaren bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıklar kapsamına alınmıştır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre bildirilen yıllık KE vaka sayısı 2008 yılında 408 iken 2019 yılında 1.867'ye yükselmiş; morbidite hızı ise aynı dönemde yüz binde 0,57'den 2,25'e çıkmıştır[10]. Çalışmanın yürütüldüğü Samsun, Karadeniz Bölgesi'nde hayvancılığın yaygın olduğu illerimizden biridir. Aynı merkezde daha önce Karadağ ve ark. tarafından 2005–2011 yıllarını kapsayan ve Parazitoloji Laboratuvarı'na KE şüphesiyle gönderilen 454 serum örneğinin değerlendirildiği bir çalışmada, her iki serolojik testin (İHA ve ELISA) birlikte pozitif bulunduğu olgu oranı %18 olarak bildirilmiştir[11]. Mevcut çalışma, aynı merkezde 2020–2024 dönemine ait daha güncel ve daha geniş bir hasta grubunu içermesi; serolojik bulguları radyolojik kist evreleriyle birlikte değerlendirmesi nedeniyle bölgesel epidemiyolojik veriyi güncellemektedir.

Bu çalışma, laboratuvarımıza karaciğer yerleşimli KE şüphesiyle başvuran olgulara ait serum örneklerinde ELISA ve İHA test sonuçlarını retrospektif olarak analiz etmeyi; her iki yöntemin tek başına ve birlikte kullanımında testler arası uyumu değerlendirmeyi ve serolojik sonuçların Dünya Sağlık Örgütü Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE) kist evreleri ile ilişkisini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Laboratuvarımıza Ocak 2020–Aralık 2024 tarih aralığında karaciğer yerleşimli KE şüphesiyle ELISA

ve İHA testi çalışılmak üzere gönderilen 641 hastaya ait serum örneğinin sonuçları, retrospektif olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden incelenmiştir.

Serum örneklerinde *E. granulosus*'a spesifik IgG antikorlarının tespiti amacıyla ticari bir ELISA kiti (Anti-Echinococcus ELISA IgG, EUROIMMUN, Almanya) kullanılmıştır. Test prosedürü üretici firmanın önerileri doğrultusunda manuel olarak gerçekleştirilmiştir. Mikroplaka okuyucu ile 450 nm dalga boyunda elde edilen optik dansite (OD) değerleri, kit içerisinde yer alan cut-off kontrol değerine göre normalize edilerek "oran indeksi (ratio)" hesaplanmıştır. Üretici firmanın belirlediği kriterlere göre OD < 0.8 olan örnekler negatif, 0.8–1.1 arası değerler sınırda (borderline) ve >1.1 olan değerler pozitif olarak değerlendirilmiştir.

İHA yöntemi ile antikor taraması için ticari bir kit (ELI.H.A Echinococcus, ELITech Group, Fransa) kullanılmıştır. Test sonuçları, üretici firmanın önerdiği titrasyon basamaklarına göre şu şekilde kategorize edilmiştir;

< 1/160: "Önemsiz reaksiyon" (muhtemel hidatidoz yokluğu kabul edilip negatif sonuç olarak değerlendirilmiştir).

1/160= "Güvenilmez reaksiyon". (2-3 hafta sonra testin tekrarı uygundur şeklinde raporlanmış olup bu çalışmada 1/160 titre; ELISA'da sınırda kategori ile uyumlu olup 'borderline' olarak değerlendirilmiştir.

>1/160: "Pozitif" (Hidatidoz lehine anlamlı reaksiyon kabul edilip pozitif sonuç olarak değerlendirilmiştir).

Seropozitif (n=96) ve borderline (n=32) olarak saptanan toplam 128 olgunun karaciğere yönelik ultrasonografi (USG) bulgularına ulaşılmış; bunların 99'unun ultrasonografisinde KE ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. 29 olguda ise radyolojik olarak KE ile uyumlu bulgu saptanmamıştır. Kistler WHO-IWGE sınıflamasına göre evrelendirilmiştir. Kistler; CE1 (aktif, uniloküler), CE2 (aktif, multiveziküler), CE3 (geçiş dönemi) ve CE4-CE5 (inaktif) olarak kategorize edilmiştir. CE3A/CE3B ayrımı, USG sonuç raporlarında yer almadığından CE3 tek grup olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics (Version 31.0) kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak sunulmuş olup; ELISA ve İHA testleri arasındaki uyum Cohen's kappa (Cohen's κ=0.82) ile değerlendirilmiştir ve p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Ocak 2020–Aralık 2024 döneminde karaciğer yerleşimli KE şüphesiyle serolojik test çalışılmış toplam 641 hastaya ait serum örneği retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların 395'i kadın, 246'sı erkek olup yaş dağılımı incelendiğinde 205 hastanın 0–18 yaş grubunda, 436 hastanın ise 18 yaş üzerinde yer aldığı görülmüştür. İncelenen 641 serum örneğinin 96'sı seropozitif, 32'si ise borderline olarak saptanmıştır. Seropozitif ve borderline olguların yaş ortalaması 38,2±11,8 yıl, yaş aralığı ise 6–93 yıl olarak belirlenmiştir. Pozitif olguların 57'si kadın, 39'u erkek olarak tespit edilmiştir.

Çalışma kapsamında değerlendirilen toplam 641 hasta serum örneğinin 157'sine yalnızca İHA testi çalışılmış olup, bu olguların 40'ında pozitif sonuç saptanmış, 9'unda borderline sonuç elde edilmiş ve 108'inde negatif sonuç bulunmuştur. Yalnızca ELISA testi çalışılan hasta sayısı 226 olup, bu grubun 39'unda pozitif sonuç tespit edilirken 17'sinde ise borderline sonuç elde edilmiştir. ELISA ve İHA'nın eş zamanlı olarak çalışıldığı hasta sayısı 258 olup, bu grubun 17'sinde seropozitif, 6'sında borderline, 235'inde negatif sonuç elde edilmiştir.

ELISA ve İHA testlerinin birlikte çalışıldığı 258 hastanın 17'sinde en az bir testte pozitiflik saptanmıştır. Bu olguların 12'sinde her iki test pozitif iken 2'sinde yalnız ELISA, 3'ünde yalnız İHA pozitifliği görülmüştür. Testler arası uyum, istatistiksel düzeyde anlamlı tespit edilmiştir (Cohen's κ=0,82; SE=0,036; %95 GA: 0,75–0,89; p<0,001).

2020-2024 yılları arasında yapılan testlerin dağılımı ve pozitiflik oranları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Yıllara göre toplam hasta sayısı ve serolojik pozitiflik dağılımı.

YIL	Toplam Hasta	Sadece ELISA Çalışılan	Sadece ELISA Pozitif	Sadece İHA Çalışılan	Sadece İHA Pozitif	ELISA İHA Birlikte Çalışılan	Birlikte Çalışılanlarda Pozitif	Toplam Pozitif
2020	69	69	17	0	0	0	0	17
2021	106	106	17	0	0	0	0	17
2022	118	34	0	29	16	55	6	22
2023	164	16	4	62	8	86	3	15
2024	184	1	1	66	16	117	8	25
Genel Toplam	641	226	39	157	40	258	17	96

Retrospektif olarak inceleme yaptığımız bu zaman diliminde borderline saptanan hastaların sayısı, seçilen test yöntemi ve yıllara göre dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur.

Borderline serolojik sonuç saptanan ve radyolojik olarak doğrulanan 15 olgunun tamamında kistlerin inaktif evrede (CE4–CE5) olduğu belirlenmiştir. Bu grupta 6 olgu CE4, 6 olgu CE5 ve 3 olgu CE4/5 multiple kist olarak rapor edilmiştir. Borderline grubunda aktif evre (CE1–CE3) kist saptanmamıştır. Serolojik sonuç ile kist evresi arasındaki dağılım Tablo 3'te sunulmuştur. Bu gruptaki hastaların kistleri yıllık olarak USG ile takip edilmekte olup kistin evresinde değişiklik saptanmamıştır ve serolojik sonuçları borderline olarak devam etmektedir.

Yalnızca İHA testi pozitif saptanan ve radyolojik olarak doğrulanan 37 olgunun kist evreleri değerlendirildiğinde; 22 olgunun CE1, 14 olgunun CE2 ve 1 olgunun CE3 evresinde olduğu belirlenmiştir. Bu grupta inaktif evre (CE4–CE5) kist saptanmamıştır. Benzer şekilde yalnızca ELISA testi pozitif bulunan ve radyolojik doğrulaması mevcut 31 olgunun evre dağılımı incelendiğinde; 14 olgunun CE1, 14 olgunun CE2 ve 3 olgunun CE3 evresinde yer aldığı görülmüştür. Yalnız ELISA pozitif olgular arasında da inaktif evre (CE4–CE5) kist saptanmamıştır.

ELISA ve İHA'nın birlikte çalışıldığı ve en az bir testin pozitif olduğu 17 olgunun 16'sında radyolojik olarak KE ile uyumlu kistik lezyon saptanırken, 1 olguda (2024 yılı, yalnız ELISA pozitif) radyolojik bulgu izlenmemiştir. Kist evreleri Tablo 4'te sunulmuştur.

Serolojik sonuçlar ile WHO-IWGE kist evreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, radyolojik olarak doğrulanan toplam 99 olgunun 84'ünde net seropozitiflik, 15'inde ise borderline sonuç saptanmıştır. Net seropozitif olguların radyolojik bulgularına bakıldığında tamamında kistlerin aktif veya geçiş evresinde (CE1–CE3) olduğu görülmüştür. Bu grupta 40 olgu CE1 (%47,6), 33 olgu CE2 (%39,3) ve 11 olgu CE3 (%13,1) kist evresinde saptanmış; inaktif evre (CE4–CE5) kist gözlenmemiştir.

Tablo 2. Borderline hasta sayısı ve yıllık veri dağılımı.

YIL	Sadece ELISA Çalışılan	Borderline Sonuç	Sadece İHA Çalışılan	Borderline Sonuç	ELISA ve İHA Birlikte Çalışılan	Borderline Sonuç	Toplam
2020	69	4	0	0	0	0	4
2021	106	7	0	0	0	0	7
2022	34	6	29	1	55	3	10
2023	16	0	62	2	86	0	2
2024	1	0	66	6	117	3	9
Genel Toplam	226	17	157	9	258	6	32

Tablo 3. Pozitif ve borderline serolojik sonuçların radyolojik kist evrelerine göre dağılımı.

Serolojik Sonuç	CE1	CE2	CE3	CE4	CE5	CE4 & 5 multipl	Toplam (Radyoloji Pozitif)
Net Pozitif	40	33	11	0	0	0	84
Borderline	0	0	0	6	6	3	15
Toplam	40	33	11	6	6	3	99

Tablo 4. ELISA ve İHA kombinasyonuna göre pozitif olgularda kist evre dağılımı.

Test Kombinasyonu	CE1	CE2	CE3	Radyoloji Negatif	Toplam
ELISA(+)/İHA(+)	4	3	5	0	12
Yalnız İHA(+)	0	1	2	0	3
Yalnız ELISA(+)	0	1	0	1	2
Toplam	4	5	7	1	17

(Toplam 17 olgunun 16'sında radyolojik doğrulama mevcut olup, 1 olguda (2024 yılı, yalnız ELISA pozitif) radyolojik bulgu saptanmamıştır.)

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü tarafından ihmal edilmiş tropikal ve zoonotik hastalıklar arasında yer alan kistik ekinokokkoz (KE), özellikle Çin ve Orta Asya'dan Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerine uzanan geniş bir coğrafyada; ayrıca Sahra altı Afrika ve Güney Amerika'da yaygın olarak görülen, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunudur[2,5,12]. KE'nin dünyada yaklaşık bir milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmekte olup, ülkemizde yapılan tarama çalışmalarına dayalı olarak prevalansın %0,5–0,6 düzeylerinde olduğu bildirilmektedir[1]. Hastalığın klinik bulgularının sıklıkla nonspesifik olması, tanının gecikmesine neden olabilmekte; gecikmiş tanı ise cerrahi tedavi şansının azalması, uzun süreli izlem gereksinimi ve artmış morbidite ile ilişkilendirilmektedir[3,13].

Ülkemizde KE'nin bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer alması, hastalığın izlenmesi açısından önemli veriler sağlamaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine dayalı ulusal durum raporunda, bildirilen yıllık vaka sayısının 2008 yılında 408 iken 2019 yılında 1.867'ye ulaştığı ve 2016 sonrası yıllarda 1.700'ün üzerinde seyrettiği belirtilmiştir[10]. Bu artışın gerçek bir insidans yükselmesinden çok, bildirim sistemindeki iyileşme ve tanı olanaklarının yaygınlaşmasıyla ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bölgesel düzeyde ise, çalışmamızın yürütüldüğü merkezde Karadağ ve ark. tarafından 2005–2011 yıllarını kapsayan ve 454 örneğin değerlendirildiği çalışmada, her iki testin birlikte pozitif olduğu olgu oranı %18 olarak bildirilmiştir[11]. Söz konusu çalışmada uygulanan test algoritması ve hasta seçim ölçütleri çalışmamızdan farklılık gösterdiğinden, iki dönem arasında doğrudan bir artış ya da azalış yorumu yapmak uygun değildir; bununla birlikte her iki çalışmanın birbirine yakın seropozitiflik aralıklarında sonuç vermesi, bölgede KE şüphesiyle yapılan serolojik çalışmalarda pozitiflik oranlarının benzer aralıklarda seyrettiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda 2020–2024 yılları arasında karaciğer yerleşimli KE şüphesiyle değerlendirilen 641 hastanın 96'sında (%15) seropozitiflik, 32'sinde (%5) ise borderline sonuç saptanmıştır. Türkiye'den bildirilen benzer retrospektif çalışmalarda seropozitiflik oranlarının genellikle %10–25 arasında değiştiği bildirilmektedir[14-17].

Hastalığın endemik olduğu bölgelerde yapılan çalışmalarda, KE'nin demografik dağılımı genellikle erişkin yaş grubunda yoğunlaşmakta ve kadınlarda sıklığın daha yüksek olduğu görülmektedir. Türkiye'den bildirilen birçok retrospektif çalışmada olguların büyük kısmının 30–50 yaş aralığında olduğu ve kadın hasta oranının erkek hastalara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Yar ve ark.'nın çalışmasında seropozitif olguların %51,7'sinin kadın olduğu bildirilmiştir[14]. Gökçe ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da benzer şekilde seropozitif olguların kadınlarda görülme oranının %57 olduğu

belirtilmiştir[15]. Çalışmamızda seropozitif ve borderline olguların yaş ortalamasının 38,2±11,8 yıl olması ve seropozitif olguların %59,3'ünün kadın olması, literatürde bildirilen demografik verilerle uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu durum, özellikle kırsal bölgelerde kadınların hayvancılık ve ev içi temas nedeniyle enfeksiyona daha sık maruz kalabilmesi ile ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmada 2020–2024 yılları arasında yıllara göre serolojik test istemleri ve sonuçların pozitiflik oranlarında farklılıklar izlenmiştir. Çalışmanın ilk iki yılında (2020–2021) laboratuvarımızda yalnızca ELISA testinin uygulanabiliyor olması nedeniyle, bu döneme ait veriler tek bir serolojik yöntem üzerinden elde edilmiştir. Bu durum, söz konusu yıllarda testler arasında bir tercih yapılmasından ziyade, mevcut laboratuvar altyapısının kendi olanaklarının test sonuçlarına yansıması olarak değerlendirilmelidir. Nitekim Türkiye'den bildirilen benzer retrospektif çalışmalarda da, serolojik testlerin kullanılabilirliğinin merkezler ve dönemler arasında farklılık gösterebildiği belirtilmektedir[14,15].

Çalışmamızda yalnızca İHA testi çalışılan 157 hastanın 40'ında (%25,5) seropozitiflik saptanmış olup, bu olguların 37'sinde (%92,5) KE ile uyumlu radyolojik bulgu mevcuttur. Yalnızca ELISA çalışılan 226 hastanın 39'unda (%17,3) seropozitiflik saptanmış ve bu olguların 31'inde (%79,5) radyolojik olarak KE ile uyumlu bulgu belirlenmiştir. ELISA ve İHA'nın birlikte çalışıldığı 258 hastanın ise 17'sinde (%6,6) en az bir testte pozitiflik saptanmış olup, bu olguların 16'sında (%94,1) KE ile uyumlu radyolojik bulgu mevcuttur. Literatürde genel serolojik pozitiflik (ELISA ve/veya İHA) oranlarının merkezler arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir. Çelik ve ark.[16] seropozitiflik oranını %10-15; Başer ve ark.[17] %16–20 aralığında bildirmiştir. Gökçe ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise benzer şekilde %15-20 aralığında seropozitiflik rapor edilmiştir[15]. Çalışmamızda yalnız ELISA grubunda elde edilen %17,3'lük pozitiflik oranı bu çalışmalarla uyumludur.

Buna karşılık yalnız İHA testi çalışılan hasta grubunda pozitiflik oranının daha yüksek (%25,5) bulunması, testin klinik ve/veya radyolojik ön tanı olasılığı daha yüksek olgularda istenmiş olmasıyla ilişkili olabilir. Nitekim İHA testi sonuçlarının istem nedeni ve radyolojik bulgulara göre değerlendirildiği bir çalışmada, radyolojide kistik lezyon saptanan grupta İHA testinin seropozitifliğinin en yüksek olduğu ve KE'ye özgü radyolojik bulgular varlığında bu seropozitifliğin %39,6'ya kadar yükseldiği bildirilmiştir[18]. Bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızdaki %25,5'lik oran literatür aralığı içinde yer almaktadır.

Serolojik testlerin radyolojik doğrulama ile uyumu açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda yalnız İHA pozitif olguların %92,5'inde, yalnız ELISA pozitif olguların %79,5'inde ve kombine test grubunda %94,1'inde radyolojik uyum saptanmıştır. Tamarozzi ve ark.'nın meta-analizinde[3], aktif evre hepatik kistlerde serolojik duyarlılığın yüksek olduğu, ancak inaktif evrelerde belirgin şekilde azaldığı vurgulanmıştır. Manzano ve ark.[7] ile Zhang ve ark.[9] da ELISA'nın genellikle daha yüksek duyarlılığa, İHA'nın ise görece daha yüksek özgüllüğe sahip olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda özellikle kombine test pozitifliğinde radyolojik doğrulama oranının yüksek bulunması, iki yöntemin birlikte kullanımının tanısal doğruluğu artırabileceği yönündeki literatür verileri ile uyumludur.

Bununla birlikte, yalnız ELISA pozitif olup radyolojik doğrulama saptanmayan olguların varlığı, literatürde de bildirildiği üzere serolojik testlerin tek başına tanı koydurucu olmadığını ve mutlaka klinik-radyolojik korelasyon gerektirdiğini göstermektedir[3,13].

Serolojik olarak negatif olan olgularda rutin radyolojik inceleme yapılmadığından, bu grupta radyolojik uyum oranı değerlendirilememiştir. Ancak literatürde özellikle inaktif evre (CE4–CE5) kistlerde seronegatiflik oranlarının artabildiği bildirilmektedir[3,9]. Bu nedenle seronegatifliğin aktif hastalığı kesin olarak dışlamadığı bilinmektedir.

Çalışmamızda CE1 ve CE2 evrelerinde seropozitifliğin daha yüksek olması, erken evre ve aktif kistlerde antikor yanıtının daha güçlü olabileceği yönündeki literatür ile uyumludur (3). Buna karşın geçiş evresi (CE3) ve dejenerasyon sürecindeki lezyonlarda

serolojik yanıtın daha değişken olabileceği bilinmektedir. Bu bağlamda serolojik test sonuçlarının tek başına değil, görüntüleme bulguları ve kist evresi ile birlikte değerlendirilmesinin tanısal doğruluğu artıracağı düşünülmektedir. Serolojik olarak pozitif saptanan ve radyolojik incelemesi bulunan olgular arasında inaktif evre (CE4–CE5) kist hidatik saptanmamıştır. Literatürde, özellikle CE4 ve CE5 evresindeki kistlerde serolojik testlerin duyarlılığının belirgin şekilde azaldığı ve bu evrelerde seronegatiflik oranlarının %30–40'a kadar çıkabildiği bildirilmektedir. Tamarozzi ve arkadaşlarının meta-analizinde[3], inaktif kistlerde antikor düzeylerinin zamanla azalabildiği ve serolojik testlerin tanısal değerinin sınırlı olduğu vurgulanmıştır. Bu durum, çalışmamızda seropozitif olgular arasında CE4 ve CE5 evresine ait kistlerin saptanmamış olmasının olası nedenlerinden biri olabilir. Nitekim bazı çalışmalarda, görüntüleme ile inaktif kist saptanan olguların önemli bir kısmında serolojik testlerin negatif sonuçlandığı veya düşük titreler verdiği rapor edilmiştir[9].

Serolojik testlerde borderline sonuçların varlığı, KE tanısında iyi bilinen bir klinik sorundur. Özellikle erken evre kistlerde (CE1), geçiş evresindeki kistlerde (CE3) veya inaktif kistlerde (CE4/5) antikor düzeyleri düşük kalabilmekte ve bu durum ELISA gibi kantitatif yöntemlerde borderline değerlerle sonuçlanabilmektedir. Tamarozzi ve arkadaşlarının meta-analizinde, kist evresi ilerledikçe serolojik testlerin duyarlılığının anlamlı ölçüde değiştiği ve özellikle geçiş ve inaktif evrelerde seronegatiflik veya düşük antikor titrelerinin daha sık görüldüğü vurgulanmıştır[3]. Çalışmamızda borderline sonuç saptanan 32 hastanın 15'inde (%46,9) radyolojik olarak KE ile uyumlu kist saptanmış olup, bu kistlerin tamamının WHO-IWGE sınıflamasına göre inaktif evrede (CE4–CE5) olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, serolojik titre düzeyinin kistin biyolojik aktivitesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İnaktif evrede antijen salınımının azalması sonucu antikor düzeylerinin düşebileceği ve bunun borderline sonuçlara yol açabileceği literatürde vurgulanmaktadır[3,9].

Çalışmamızın başlıca sınırlılıkları arasında, serolojik test sonuçlarının kategorik (pozitif/negatif/borderline) olarak değerlendirilmiş olması nedeniyle ROC analizi, duyarlılık-özgüllük ve kesim noktası optimizasyonu gibi ileri performans analizlerinin yapılamamış olması yer almaktadır. Ayrıca çalışma retrospektif tasarıma sahip olduğundan, test istem kriterleri ve klinik ön tanı düzeyi standardize edilememiştir. Negatif olguların tamamında radyolojik doğrulama yapılmamış olması, gerçek duyarlılık ve özgüllük hesaplanmasına olanak vermemiştir. Bu nedenle çalışma daha çok serolojik pozitiflik oranları, radyolojik görüntüleme sonuçları ve testler arası uyumun değerlendirilmesine odaklanmıştır.

Buna karşın çalışmanın önemli güçlü yönleri bulunmaktadır. Öncelikle beş yıllık geniş bir zaman dilimini kapsayan ve 641 hastayı içeren örneklem büyüklüğü, serolojik test dağılımı ve evre ilişkisini değerlendirme açısından anlamlı bir veri sunmaktadır. KE serolojisinde iki farklı yöntemin (ELISA ve İHA) hem ayrı ayrı, hem de kombine kullanımının karşılaştırmalı olarak analiz edilmesi, gerçek klinik pratikteki test istem eğilimlerini yansıtması açısından değerlidir. Ayrıca serolojik sonuçların WHO-IWGE kist evreleri ile birlikte incelenmiş olması, test performansının yalnızca pozitiflik oranı üzerinden değil, kistin biyolojik aktivitesi ile ilişkilendirilerek değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Borderline sonuçların ayrıca analiz edilmesi ve bu olguların inaktif evre kistlerle ilişkisinin ortaya konulması, literatürde sınırlı sayıda ele alınmış bir konuya katkı sunmaktadır.

Bu yönleriyle çalışma, KE tanısında serolojik testlerin klinik ve radyolojik bağlam içerisinde yorumlanması gerektiğini vurgulamakta ve ülkemizdeki merkezler arası serolojik pozitiflik farklılıklarının anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen bulgular, ülkemizin farklı bölgelerinden bildirilen çalışmalarla büyük ölçüde uyumludur. Bu durum, kistik ekinokokkozun tanısal yaklaşımında bölgesel farklılıklara rağmen benzer eğilimlerin bulunduğunu göstermektedir. Bulgularımız, Samsun'da KE şüphesiyle değerlendirilen olgularda serolojik pozitiflik oranlarının Türkiye'den bildirilen verilerle benzer

aralıkta seyrettiğini ve bölgesel laboratuvar temelli izlem verilerinin önemini göstermektedir. Sonuç olarak, serolojik test sonuçlarının kist evresi ve klinik-radyolojik bulgular ile birlikte değerlendirilmesi tanısal yaklaşım açısından önem taşımaktadır. ELISA ve İHA testlerinin birlikte kullanımı tanı sürecine katkı sağlayabilir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (25.12.2025 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/878 sayı) onaylanmıştır.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Ondokuz Mayıs University (Approval No. B.30.2.ODM.0.20.08/878, dated December 25, 2025).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Ok ÜZ, Kilimcioğlu AA, Özkol M. Cystic echinococcosis in humans in Turkey. Mikrobiyol Bul. 2020;54(3):510-22. https://doi.org/10.5578/mb.69712
2. World Health Organization (WHO). Echinococcosis. Geneva: WHO; 2024. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis (Accessed on March 2, 2026).
3. Tamarozzi F, Silva R, Fittipaldo VA, Buonfrate D, Gottstein B, Siles-Lucas M. Serology for the diagnosis of human hepatic cystic echinococcosis and its relation with cyst staging: a systematic review of the literature with meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(4):e0009370. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009370
4. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop. 2010;114(1):1-16. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.11.001
5. Sarkari B, Rezaei Z. Immunodiagnosis of human hydatid disease: where do we stand? World J Methodol. 2015;5(4):185-95. https://doi.org/10.5662/wjm.v5.i4.185
6. Aydin Y, Altuntas B, Kaya A, Ulas AB, Uyanık MH, Eroglu A. The availability of Echinococcus IgG ELISA for diagnosing pulmonary hydatid cysts. Eurasian J Med. 2018;50(3):144-7. https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.16104
7. Manzano-Román R, Sánchez-Ovejero C, Hernández-González A, Casulli A, Siles-Lucas M. Serological diagnosis and follow-up of human cystic echinococcosis: a new hope for the future? Biomed Res Int. 2015;2015:428205. https://doi.org/10.1155/2015/428205
8. Eris FN, Akisu C, Aksoy U. Evaluation of two ELISA and two indirect hemagglutination tests for serodiagnosis of pulmonary hydatid disease. Korean J Parasitol. 2009;47(4):427-9. https://doi.org/10.3347/kjp.2009.47.4.427
9. Zhang W, Wen H, Li J, Lin R, McManus DP. Immunology and immunodiagnosis of cystic echinococcosis: an update. Clin Dev Immunol. 2012;2012:101895. https://doi.org/10.1155/2012/101895
10. Altıntaş N, Topluoğlu S, Yıldırım A, et al. Türkiye'de kistik ekinokokkoz mevcut durum raporu. Turk Hij Den Biyol Derg, 2020;77(EK-3):1-52.
11. Karadağ A, Yanık K, Ünal N, Odabaşı H, Hökelek M. Evaluation of materials sent due to suspected cystic echinococcosis to the parasitology laboratory of Ondokuz Mayıs University Medical School between the Years 2005-2011. Turkiye Parazitol Derg. 2013;37(1):28-31. https://doi.org/10.5152/tpd.2013.07
12. Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA, et al. Global distribution of alveolar and cystic echinococcosis. Adv Parasitol. 2017;95:315-493. https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.11.001
13. Tamarozzi F, Akhan O, Cretu CM, et al. Prevalence of abdominal cystic echinococcosis in rural Bulgaria, Romania, and Turkey: a cross-sectional, ultrasound-based, population study from the HERACLES project. Lancet Infect Dis. 2018;18(7):769-78. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30221-4
14. Yar TM, Aksoy T, Balıkçı Çiçek İ, Atambay M. A retrospective evaluation of the prevalence of anti-Echinococcus granulosus in patients with suspected cystic echinococcosis at İnönü University Faculty of Medicine Turgut Özal Medical Center between 2018 and 2022. ODU Medical Journal. 2022;9(3):94-103.

15. Gökçe ON, Alkan S, Karadağ V. Cystic Echinococcosis cases: a retrospective evaluation in a general surgery department. Infect Dis Clin Microbiol. 2024;6(4):291-7.
https://doi.org/10.36519/idcm.2024.425
16. Çelik T, Alev C, Akgün S, Güldoğan E, Şahin F. A retrospective evaluation of serological results of cystic Echinococcosis suspected cases admitted to Adıyaman Training and Research Hospital between 2013-2020. Turkiye Parazitol Derg. 2022;46(2):140-4.
https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2021.29591
17. Başer S, İsmayıl A, Maçin S. Evaluation of the seropositivity of patients with cystic echinococcosis in Konya, Turkey. Journal of Contemporary Medicine. 2021;11(2):139-41.
https://doi.org/10.16899/jcm.783172
18. Ulusan Bağcı Ö, Akarsu G. Evaluation of the diagnostic performance of the indirect hemagglutination test in the differential diagnosis of cystic echinococcosis: single center experience. Journal of Ankara University Faculty of Medicine. 2025;78(1):69-75.
https://doi.org/10.4274/atfm.galenos.2025.27048

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(3):272-281
doi:10.54453/TMCD.2026.79069

Araştırma / *Research Article*

Hastane Su Sistemlerinde Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Yaygınlığının Değerlendirilmesi

Assessment of the Prevalence of Nontuberculous Mycobacteria in Hospital Water Systems

Hatice Kübra Kaya*, Can Berk Kurt*, Elif Seren Tanriverdi, Taylan Bozok*, Gönül Aslan***

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

Atıf/Cite as: Kaya HK, Kurt CB, Tanriverdi ES, Bozok T, Aslan G. Hastane su sistemlerinde tüberküloz dışı mikobakterilerin yaygınlığının değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(3):272-281.

ÖZ

Amaç: *Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM), sağlık hizmeti ile ilişkili morbidite ve mortaliteye sebep olan, su sistemlerinde bulunabilen çevresel patojenlerdir. Çalışmamızda, üçüncü basamak üniversite hastanemizin sistemlerindeki TDM sıklığının ve TDM'lerin tür dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.*
Yöntem: *Hastanemizin su sistemlerinden toplanan örnekler (n=311) 0.45 µm por çaplı filtreden süzüldü. Filtreler; polimiksin B, amfoterisin B, nalidiksik asit, trimetoprim ve azlosilin (PANTA) ve OADC (Oleic acid,albumin,dekstroz, kataloz) içeren "Middlebrook 7H9 Broth" besiyerine ekildi, %5-10'luk CO2'li etüvde 37°C'de inkübasyona bırakıldı. Üreme sonrası Ehrlich Ziehl-Neelsen boyama yapıldı. Boyama sonucunda aside dirençli basil (ARB) pozitif örneklerin Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerine ekimleri yapıldı. LJ besiyerinde üreyen izolatlar, gliserollü saklama besiyerinde -80°C'de stoklandı (n=152). Stoklanan izolatlar daha sonra LJ besiyerine ekildi ve bunların 113'ünde yeniden üreme gözlendi; yeniden üreyen izolatlar MALDI-TOF MS sistemi ile analiz edildi.*
Bulgular: *Alınan örneklerin %73,6 (n=229/311)'sında "Middlebrook 7H9 Broth" besiyerinde ARB pozitifliği saptandı. ARB pozitif örneklerin ise %66,4 (152/229)'ünde LJ besiyerinde üreme saptandı. ARB pozitifliği en sık duş başlıklarında tespit edildi. LJ besiyerindeki en yüksek üreme oranı %61,9 ile tuvalet musluğundan alınan örneklerde gözlenmiştir. Tür tanımlaması yapılan TDM'lerin %79'u Mycolicibacterium (Mycobacterium) fortuitum grubu (n=50) ve %18'i Mycolicibacterium (Mycobacterium) mucogenicum/phocaicum (n=11) olarak tespit edilmiştir. M. mucogenicum/phocaicum'un %46'sının (n=5/11) ameliyathaneden izole edildiği dikkat çekmiştir.*
Sonuç: *Hastane su sistemlerindeki yüksek kolonizasyon oranına sahip TDM'lerin, özellikle M. mucogenicum/phocaicum gibi patojenlerin, ameliyathane gibi önemli hasta bölgelerindeki varlığı göz önüne alındığında, TDM kolonizasyonunu önlemeye yönelik stratejiler geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.*

Anahtar kelimeler: *Tüberküloz dışı mikobakteri, hastane su sistemi, Mycolicibacterium fortuitum, Mycolicibacterium mucogenicum, çevresel su*

ABSTRACT

Objective: *Non-tuberculosis mycobacteria (NTM) are environmental pathogens found in water systems and could cause healthcare related mortality and morbidity. Our research determined NTM frequency and species distribution in our tertiary university hospital's water systems.*
Methods: *Water specimens (n=311) were collected from hospital's water systems and filtrated through 0.45 µm filter. Filters were inoculated into "Middlebrook 7H9 Broth" medium containing polymyxin B, amphotericin B, nalidixic acid, trimethoprim and azlocillin (PANTA) and OADC (Oleic acid, albumin, dextrose, catalase), incubated in 5%-10% CO2 at 37°C. Ehrlich-Ziehl-Neelsen staining was performed after turbidity was observed. Acid fast bacilli (AFB) positive samples were subcultured into Löwenstein-Jensen (LJ) media. Isolates grown in LJ media (n=152) were stocked at -80 °C with glycerol. Stocked isolates were then inoculated into LJ medium, and 113 of them grew again and were further analyzed using MALDI-TOF MS system.*
Results: *Of samples, 73.6% (n=229/311) had AFB positivity in "Middlebrook 7H9 Broth". Of the AFB positive samples, 66.4%(n=152/229) yielded growth in LJ media. The highest AFB positivity was on shower heads (87.2%, n=34/39) while the highest LJ growth rate (61.9%) was observed at samples from patient's toilet faucets. NTMs identified at species level were composed of 79% Mycolicibacterium (Mycobacterium) fortuitum group (n=50) and 18% Mycolibacterium (Mycobacterium) mucogenicum/phocaicum (n=11). 46% of M. mucogenicum/phocaicum (n=5/11) was isolated from surgical operating rooms.*
Conclusion: *NTMs with high colonization rates in hospital water system are significant healthcare concerns, particularly due to the presence of M. mucogenicum/phocaicum in high-risk patient areas such as surgical operation rooms, underscoring the need for targeted prevention strategies.*

Keywords: *Non-tuberculous Mycobacteria, hospital water system, Mycolicibacterium fortuitum, Mycolicibacterium mucogenicum, environmental water*

Alındığı tarih / Received:
01.06.2026 / 01.June.2026
Kabul tarihi / Accepted:
14.07.2026 / 14.July.2026
Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2026 / 01.September.2026

ORCID Kayıtları

H. K. Kaya 0009-0001-6300-2471
C. B. Kurt 0000-0002-7641-2605
E. S. Tanriverdi 0000-0002-0449-0356
T. Bozok 0000-0002-7094-4838
G. Aslan 0000-0002-1221-7907

drgaslan@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

Çok ilaca dirençli mikroorganizmaların yaygınlaşması, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların kontrolünü zorlaştırmakta ve bu enfeksiyonlar önlenebilir morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaktadır[1]. Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM)'ler, genellikle primer etken olarak düşünülmeyen ve tanılarının konulabilmesi için klinisyenin yüksek düzeyde şüphe duyması gereken mikroorganizmalardır[2]. Ancak TDM'lerin hastane ortamında kolonize olduğu ve sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara sebep olduğu bilinmektedir[3,4]. TDM'ler için hastane su sistemleri rezervuar görevi görebilir. Bu durum, hem TDM' lerin biyolojik yapısından hem de su sistemlerinin karmaşık yapısının mikroorganizmayı destekleyici nitelikte olmasından kaynaklanır. TDM'lerin güçlü hidrofobik hücre duvar yapısı yüzeye hızlı bir şekilde tutunmasını sağlar[5]. Ayrıca, TDM'ler dezenfektanlara karşı en yüksek düzeyde dirence sahip su kaynaklı patojenler arasında yer alır[6]. Öte yandan ortamda bulunan çok düşük seviyedeki organik karbon varlığında dahi üreyebilmeleri, biyofilmlerde çoğalmalarına katkıda bulunur[7]. Su sistemlerinde çok fazla kullanım noktası bulunması, durgunlaşması, klor seviyesinin azalması ve suyun sıcaklığının 30-40 °C arasında tutulması TDM'lerin üremesini destekleyici durumlardır[8]. Hastane ortamında bulaş, duşlar ile suyun aerosol hale gelmesinden ya da kontamine alet ile doğrudan temas ile olmaktadır[9]. Dolayısıyla hastane su sistemlerindeki TDM'ler özellikle immün sistemi zayıflamış veya invaziv prosedürlere maruz kalan hastalar için çevresel maruziyet riski oluşturmaktadır.

TDM taksonomisi, son yıllarda filogenomik ve karşılaştırmalı genomik çalışmalar doğrultusunda yeniden şekillenmiştir. Bu kapsamda, *Mycobacterium* cinsi içinde yer alan türlerin tek bir homojen grup oluşturmadığı; aksine beş ayrı küme şeklinde ayrıldığı gösterilmiştir. Söz konusu sınıflamada, *Mycobacterium fortuitum* gibi hızlı üreyen türler artık *Mycolicibacterium* cinsi altında tanımlanmaktadır[10].

Hastane sularında yapılan çalışmalarda, özellikle sıcak su hatları, musluk ve duş çıkışlarından alınan örneklerde TDM izolasyon oranlarının yüksek olduğu ve *Mycolicibacterium (Mycobacterium) fortuitum* başta olmak üzere çeşitli TDM türlerinin sık olarak saptandığı bildirilmiştir[11,12]. Türkiye'de hastane su sistemlerinde TDM sıklığı ve tür dağılımına ilişkin çalışmalar sınırlıdır. Bu durum, ülkemizdeki üçüncü basamak hastanelerde TDM'nin çevresel rezervuar olarak rolünün ve farklı klinik birimler ile su çıkış noktaları arasındaki dağılımının yeterince aydınlatılamamış olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmada, üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin farklı klinik birimleri ve su çıkış noktalarından alınan su örneklerinde TDM sıklığının belirlenmesi ve izole edilen TDM'lerin tür dağılımının ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Su sistemleri örneklerinin elde edilmesi

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde dört ay boyunca (1 Eylül-31 Aralık 2024) çeşitli bölümlerden; lavabo muslukları, duş başlıkları ve filtre cihazlarının bağlı olduğu muslukları içerecek şekilde servis ve yoğun bakımlardan su örnekleri toplandı (Tablo 1, Tablo 2). Su örnekleri toplanırken su boşa akıtılmadan, 500 mL hacimli steril cam kavanozlar kullanıldı.

Su örneklerinin filtrasyonu ve inkübasyonu

Su sistemlerinden toplanan 500'er mL su örnekleri 0.45 µm por çaplı filtreden (Millipore/Hawg047s6, Fransa) süzüldü[13]. Filtreler, 15 mL'lik steril tüplere porsiyonlanan, hacimce %10 OADC (Oleik Albumin Dekstroz Katalaz) (BD, USA) eklenmiş Middlebrook 7H9 sıvı (Himedia/M198-500g, Hindistan) besiyerine ekildi. Mikobakterilerin kontaminasyonunu önlemek amacıyla polimiksin B, amfoterisin B, nalidiksik asit, trimetoprim ve azlosilin içeren BBL MGIT PANTA (BD, USA) kullanıldı. Besiyeri %5-10'luk CO2'li etüvde 37°C'de inkübasyona bırakıldı. On beşinci gün sonunda üreme kontrolü amacı ile yayma preparat hazırlandı ve Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyama yapıldı. Boyama sonucunda aside dirençli basil (ARB) pozitif saf üremesi olan örneklerin pasajı Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerine (Bd/Difco 244420-500g, US)

Tablo 1. Bölümlere göre su sistemlerinden toplanan örneklerin Middlebrook 7H9 sıvı ve LJ besiyerindeki üreme sonuçları.

	ZENGİNLEŞTİRME Middlebrook 7H9 Sıvı Besiyeri (n=311)			ARB POZİTİF PASAJ Löwenstein-Jensen Besiyeri* (n=229)		
	Toplam Örnek	Üreme (ARB+)		Üreme		Toplamda Üreme Oranı**
Bölümler	(N)	(n)	(%)	(n)	(%)	(%)
Yeni Doğan Yoğun Bakım	29	13	44,8	6	46,2	20,7
Göğüs Hastalıkları Servisi	17	17	100,0	6	35,3	35,3
Göğüs Hastalıkları Polikliniği	13	11	84,6	4	36,4	30,8
Mikrobiyoloji	28	23	82,1	12	52,2	42,9
Pediatri Yoğun Bakım	19	15	78,9	11	73,3	57,9
Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği	10	10	100,0	8	80,0	80,0
Enfeksiyon Servisi	27	21	77,8	15	71,4	55,6
Onkoloji Yoğun Bakım	13	12	92,3	11	91,7	84,6
Onkoloji Servis	29	27	93,1	21	77,8	72,4
Ameliyathane	41	35	85,4	24	68,6	58,5
Patoloji	31	20	64,5	15	75,0	48,4
Endoskopi Ünitesi	8	5	62,5	3	60,0	37,5
Reanimasyon	15	6	40,0	3	50,0	20,0
Hastane Su Merkezi	9	2	22,2	2	100,0	22,2
Acil	22	12	54,5	11	91,7	50,0
TOPLAM	311	229		152		

** Middlebrook 7H9 Sıvı besiyerinde pozitiflik tespit edilen örnek sayıları ve oranlarıdır.*
***Toplam örnek sayısının LJ besiyerinde üreme oranıdır.*

Tablo 2. Numune alım noktalarına göre LJ besiyerindeki üreme oranlarının dağılımı.

	Toplam Örnek		Löwenstein-Jensen Besiyeri*	Toplamda Üreme Oranı**
			Üreme	
Musluklar	(n)	(%)	(n)	(%)
Duş Başlığı	39	12,5	17	43,6
Tuvalet Musluğu	63	20,3	39	61,9
Filtre Sistemine Sahip Musluk	13	4,2	0	0,0
Hasta Lavabo Musluğu	175	56,3	93	53,1
Sebil Musluğu	3	1,0	0	0,0
Hastane Dışı Alan	9	2,9	2	22,2
Oksijen Debimetresi	1	0,3	0	0,0
Ventilatör	8	2,6	1	12,5
TOPLAM	311			

**Middlebrook 7H9 Sıvı besiyerinde pozitiflik tespit edilen örnek sayıları ve oranlarıdır.*
***Her musluk tipinden alınan örnek sayısının LJ besiyerinde üreme oranı hesaplamasıdır.*

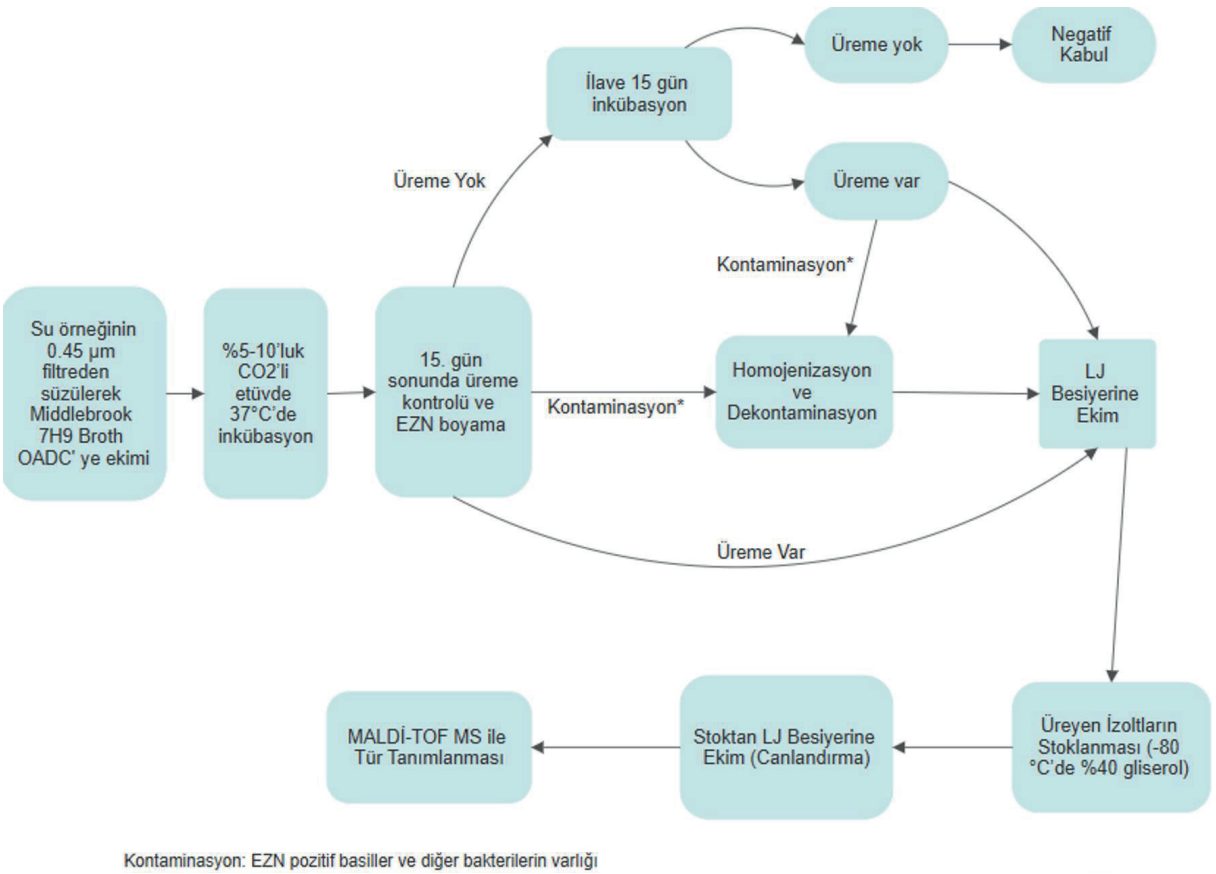
yapıldı. Mikroskobik olarak ARB pozitifliğinin yanında kontaminasyon gözlenen kültürler dekontaminasyon-homojenizasyon işlemine tabi tutularak LJ besiyerine ekildi. ARB negatif kültürler ilave olarak on beş gün daha etüvde inkübe edildi. Otuz günün sonunda üreme olmayan örnekler negatif olarak kabul edildi. LJ besiyerine ekim sonrası yedinci gün ve öncesinde üreyen TDM türleri hızlı üreyen, yedinci günden sonra üreme gösterenler ise yavaş üreyen TDM türleri olarak kabul edildi. LJ besiyerinde üreyen TDM izolatları, gliserollü (%40) saklama besiyerine alınarak -80 °C'de, ileri tarihli tür tanımlaması için stoklandı (Şekil 1).

Kontaminasyon tespit edilen örneklerde homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemi

Her numuneden 5-10 mL alınarak 15 mL'lik steril tüplere aktarıldı ve üzerine 5 mL %2–4 NaOH çözeltisi eklendi. Tüpler 20–25 sn vortekslenerek homojenize edildi ve oda sıcaklığında (20–25 °C) 15 dakika dik konumda bekletildi. Ardından 40 ml pH 6,8 fosfat tamponu ilave edilerek karışım tekrar vortekslendi ve 3.000 × g'de 15 dk santrifüj edildi. Oluşan çökeltiden 1–2 damla LJ besiyerine inoküle edilerek 37 °C'de, %5–10 CO_2'li etüvde inkübe edildi[14].

MALDI-TOF MS ile tür tanımlaması

Tür tanımlaması için, %40 gliserol içerisinde –80 °C'de saklamaya alınan TDM izolatları tekrar LJ besiyerine ekilerek canlandırılmış, MALDI-TOF MS (Matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry) (VITEK® MS, bioMerieux, Fransa) sistemi ile analizine alınmıştır. Analize alınan izolatlar VITEK ® MS Mycobacterium/Nocardia Kit ile üretici firma önerileri kullanılarak yüksek güven değerleri (>%99) ile tür düzeyinde tanımlanmıştır.



Şekil 1. Takip edilen iş akışı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler Jamovi (*Ver. 2.6*) kullanılarak yapılmıştır[15,16]. Tanımlayıcı istatistiklerde, kategorik değişkenlerin sıklığı sayı (n) ve yüzde (%) ile belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Tüm istatiksel analizler için anlamlılık düzeyi çift yönlü α=0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Aside Dirençli Basil Pozitifliği ve Löwenstein-Jensen Besiyerinde Üreme Oranları Middlebrook 7H9 sıvı besiyerine ekilen 311 örneğin 229 (%73,6)'unda ARB pozitifliği tespit edilmiştir. Middlebrook 7H9 sıvı besiyerinde ARB pozitifliği tespit edilerek LJ besiyerine pasaj yapılan kültürlerin 152 (%66,4)'sinde LJ besiyerinde üreme gözlenmiştir. Middlebrook 7H9 sıvı besiyerinde pozitif olan 77 (%33,7) örneğin ise LJ besiyerine pasaj kültürlerinde üreme olmamıştır. Bölümlere göre ARB pozitiflik oranı ve ARB pozitifliği olan örneklerin LJ besiyerinde üreme oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Middlebrook 7H9 sıvı besiyerinde görülen toplam 229 ARB pozitifliğin klinik birimlere göre dağılımı incelendiğinde; en yüksek pozitiflik oranının %100 ile göğüs hastalıkları servisi (17/17) ve enfeksiyon polikliniği (10/10) olduğu tespit edilmiştir. Pozitiflik oranının en düşük olduğu hastane biriminin ise, %22,2 ile (n=2/9) hastane su merkezi olduğu görülmüştür. Hastanenin farklı bölümlerinden alınan su örneklerinin ARB pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p= 0,012). Bu bulgu hastane su sistemindeki TDM varlığının homojen bir dağılım göstermediğine işaret etmektedir. Onkoloji biriminden alınan örneklerdeki ARB pozitiflik oranı, diğer birimler ile karşılaştırıldığında ise anlamlı şekilde daha yüksek bulundu [%92,9/%70,6, p=0,006]. Poliklinik hizmetinin verildiği bina ile yataklı servislerin bulunduğu binadan alınan örneklerdeki ARB pozitiflik oranı açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,582).

LJ besiyerinde üreyen 152 izolatın %57,9'unun (n=88) hızlı üreyen, %42,1'inin (n=64) ise yavaş üreyen TDM olduğu tespit edildi. LJ besiyerinde üreyen TDM'ler içerisinde 6 (%3,9) tanesi kromojenik paternde koloni oluşturdu. LJ besiyerinde üreme oranının bölümlere göre dağılımı incelendiğinde en yüksek üreme oranı %84,6 (n=11/13) ile onkoloji yoğun bakımda görülmüştür. TDM izolatlarının ortalama üreme süresi 2,7 gün olarak tespit edilmiştir.

Su örneklerinin alım noktasına göre LJ besiyerindeki kültür pozitiflik oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hasta lavabo musluklarından alınan örneklerin LJ besiyerine yapılan pasajlarının %53,1'inde (n=93) üreme gözlenmiştir. Duş başlığından alınan su örneklerinin, LJ besiyerine yapılan pasajlarında ise üreme oranı %43,6 (n=17/39) olarak belirlenmiştir. Diğer tüm musluk tipleri ile karşılaştırıldığında LJ besiyerindeki üreme oranları arasında en yüksek oran %61,9 ile tuvalet musluğu olarak bulunmuştur. Ayrıca hastanenin iki ve üzerindeki katlarından alınan örneklerdeki TDM üreme oranı daha aşağı katlara göre anlamlı derecede daha fazlaydı (p=0,027).

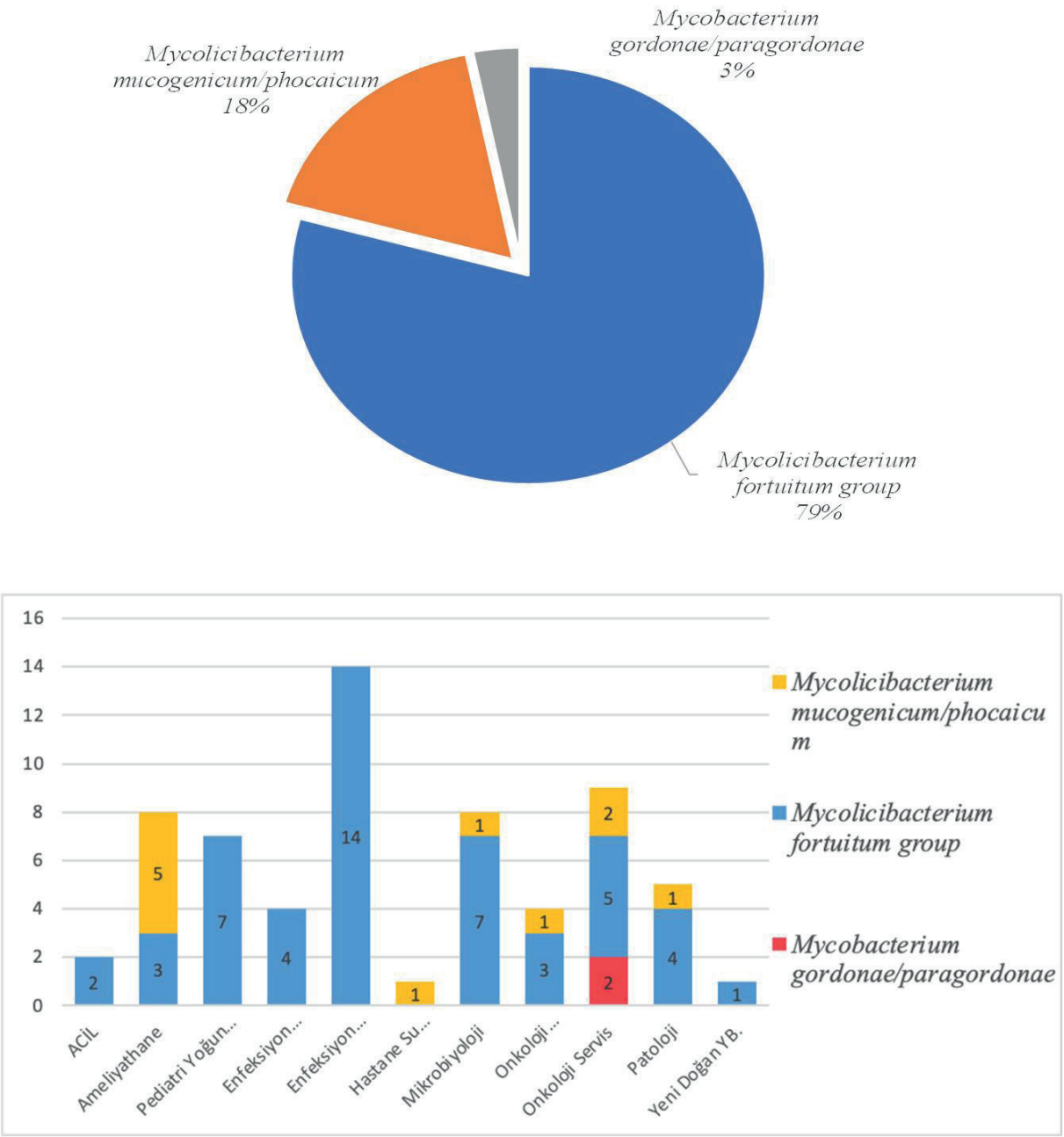
Su örneklerinin alındığı musluğun kullanım türünün (yalnızca personelin kullandığı musluklar ile hasta ve ortak kullanıma açık musluklar karşılaştırıldığında) ARB pozitifliğine etkisinin olup olmadığı araştırıldığında, anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,33).

MALDI-TOF MS ile Tanımlanan TDM Türlerinin Klinik Birimlere Göre Dağılımı LJ pozitif izolatların %46,1'inde MALDI-TOF MS ile tür tanımlaması yapılmıştır. Tanımlanan izolatların; %79'unu *M.fortuitum* grup (n=50); %18'ini ise *Mycolicibacterium (Mycobacterium) mucogenicum/ phocaicum* (n=11) oluşturmuştur (Şekil 2). Tür düzeyinde tanımlanmış TDM izolatlarının bölümler arası dağılımı incelendiğinde, en fazla TDM izole edilen bölümler sırasıyla enfeksiyon hastalıkları (%23), onkoloji servisi (%16) ve ameliyathane (%16) olarak belirlenmiştir (Şekil 3). *M. fortuitum* grup

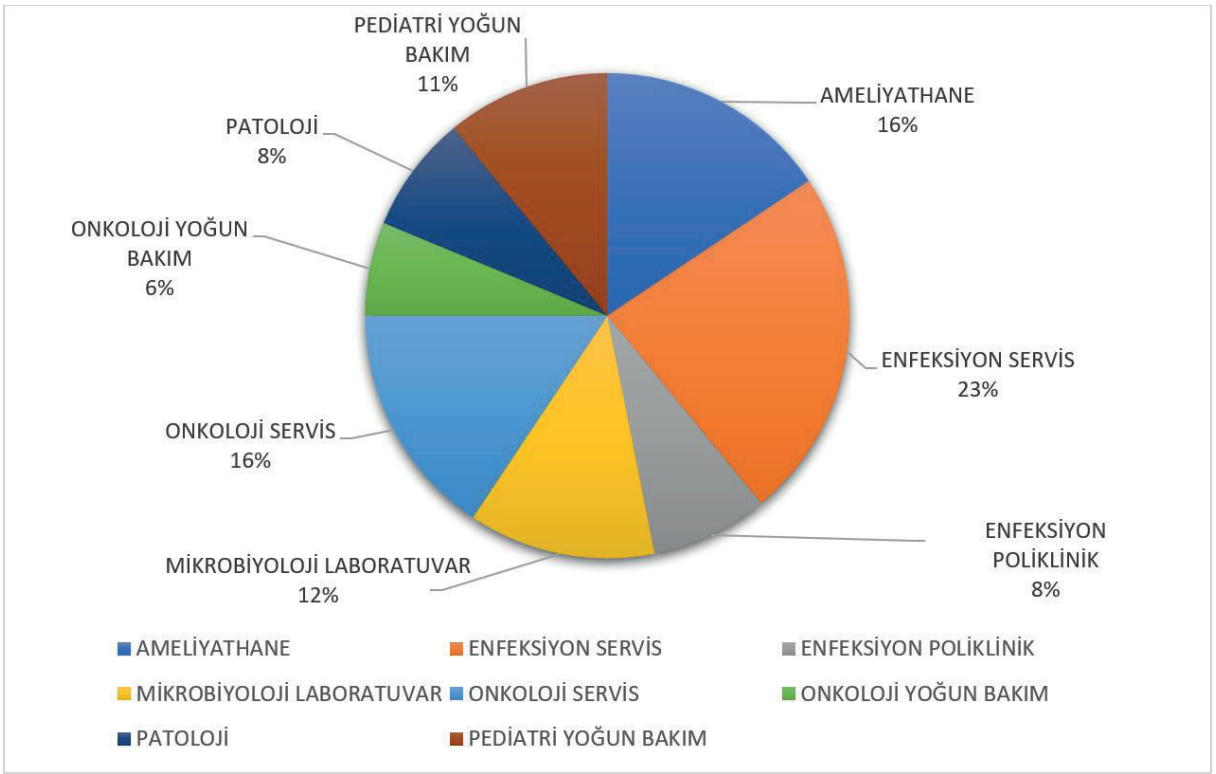
en çok; enfeksiyon hastalıkları servisinden (%28) mikrobiyoloji laboratuvarından (%14) ve pediatri yoğun bakım ünitesinden (%14) izole edilmiştir. Ameliyathaneden izole edilen TDM'lerin %46'sını *M. mucogenicum/phocaicum* oluşturmuş. *M. mucogenicum/phocaicum'*un ikinci en sık bulunduğu bölüm ise onkoloji servisi (%18) olmuştur (Şekil 2).

TARTIŞMA

ARB pozitifliği tespit edilen örneklerin %66,4'ünde (n=152) LJ besiyerinde üreme saptanmıştır. Middlebrook 7H9 sıvı besiyerinde ARB pozitif saptanan bazı örneklerde LJ besiyerinde üreme olmaması; düşük bakteri yükü, pasaj sürecinde



Şekil 2. MALDI-TOF MS ile tanımlanan TDM izolatları.



Şekil 3. TDM izolatlarının bölümler arası dağılımı.

yaşanan canlılık kaybı ve sıvı katı ortamlar arasındaki toparlanma farkları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalar; sıvı kültür ortamlarının mikobakterilerin daha erken saptanmasına ve bazı örneklerde daha yüksek toparlanma oranlarına katkı sağladığını göstermektedir[17,18].

Su tesisatlarında TDM varlığını; biyofilm oluşumu, düşük besinli ortamlara adaptasyon, lipit açısından zengin hidrofobik dış membranın sağladığı direnç, yüzeye tutunma özellikleri ve durgunluğa bağlı azalmış oksijenlenme desteklemektedir[19-21]. Uyumlu olarak, çalışmamızda da iki ve daha üstteki katlardan alınan örneklerdeki TDM pozitiflik oranının, alt katlardan alınan örneklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olması, TDM varlığının uç noktalarda arttığını göstermektedir.

Hastane su örneklerinde yürüttüğü çalışmada *Mycolicibacterium (Mycobacterium) mucogenicum* kardiyak yoğun bakım ünitesinden izole edilen 7 TDM türünden biri olarak bildirmiştir[22]. Hastane ortamında TDM prevalansını ve TDM türlerini belirlemek için yaptıkları bir çalışmada ise hastane su örneklerinin yarısında mikobakterilerin üremesini kaydetmişler; musluk ve duş başlıklarından aldıkları örneklerden %73,3'ünde saprofitik mikobakteriler, %21,7'sinde potansiyel patojen olabilecek mikobakteriler izole etmişlerdir. Potansiyel patojen olabilecek mikobakteriler arasında en sık izole edilenin *M. mucogenicum* olduğu belirtilmiştir[23]. Çalışmamızın bulguları, mevcut literatürü destekler niteliktedir. Elde edilen sonuçlar, hastane su musluklarında biyofilm kaynaklı sürekli bir inokülasyonun varlığına işaret etmektedir. Bu durum, özellikle cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) açısından önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Nitekim, hastane su sistemlerinden kaynaklanarak özellikle onkoloji ve hematoloji hastalarında bakteriyemi ve sepsise yol açabileceği bildirilen[24] *M. mucogenicum*'un çalışmamızda ameliyathaneden izole edilen TDM türleri arasında en sık saptanan tür olması, TDM'lerin hastane enfeksiyon kontrol stratejilerinde göz ardı edilmemesi gereken çevresel patojenler olduğunu ortaya koymaktadır.

Dört farklı hastaneden 93 su örneği kullanarak yaptıkları çalışmada, sıcak su örneklerinden izole edilen TDM'lerin %55'ini *Mycobacterium xenopi,* %14'ünü *M. gordanae* oluştururken yalnızca %2'sini *M. mucogenicum* oluşturmuştur. Soğuk sularda ise bu oranlar sırasıyla %8; %12 ve %0'dır[25]. Bizim çalışmamızda, *M. fortuitum* grup kültürde üremiş ve MALDI-TOF MS ile tanımlanmış türler arasında en yaygın tür olarak bulunmuştur. Bu ayrışma örnekleme noktalarının sıcak ya da soğuk olması özelinde ekolojik faktörlerin önemine işaret etmektedir. *M. mucogenicum* ve *M. gordonae'*nin yalnızca hastane su sistemlerinde değil içme suyu ve buz örneklerinde de çok sık rastlanıldığı raporlanmıştır[26]. *M. mucogenicum* ve *M. gordonae/* paragordonae'nin su sistemlerinde tekrarlayan bir şekilde saptanması, biyofilm ilişkili nişlerde devamlı bir inokülasyonu düşündürmektedir. Su kaynaklı TDM'lerin hastanelerde salgınlara yol açabileceği göz önünde bulundurulursa[24]; çalışmamızın bulguları ve mevcut literatür birlikte değerlendirildiğinde, hastane ortamında su sistemlerinden köken alan TDM maruziyet riskini ve oluşabilecek bir salgını önlemek için su sistemlerine periyodik dezenfeksiyon uygulamalarının titizlikle uygulanması gerektiği düşüncesindeyiz.

Türkiye'de yürütülmüş çalışmada klinik örneklerden en sık izole edilen TDM türünün %39,6 ile *Mycobacterium porcinum* olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, *M.gordonae* ve *M.fortuitum'*un sıklıkları ise sırasıyla %3,96 ve %2,97 olarak tespit edilmiştir[27]. Bu farklılık klinik örnekler ile hastane sularından elde edilen verilerin farklı ekolojik gerçekliklere dayandığını göstermektedir. Klinik izolatlar konak immün yanıtı ve antibiyotik baskısından doğan seçilimleri yansıtırken hastane su örneklerinden elde edilmiş TDM'ler, biyofilm, düşük besin ortamı ve dezenfeksiyon koşullarını temsil eder. Öte yandan; *M.gordonae* ve *M.fortuitum'*un hem klinik izolatlarda hem de hastane su örneklerinde tanımlanması, su güvenlik önlemlerinin alınmasının klinik maruziyeti azaltmak için alınması gereken rasyonel bir yöntem olduğunu göstermektedir.

LJ besiyerinde en yüksek üreme oranı %84,6 ile onkoloji yoğun bakımda görülmüştür. Buna karşın, son bir yıl içinde tıbbi onkoloji birimlerinden gönderilen toplam 54 şüpheli örnekten yalnızca birinde TDM üremesi saptanmış ve bu olgu klinik açıdan primer enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmemiştir. Bu bulgu, çalışmamızda onkoloji ve ameliyathane birimlerinde çevresel TDM izolasyon oranlarının yüksek olmasına rağmen incelenen dönemde TDM'ye bağlı belirgin bir enfeksiyon salgını olmadığını düşündürmektedir.

SONUÇ

Çalışmamız, kesitsel bir çalışma olup yüksek örneklem sayısı (n=311) ile gerçekleştirilmiştir. Hastane su sistemlerinden alınan su örneklerindeki TDM sıklığı ve izole edilen TDM'lerin tür dağılımı belirlenmiştir. LJ besiyerinde üremiş olan izolatların 113 tanesinin tür düzeyinde tanımlanması MALDI-TOF MS ile yapılmış olup; izolatların, %79'unu *Mycolicibacterium (Mycobacterium) fortuitum* grup; %18'ini ise *Mycolicibacterium (Mycobacterium) mucogenicum/ phocaicum* oluşturmuştur. Su tesisatlarında biyofilm oluşturma, düşük besin içeren ortama uyum sağlama, dezenfektan direnci, yüzeye tutunma özellikleri ve sudaki durgunluğa bağlı düşük oksijen (*stagnation*) ile yaşamını devam ettirebilme özellikleri ile TDM'ler hastane su sistemlerinde süreklilik gösterebilecek kolonizasyon riski oluşturmasına sebep olmaktadır. Çalışmamızın bulguları, TDM'lerin hastane su güvenliği ve enfeksiyon kontrol stratejilerinde göz ardı edilmemesi gereken çevresel patojenler olduğunu ortaya koymaktadır.

Cerrahi alan enfeksiyonlarına sebep olabilen *Mycolicibacterium (Mycobacterium) mucogenicum/ phocaicum* izolatlarının %46'sının ameliyathaneden alınan su örneklerinden izole edilmesi, ameliyathane su sistemlerini öncelikli müdahale hedefi yapmaktadır.

TDM kaynaklı riskleri en aza indirmek amacıyla; sıcak suyun 60°C'nin üzerinde tutulması, düşük debili noktaların ortadan kaldırılması, periyodik dezenfeksiyonun sürdürülmesi, duş başlıklarının düzenli değiştirilmesi, bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların kullandığı musluk ve duş çıkışlarında 0.2 µm bakteri filtrelerinin tercih edilmesi ve filtre ömrü dolunca değiştirilmesine yönelik önlemler hastane yönetimi ile paylaşılmıştır.

Kısıtlılıklar ve gelecek çalışmalar

Ekonomik nedenlerle çalışmamızda örneklerden primer TDM izolasyonu için sıvı otomatize kültür sistemi ve tür tanımlanmasında multilokus sekans analizi (MLSA) kullanılamamıştır.

İkinci olarak, çalışmamız yalnızca çevresel örneklerden oluştuğundan, bulgular klinik enfeksiyonla nedensellik bağı kuramamıştır. Çevresel örneklerin toplandığı periyotlar içinde klinik örneklerden de izole edilen izolatların da çalışmaya dâhil edilip izolatlar arasında benzerliklerin kanıtlanabileceği geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için etik kurul başvurusu yapılmış olup; ancak yapılan değerlendirme sonucunda bu çalışma için etik kurul onayının gerekli olmadığı tarafımıza bildirilmiştir.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Çalışmada kullanılan tüm sarf ve özgün malzemeler Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi'nin 2024-TP2-5040 numaralı projesi kapsamında temin edilmiştir.

Ethics Committee Approval: An ethics committee application was submitted for our study; however, following the evaluation, we were informed that ethics committee approval was not required for this study.
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: All consumables and original materials used in the study were provided within the scope of the project numbered 2024-TP2-5040, supported by the Scientific Research Projects (BAP) Coordination Unit of Mersin University.

KAYNAKLAR

1. Tobin EH, Zahra F. Nosocomial Infections. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559312/
2. Ahmed I, Tiberi S, Farooqi J, et al. Non-tuberculous mycobacterial infections-A neglected and emerging problem. Int J Infect Dis. 2020;92S:S46-50. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.022
3. Desai AN, Hurtado RM. Infections and outbreaks of nontuberculous mycobacteria in hospital settings. Curr Treat Options Infect Dis. 2018;10(2):169-81. https://doi.org/10.1007/s40506-018-0165-9
4. Phillips MS, von Reyn CF. Nosocomial infections due to nontuberculous mycobacteria. Clin Infect Dis. 2001;33(8):1363-74. https://doi.org/10.1086/323126
5. Honda JR, Virdi R, Chan ED. Global Environmental Nontuberculous Mycobacteria and Their Contemporaneous Man-Made and Natural Niches. Front Microbiol. 2018;9:2029. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02029
6. Loret JF, Dumoutier N. Non-tuberculous mycobacteria in drinking water systems: A review of prevalence data and control means. Int J Hyg Environ Health. 2019;222(4):628-34. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.01.002
7. Norton CD, LeChevallier MW, Falkinham JO. Survival of Mycobacterium avium in a model distribution system. Water Res. 2004;38(6):1457-66. https://doi.org/10.1016/j.watres.2003.07.008
8. Gan Y, Kurisu F, Simazaki D, et al. Unveiling significant regrowth and potential risk of nontuberculous mycobacteria in hospital water supply system. Water Res. 2025;275:123188. https://doi.org/10.1016/j.watres.2025.123188
9. Abbas M, Khan MT, Iqbal Z, et al. Sources, transmission and hospital-associated outbreaks of nontuberculous mycobacteria: a review. Future Microbiol. 2024;19(8):715-40. https://doi.org/10.2217/fmb-2023-0279
10. Gupta RS, Lo B, Son J. Phylogenomics and Comparative genomic studies robustly support division of the genus *Mycobacterium* into an emended genus *Mycobacterium* and four novel genera. Front Microbiol. 2018;9:67. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00067
11. Galassi L, Donato R, Tortoli E, Burrini D, Santianni D, Dei R. Nontuberculous mycobacteria in hospital water systems: application of HPLC for identification of environmental mycobacteria. J Water Health. 2003;1(3):133-9.
12. Khosravi AD, Hashemi Shahraki A, Hashemzadeh M, Sheini Mehrabzadeh R, Teimoori A. Prevalence of Non-Tuberculous Mycobacteria in Hospital Waters of Major Cities of Khuzestan Province, Iran. Front Cell Infect Microbiol. 2016;6:42. https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00042

13. Sood G, Parrish N. Outbreaks of nontuberculous mycobacteria. Curr Opin Infect Dis. 2017;30(4):404-9. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000386
14. T.C. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2019. Available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf
15. The Jamovi Project. Jamovi (Version 2.6) [Computer Software]. 2024. Available at: https://www.jamovi.org
16. R Core Team. R: A Language and environment for statistical computing (Version 4.4) [Computer Software]. 2024. Available at: https://cran.r-project.org (R packages retrieved from CRAN snapshot 2024-08-07).
17. Essawy TS, Saeed AM, Fouad NA. Comparative study between using Lowenstein Jensen, Bio-FM media and mycobacteria growth indicator tube (MGIT) system in identification of Mycobacterium tuberculosis. Egypt J Chest Dis Tuberc. 2014;63(2):377-84. https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2014.01.001
18. Somoskövi A, Ködmön C, Lantos A, et al. Comparison of recoveries of mycobacterium tuberculosis using the automated BACTEC MGIT 960 system, the BACTEC 460 TB system, and Löwenstein-Jensen medium. J Clin Microbiol. 2000;38(6):2395-7. https://doi.org/10.1128/JCM.38.6.2395-2397.2000
19. Feazel LM, Baumgartner LK, Peterson KL, Frank DN, Harris JK, Pace NR. Opportunistic pathogens enriched in showerhead biofilms. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(38):16393-9. https://doi.org/10.1073/pnas.0908446106
20. Dowdell K, Haig SJ, Caverly LJ, Shen Y, LiPuma JJ, Raskin L. Nontuberculous mycobacteria in drinking water systems - the challenges of characterization and risk mitigation. Curr Opin Biotechnol. 2019;57:127-36. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.03.010
21. Falkinham JO. Nontuberculous mycobacteria in the environment. Tuberculosis (Edinb). 2022;137:102267. https://doi.org/10.1016/j.tube.2022.102267
22. Hammer-Dedet F, Dupont C, Evrevin M, Jumas-Bilak E, Romano-Bertrand S. Improved detection of non-tuberculous mycobacteria in hospital water samples. Infect Dis Now. 2021;51(5):488-91. https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.04.003
23. Shin JH, Lee EJ, Lee HR, et al. Prevalence of non-tuberculous mycobacteria in a hospital environment. J Hosp Infect. 2007;65(2):143-8. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.10.004
24. Kanamori H, Weber DJ, Rutala WA. Healthcare Outbreaks Associated With a Water Reservoir and Infection Prevention Strategies. Clin Infect Dis. 2016;62(11):1423-35. https://doi.org/10.1093/cid/ciw122
25. Hussein Z, Landt O, Wirths B, Wellinghausen N. Detection of non-tuberculous mycobacteria in hospital water by culture and molecular methods. Int J Med Microbiol. 2009;299(4):281-90. https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2008.07.004
26. Covert TC, Rodgers MR, Reyes AL, Stelma GN. Occurrence of nontuberculous mycobacteria in environmental samples. Appl Environ Microbiol. 1999;65(6):2492-6. https://doi.org/10.1128/AEM.65.6.2492-2496.1999
27. Özçolpan OO, Sürücüoğlu S, Özkütük N, Çavuşoğlu C. Distribution of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens and identified with DNA sequence analysis. Mikrobiyol Bul. 2015;49(4):484-93.

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(3):282-291
doi:10.54453/TMCD.2026.68736

Araştırma / *Research Article*

Enterobacterales Türlerinde Karbapenemaz Üretiminin BD CPO Panel ile Araştırılması ve Gerçek Zamanlı PZR Yöntemiyle Karşılaştırılması

Investigation of Carbapenemase Production in Enterobacterales Species with BD CPO Panel and Its Comparison with Real-Time PCR

Burak Küçük*, Murat Aral**

* Kırklareli Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kırklareli, Türkiye
** Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Atıf/Cite as: Küçük B, Aral M. Enterobacterales türlerinde karbapenemaz üretiminin BD CPO Panel ile araştırılması ve gerçek zamanlı PZR yöntemiyle karşılaştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(3):282-291.

ÖZ

Amaç: *Bu çalışmada, Enterobacterales türlerinde karbapenemaz üretiminin fenotipik bir yöntem olan "BD Phoenix CPO panel" ile belirlenmesi ve sonuçların moleküler yöntem olan Gerçek Zamanlı (GZ) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, antimikrobiyal duyarlılık sonuçları ve yöntemlerin maliyet etkinliği değerlendirilmiştir.*
Yöntem: *Ocak 2022–Ocak 2023 tarihleri arasında laboratuvara gönderilen klinik örneklerden izole edilen 71 Enterobacterales suşu çalışmaya dâhil edilmiştir. İzolatlar "BD Phoenix" sistemi ile tanımlanmış ve EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Karbapenemaz üretimi "BD Phoenix CPO panel (NMIC-505)" ile fenotipik olarak, BD MAX CPO ile moleküler olarak araştırılmıştır. İstatistiksel analizde kappa katsayısı kullanılmıştır.*
Bulgular: *İzolatların %78'i Klebsiella pneumoniae, %17'si Escherichia coli olarak saptanmıştır. Seftazidim avibaktamın 71 izolatın 63'ünde (% 89) duyarlı olduğu belirlenmiştir. Duyarlılık oranları yüksek olan diğer antibiyotiklerin kolistin, gentamisin, tigesiklin, meropenem ve imipenem olduğu belirlenmiştir. PZR ile izolatların %84,5'inde OXA-48, %10'unda OXA-48+NDM tespit edilmiştir. "BD Phoenix CPO panel" ile izolatların %68'i sınıf D olarak belirlenmiştir. OXA-48 için CPO panelin duyarlılığı %67, özgüllüğü %25 bulunmuştur. İki yöntem arasında anlamlı uyum saptanmamıştır (kappa=-0,024; p=0,745).*
Sonuç: *"BD Phoenix CPO panel", karbapenemaz varlığını saptamada pratik bir yöntem olmakla birlikte, moleküler yöntemlerle karşılaştırıldığında özgüllüğünün düşük olduğu görülmüştür. Sonuçların doğrulanması için moleküler yöntemlerin kullanılması önerilmektedir.*

Anahtar kelimeler: *Karbapenemaz, seftazidim avibaktam, OXA-48*

ABSTRACT

Objective: *To investigate carbapenemase production in Enterobacterales using "BD Phoenix CPO panel" and compare the results with real-time PCR method.*
Methods: *A total of 71 Enterobacterales isolates obtained between January 2022 and January 2023 were included. Identification was performed using BD Phoenix system. Carbapenemase production was evaluated phenotypically by "BD Phoenix CPO panel" and genotypically by BD MAX CPO. Statistical agreement was assessed by kappa coefficient.*
Results: *The majority of isolates were K. pneumoniae (78%) and Escherichia coli (17%). Ceftazidime-avibactam susceptibility was detected in 63 of 71 isolates (89%). Other antibiotics with high susceptibility rates were colistin, gentamicin, tigecycline, meropenem, and imipenem. PCR detected OXA-48 in 84,5% and OXA-48+NDM in 10% of isolates. BD Phoenix CPO panel identified 68% as class D. Sensitivity and specificity for OXA-48 were 67% and 25%, respectively. No significant agreement was found between methods (kappa=-0.024; p=0.745).*
Conclusion: *The "BD Phoenix CPO panel", while being a practical method for detecting the presence of carbapenemase, has been found to have lower specificity compared to molecular methods. The use of molecular methods is recommended to confirm the results.*

Keywords: *Carbapenemase, ceftazidime-avibactam, OXA-48*

Alındığı tarih / Received:
03.04.2026 / 03.April.2026
Kabul tarihi / Accepted:
17.07.2026 / 17.July.2026
Yayın tarihi / Publication date:
01.09.2026 / 01.September.2026

ORCID Kayıtları

B. Küçük 0000-0001-5596-3347
M. Aral 0000-0002-3576-4380

✉ dr.burakkucuk@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

Enterobacterales üyeleri Gram negatif basil morfolojisinde olan geniş bakteri grubudur. Özellikle bağırsak florası başta olmak üzere insan vücudunda yaygın olarak bulunabilmektedir. Başta idrar yolu enfeksiyonu olmak üzere septisemi, enterokolit, pnömoni, yara enfeksiyonu, menenjit gibi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle hastane kökenli enfeksiyonlardaki antibiyotiklere karşı olan yüksek direnç oranları tedavide zorluk çekilmesine neden olmaktadır[1,2].

Karbapenemler, geniş spektrumlu etki gösterebilmeleri nedeniyle yaygın olarak kullanılan beta laktam antibiyotik grubudur. Özellikle *Enterobacterales* türlerinde görülen AmpC ve genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretiminde tedavide son seçenek olarak karbapenemler kullanılmaktadır. Karbapenem direncinin en yaygın görülen şekli karbapenemaz üretimidir. Karbapenemazlar Ambler sınıflandırmasında A, B ve D grubunda yer almaktadır. A grubunda KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), B grubunda NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) ve D grubunda ülkemizde de yaygın görülen OXA-48 (oksasilinaz) en bilinen karbapenemazlar arasında yer almaktadır. Karbapenemaz üreten türlerin ve üretilen karbapenemaz türünün belirlenmesi, buna bağlı olarak hastaya uygun olan antibiyotiklerin verilmesi tedavi açısından büyük önem taşımaktadır[3,4].

Karbapenemazların tespitinde kullanılan birçok yöntem mevcuttur. Fenotipik yöntemler yaygın olarak kullanılmakla birlikte moleküler yöntemler de kullanılabilmektedir. Moleküler yöntemler karbapenemazların tanımlanmasında altın standart yöntemler olarak bilinmektedir. Ancak moleküler yöntemlerinin maliyetlerinin yüksek olması, bilgi ve ekipman gerektirmesi, tüm laboratuvarlarda yaygın olarak uygulanamaması gibi dezavantajları mevcuttur. Fenotipik yöntemler daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır. Kullanılacak fenotipik yöntemlerin maliyetinin düşük olması, kısa zamanda uygulanabilmesi, kolayca uygulanabilir olması ve en önemlisi duyarlılık ve özgüllük oranlarının yüksek olması gerekmektedir[4,5].

Çalışmamızın amacı laboratuvarımıza gelen hasta örneklerinden izole edilen *Enterobacterales* türlerindeki karbapenemaz üretiminin fenotipik yöntemlerden BD Phoenix CPO panel (NMIC 505) ile belirlenmesi ve bir real time PCR yöntemi olan BD MAX™ CPO ile karşılaştırılmasıdır. Bunun yanında çalışmada kullanılan türlerin karbapenem direncinin yanı sıra seftazidim avibaktam ve diğer antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının test edilmesi ve iki testin maliyet etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2022 - Ocak 2023 yılları arasında tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarımıza gönderilen kültür örneklerinden izole edilen 71 adet *Enterobacterales* türü dâhil edilmiştir. Gelen kültür örnekleri numune kabulü yapıldıktan sonra bakteriyoloji biriminde işleme alınmıştır. Kan kültürü örneklerinin kabulü yapıldıktan sonra kan kültür şişeleri BD BACTEC™ FX (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile 5 gün inkübe edilmiştir. Bu süre içerisinde pozitif sinyal alınan kan kültürü ve gelen diğer kültürlerin %5 Koyun kanlı agar (KKA), Eosin Methylene Blue (EMB) agar ve çikolata agar besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Ekimleri yapılan petriler etüvde 37°C'de 24-48 saat süresince inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda üreyen mikroorganizmalar, mikroskopta koloni morfolojileri Gram boyama ile incelenerek identifikasyon için BD Phoenix™ M50 otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanılmıştır. Sonuçlar EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir[6]. BD Phoenix otomatize sistem NMIC paneline göre "potential carbapenemase producer" olarak tanımlanan karbapenemaz üreticisi olan 71 *Enterobacterales* izolatı çalışmaya alınmıştır. Bu izolatlar BD Phoenix CPO panel (NMIC 505) ve BD MAX™ CPO ile analiz edilerek karbapenemaz üretimi belirlenmiştir.

BD Phoenix CPO Panel (NMIC-505) ile numunelerin çalışılması

Çalışmaya alınan izolatlar daha önce ekimi yapılan KKA üzerinden 4-5 koloni eküvyon çubuğu yardımıyla alınarak ID Broth tüpü içerisine alınmıştır. ID tüpü içerisindeki bakteri süspansiyonu vortekslenerek daha homojen hale getirilip 0,5 McFarland oranında

bulanıklık elde edilmeye çalışılmıştır. Daha önceden oda ısısına getirilen AST Broth tüpü içerisine AST indikatör solüsyonundan bir damla damlatılmıştır. Bakteri süspansiyonu içerisinden 25 µl alınarak CPO panel üretici tavsiyesi doğrultusunda AST tüpünün içerisine konulmuştur. AST tüpünün kapağı kapatıldıktan sonra karışmanın sağlanması için AST tüpü birkaç defa ters düz edilmiştir. Daha sonra ID tüpü CPO panelin ID tarafına, AST tüpü CPO panelin AST tarafına boşaltılarak kuyucukların dolması sağlanmıştır. Kuyucuklar dolduktan sonra tüplerin boşaltıldığı alanlar plastik bir kapak aracılığıyla kapatılarak panel cihaza yüklenmeye hazır hale getirilmiştir. BD Phoenix otomasyon sistemine yüklenen panellerin yorumu 24 saat sonra cihaz tarafından otomatik olarak raporlanmıştır.

BD MAX™ CPO testi ile numunelerin çalışılması

BD MAX™ CPO testi ile çalışma yapılırken kit prosedürüne uygun olarak çalışılmıştır. Direnç geni araştırılacak bakteri izolatlarının öncelikle KKA ve EMB agara pasajları yapılmıştır. Pasajlar 24 saat 37°C'de etüvde inkübe edilmiştir. Daha sonra her bir izolat için ID Broth tüplerine 0,5 – 1 arasında olacak şekilde McFarland ayarlanmıştır. Üç farklı tüpe 9500'er µl distile su konulmuştur. Ardından bulanıklıkları daha önceden ayarlanmış olan ID tüplerinden 500 µl alınarak 3 tüpe sırayla seri dilüsyon yapılmıştır. Kitte bulunan çalışma tüpüne 500 µl distile su ve seri dilüsyonu yapılmış olan üçüncü tüpten 10 µl alınarak çalışma raklarına yerleştirilmiştir. Kitte yer alan master mix ve ekstraksiyon tüpleri yerlerine yerleştirildikten sonra kitler BD MAX™ cihazına yerleştirilmiştir. Ortalama üç saatlik çalışma süresinden sonra çalışılan izolatların OXA-48, NDM, KPC ve VIM/IPM direnç genleri için çalışılan izolatların sonuçları sistemden otomatik olarak alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Nitel değişkenler arasındaki kategorik grupların dağılımları arasındaki farklılık Chi square testi ve exact testi ile incelenmiştir. İki yöntem arasındaki uyum iyiliği Kappa katsayısı ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. İstatistik parametreleri ortalama, standart oran (%) ve frekans (n) ile ifade edilmiştir. IBM SPSS versiyon 22 (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) ve R.3.3.2 yazılımlarından yararlanılmıştır.

Etik kurul onayı ve destek

Bu makale, proje numarası 2022/3-19D olan Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenen aynı isimli tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.01.2022 tarih ve 2022/04 sayılı karar ile onay alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza kültür örneklerinden izole edilen 71 *Enterobacterales* izolatı alınmıştır. Üreyen mikroorganizmaların dağılımlarına bakıldığında büyük bölümünün *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* olduğu görülmüştür. Otomatize sistemde tanımlanan mikroorganizmaların dağılımı Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tespit edilen mikroorganizmaların kliniklere göre dağılımı incelendiğinde, örneklerin çoğunun yoğun bakım hastalarından, özellikle anesteziyoloji yoğun bakım ve göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitelerinde izole edildiği belirlenmiştir. Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında yaşları 0-107 arasında değişen 71 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların

Tablo 1. Üreyen mikroorganizmaların dağılımı [n (%)]*.

Klebsiella pneumoniae	55 (%78)
Escherichia coli	12 (%17)
Serratia marcescens	2 (%3)
Enterobacter cloacae	1 (%1)
Klebsiella oxytoca	1 (%1)
Toplam	71 (%100)

** n: üreyen mikroorganizma sayısı; %: üreyen mikroorganizma yüzdesi*

yaş ortalaması 58, yaşlarına göre medyan değeri 67 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan 71 hastanın 40'ının (%56) erkek, 31'inin (%44) kadın olduğu belirlenmiştir. Çalışmada mikroorganizmaların izole edildiği örneklerin sıklık sırasına göre kan kültürü (% 31), trakeal aspirat kültürü (% 28) ve yara kültürü (% 24) olduğu görülmektedir.

Hastaların kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılık testi (ADT) sonuçlarına bakıldığında 71 izolatın 67'sinin genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitif olduğu belirlenmiştir. ADT sonuçlarına göre en etkili antibiyotiğin seftazidim avibaktam olduğu görülmektedir. Seftazidim avibaktamın 71 izolatın 63'ünde (% 89) duyarlı olduğu belirlenmiştir. Duyarlılık oranları yüksek olan diğer antibiyotiklerin kolistin, gentamisin, tigesiklin, meropenem ve imipenem olduğu belirlenmiştir. Kolistinin 71 izolatın 45'inde (% 63) duyarlı olduğu görülmüştür. Kolistin sonuçları sıvı mikrodilüsyon yöntemine göre belirlenmiştir. Karbapenemler içerisinde en etkili antibiyotiğin meropenem olduğu görülmüştür. Meropenemin 18 izolatta (% 25) duyarlı, dört izolatta (% 6) duyarlı yüksek doz, 49 izolatta (% 69) dirençli olduğu belirlenmiştir. Karbapenemlerden imipenemin duyarlılık oranlarına bakıldığında 14 izolatın (% 20) duyarlı olduğu, 18 izolatın (%25) artırılmış dozda duyarlı olduğu (orta duyarlı) belirlenmiştir. Bunun yanında sadece üç izolat (%4) ertapeneme duyarlı bulunmuştur. Özellikle *K.pneumoniae* ve *E.coli* türlerinde karbapenem grubu antibiyotiklerin direnç ve duyarlılık dağılımı farklılıkları diğer antibiyotik türlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Seftazidim avibaktamın direnç ve duyarlılık dağılımlarında istatistiksel olarak anlam bulunamamıştır (Tablo 2).

Çalışmaya alınan mikroorganizmaların CPO panel (NMIC-505) sonuçlarına bakıldığında 71 izolatın 48'inin (%68) Ambler sınıflandırmasına göre class D, altısının (%8) Ambler class B, dokuzunun (%13) sınıflandırma yapılmadan karbapenemaz üreticisi olarak "carbapenemase producer" şeklinde raporlandığı belirlenmiştir. İzolatlardan sekizinin (%11) karbapenemaz üretmediği belirlenmiştir. Çalışmaya alınan izolatların hiçbirinde Ambler A sınıfı karbapenem direnci saptanmamıştır.

Moleküler yöntem olan BD MAX™ CPO testi ile dört direnç geni (KPC, NDM, VIM/IPM, OXA-48) araştırılmıştır. Çalışmaya alınan mikroorganizmaların hiçbirinde KPC ve VIM/IPM direnç geni saptanmamıştır. İzolatların 60'ında (%85) OXA-48 direnç geni, 7'sinde (%10) hem OXA-48 hem de NDM direnç geni tespit edilirken, dördünde (%6) direnç geni saptanmamıştır.

İki yöntem karşılaştırıldığında CPO panel ile class D olarak belirlenen 48 izolatın; moleküler yöntem ile 43'ünün OXA-48, ikisinin hem OXA-48 hem NDM ürettiği belirlenmiştir. Üç izolatta hiçbir direnç geni saptanmamıştır. CPO panel ile class B olarak belirlenen altı izolatın; dördünün hem OXA-48 hem NDM ürettiği, birinin sadece OXA-48 pozitif olduğu belirlenmiştir. Bir izolat negatif olarak raporlanmıştır. CPO panelde "carbapenemase producer" olarak belirlenen dokuz izolatın; sekizinin OXA-48 ürettiği, birinin hem OXA-48 hem NDM ürettiği belirlenmiştir. CPO panel sonuçlarına göre karbapenemaz üretmediği tespit edilen sekiz izolatın tamamında OXA-48 direnç geni pozitif bulunmuştur. OXA-48 için CPO panelin duyarlılığı % 67, özgüllüğü %25 olarak bulunmuştur. Yapılan analizde kappa katsayısı değerine göre (-0.024) iki yöntem arasında istatistiksel açıdan herhangi bir uyum gözlenmemiştir (p= 0,745). Tablo 3'te izolatların her iki testle karşılaştırıldığı çapraz tablo yer almaktadır.

TARTIŞMA

Günümüzde artan karbapenem direnci önemli bir halk sağlığı sorunu durumuna gelmiştir. Karbapenemler geniş spektruma sahip olmaları ve düşük yan etki profilleri nedeniyle özellikle Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Karbapenem direnç oranları her geçen gün artmakta ve tedavi için klinisyenler zor durumda kalmaktadır.

Tablo 2. Seftazidim avibaktam ve karbapenem grubu antibiyotiklerin bakteri türlerine göre duyarlılıklarının dağılımı.

	S		I		R		P
	n	%	n	%	n	%	
Seftazidim Avibaktam							
Klebsiella pneumoniae	50	90,9	0	0	5	9,1	0,353
Escherichia coli	10	83,3	0	0	2	16,6	
Serratia marcescens	2	100	0	0	0	0	
Enterobacter cloacae	1	100	0	0	0	0	
Klebsiella oxytoca	0	0	0	0	1	100	
Ertapenem							
Klebsiella pneumoniae	0	0	0	0	55	100	0,003*
Escherichia coli	2	16,6	0	0	10	83,3	
Serratia marcescens	1	50	0	0	1	50	
Enterobacter cloacae	0	0	0	0	1	100	
Klebsiella oxytoca	0	0	0	0	1	100	
İmipenem							
Klebsiella pneumoniae	4	7,2	16	29,2	35	63,6	p<0,001*
Escherichia coli	8	66,6	2	16,7	2	16,7	
Serratia marcescens	1	50	0	0	1	50	
Enterobacter cloacae	1	100	0	0	0	0	
Klebsiella oxytoca	0	0	0	0	1	100	
Meropenem							
Klebsiella pneumoniae	7	12,7	2	3,6	46	83,7	p<0,001*
Escherichia coli	9	75	1	8,3	2	16,7	
Serratia marcescens	1	50	1	50	0	0	
Enterobacter cloacae	1	100	0	0	0	0	
Klebsiella oxytoca	0	0	0	0	1	100	

** Exact test; a:0,05 *bakteri türlerine göre antibiyotiğin direnç ve duyarlılık dağılımı farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı*
*** n: üreyen mikroorganizma sayısı; %: üreyen mikroorganizma yüzdesi*

Tablo 3. BD MAX™ CPO (PCR) ile BD Phoenix CPO panel (NMIC-505) sonuçlarının karşılaştırılması.

		BD MAX™ CPO (PCR)				
		OXA	OXA + NDM	NDM	Negatif	Toplam
CPO panel (NMIC-505)	Class D	43	2	-	3	48
	Class B	1	4	-	1	6
	Carbapenemase producer	8	1	-	-	9
	Negatif	8	-	-	-	8
	Toplam	60	7	-	4	71

Karbapenem direnç oranları ile ilgili ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında; Çaycı ve ark.[7] 2020 yılında yayınladıkları çalışmada Enterobacterales türlerinin 2015-2018 yılları arasındaki antimikrobiyal direnç oranlarını karşılaştırmışlardır. *K.pneumoniae* izolatlarında meropenem direnç oranlarının % 8-15 aralığında, ertapenem direnç oranlarının % 25-32 aralığında, imipenem direnç oranlarının % 4-14 aralığında olduğunu bildirmişlerdir. Telli[8] yaptığı çalışmada, 2012-2020 yılları arasında izole ettiği 3899 *K.pneumoniae* türünde karbapenem direnç oranlarını araştırmıştır. *K.pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnç oranının toplamda % 7,5 olduğunu bildirmiştir. Öztaş ve ark.[9] 2017-2021 yılları arasında yaptıkları çalışmaya 3738 *K.pneumoniae* izolatını dâhil etmişlerdir. Bu izolatlarda en az bir karbapenem türüne olan direnç oranını % 18,9 (n=709) olarak bildirmişlerdir. Yurt dışından yapılan çalışmalara bakıldığında Oli ve ark.[10] çalışmalarında karbapeneme dirençli *Enterobacterales* izolatlarını incelemişlerdir. Karbapeneme direnç oranlarını *K.pneumoniae* için % 18,9, *E.coli* için % 20,6 olarak bildirmişlerdir. Genel toplama bakıldığındaysa 78 hastanın % 28,2'sinde karbapeneme dirençli *Enterobacterales* türünün ürediğini bildirmişlerdir. Kelly ve ark.[11] yaptıkları çalışmada 15 farklı araştırmayı dâhil ettikleri çalışma sonucunda karbapenem dirençli *Enterobacterales* sıklığının % 0-29,5 arasında değiştiğini, dirençli izolatların en sık Asya kıtasında görüldüğünü bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki *Enterobacterales* türlerinde karbapenem direnç oranları ülkemizde olduğu gibi tüm dünyada giderek artmaktadır. Yurt içinde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda karbapenem direnç oranlarının % 0-30 arasında olduğu anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda meropenem direnç oranı % 69, imipenem direnç oranı %55 bulunmuştur. Çalışmamıza karbapenemaz üreten suşların seçilmesinden dolayı direnç oranların daha yüksek çıkması beklenen bir sonuç olarak düşünülmüştür.

Karbapenemlere direnç oranlarının yükselmesi klinisyenleri ve bilim adamlarını yeni antibiyotik türlerini keşfetmeye yönlendirmiştir. Bunlar arasında seftazidim avibaktam yeni antibiyotik kombinasyonlarından birisidir. Seftazidim avibaktamla ilgili ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında; Öztaş ve ark.[9] yaptıkları çalışmaya karbapeneme dirençli 709 *K.pneumoniae* izolatını dâhil etmiştir. Çalışma sonucunda seftazidim avibaktam duyarlılığının % 77,5 olduğu bildirilmiştir. Güzel ve ark.[12] yaptıkları çalışmaya toplam 1221 *K.pneumoniae* ve *E.coli* izolatını dâhil etmişlerdir. Karbapeneme dirençli suşlarda seftazidim avibaktam duyarlılığının %77 bildirilmiştir. Hoşbul ve ark.[13] yaptıkları çalışmada karbapeneme dirençli 150 *K.pneumoniae* izolatında seftazidim avibaktam duyarlılığını sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle incelemişlerdir. Bu çalışmada seftazidim avibaktam için $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerlerinin sırasıyla 1 µg/ml ve 8 µg/ml olduğunu, duyarlılık oranının % 92,7 (n=139) olduğunu bildirmişlerdir. Özger ve ark.[14] yaptıkları çalışmada seftazidim avibaktam duyarlılığını sıvı mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemiyle değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda toplam 84 izolatın % 95,2'sinin seftazidim avibaktama duyarlı olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonuçları her iki değerlendirme yönteminde de aynı bulunmuştur. Yurt dışında yapılan çalışmalara bakıldığında; Zhang ve ark.[15] yaptıkları çalışmada 872 karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* izolatında seftazidim avibaktam duyarlılığını incelemişlerdir. Agar dilüsyon metoduyla çalışılan seftazidim avibaktam duyarlılığının % 96,3 olduğunu (n=840) bildirmişlerdir. Chatzidimitriou ve ark.[16] yaptıkları çalışmada 47 *K.pneumoniae* izolatında seftazidim avibaktamın duyarlılık oranının % 76,5 olduğunu (n=36), seftazidim avibaktamın diğer antibiyotikler içerisinde en yüksek duyarlılık oranına sahip olduğunu bildirmişlerdir. Pierard ve Stone[17] yaptıkları çalışmada 51 farklı ülkeden topladıkları verilerle solunum yolu örneklerinde üreyen mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Toplam 10128 *Enterobacterales* türlerinde seftazidim avibaktamın duyarlılık oranlarını Afrika ve Orta Doğu için % 99, Asya için % 96,9, Avrupa için % 98,5, Latin Amerika için % 99,6 olarak bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada seftazidim avibaktamın 71 izolatın 63'ünde (% 88,7) duyarlı olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızdaki seftazidim avibaktam duyarlılık oranının ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalara kıyasla benzer olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda seftazidim avibaktam duyarlılığının belirlenmesi için BD Phoenix

CPO panel (NMIC 505) kullanılmıştır. BD Phoenix CPO panel de seftazidim avibaktam duyarlılığının belirlenmesinde disk difüzyon ve sıvı mikrodilüsyon gibi sonuç vermede kullanılabilmektedir.

Karbapenem dirençli *Enterobacterales* türlerinin yaygınlaşması nedeniyle enfeksiyon kontrol önlemleri daha önemli hale gelmiştir. Özellikle türler arasında bile transpozon ve plazmid aracılığıyla geçebilen direnç genlerinin keşfedilmesi gen bölgesi tayini yapan moleküler testleri daha önemli hale getirmiştir. Ülkemizde ve dünyada karbapenem direnç genleri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Güzel ve ark.[12] yaptıkları çalışmada toplamda 80 karbapenem dirençli *K.pneumoniae* ve *E.coli* izolatlarını incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda 45 izolatta OXA-48 geni, dört izolatta VIM, altı izolatta NDM, dört izolatta OXA-48 ile birlikte VIM, iki izolatta OXA-48 ile birlikte NDM direnç geni saptanmıştır. Karbapenem dirençli 19 izolatta herhangi bir direnç geni saptanmamıştır. Hoşbul ve ark.[13] yaptıkları çalışmaya 150 karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* izolatını dâhil etmişlerdir. Yapılan çalışma sonunda 107 izolatta OXA-48, 25 izolatta KPC, 10 izolatta hem OXA-48 hem KPC, yedi izolatta NDM, bir izolatta hem OXA-48 hem NDM direnç geni pozitif bulunmuştur. Telli[8] yaptığı çalışmaya 291 karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* izolatını dâhil etmiştir. 2012 yılından 2020 yılına kadar toplanan izolatların direnç genleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda 291 izolattan 123 tanesinin hem OXA-48 hem NDM, 113'ünün OXA-48, 32'sinin NDM, yedisinin KPC, beşinin VIM, ikisinin hem OXA hem KPC geninin pozitif olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada karbapenem direnç genlerine sahip izolatların yıllara göre dağılımına bakıldığında çoğunun son yıllarda (2018, 2019 ve 2020) olduğu belirlenmiştir. Direnç genleri için epidemiyolojik çalışmaların ve ulusal taramaların önemi vurgulanmıştır. Duin ve Doi[18] yaptığı çalışmada karbapenemaz üreten *Enterobacterales* türlerinin küresel epidemiyolojisini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda ABD'de en sık görülen karbapenemaz direnç geninin KPC olduğu bildirilmiştir. B sınıfı metallo-beta-laktamazların en sık Hindistan civarı olmak üzere Avrupa'da da Romanya, Danimarka, İspanya ve Macaristan'da yaygın olduğu bildirilmiştir. OXA-48 benzeri direnç geni üretiminin merkezinin Türkiye ve çevresinde bulunan ülkeler olduğu bildirilmiştir. Çalışmada bu tarzda çalışmalar yapılmasının bu patojenlerin yayılmasını engellemek açısından önemli olduğu vurgulanmıştır. Wang ve ark.[19] yaptıkları çalışmaya farklı ülkelerden topladıkları 991 *K.pneumoniae* izolatını dâhil etmişlerdir. Bu izolatların 888'inde (%90) karbapenemaz üretimi olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda Çin'de en fazla saptanan karbapenemaz geninin % 94 ile KPC-2 olduğunu, Güney Amerika'da en fazla saptanan karbapenemaz geninin % 39 ve % 30 ile KPC-2 ve KPC-3 olduğunu, ABD'de en fazla saptanan karbapenemaz geninin % 44 ve % 37 ile KPC-2 ve KPC-3 olduğunu bildirmişlerdir. Avusturalya, Lübnan ve Singapur'dan gelen izolatlarda en fazla saptanan direnç geninin % 48 ile OXA-48 olduğu bildirilmiştir. Cienfuegos-Gallet ve ark.[20] Çin'de yaptıkları çalışmaya 147 karbapenem dirençli *K.pneumoniae* izolatını dâhil etmişlerdir. Yapılan çalışma sonrasında en fazla saptanan direnç genlerinin % 66 ile KPC ve % 18 ile NDM olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda moleküler test sonuçları yukarıdaki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalar ve yaptığımız çalışma göstermektedir ki ülkemizde en fazla görünen karbapenemaz direnç geni OXA-48'dir. Çalışmamıza alınan 71 izolatın 60'ının (% 84,5) OXA-48 direnç geni pozitif, yedisinin (% 9,8) hem OXA-48 hem NDM direnç geni pozitif, dördünün (% 5,6) ise tüm direnç genleri negatif olarak bulunmuştur. Çalışmamızda izolatların hiçbirinde KPC ve VIM/IPM direnç geni saptanmamıştır.

BD Phoenix CPO panel (NMIC 505) karbapenemaz tespitinde kullanılabilen otomatize sistem yöntemlerinden birisidir. Ambler sınıflamasına göre karbapenemazı aynı anda saptayabilirken, antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları vermesi gibi avantajları vardır. CPO panel ile yapılan çalışmalara bakıldığında; Özkan ve ark.[21] yaptıkları çalışmada PCR ve CPO panel uyumu % 97,7 olarak bulunmuştur. Toplam 88 izolatın 86'sında CPO panelin, PCR yöntemiyle aynı sonucu verdiği bildirilmiştir. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada CPO panelin tek tip karbapenmaz taşıyan 80 izolattan 72'sini (%90) doğru olarak tanımladığını ancak birden fazla karbapenemaz içeren 25 izolatın CPO panel tarafından tek tip olarak raporlandığı bildirilmiştir[22]. Park ve ark.[23] Güney Kore'de yaptıkları çalışmayla BD Phoenix CPO panelin karbapenemaz

saptanmasındaki doğruluğu araştırmışlardır. Çalışmaya alınan 250 izolatın 243'ünde (% 97,2) karbapenemaz üretimi olduğu bildirilmiştir. BD Phoenix CPO panelin karbapenemazların doğru sınıflandırma oranı toplamda % 73 olarak (n=184) bildirilmiştir. Çalışmaya alınan izolatların % 7,6'sının (n=17) yanlış sınıflandırıldığını, %16'sının (n=40) ise sınıflandırılamayıp "carbapenemase producer" şeklinde raporlandığı bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada A sınıfı karbapenemazların doğru saptanma oranı % 81,7, B sınıfı karbapenemazların doğru saptanma oranı %71,8 ve D sınıfı karbapenemazların doğru saptanma oranı % 82 olarak bildirilmiştir. Ong ve ark.[24] yaptıkları çalışmada CPO panelin karbapenemaz saptanmasındaki etkinliğini moleküler yöntem ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada 160 *Enterobacterales* türünün karbapenemaz üretimi araştırılmıştır. CPO panelin karbapenemaz saptanmasındaki duyarlılık oranı % 89,4 ve özgüllüğü % 66,7 olarak belirlenmiştir. Çalışmada CPO panelin NDM ve OXA tiplerini saptamada yüksek duyarlılığa sahip olduğu, ancak A sınıfı non-metallo-beta-laktamaz olan imipenemaz tespitinde duyarlılığının düşük olduğu (% 30) bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada birden fazla tipte karbapenemaz üreten izolatların saptanmasında CPO panelin yeterli olmadığı bildirilmiştir. Croxatto ve ark.[25] yaptıkları çalışmada *Enterobacterales* ve nonfermantatif bakterilerdeki karbapenemaz saptanmasını CPO panel ile incelemişlerdir. Toplam 90 izolatın dâhil edildiği çalışmada CPO panelin 90 izolatın 74'ünde (% 82.2) karbapenemaz tiplerini doğru sınıflandırdığı bildirilmiştir. Çalışmaya alınan 16 izolatta (% 17,8) sınıflandırılamayan karbapenemaz üretimi olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda CPO panelin yüksek duyarlılığa sahip olduğu ancak özgüllüğünün düşük olması sebebiyle pozitif izolatların doğrulanması gerektiği bildirilmiştir. Almanya'da yapılan bir çalışmada CPO panelin *Enterobacterales* ve nonfermantatif türlerdeki karbapenemaz üretiminin saptanması ve tiplendirmesi incelenmiştir. Çalışmaya toplamda 194 izolat dâhil edilmiştir. Karbapenemaz üretimi açısından PCR ile 194 izolatın 115'i pozitif, 79'u negatif bulunmuştur. CPO panelin karbapenemaz üretimini saptama duyarlılığı % 98 ve özgüllüğü %17 bulunmuştur[26]. Kim ve ark.[27] yaptıkları çalışmada BD Phoenix CPO panel ile PCR arasındaki uyumu Ambler A, B ve D sınıfı için sırasıyla %98, %35 ve %71 olarak bulmuşlardır. Çalışmada CPO panelin yüksek yanlış pozitiflik oranına sahip olduğunu ve doğrulama testinin gerekliliğini vurgulamışlardır. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar yurt dışındaki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda PCR ile sadece OXA pozitif bulunan 60 izolatın 43'ü (% 71,6) CPO panelde Class D olarak doğru tanımlanmıştır. PCR testiyle negatif olarak tanımlanan dört izolat CPO panelinde karbapenemaz üreticisi olarak yanlış pozitif raporlanmıştır. Yine yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde birden fazla türde karbapenemaz üreten izolatlarda CPO panelinin yetersiz olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak karbapenem grubu antibiyotikler kullanılırken daha dikkatli olunmalı, akılcı antibiyotik kullanım ilkelerine uygun hareket edilmelidir. Dirençli enfeksiyonların yaygınlaşmasının önlenebilmesi için enfeksiyon kontrol önlemlerine özen gösterilmelidir. Karbapenemaz tespitinde kullanılabilen fenotipik ve moleküler yöntemlerden kullanılacak yöntemin fenotipik yöntemler gibi kolay uygulanabilir ve ucuz, moleküler yöntemler gibi net sonuçlar vermesi gereklidir. Çalışmamızda kullanılan CPO panel incelendiğinde aynı anda hem ADT hem Ambler sınıflandırmasına göre karbapenemaz tayini yapabilmesi yöntemin avantajları arasında yer almaktadır. Ülkemizde kullanılan yeni antibiyotiklerden olan seftazidim avibaktamı içermesi önemlidir. Ayrıca tüm panellerde bulunmayan tobramisin, seftolozan tazobaktam, ofloksasin gibi antibiyotikleri de içermektedir. Sonuç olarak çalışmasının kolay olması, aynı gün içerisinde hem karbapenemaz hem ADT sonucu vermesi, moleküler yönteme göre ucuz olması, yetkin personel gerektirmemesi, yeni nesil antibiyotikler içermesi CPO paneli kullanılabilir kılmaktadır. Ancak birden fazla gen bölgesi içeren türlerde yetersiz kalması, duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması, normal panellere göre maliyetinin yüksek olması gibi dezavantajları mevcuttur. CPO panel ile alınan negatif sonuçların moleküler yöntemlerle doğrulanması gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (25.01.2022 tarih ve 2022/04 sayı) onaylanmıştır.

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

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethics Committee for Medical Research of Kahramanmaraş Sütçü İmam University (Approval No. 2022/04, dated January 25, 2022).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier; 2015:2503-17. https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00220-4
2. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 7th ed. Jones & Bartlett Learning; 2020.
3. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(4):1151-61. https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001
4. Kılıç Ü, Demiray T, Altındiş M. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* izolatlarının saptanmasında fenotipik ve genotipik metotlar. Ankem Derg. 2016;30(2):62-75.
5. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA, Dutch Working Party on the Detection of Highly Resistant Microorganisms. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. Int J Antimicrob Agents. 2010;36(3):205-10. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.05.014
6. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0. 2021.
7. Tanrıverdi Çaycı Y, Bıyık İ, Çınar C, Birinci A. Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının 2015-2018 yılları arasındaki antibiyotik direnci. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2020;50(3):134-40. https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.134
8. Telli M. *Klebsiella pneumoniae* klinik suşlarında 2012-2020 yılları arasında karbapenem direnç oranları ve direnç genlerinin araştırılması. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2022;52(2):95-102. https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.05025
9. Öztaş S, Er DK, Dündar D. Karbapenemlere dirençli ve duyarlı *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranları. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2022;8(3):229-32. https://doi.org/10.30934/kusbed.1163427
10. Oli AN, Itumo CJ, Okam PC, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae posing a dilemma in effective healthcare delivery. Antibiotics (Basel). 2019;8(4):156. https://doi.org/10.3390/antibiotics8040156
11. Kelly AM, Mathema B, Larson EL. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. Int J Antimicrob Agents. 2017;50(2):127-34. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.012
12. Güzel M, Duygu Ö, Önder İT, et al. Comparison of in vitro antimicrobial efficacy of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam combination against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* species isolated from various clinical specimens. Konuralp Medical Journal. 2022;14(1):75-80. https://doi.org/10.18521/ktd.1011899
13. Hoşbul T, Aydoğan CN, Kaya S, Bedir O, Gümral R, Albay A. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and colistin against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. Mikrobiyol Bul. 2022;56(2):218-29. https://doi.org/10.5578/mb.20229803
14. Ozger HS, Evren E, Yildiz SS, et al. Ceftazidime - Avibactam susceptibility among carbapenem-resistant Enterobacterales in a pilot study in Turkey. Acta Microbiol Immunol Hung. 2021;68(4):256-61. https://doi.org/10.1556/030.2021.01525
15. Zhang P, Shi Q, Hu H, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China. Clin Microbiol Infect. 2020;26(1):124.e1-4. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.08.020
16. Chatzidimitriou M, Chatzivasileiou P, Sakellariou G, et al. Ceftazidime/avibactam and eravacycline susceptibility of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in two Greek tertiary teaching hospitals. Acta Microbiol Immunol Hung. 2021;68(2):65-72. https://doi.org/10.1556/030.2021.01364

17. Piérard D, Stone GG. In vitro antimicrobial susceptibility of clinical respiratory isolates to ceftazidime-avibactam and comparators (2016-2018). BMC Infect Dis. 2021;21(1):600. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06153-0
18. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Virulence. 2017;8(4):460-9. https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343
19. Wang M, Earley M, Chen L, et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet Infect Dis. 2022;22(3):401-12. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00399-6
20. Cienfuegos-Gallet AV, Zhou Y, Ai W, Kreiswirth BN, Yu F, Chen L. Multicenter Genomic Analysis of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* from Bacteremia in China. Microbiol Spectr. 2022;10(2):e0229021. https://doi.org/10.1128/spectrum.02290-21
21. Gergin Özkan B, Akpolat N, Özcan N, Alkan Bilik Ö. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* izolatlarında BD Phoenix CPO yöntemi ile Karbapenemaz üretiminin tespiti. Sakarya Tıp Dergisi. 2022;12(2):273-82. https://doi.org/10.31832/smj.1039323
22. Yiş R, Okalin ŞŞ, Öktem İMA. Karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında BD Phoenix CPO Emerge panelin PZR ile karşılaştırmalı analizi: Çok merkezli bir çalışma. FLORA. 2026;31(1):37-48. https://doi.org/10.5578/flora.2026011483
23. Park BY, Mourad D, Hong JS, et al. Performance Evaluation of the Newly Developed BD Phoenix NMIC-500 Panel Using Clinical Isolates of Gram-Negative Bacilli. Ann Lab Med. 2019;39(5):470-7. https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.5.470
24. Ong CH, Ratnayake L, Ang MLT, Lin RTP, Chan DSG. Diagnostic Accuracy of BD Phoenix CPO Detect for Carbapenemase Production in 190 Enterobacteriaceae Isolates. J Clin Microbiol. 2018;56(12):e01043-18. https://doi.org/10.1128/JCM.01043-18
25. Croxatto A, Coste AT, Pillonel T, Bertelli C, Greub G, Prod'hom G. Evaluation of the BD Phoenix™ CPO Detect Test for the detection of carbapenemase producers. Clin Microbiol Infect. 2020;26(5):644.e9-644.e15. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.002
26. Berneking L, Both A, Berinson B, et al. Performance of the BD Phoenix CPO detect assay for detection and classification of carbapenemase-producing organisms. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(5):979-85. https://doi.org/10.1007/s10096-020-04094-1
27. Kim YK, Park YD, Kim JO, Chang SH, Song KE. An Automated Assay for Carbapenemase Detection in Enterobacterales: a Real-World Performance. Clin Lab. 2025;71(8):10.7754/Clin.Lab.2025.250150. https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2025.250150

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.