

Cilt 36

Sayı 1 Antibiyotik ve Kemoterapi  
(ANKEM) Derneği

2022 Bulletin of Antimicrobial  
Chemotherapy

# ANKEM

## DERGİSİ



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği  
Society of Antimicrobial  
Chemotherapy

Sahibi / Owner Antibiyotik ve Kemoterapi  
Derneği adına Dernek Başkanı  
Prof. Dr. Bülent GÜRLER  
(On behalf of the Society of Antimicrobial  
Chemotherapy)

#### Editörler Kurulu Editör

Prof. Dr. Dolunay Gülmez Kıvanç  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.  
000-0001-9021-0439

#### Yardımcı Editörler

Prof. Dr. Sebahat Aksaray  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Hamidiye Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.  
0000-0002-0552-1337

Prof. Dr. Tutku Soyer  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Cerrahisi AD.  
0000-0003-1505-6042

Doç. Dr. Esra Kazak  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji AD.  
0000-0002-7380-2501

Doç. Dr. Selda Hançerli Törün  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.  
Pediyatrik Enfeksiyon ve Klinik İmmünoloji  
BD  
0000-0002-3216-2413

ISSN 1301-31  
e-ISSN 2667-76

ANKEM Derg 2022;36(1)

# İÇİNDEKİLER

## Contents

### ARAŞTIRMALAR/RESEARCH ARTICLES

- ***Echinococcus granulosus sensu stricto* Kaynaklı Hidatik Kist Sıvısı Uygulamasının Caco-2 Hücre Hattında Epitelial-Mezenkimal Geçiş ve Apoptoz Üzerine Etkisi** 1  
*The Effect of Echinococcus granulosus sensu stricto-Derived Hydatid Cyst Fluid Application on Epithelial-Mesenchymal Transition and Apoptosis on Caco-2 Cell Line*  
Dr Öğr Üyesi İpek BAYSAL, Dr Öğr Üyesi Serra ÖRSTEN
- ***Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarının Antibiyotik Direnci ve Yıllar İçindeki Değişimi** 9  
*Antibiotic Resistance of Pseudomonas aeruginosa Isolates and Change Over the Years*  
Dr Öğr Üyesi Sedef Zeliha ÖNER, Prof Dr İlknur KALELİ, Prof Dr Melek DEMİR, Doç Dr Ergun METE, Doç Dr Ahmet ÇALIŞKAN, Prof Dr Çağrı ERGİN
- ***Stenotrophomonas maltophilia* Klinik Suşlarında Antimikrobiyal Direnç: 10 Yıllık Sürveyans** 16  
*Antimicrobial Resistance in Clinical Strains of Stenotrophomonas maltophilia: 10-year surveillance*  
MD Melek BİLGİN, MD Hacer İŞLER, MD Eşe BAŞBULUT, MD Esmeray Mutlu YILMAZ
- **Nevşehir İlindeki Hemodiyaliz Hastalarında Nazal Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* ve Koagülaz Negatif Stafilokok Taşıyıcılığının Çeşitli Yöntemlerle Araştırılması** 23  
*Investigation of Nasal Methicillin Resistant Staphylococcus aureus and Coagulase Negative Staphylococcus Carriage by Various Methods in Hemodialysis Patients in Nevşehir Province*  
Dr Öğr Üyesi Pelin ÖZMEN, Uzm Dr Mehmet POLAT, Dr Öğr Üyesi Rukiye YALAP, Öğr Gör Tuğba TEZCAN
- **Muş İlindeki Gebelerde *Toxoplasma gondii* Seroprevalansının Belirlenmesi** 30  
*Determination of Toxoplasma gondii seroprevalence in pregnant women in Muş province*  
Uzm Dr Ayşe Nur CEYLAN, Uzm Dr Aysun BENLİ



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği  
Society of Antimicrobial  
Chemotherapy

**Yazışma Adresi /**

**Correspondence Address**

ANKEM Dergisi  
ANKEM Derneği Topkapı Mahallesi  
Turgut Özal Millet Caddesi  
No: 176 Daire 16  
Kat: 5 Fatih / İSTANBUL  
Tel: (0212) 219 93 39 / 40  
Faks: (0212) 219 93 41  
e-posta: ankem@ankemdernegi.org.tr  
www.ankemdernegi.org.tr

Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda üç kez yayınlanır.

Yayın türü; Yerel Süreli

ANKEM Dergisi TÜBİTAK/ULAKBİM ve Türkiye Atıf Dizini (Türkiye Citation Index) veri tabanlarında yer almaktadır.

ANKEM Dergisi Serbest Erişimli (Open Access) bir dergidir.

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ankemderg>

**OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS**

- 
- ***Staphylococcus lugdunensis*'e Bağlı Destruktif Sağ Kapak Endokarditi** 34  
*Destructive Right Valve Endocarditis due to Staphylococcus lugdunensis*  
Doç Dr Ali İlgin OLUT, Doç Dr Alpay ARI, Uzm Dr Ufuk SÖNMEZ, Asist Dr Funda BALAYLAR, Uzm Dr Deniz YÜCE YILDIRIM, Asist Dr Hilal BAŞ,  
Uzm Dr İbrahim UYAR
  - ***Leishmania*: Artan hasta sayısına dikkat! Salgın olabilir mi?** 38  
*Leishmania: Attention to the increasing number of patients! Can it be an epidemic?*  
Arş Gör Dr Gamze ŞANLIDAĞ, Arş Gör Dr Oğuzhan ACET,  
Uzm Dr Hüseyin Aytaç ERDEM, Prof Dr Meltem İŞIKGÖZ TAŞBAKAN,  
Prof Dr Ayşe Deniz GÖKENGİN, Prof Dr Oğuz Reşat SİPAHİ,  
Prof Dr Hüsnü PULLUKÇU
- 
- **Editörden bilgilendirme** III
  - **ANKEM Dergisi Yazım Kuralları** IV-VI  
*Editorial Rules of Journal of ANKEM*
-

### **Editörden**

Merhaba,

ANKEM Dergisi 1987'den bu yana ülkemiz bilimsel hayatına katkı sunuyor. Bu süre içinde, çoğu genç araştırmacı için bilimsel çalışmaların sunumunda deneyim kazandıkları bir okul işlevi gördü. Bu dergi geleneğini başlatan sayın Prof. Dr. Kurtuluş Töreci hocamız, bir eğitici olarak geçirdiği yılları ve bilimsel yaklaşımını derginin hamuruna kattı. Sonrasında, dergi editörlüğünü 2013 yılında devralan sayın Prof. Dr. Derya Aydın hocamız aynı özenle çalışmaya devam etti ve bu süreci Uzm. Dr. Bahar Akgün Karapınar ve ben Dolunay Gülmez Kıvanç, birlikte geçirme fırsatı bulduk. Birlikte çalıştığımız süre boyunca kendisinden dergimizin geleneksel yaklaşımı, bilimsel yayıncılık ve değerlendirme konusunda çok değerli bilgiler edinme fırsatı bulduğum Derya hocamız bu yıldan itibaren dergideki görevini bırakmayı tercih etti. Bilimsel yayıncılığın ciddi bir dönüşüm geçirdiği bir dönemde, dergimizi geliştirmek adına yaptığımız planları uygulamaya çalışmak bana düştü. Bu amaçla ANKEM geleneğine uygun olarak multidisipliner bir editörler kurulu ile devam etmenin avantaj olacağını düşündük. Birlikte keyif ve öğrenme heyecanı ile çalıştığımız Derya Aydın hocamıza ve Bahar Akgün Karapınar'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum ve bundan sonraki dönemde her fırsatta görüşlerine başvuracağımızı ve desteklerini isteyeceğimizi belirtmek istiyorum. ANKEM Dergisi'nin bundan sonraki yayın hayatında çalışmayı kabul eden yeni editörler kurulu üyelerimize de çok teşekkür ediyorum. Sayın Prof. Dr. Sebahat Aksaray, Prof. Dr. Tutku Soyer, Doç. Dr. Esra Kazak ve Doç. Dr. Selda Hançerli Törün yoğun akademik programlarının içinde dergimize katkıda bulunup geliştirmek için dergimizde çalışmayı kabul ettiler. ANKEM Dergisi TR Dizin'de indekslenen uzun soluklu bir süreli yayın olarak varlığını sürdürüyor. Bu süreçte isimleri sayılamayacak kadar çok sayıdaki bilimsel hakemden yardım alıyoruz. Derginin bilimsel kalitesinin korunmasında kritik önem taşıyan hakemlerimize buradan tekrar teşekkür ediyor ve desteklerinin devamını diliyoruz. Dergimizi bilimsel çalışmalarını sunabilecek güvenilir bir platform olarak gören ve makalelerini gönderen yazarların önemini vurgulamadan geçemeyiz, onlara da ayrıca teşekkür etmek istiyoruz. Yoğun emeklerle elde edilen sonuçların bilimsel kaliteden ödün vermeden ortaya konabilmesi, hem yazarlarımızın özenli çalışmalarına hem de hakemlerimizin dikkatli değerlendirmelerine bağlı. Deneyimleri sınırlı olan genç meslektaşlarımızın ANKEM Derneği internet sitesindeki "Bir Yazar" köşesinden yararlanabileceklerini hatırlatmak istiyoruz (<https://www.ankemdernegi.org.tr/index.php/bir-yazar>). Özellikle kurucu editörümüz Kurtuluş Töreci hocamızın genç yazarlara yönelik önerilerini içeren Ankem Dergisinin Genç Yazarlarına yazısı halen güncelliğini koruyor. Bu görevi devralırken, dergimizin bilimsel yayınlar arasındaki yerini koruyabilmek ve geliştirebilmek için hakemlerimiz, yazarlarımız ve okurlarımız olarak tüm paydaşlarımızın desteğini son derece önemsiyor ve dergimizin başarısının hepimize ait olacağına inanıyoruz.

Saygılarımızla,

ANKEM Dergisi Editörler Kurulu adına  
Prof. Dr. Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ

## **ECHINOCOCCUS GRANULOSUS SENSU STRICTO KAYNAKLI HİDATİK KİST SIVISI UYGULAMASININ CACO-2 HÜCRE HATTINDA EPİTELYAL-MEZENKİMAL GEÇİŞ VE APOPTOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

**İpek BAYSAL, Serra ÖRSTEN**

İ.Baysal:0000-0002-9607-4199, S.Örsten:0000- 0002-9216-5413

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ANKARA

### **ÖZ**

*Kistik ekinokokkoz (KE), Echinococcus granulosus sensu lato'nun larva formunun neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. Yapılan çalışmalar E. granulosus enfeksiyonu ile kanser arasında doğrudan ve/veya dolaylı bir ilişki olduğu öne sürmüştür; ancak, elde edilen sonuçlar farklı hücre kültürü ve/veya hayvan modellerinde hem anti-kanserojen hem de kanserojen etkisi olabileceğini göstermiştir. İnsan kolorektal adenokarsinom (Caco-2) hücrelerine etkisi daha önce değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı, hidatik kist sıvısı uygulamasının bazı apoptotik genlerin (BCL-2, p53 ve BAX) ve epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) genlerinin (e-kaderin ve vimentin) ekspresyonu ve hücre proliferasyonu üzerine etkisini değerlendirerek Caco-2 hücre hattında olası anti-kanserojen veya kanserojen etkisini moleküler düzeyde aydınlatmaktır. Hidatik kist sıvısı uygulamasının sonrasında hücre proliferasyonu, apoptotik genler ve EMT gen ekspresyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek için hücre proliferasyon analizi (XTT ile) ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yapılmıştır. Uygulama sonrasında uygulama dozu ile orantılı olarak hücre proliferasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. BAX ve p53 gen ifadelerinde doza bağlı azalma ve BCL-2 gen ifadesinde artış tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra hücre kültüründe EMT gözlenmiş ve e-kaderin (CDH1) ve vimentin ekspresyonları ile moleküler düzeyde doğrulanmıştır. Bu çalışma ile hidatik kist sıvısının, Caco-2 hücre hattına uygulanması hücre proliferasyonunu doğrudan arttırdığı ve Caco-2 hücre hattının apoptoza karşı çok daha dirençli ve metastatik hale gelmesine neden olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma, ilk kez Caco-2 hücre hattından apoptotik yolakta hidatik kist sıvısının olası mekanizmasına ışık tutmaktadır.*

**Anahtar kelimeler:** apoptoz, Echinococcus granulosus, epitelyal-mezenkimal geçiş, kanser, kist hidatik sıvısı

### **ABSTRACT**

#### **The Effect of Echinococcus granulosus sensu stricto-Derived Hydatid Cyst Fluid Application on Epithelial-Mesenchymal Transition and Apoptosis on Caco-2 Cell Line**

*Cystic echinococcosis (CE) is a zoonotic infection caused by the larval form of Echinococcus granulosus sensu lato. Studies suggested a direct and/or indirect relationship between E. granulosus infection and cancer; however, results showed both anti-carcinogenic and carcinogenic effects in different cell culture and/or animal models. Its effect on human colorectal adenocarcinoma (Caco-2) cells has not been previously evaluated. The aim of this study was elucidate the molecular mechanism underlying the possible anti-carcinogenic or carcinogenic effect of hydatid cyst fluid on Caco-2 cell line at the molecular level via evaluating the effect of its application on cell proliferation and expression of some apoptotic genes (BCL-2, p53 and BAX) and epithelial-mesenchymal transition (EMT) genes (e-cadherin and vimentin). Cell proliferation analysis (using XTT) and real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) were performed to evaluate the effect of hydatid cyst fluid on cell proliferation and apoptotic and EMT gene expression, respectively. After the application, a statistically significant increase in cell proliferation was detected correlated with the application dose. A dose-dependent decrease in BAX and p53 gene expressions and an increase in BCL-2 gene expression were determined. EMT is also observed and confirmed via e-cadherin (CDH1) and vimentin expression levels. With this study, the application of hydatid cyst fluid to Caco-2 cells directly increases cell proliferation. Thus, it caused the Caco-2 cell line to become much more resistant to apoptosis and prone to metastasis. This study sheds light on the possible mechanism of hydatid cyst fluid in the apoptotic pathway from the Caco-2 cell line for the first time.*

**Keywords:** apoptosis, cancer, Echinococcus granulosus, epithelial-mesenchymal transition, hydatid cyst fluid

**İletişim adresi:** Serra Örsten. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Adnan Saygun Caddesi, D-Blokları 3. Kat, ANKARA

Tel: (0312) 305 1433

e-posta: serraorsten@gmail.com

Received/Geliş: 04.01.2022 Accepted/Kabul: 27.02.2022 Published Online/Online Yayın: 29.04.2022

**Atıf/Cite as:** Baysal İ, Örsten S. Echinococcus granulosus sensu stricto kaynaklı hidatik kist sıvısı uygulamasının Caco-2 hücre hattında epitelyal-mezenkimal geçiş ve apoptoz üzerine etkisi. ANKEM Derg. 2022;36(1):1-8.

## GİRİŞ

Patojen mikroorganizmaların neden olduğu inflamasyonun genellikle kanser gelişimini desteklediği kabul edilmekte olup, dünya genelindeki kanser vakalarının yaklaşık %15.6'sının patogeneğinde yer aldıkları tahmin edilmektedir<sup>(18,22,25)</sup>. Özellikle helmintlerin, konakta kanser gelişimi ile ilişkili etkileri araştırılmaktadır. Bu bağlamda, *Schistosoma japonicum* karaciğer ve kolorektal kanser için bir risk faktörü olarak kabul edilirken, *Clonorchis sinensis* ve *Opisthorchis viverrini* kolanjiokarsinom etkeni olarak kabul edilmektedir<sup>(10)</sup>. Bununla birlikte, *Echinococcus granulosus sensu lato*'nun da içerisinde olduğu belirli patojen türlerinin, kanser gelişimini indüklemek yerine azaltabileceğine veya tümör gerilemesini kolaylaştırabileceğine dair kanıtlar da bulunmaktadır<sup>(18)</sup>.

Kistik ekinokokkoz (KE), *E. granulosus s.l.*'nin larva formunun neden olduğu zoonotik karakterli bir enfeksiyondur<sup>(9)</sup>. KE dünya genelinde geniş bir dağılım göstermekte olup, özellikle Akdeniz ülkeleri, Asya ve Güney Amerika'da daha yüksek sıklıkla görülmektedir<sup>(8,27,28)</sup>. Enfeksiyonun kırsal alanda köpekler ile yakın temasta yaşayan hayvancılık ve tarım aktiviteleri ile uğraşan kişileri daha çok etkilediği bilinmektedir<sup>(8)</sup>. Hastalık her zaman asemptomatik olarak başlamakta ve genellikle sessiz ilerlemektedir<sup>(20)</sup>. Gelişen kistlerin komşu doku üzerindeki baskıyı arttırmaları veya diğer patolojiler sonucu enfeksiyon semptomatik hale geçtiğinde klinik belirtiler özgül olmayıp, genellikle tesadüfen tanı konmaktadır<sup>(26)</sup>. Hidatik kist, içi sıvı dolu bir küre şeklinde, içte germinal tabaka ve dışta laminar tabakadan oluşmaktadır. Kist sıvısı, genellikle berrak, renksiz ve kokusuz olup, antijenik bir yapı göstermektedir. Fertil kistlerde sıvı içerisinde protoskoleks yapısı görülürken, dejenere kistlerde kist sıvısında çok sayıda serbest kanca görülebilmektedir<sup>(1)</sup>.

*E. granulosus* ile kanser arasındaki ilişki pek çok bağımsız grup tarafından araştırılmış ve çalışmaların çoğunda anti-kanserojen bir etkisi olduğu bildirilmiştir<sup>(24)</sup>. Retrospektif bir çalışmada, KE hastalarında malign tümör gelişimi açısından bir farklılık olup olmadığı araştırılmış ve malign tümör gelişiminin bu hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır<sup>(2)</sup>. Buna karşın, bazı çalışmalarda, KE'nin konak immün yanıtı ile ilişkili olarak kanserojen etkilere sahip olabileceği öne sürülmüştür. Öte yandan, çeşitli kanser türleri ile protoskoleks ve *E. granulosus*'un erişkin formları arasındaki antijenik benzerlikler, kanserle ilişkili müsin tipi O-glikosillenmiş antijenler için rapor edilmiş olup, bunların çeşitli kanserler ve parazit arasında immünolojik çapraz reaksiyonların indüklenmesinde rol oynayabilecekleri düşünülmüştür<sup>(3)</sup>. *E. granulosus*'un doğrudan veya dolaylı anti-kanser etkilerinin olabileceği ve hidatik kist sıvısının (HKS) kansere karşı immünoterapötik bir ajan olarak kullanılabilirliği öne sürülmüştür<sup>(24)</sup>. Sonuç olarak, *E. granulosus*'un kanser ile ilişkisi açısından bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada, insan kolorektal adenokarsinom hücreleri (Caco-2) üzerinde HKS uygulamasının olası kanserojen veya anti-kanserojen (proliferasyon, apoptoz (BCL-2, p53 ve BAX)) etkisinin *in vitro* olarak araştırılması ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ek olarak, Caco-2 hücrelerinin epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT), HKS uygulamasından sonra E-kaderin (CDH1) ve vimentin ekspresyonları kullanılarak değerlendirilmiştir. Temel olarak, bu çalışma, HKS'nin Caco-2 hücreleri üzerindeki olası kanserojen etkisini moleküler düzeyde aydınlatmayı amaçlamaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hücre Kültürü Çalışması

Çalışmada Caco-2 (insan kolorektal adenokarsinom) hücreleri kullanılmıştır. Caco-2 hücreleri antibiyotiklerle desteklenen (100 U/mL penisilin, 100 µg/mL streptomisin), %10 oranında FBS içeren DMEM/F12 besiyeri (tam besiyeri) ile süspanse edilerek, 37°C'de 5 % CO<sub>2</sub> içeren nemli atmosferde inkübe edilmiştir.

### Hidatik Kist Sıvısının Mikrobiyolojik İncelenmesi

Bu çalışmada, mezbahada yapılan rutin hayvan kesimleri sonucu, hidatik kisti olduğu belirlenen bir siğir karaciğerinden aseptik koşullarda elde edilen kist sıvısı kullanılmıştır. Protoskoleks varlığını incelemek amacıyla doğrudan mikroskopik inceleme yapılmıştır. DNA izolasyonu için üretici firmanın talimatlarına uygun olarak Thermo Blood and Tissue DNA Extraction Kit (Qiagen, Hilden, Germany) kullanılmıştır. Elde edilen DNA, mitokondriyal bir gen olan sitokrom oksidaz 1 (mt-CO1) geninin ~875 baz çifti bölgesini hedefleyen primer seti kullanılarak amplifiye edilmiştir<sup>(16)</sup>.

### Hücre Proliferasyon Deneyi

HKS'nın, Caco-2 hücre hatlarının proliferasyonu üzerindeki etkilerini belirlemek için 2,3-bis-(2-metoksi-4-nitro-5-sülfenil)-2H-tetrazolyum-5-karboksanilid (XTT) deneyi yapılmıştır. Doksan altı kuyucuklu hücre kültürü plaklarının her bir kuyucuğuna yaklaşık  $5 \times 10^4$  hücre ekilmiştir. Ekili hücreler, HKS'nın farklı sulandırılmaları (1:5, 1:3, 1:2) (h/h) ile muamele edildikten sonra, 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda her kuyuya 50 µL XTT solüsyonu eklenmiş ve hücreler tekrar 37°C'de 2 saat inkübe edilmiş, sonrasında plaklar, mikropalak okuyucuda 450 nm'de okunmuştur. Sonuçlar kontrol grup değerleri kullanılarak standardize edilmiştir. XTT deneyi en az üç kez tekrarlanmıştır.

### Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Caco-2 hücreleri 6 kuyucuklu hücre kültürü plaklarına yaklaşık  $3 \times 10^5$  hücre/kuyucuk olacak şekilde ekilmiştir. 24 saat inkübasyon sonrasında Caco-2 hücrelerine HKS'nın farklı sulandırılmaları (1:5, 1:3, 1:2) (h/h) muamele edilmiş ve 24 saat 37°C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyonu takiben, hücrelerden RNA ekstraksiyon kiti ile üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda total RNA izole edilmiştir. Komplementer DNA (cDNA) 1 µg total RNA'dan ters transkriptaz kullanılarak sentezlenmiştir. Örneklerde kontaminasyon olmadığı negatif kontroller kullanılarak doğrulanmıştır. RT-PCR analizi 96 kuyucuklu plaklar ve SYBR Green PCR Master Mix kullanılarak ViiA 7 Real-Time PCR (Applied Biosystems) sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyon reaksiyonu (25 µl) üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda 1:5 oranında seyreltilmiş; 5 µl örnek varlığında üçlü kontrol sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Her deneyde araştırılan genin değeri, iç kontrol geninin (housekeeping gene; GAPDH) değerine oranlanarak normalize edilmiştir. Kullanılan ileri ve geri yönlü primer çiftlerinin tamamı Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Çalışma kapsamında kullanılan primer dizileri.

Primerler	Diziler
<b>GAPDH</b>	F: 5'-ATGGGCAGCCGTTAGGAAA-3' R: 5'-GCATCGCCCCACTTGATTTT-3'
<b>BAX</b>	F: 5'- CCGAGAGGTCTTTTTCCGAG-3' R: 5'- CCAGCCCATGATGGTTCTGAT-3'
<b>BCL-2</b>	F: 5'- GGTGGGGTCATGTGTGTGG-3' R: 5'- CGGTCAGTACTCAGTCATCC-3'
<b>P53</b>	F: 5'- CAGCACATGACGGAGTTGT-3' R: 5'- TCATCCAAATACTCCACACGC-3'
<b>E-kaderin</b>	F:5'-TGGGCCAGGAAATCACATCCTACA-3' R:5'-TTGGCAGTGTCTCTCCAAATCCGA-3'
<b>Vimentin</b>	F:5'-CCAAGACACTATTGGCCGCCTGC-3' R:5'-GCAGAGAAATCCTGCTCTCCTCGC-3'

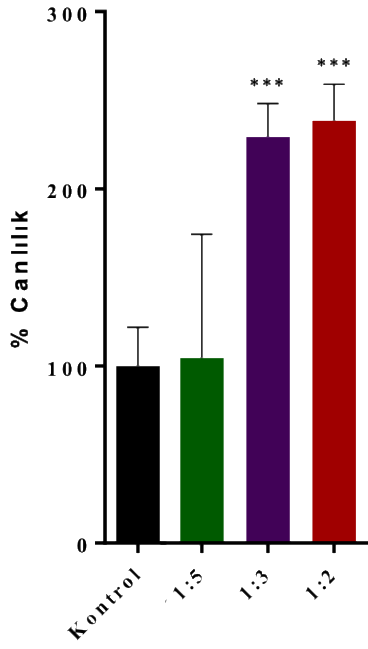
## BULGULAR

### Hidatik Kist Sıvısı İncelemesi

Mikroskopik inceleme sonucu, kist sıvısında protoskoleks varlığı tespit edilmiştir. Yapılan DNA dizi analizi sonucu, BLAST algoritmasına göre *E. granulosus sensu stricto* (G1-G3 genotipleri) olarak belirlenmiştir.

### Hücre Proliferasyon Deneyi (XTT)

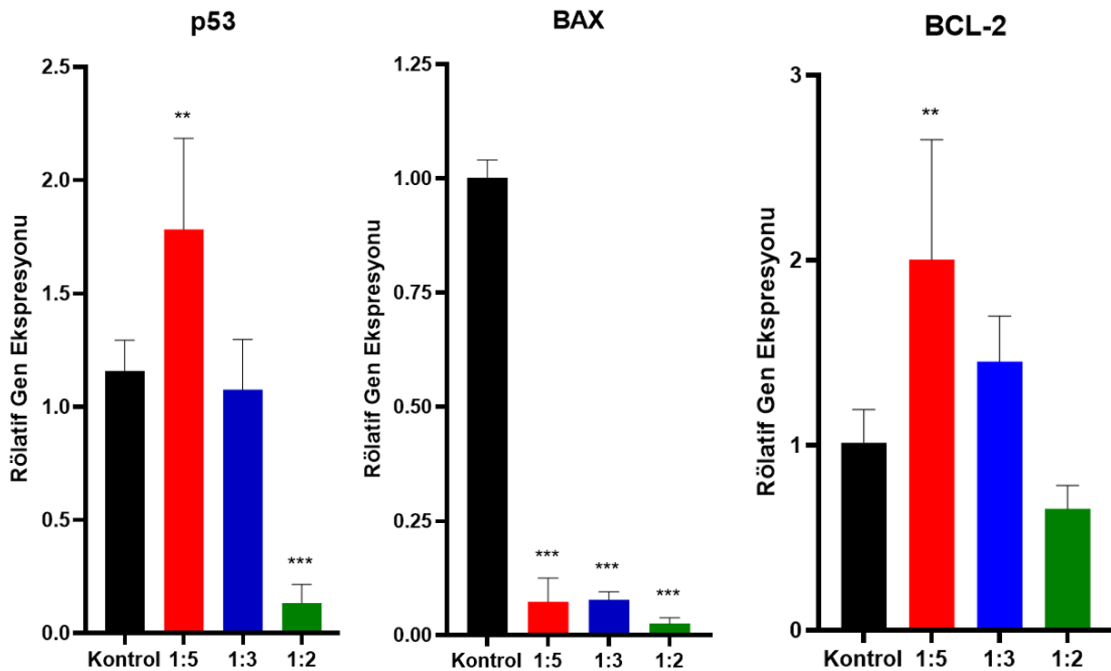
Çeşitli sulandırılmalarında HKS uygulanan Caco-2 hücreleri için XTT sonuçları Şekil 1'de verilmiştir. Sonuç olarak, *in vitro* HKS uygulamasının Caco-2 hücreleri üzerinde toksik etkisinin bulunmadığı tespit edilmiş. Buna ek olarak, HKS'nın 1:3 ve 1:2 oranında uygulanmasının hücre proliferasyonunu önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür (\*\*P<0.001, kontrole karşı).



**Şekil 1.** Caco-2 hücrelerine hidatik kist sıvısı uygulaması sonrası XTT ile elde edilen hücre proliferasyonu sonuçları (\*\*P<0.001, kontrole karşı).

#### Apoptotik genler için RT-PCR

HKS uygulanan Caco-2 hücreleri, apoptotik yolları kontrol eden *BAX*, *BCL-2* ve *p53* gen ekspresyonları açısından değerlendirilmiştir. Rölatif gen ekspresyon seviyeleri Şekil 2'de verilmiştir.



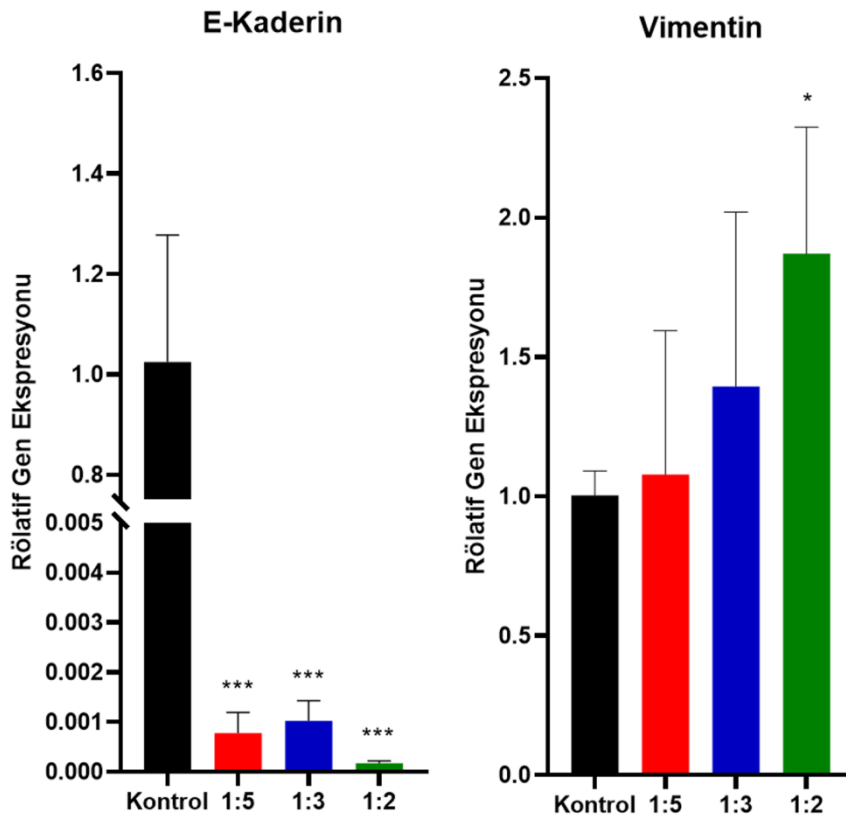
**Şekil 2.** Caco-2 hücrelerine hidatik kist sıvısı uygulaması sonrası rölatif *BAX*, *BCL-2*, *p53* gen ekspresyon seviyeleri (\*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001; kontrole karşı).



Sonuçlara göre HKS 1:5 oranı uygulandığında *p53* gen ekspresyonu artış göstermiştir ( $P<0.01$ ). Ancak; HKS hacim oranı arttırıldığında, 1:3 oranında *p53* ekspresyonu kontrol seviyesine geri dönmüş ve 1:2 oranında gen ekspresyonu önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir ( $P<0.001$ ). *BAX* ve *BCL-2* ekspresyon seviyeleri değerlendirildiğinde, uygulamalardan sonra (1:5, 1:3 ve 1:2) *BAX* ekspresyon seviyeleri önemli azalmış ( $P<0.001$ ) ve 1:5 oranında uygulamadan sonra *BCL-2* seviyelerinde artış gözlenmiş ( $P<0.01$ ), 1:3 ve 1:2 uygulama için ise ekspresyon değişmeden kalmıştır. Bu doğrultuda, HKS uygulaması ile *BAX/BCL-2* oranı azalmıştır.

#### EMT Genleri için RT-PCR

HKS uygulaması yapılmış Caco-2 hücreleri, EMT'yi kontrol eden e-kaderin ve vimentin genlerinin ekspresyonu açısından değerlendirilmiştir. Rölatif gen ekspresyon seviyeleri Şekil 3'te verilmiştir.



**Şekil 3.** Caco-2 hücrelerine hidatik kist sıvısı uygulaması sonrası rölatif e-kaderin ve vimentin gen ekspresyon seviyeleri (\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.001$ ; kontrole karşı).

RT-PCR sonuçlarına göre HKS uygulamasından sonra (1:5, 1:3 ve 1:2) hacim oranından bağımsız olarak e-kaderin seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır ( $P<0.001$ ). 1:5 ve 1:3 oranlı uygulamalarda vimentin ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ancak 1:2 uygulama sonucunda istatistiksel olarak anlamlı olarak vimentin ekspresyonunda 2 kat artış görülmüştür ( $P<0.05$ ).

#### TARTIŞMA

Günümüzde kronik enfeksiyonlar ve kanser gelişimi arasındaki ilişkiyi bildiren veriler giderek artmaya devam etmektedir. *E. granulosus* enfeksiyonu ile kanser arasındaki ilişki, konuyla ilgili çelişkili raporlar nedeniyle belirsizliğini korumaktadır. Retrospektif bir çalışmaya göre, KE Türkiye'de yüksek insidans ile rastlanan bir parazitik enfeksiyon olmasına karşın solid tümürlü hastalarda çok düşük oranda bildirilmiştir<sup>(2)</sup>.

Buna karşılık, Kıbrıs'tan retrospektif bir analizde tam tersi bir sonuç rapor edilmiştir<sup>(19)</sup>. Öte yandan, farklı gruplar tarafından yapılan *in vitro* hücre kültürü ve *in vivo* hayvan çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiş, bu nedenle *E. granulosus*'un kanserojen veya anti-kanserojen etkisi konusunda bir fikir birliği sağlanamamıştır. Laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitesini ve hücre sayısını değerlendiren bir çalışmada, protoskolekslerin *in vitro* olarak WEHI-164 fibrosarkom hücrelerinin ölümünü indükleyebildiği gösterilmiştir<sup>(30)</sup>. Bununla birlikte, protoskolekslerin hücre ölümüne neden olduğu mekanizma ve LDH aktivitesinde gözlenen değişikliğin olası mekanizması araştırılmamıştır. Ayrıca, HKS uygulamasının fare meme kanseri (4T1) hücre hattında apoptoz indüksiyonu üzerine çalışılmış ve hidatik kist antijenleri, özellikle 78 kDa ve glikoprotein fraksiyonları, 4T1 hücrelerinde apoptozu indüklediği bildirilmiştir<sup>(6)</sup>. Daha sonra aynı çalışma grubu, kist hidatik sıvısının 78 kDa fraksiyonunun, 4T1 meme tümörlerine karşı bağışıklama için en etkili fraksiyon olduğunu belirlemişlerdir<sup>(7)</sup>. Öte yandan, yakın tarihli bir çalışma, *E. granulosus* protoskolekslerinin hepatoselüler kanser hücrelerinin çoğalmasını ve invazyonunu destekleyebileceğini bildirilmiştir<sup>(29)</sup>. Birçok rapor, kanserler ve parazitler arasında kanser oluşumuyla yakından ilişkili bazı ortak özellikler ve antijenler olduğunu göstermiştir<sup>(10,15,18)</sup>. Ayrıca, önceki çalışmalar KE ve malign tümörler arasında bir bağlantı olabileceğini gösterilmiştir<sup>(4,5)</sup>.

Bu çalışmada, Caco-2 hücrelerine HKS uygulaması sonrası, apoptoz mekanizmasının düzenleyicilerinden *p53*, *BAX* ve *BCL-2* gen ekspresyonları değerlendirilmiştir. Elde edilen verilere göre, 1:5 oranında HKS uygulandığında *p53* gen ekspresyonlarında artış olurken ( $P<0.001$ ); HKS hacim oranı arttığında (1:3) kontrol düzeyine dönmüştür. HKS oranı 1:2 ile *p53* gen ekspresyonu önemli ölçüde azalmıştır ( $P<0.001$ ). *p53*, tümör baskılayıcı proteindir ve stresli koşullar altında, apoptozu ve DNA onarımını teşvik ederek hücre çoğalmasını sıkı bir şekilde düzenleyip kontrol eder<sup>(11)</sup>. Dolayısıyla, bu sonuç, XTT (Şekil 1) sonucuyla tutarlı olarak, *p53*'ün azalmasıyla ilişkili hücre proliferasyonunda bir artış ve apoptozda azalmayı göstermektedir. *BAX* ekspresyon seviyeleri uygulamalardan (HKS 1:5, 1:3 ve 1:2) sonra önemli ölçüde azalmıştır ( $P<0,001$ ). HKS oranı 1:5 ile uygulandığında anlamlı artış gösterirken ( $P<0.01$ ); 1:3 ve 1:2 oranlarında kontrole göre istatistiksel olarak değişiklik göstermemişlerdir. Sonuç olarak, *BAX/BCL-2* oranının HKS uygulaması ile azaldığı tespit edilmiştir. *BCL-2* ailesi hücre canlılığını desteklemekte (örn: *BCL-2*, *BCL-HL* ve *MCL-1*) ve hücre ölümünü kontrol eden (örn: *BAX*, *BAK* ve *BCL-XS*) üyelerden oluşmaktadır. *p53*, *BCL-2* ekspresyonunda bir azalmaya ve *BAX* ekspresyonunda bir artışa neden olarak hücrelerin apoptozu duyarlılığını kontrol edebilmektedir. *BAX* ve *BCL-2*, apoptozun en iyi bilinen düzenleyicileri olup, bu proteinlerin apoptozun kontrolünde açık antagonistik etkisi, *BAX/BCL-2* proteinlerinin hücre içi oranı, apoptoz duyarlılığının hücrel bir belirteci olarak tanımlanmaktadır<sup>(13,14)</sup>. Bu bağlamda, apoptotik bir sinyale yanıt veren bir hücre, yüksek bir *BAX/BCL-2* oranına sahip olurken, kemoterapötik ilaçlar, radyasyon ve hipoksi gibi çok çeşitli hücre ölümü uyaranlarına daha duyarlı olacaktır<sup>(21,23)</sup>. Bu nedenle, *BAX/BCL-2* oranı, tümör ilerlemesini ve agresifliğini etkileyen bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Ek olarak, bir epitel hücrenin mezenkimal hücreye dönüşmesi, morfoloji ve migrasyon özelliklerinde değişiklikler oluşmasına neden olmaktadır. EMT için e-kaderin ve vimentin en yaygın kullanılan moleküler belirteçler arasında sayılmaktadır<sup>(12,31)</sup>. Caco-2 hücre hatları, olgun bağırsak hücrelerine farklılaşma yetenekleri nedeniyle bilinmekte ve farklılaşma potansiyelleri nedeniyle *in vitro* EMT çalışmaları için sıklıkla kullanılan hücrelerdir<sup>(17)</sup>. Birçok tümör hücresi EMT sergilemektedir. Özellikle bu geçişlerde mezenkimal formdaki tümör hücreleri, epitelyal forma göre daha dirençli, invaziv ve daha kötü prognoza sahiptir. Tümörlerin epitel hücreleri, kanser gelişimi sırasında metastaza katkıda bulunan istilacı özellikler kazanmaktadır<sup>(12)</sup>. Bu nedenle, EMT sürecini ve düzenlenmesini araştırmak, kanser gelişiminin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır. HKS uygulamasından sonra uygulamanın hacim oranından bağımsız olarak e-kaderin seviyeleri önemli ölçüde düşüş göstermiştir ( $P<0.001$ ). Vimentin ekspresyon seviyeleri ise 1:5 ve 1:3 HKS oranlı uygulamada istatistiksel olarak değişmeden kalırken, 1:2 oranlı uygulama sonrasında vimentin ekspresyonunun önemli ölçüde (2 kat) arttığı gözlenmiştir ( $P<0.05$ ). Böylece, HKS uygulaması sonrası, Caco-2 hücrelerinde EMT geçişi olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma kapsamında ilk defa Caco-2 hücre hattına HKS uygulaması sonrasında XTT sonuçları ile tutarlı olarak, *p53*'ün azalmasıyla ilişkili hücre proliferasyonunda bir artış ve apoptozda bir azalma olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca *BAX/BCL-2* oranının azalması, uygulama sonrasında Caco-2 hücrelerinin apoptozu dirençli hale geldiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, Caco-2 hücrelerinde görülen EMT dönüşümü ile de desteklenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, Caco-2 hücrelerine HKS uygulamasının hücre proliferasyonunu arttırdığını ve apoptozu karşı direnci değiştirdiğini ve EMT ile sonuçlanarak hücrelerin daha istilacı, agresif ve kötü prognoza sahip olmasına neden olduğunu göstermektedir.

## TEŞEKKÜR

Mezbahadan toplanan hidatik kist sıvısının sağlanması konusunda desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Salih Maçın ve ekibine teşekkür ederiz.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma kapsamında ticari olarak elde edilen hücre hatları kullanılarak hücre kültürü ve mezbahadan elde edilen hidatik kist sıvısı kullanılmış olması nedeniyle çalışmamız için etik kurul onayı gerekmemektedir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval is not required for our study, since commercially obtained cell culture lines and hydatid cyst fluid obtained from slaughterhouse were used by during the study.

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

**Financial support:** No financial support was received for the project.

## KAYNAKLAR

1. Agudelo Higueta NI, Brunetti E, McCloskey C. Cystic echinococcosis. J Clin Microbiol. 2016;54(3):518-23.
2. Akgül H, Tez M, Unal AE, Keşkek M, Sayek I, Özçelik T. Echinococcus against cancer: why not? Cancer. 2003;98(9):1999-2000.
3. Alvarez Errico D, Medeiros A, Míguez M, et al. O-glycosylation in Echinococcus granulosus: identification and characterization of the carcinoma-associated Tn antigen. Exp Parasitol. 2001;98(2):100-9.
4. Atayde VD, Jasiulionis MG, Cortez M, Yoshida N. A recombinant protein based on Trypanosoma cruzi surface molecule gp82 induces apoptotic cell death in melanoma cells. Melanoma Res. 2008;18(3):172-83.
5. Berriel E, Russo S, Monin L, et al. Antitumor activity of human hydatid cyst fluid in a murine model of colon cancer. ScientificWorldJournal. 2013;2013:230176.
6. Daneshpour S, Kefayat AH, Mofid MR, Rostami Rad S, Yousofi Darani H. Effect of hydatid cyst fluid antigens on induction of apoptosis on breast cancer cells. Adv Biomed Res. 2019;8:27.
7. Daneshpour S, Rostamirad S, Kefayat A, Mofid M, Safavi A, Darani HY. Identifying the most effective hydatid cyst fluid fraction for anticancer vaccination of 4T1 breast tumor-bearing mice. Int J Prev Med. 2019;10:143.
8. Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA, et al. Global distribution of alveolar and cystic echinococcosis. Adv Parasitol. 2017;95:315-493.
9. Eckert J, Gemmell MA, Meslin F-X, Pawlowski ZS(ed.), WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. World Organisation for Animal Health, Paris, France (2001).
10. Guan W, Zhang X, Wang X, Lu S, Yin J, Zhang J. Employing parasite against cancer: a lesson from the canine tapeworm Echinococcus granulosus. Front Pharmacol. 2019;10:1137.
11. Kanapathipillai M. Treating p53 mutant aggregation-associated cancer. Cancers (Basel). 2018;10(6).
12. Kang Y, Massagué J. Epithelial-mesenchymal transitions: twist in development and metastasis. Cell. 2004;118(3):277-9.
13. Khodapasand E, Jafarzadeh N, Farrokhi F, Kamalidehghan B, Houshmand M. Is Bax/Bcl-2 ratio considered as a prognostic marker with age and tumor location in colorectal cancer? Iran Biomed J. 2015;19(2):69-75.
14. Kosmider B, Wojcik I, Osiecka R, et al. Enhanced P53 and BAX gene expression and apoptosis in A549 cells by cis-Pt(II) complex of 3-aminoflavone in comparison with cis-DDP. Invest New Drugs. 2005;23(4):287-97.
15. Li H, Song T, Shao Y, Wen H. Cystic echinococcosis accompanied by hepatocellular carcinoma in a female herdsman. Int J Clin Exp Med. 2015;8(2):2985-8.
16. Nakao M, Sako Y, Yokoyama N, Fukunaga M, Ito A. Mitochondrial genetic code in cestodes. Mol Biochem Parasitol. 2000;111(2):415-24.
17. Noguti J, Barbisan LF, Cesar A, Dias Seabra C, Choueri RB, Ribeiro DA. Review: In vivo models for measuring placental glutathione-S-transferase (GST-P 7-7) levels: a suitable biomarker for understanding cancer pathogenesis. In Vivo. 2012;26(4):647-50.
18. Oikonomopoulou K, Brinc D, Kyriacou K, Diamandis EP. Infection and cancer: reevaluation of the hygiene hypothesis. Clin Cancer Res. 2013;19(11):2834-41.
19. Oikonomopoulou K, Yu H, Wang Z, et al. Association between Echinococcus granulosus infection and cancer risk - a pilot study in Cyprus. Clin Chem Lab Med. 2016;54(12):1955-61.

20. Pawlowski Z, Eckert J, Vuitton DA, et al., editors. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment 2001.
21. Perlman H, Zhang X, Chen MW, Walsh K, Buttyan R. An elevated bax/bcl-2 ratio corresponds with the onset of prostate epithelial cell apoptosis. *Cell Death Differ.* 1999;6(1):48-54.
22. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6(6):387-400.
23. Raisova M, Hossini AM, Eberle J, et al. The Bax/Bcl-2 ratio determines the susceptibility of human melanoma cells to CD95/Fas-mediated apoptosis. *J Invest Dermatol.* 2001;117(2):333-40.
24. Ranasinghe SL, McManus DP. Echinococcus granulosus: Cure for cancer revisited. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:60.
25. Rook GA, Dalgleish A. Infection, immunoregulation, and cancer. *Immunol Rev.* 2011;240(1):141-59.
26. Sayek I. Kist Hidatik Hastalığı: Klinik Yönleri. Altıntaş N TR, Çoker A., editor. İzmir: Hidatidoloji Derneği Yayınları; (2004).
27. 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.
28. Topluoglu S. Current situation report of cystic echinococcosis in Turkey. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2020;77(70):1-52.
29. Yasen A, Wang M, Ran B, et al. Echinococcus granulosus protoscoleces promotes proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Cytotechnology.* 2021;73(1):13-22.
30. Yousofi Darani H, Soozangar N, Khorami S, Taji F, Yousofi M, Shirzad H. Hydatid cyst protoscolices induce cell death in WEHI-164 fibrosarcoma cells and inhibit the proliferation of baby hamster kidney fibroblasts in vitro. *J Parasitol Res.* 2012;2012:304183.
31. Zhao XJ, Li H, Chen H, et al. Expression of e-cadherin and beta-catenin in human esophageal squamous cell carcinoma: relationships with prognosis. *World J Gastroenterol.* 2003;9(2):225-32.

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE YILLAR İÇİNDEKİ DEĞİŞİMİ

Sedef Zeliha ÖNER, İlknur KALELİ, Melek DEMİR, Ergun METE, Ahmet ÇALIŞKAN, Çağrı ERGİN

S.Z.Öner:0000-0002-9964-2526, İ.Kaleli:0000-0001-9689-8297, M.Demir:0000-0002-1551-9265,  
E.Mete:0000-0002-0854-2440, A.Çalışkan:0000-0002-1156-3787, Ç.Ergin:0000-0001-7783-8723

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

### ÖZ

*Pseudomonas aeruginosa*, mevcut antibiyotiklere karşı artan direnci nedeniyle küresel bir tehdit haline gelmiştir. Bu çalışmada tek merkezde farklı kliniklerden izole edilen *P.aeruginosa* izolatlarının antimikrobiyal direnci ve yıllar içindeki değişiminin retrospektif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2017- Aralık 2021 tarihleri arasında poliklinik (%23.3), yataklı servis (%47.5) ve yoğun bakım ünitelerinden (%29.2) gönderilen klinik örneklerin kültürlerinde saptanan toplam 2876 *P.aeruginosa* izolatı çalışmaya dâhil edilmiştir. Antibiyotik duyarlılığı Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ve Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sistemiyle belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılığı "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) önerilerine uygun olarak değerlendirilmiştir.

*Pseudomonas aeruginosa* izolatı sırasıyla en fazla idrar (%25.5), yara (%23.8) ve balgam kültüründe (%21.9) saptanmıştır. İzolatlarda en düşük direnç sırasıyla amikasin (n=88, %3) ve gentamisine (n=174, %6), en yüksek direnç seftazidim (n=602, %21) ve imipeneme (n=553, %19) karşı bulunmuştur. Antibiyotiklerin dirençlerinin yıllar içinde farklılık gösterdiği görülmüştür (p<0.05). Çoklu ilaç direnci %13 izolatta bulunmuştur. Çoklu ilaç direnci yoğun bakım ünitesinde poliklinik ve yataklı servisten anlamlı olarak fazla görülmüştür (p<0.05).

Sonuç olarak; çalışmamızda antibiyotik direnç oranları ülkemizin genelinden ve çoklu ilaç direnci oranları birçok ülkenin oranından düşük bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** antibiyotik direnci, çoklu ilaç direnci, *Pseudomonas aeruginosa*, yıllar içinde değişim

### ABSTRACT

#### Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates and Change Over the Years

*Pseudomonas aeruginosa* has become a global threat due to its increasing resistance to existing antibiotics. In this study, it was aimed to retrospectively determine the antimicrobial resistance of *P.aeruginosa* isolates isolated from different clinics in a single center and the change over the years.

A total of 2876 *P.aeruginosa* isolates detected in the cultures of clinical samples sent from outpatient clinic (23.3%), inpatient service (47.5%) and intensive care units (29.2%) between January 2017 and December 2021 were included in the study. Antibiotic susceptibility was determined by Kirby Bauer disc diffusion method and Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, USA) automated system. Antibiotic susceptibility was evaluated in accordance with the recommendations of "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST).

*Pseudomonas aeruginosa* isolate was mostly detected in urine (25.5%), wound (23.8%) and sputum (21.9%) cultures, respectively. In isolates, the lowest resistance was found against amikacin 88 (3%) and gentamicin (6%), respectively, while the highest resistance was against ceftazidime 602 (21%) and imipenem 553 (19%). It was observed that the resistances of antibiotics varied over the years (p<0.05). Multi-drug resistance was found in 13% of the isolates. Multi-drug resistance was significantly higher in the intensive care unit than in the outpatient clinic and inpatient service (p<0.05).

As a result; In our study, antibiotic resistance rates were found to be lower than the rates of our country in general and multi-drug resistance rates were found to be lower than the rates of many countries.

**Keywords:** antibiotic resistance, change over years, multidrug resistance, *Pseudomonas aeruginosa*

**İletişim adresi:** Sedef Zeliha Öner. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

GSM: (0505) 488 05 26

e-posta: tezelsedef@hotmail.com

Received/Geliş: 10.02.2022 Accepted/Kabul: 17.03.2022 Published Online/Online Yayın: 29.04.2022

**Atıf/Cite as:** Öner SZ, Kaleli İ, Demir M, Mete E, Çalışkan A, Ergin Ç. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik direnci ve yıllar içindeki değişimi. ANKEM Derg. 2022;36(1):9-15.

## GİRİŞ

*Pseudomonas aeruginosa* izolatları yaptığı enfeksiyonlar, yaygınlığı, vaka ölüm oranları, hastalığın sürekliliği, ve toplumsal etkileri gibi nedenlerden dolayı sürveyans ve epidemiyolojik araştırmalar için yüksek önceliğe sahiptir. *P.aeruginosa* hastane enfeksiyonlarının başlıca nedeni olan patojenlerden biridir ve mevcut tüm antibiyotiklere karşı artan bir şekilde dirençli olma kapasiteleri nedeniyle küresel bir tehdittir<sup>(20)</sup>.

Psödomonal enfeksiyonların antimikrobiyal tedavisinde; aminoglikozitler, antipseudomonal sefalosporinler, karbapenemler, florokinolonlar, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri, monobaktamlar, fosfonik asitler, polimiksinler kullanılır<sup>(12)</sup>. Antimikrobiyallere karşı artan direnç oranları tedavide zorluklara neden olmaktadır. *P.aeruginosa*'nın antimikrobiyallere olan direnci; zaman dilimine, ülkeye, aynı ülkenin farklı coğrafik bölgelerine, hastanelerine ve kliniklerine göre değişiklik gösterebilmektedir<sup>(1,3,5,6,7,16,23)</sup>.

Çalışmamızda, farklı kliniklerden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen farklı kültür örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* izolatlarının antimikrobiyal dirençleri ve yıllar içindeki değişiminin retrospektif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2017- Aralık 2021 tarihleri arasında poliklinik, yataklı servis ve yoğun bakım ünitelerinden gönderilen kültür örneklerinde saptanan 2876 *P.aeruginosa* izolatı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan örnekler çalışmaya dâhil edilmemiştir. İdrar örnekleri %5 koyun kanlı agar (Becton Dickinson, ABD) ve Eosine Methylene Blue (EMB) agara (Becton Dickinson, ABD); idrar dışı örnekler %5 koyun kanlı agar, EMB agar, çikolatamsı agara (Becton Dickinson, ABD) ekilmiştir. İdrar örnekleri 37°C'de 18-24 saat, idrar dışı örnekler 24-48 saat inkübe edilmiştir. Kültür örneklerinde üreyen bakterilerin tanımlanması konvansiyonel yöntemlerle ve Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sistemiyle, antibiyotik duyarlılığı Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ve Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sisteminde idrar örneklerinde UNMIC/ID-432 paneli, idrar dışı örneklerde NMIC/ID-433 paneli kullanılarak saptanmıştır. Phoenix™ ve Kirby Bauer disk difüzyon yönteminde seftazidim (CAZ-10 µg), piperasilin/tazobaktam (TZP-30/6 µg), gentamisin (GN-10 µg), sefepim (FEP-30 µg), amikasin (AK-30 µg), imipenem (IPM-10 µg), meropenem (MEM-10 µg), siprofloksasin (CIP-5 µg) antibiyotik diskleri kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılığı "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) önerilerine uygun olarak değerlendirilmiştir<sup>(19)</sup>. Çoklu ilaç direnci olan izolatlar; tedavide kullanılan aminoglikozitler, antipseudomonal sefalosporinler, antipseudomonal karbapenemler, antipseudomonal florokinolonlar, antipseudomonal beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri, monobaktamlar, fosfonik asitler, polimiksin kategorilerinden üç veya daha fazlasına dirençli olması ve dirençli olduğu kategori içindeki ajanlardan en az birine duyarlı olmama durumu değerlendirilerek belirlenmiştir<sup>(12)</sup>.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) ver.25 istatistik paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki- kare analizi ve Fisher's Exact testi ile incelenmiştir.

## BULGULAR

Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında kültür örneklerinde saptanan 670'i (%23.3) poliklinik, 1367'si (%47.5) yataklı servis, 839'u (%29.2) yoğun bakım ünitelerinden olmak üzere 2876 *P.aeruginosa* izolatı değerlendirilmiştir. İzolatlar poliklinik hastalarında en fazla idrar (n=344) ve yara (n=299) kültüründe, yataklı servis hastalarında balgam (n=519) ve yara (n=396) kültüründe, yoğun bakım ünitesinde ise solunum yolu örnekleri (n=459) ve kan (n=148) kültüründe görülmüştür. Hastaların geneli değerlendirildiğinde *P.aeruginosa* en fazla sırasıyla idrar (n=734 %25.5), yara (n=685 %23.8) ve balgam (n=631 %21.9) kültüründe izole edilmiştir (Tablo 1).

İzolatlarda en düşük direnç oranı sırasıyla amikasin (%3) ve gentamisine (%6), en yüksek direnç oranı sırasıyla seftazidim (%21) ve imipeneme (%19) karşı bulunmuştur. Yıllara göre antibiyotik direnç oranları ve değişimi sırasıyla Tablo 2 ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tüm antibiyotiklerin yıllar içindeki direnç durumlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır (p<0.05).

Amikasin için; arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan yılların 2017-2020, 2018-2020, 2019-2020, 2020-2021 yılları olduğu görülmüştür. 2020 yılında görülen direnç değerlerinin diğer yıllara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sefepim için; arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan yılların 2017-2020, 2017-2021, 2018-2020, 2019-2020 yılları olduğu gözlenmiştir. 2017 yılında görülen direnç değerlerinin 2020 ve 2021 yılına göre anlamlı şekilde düşük olduğu, 2020 yılında görülen direnç değerlerinin de 2017, 2018 ve 2019 yıllarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu hesaplanmıştır.

Seftazidim için; arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan yılların 2017-2019, 2017-2020, 2017-2021, 2018-2021 yılları olduğu saptanmıştır. 2017 yılında görülen direnç değerlerinin 2019, 2020 ve 2021 yıllarına göre anlamlı şekilde düşük olduğu, 2018 yılında görülen direnç değerinin de 2021 yılına göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür.

Siprofloksasin için; arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan yılların 2019-2020 yılları olduğu gözlenmiştir. 2019 yılında görülen direnç değeri 2020 yılına göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Gentamisin için; arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan yılların 2017-2021, 2018-2020, 2020-2021 yılları olduğu görülmüştür. 2017 ve 2020 yıllarının direnç değerlerinin 2021 yılına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu, 2018 yılının direnç değerinin de 2020 yılına göre anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir.

İmipenem için; arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan yılların 2017-2018 yılları olduğu saptanmıştır. 2017 yılında görülen direnç değeri 2018 yılına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Meropenem için; arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan yılların 2018-2021 yılları olduğu gözlenmiştir. 2018 yılında görülen direnç değerinin 2021 yılına göre anlamlı şekilde düşük olduğu hesaplanmıştır.

Piperasilin/tazobaktam için; arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan yılların 2017-2020, 2017-2021, 2018-2020, 2018-2021, 2019-2020, 2019-2021 yılları olduğu belirlenmiştir. 2017 yılının direnç değerinin 2020 ve 2021 yıllarına göre anlamlı şekilde düşük olduğu, 2018 yılının direnç değerinin 2020 ve 2021 yıllarına göre anlamlı şekilde düşük olduğu, 2019 yılının direnç değerinin 2020 ve 2021 yıllarına göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür.

Çoklu ilaç direnci (ÇİD) 375 (%13) izolatta saptanmıştır. Kliniklere göre izolatlar değerlendirildiğinde yoğun bakım ünitesindeki ÇİD oranının poliklinik ve yataklı servisten anlamlı olarak fazla olduğu bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Yoğun bakımda diğer örneklere göre solunum yolu örneklerinde ÇİD anlamlı şekilde yüksek oranda saptanmıştır ( $p=0.032$ ) (Tablo 3).

**Tablo 1.** İzolatların kültür bazında kliniklere dağılımı [n (%)].

Klinik	Örnek					
	İdrar (n=734)	Yara (n=685)	Balgam (n=631)	Solunum* (n=505)	Kan (n=267)	Diğer** (n=54)
Poliklinik	344 (46.9)	209 (30.5)	87 (13.8)	5 (1.0)	12 (4.5)	13 (24.1)
Yataklı Servis	281 (38.3)	396 (57.8)	519 (82.3)	41 (8.1)	107 (40.1)	23 (42.6)
Yoğun Bakım	109 (14.9)	80 (11.7)	25 (4.0)	459 (90.9)	148 (55.4)	18 (33.3)
Toplam	734 (100.0)	685 (100.0)	631 (100.0)	505 (100.0)	267 (100.0)	54 (100.0)

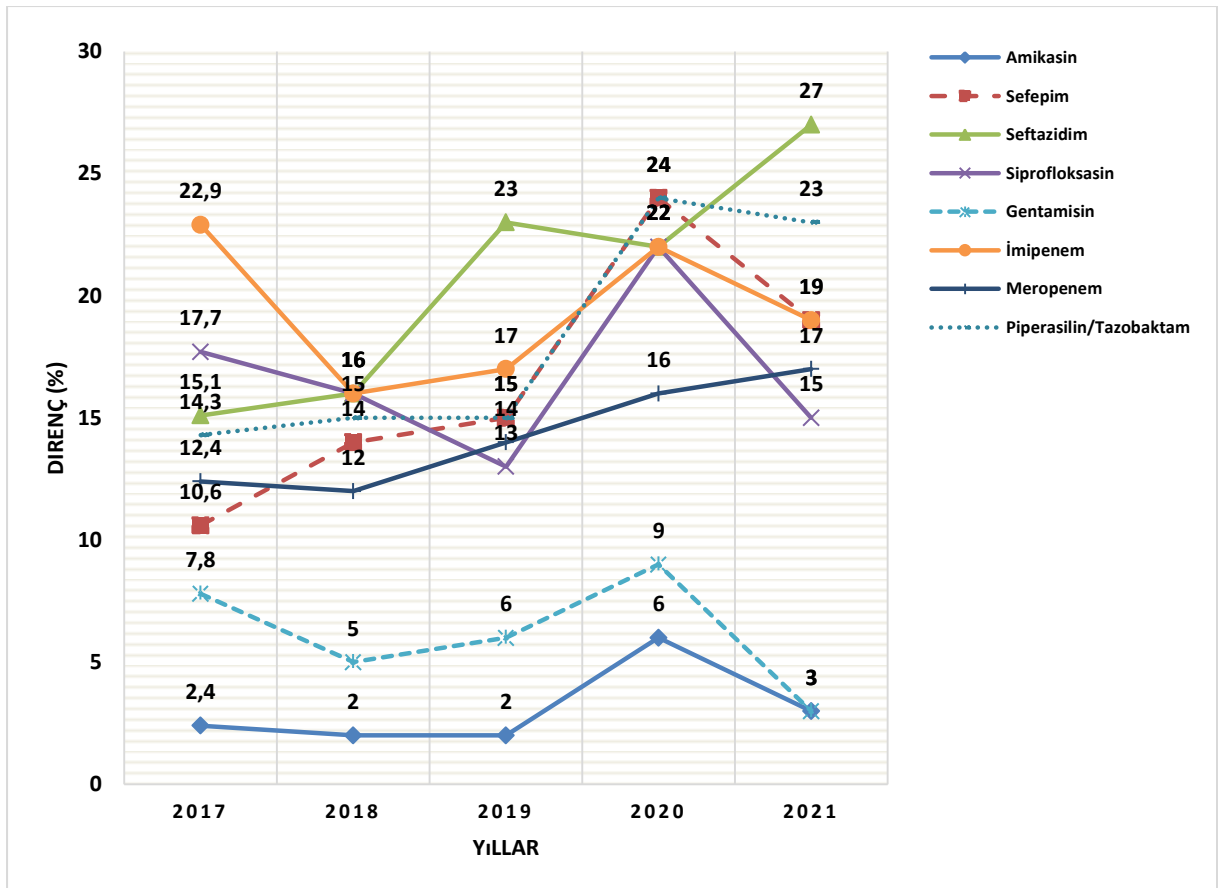
\* Bronkoalveolar lavaj/derin trakeal aspirat/endotrakeal aspirat

\*\*Plevra, periton, beyin omurilik sıvısı, boğaz, burun, vajen-serviks, kornea, konjunktiva

**Tablo 2.** Yıllara göre antibiyotik direnç oranları [n (%)].

Antibiyotik	Yıl					Total
	2017	2018	2019	2020	2021	
	(n=498)	(n=568)	(n=614)	(n=547)	(n=649)	(n=2876)
Amikasin	12 (2.4)	12 (2)	10 (2)	35 (6)	19 (3)	88 (3)
Sefepim	53 (10.6)	82 (14)	90 (15)	131 (24)	107 (19)	463 (17)
Seftazidim	75 (15.1)	93 (16)	139 (23)	121 (22)	174 (27)	602 (21)
Siprofloksasin	88 (17.7)	89 (16)	82 (13)	118 (22)	99 (15)	476 (17)
Gentamisin	39 (7.8)	28 (5)	37 (6)	51 (9)	19 (3)	174 (6)
İmipenem	114 (22.9)	93 (16)	106 (17)	118 (22)	122 (19)	553 (19)
Meropenem	62 (12.4)	68 (12)	88 (14)	89 (16)	111 (17)	418 (15)
TZP*	71 (14.3)	84 (15)	95 (15)	129 (24)	151 (23)	530 (18)

\*Piperasilin/Tazobaktam

**Şekil 1.** Yıllara göre antibiyotik direnç oranları değişimi.



**Tablo 3.** Kliniklere ve örneklere göre çoklu ilaç direnci dağılımı [n (%)].

Klinik	Örnek						Toplam (n=2876)
	İdrar (n=734)	Yara (n=685)	Balgam (n=631)	Solunum* (n=505)	Kan (n=267)	Diğer (n=54)	
Poliklinik	29 (4.0)	30 (4.4)	4 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	65 (2.3)
Yataklı Servis	27 (3.7)	53 (7.7)	40 (6.3)	10 (2.0)	6 (2.2)	0 (0.0)	136 (4.7)
Yoğun Bakım	22 (3.0)	21 (3.1)	3 (0.5)	107 (21.2)	17 (6.4)	4 (7.4)	174 (6.0)
Toplam	78 (10.6)	104 (15.2)	47 (7.4)	117 (23.2)	25 (9.4)	4 (7.4)	375(13.0)

\*Bronkoalveolar lavaj/derin trakeal aspirat/endotrakeal aspirat

## TARTIŞMA

*Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonların nasıl sonuçlanacağı; patojen, konak ve tedavi dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenmektedir. Patojen ile ilişkili faktörler arasında, antibiyotik direnci ve çoklu ilaç direnç profilleri çok önemlidir<sup>(10)</sup>.

Çalışmaya alınan izolatların kültür bazında dağılımı, gönderildiği kliniğe (poliklinik, yataklı servis ve yoğun bakım üniteleri) göre farklılık göstermektedir. Poliklinik ve yatan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada *P.aeruginosa* izolatlarının 800'ü (%77.9) idrar, 137'si (%13.3) yara, 30'u (%3.6) balgam, 31'i (%3.0) apse kültüründen izole edilmiştir<sup>(21)</sup>. Servis ve yoğun bakımda yatan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ise örneklerin 265'i (%42) solunum yolu, 136'sı (%22) kan, 116'sı (%18) idrar ve 114'ü (%18) apse ve yara örneğinde, yoğun bakım ünitesindeki hastaların değerlendirildiği yakın zamanlı başka bir çalışmada ise örneklerin %51.7'si solunum yolu, %31.2'si idrar ve %9'u apse ve yara örneklerinde tespit edilmiştir<sup>(5,7)</sup>. Çalışmamızda, *P.aeruginosa* izolatları poliklinik hastalarında en fazla idrar kültüründe (%51.3), servis hastalarında balgam kültüründe (%37.9) ve yoğun bakım ünitesinde ise solunum yolu kültüründe (%54.7) ve hastaların geneli değerlendirildiğinde ise sırasıyla en fazla idrar (%25.5), yara (%23.8) ve balgam kültüründe (%21.9) izole edilmiştir.

Aminoglikozidler Gram negatif ve bazı Gram pozitif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan en eski antibiyotiklerdendir. Konsantrasyon bağımlı, bakterisid etkili ilaçlardır. Kullanımında bilinen yan etkiler nefrotoksite, ototoksite ve nadiren nöromusküler blokajdır<sup>(18)</sup>. Ulusal çalışmalarda amikasin direnç oranı %7-29.5, gentamisin direnç oranı %12-25.6 olarak bildirilmiştir<sup>(1,5,6,7,23)</sup>. Birçok çalışmada amikasin ve gentamisine direnç oranları *P. aeruginosa* tedavisinde kullanılan polimiksinler hariç diğer antimikrobisyonların direnç oranlarından daha düşük bulunmuştur<sup>(1,5,6,7)</sup>. Çalışmamızda amikasin ve gentamisin direnç oranları sırasıyla %3 ve %6 olarak bulunmuştur. Direnç oranları birçok çalışmada raporlanan orandan daha düşüktür<sup>(1,5,6,7,23)</sup>.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidim ve dördüncü kuşak sefalosporinlerden sefepim antipseudomonal etkinliğe sahip antimikrobisyonlardır. Ulusal çalışmalarda sefepim direnç oranı %24.2-42.3 ve seftazidim direnç oranı %21.6-43.9 olarak bildirilmiştir<sup>(1,3,7)</sup>. Asya-Pasifik bölgesi, Avrupa, Latin Amerika ve Kuzey Amerika'nın yer aldığı SENTRY antimikrobiyal sürveyans programının 1997-2016 yılları arası *P.aeruginosa* direnç verileri değerlendirildiğinde sefepim direnç oranı %20.7 ve seftazidim direnç oranı %22.5 olarak rapor edilmiştir<sup>(16)</sup>. Çalışmamızda sefepim ve seftazidim direnç oranları sırasıyla %17 ve %21 olarak bulunmuştur. Direnç oranlarımızın düşük olmasının akılcı antibiyotik kullanımı kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

Siprofloksasin geniş spektrumu, biyoyararlanımı, dokuya iyi geçişi, yan etkilerinin azlığı nedeniyle parenteral tedaviyi gerektiren pek çok enfeksiyonun oral tedavisine olanak sağlamaktadır<sup>(17)</sup>. Ulusal çalışmalarda siprofloksasin direnç oranı %24-35 olarak bildirilmiştir<sup>(1,6,23)</sup>. Lübnan'da 13 hastanenin oluşturduğu ulusal antimikrobiyal direnç ağı verilerine göre siprofloksasine direnç %27 olarak rapor edilmiştir<sup>(14)</sup>. Yemen'de 2019 yılı verilerine göre siprofloksasin direnci %64.3 olarak rapor edilmiştir<sup>(4)</sup>. Çalışmamızda siprofloksasin direnç oranı %17 olarak bulunmuştur. Direnç oranı birçok çalışmadan daha düşük saptanmıştır.

Gram negatif patojenlerdeki karbapenem direnci, küresel boyutta süregelen bir halk sağlığı sorunudur. Direnç tedavi seçeneklerini önemli ölçüde sınırlandırmaktadır<sup>(13)</sup>. Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç İzlem Programı [Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR)] ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç İzlem Ağı [European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)] 2020 verileri incelendiğinde değerlendirilen 41 ülkenin dördünde %5'in altında karbapenem direnç oranı, altı ülkede ise %50'ye eşit veya üzerinde direnç oranı rapor edilmiştir. Türkiye'de ise karbapenem direnci %38 oranında görülmüştür<sup>(8,22)</sup>. Türkiye'de 2003-2013 yılları arasını kapsayan bir metaanaliz çalışmasında imipenem direnç oranı %29.4 ve meropenem direnç oranı %32.1 olarak gözlenmiştir<sup>(3)</sup>. Çalışmamızda imipenem %19 ve meropenem %15 direnç bulunmuştur. Direnç oranları ülkemizin ve birçok ülkenin direnç oranından düşük saptanmıştır.

Piperasilin/tazobaktam, geniş spektruma sahip antimikrobiyal bir ajandır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde ampirik tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Ulusal çalışmalarda piperasilin/tazobaktam direnç oranı %22.4-51.3 olarak bildirilmiştir<sup>(1,7)</sup>. SENTRY antimikrobiyal sürveyans programı piperasilin/tazobaktam direnç oranını %26.8 olarak rapor etmiştir<sup>(16)</sup>. Çalışmamızda piperasilin/tazobaktam direnç oranı %18 olarak bulunmuştur.

Ulusal ve uluslararası literatüre göre *P.aeruginosa* antibiyotik direncinin yıllar içerisinde değişimini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Düzce'de 2011-2013 yılları arası direnç oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada imipenem, piperasilin/tazobaktam, siprofloksasin ve sefoperazon/sulbaktam, Manisa'da 2013-2016 yılları arasında yapılan çalışmada seftazidime ve Bolu'da 2015-2017 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise sefepim ve aztreonam karşı direnç artışı gözlenmiştir<sup>(1,9,23)</sup>. Kanada'da çok merkezli yapılan CANWARD çalışmasının 2007-2016 sonuçlarına göre siprofloksasin, sefepim, kolistin, amikasin ve gentamisin dirençli *P.aeruginosa* oranında bir azalma ve meropeneme duyarlı olmayan izolatlarının oranında bir artış gözlenmiştir<sup>(11)</sup>. Çalışmamızda 2017-2021 yılı direnç oranları değerlendirildiğinde beş yıllık süreçte tüm antibiyotiklerin dirençlerinin yıllar içinde farklılık gösterdiği görülmüştür. Çalışmalarda farklı sonuçların bulunması çalışmanın yapıldığı yılların, tedavi protokollerinin ve hasta profilinin farklılığından kaynaklanmış olabilir. Son on yılda, özellikle Gram negatif bakteriler arasında çoklu ilaca dirençli patojenlerde küresel ölçekte çarpıcı bir artış olmuştur. *P.aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlarda ÇİD önemli morbidite ve mortalite sebebidir<sup>(2)</sup>. SENTRY antimikrobiyal sürveyans programının verilerine göre ÇİD Latin Amerika'da %41.1 ve Avrupa'da %28.4 rapor edilmiştir<sup>(16)</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki birden fazla merkezde yapılan bir çalışmada ÇİD %17 ve yoğun bakımda, yoğun bakım harici kliniklerden önemli ölçüde daha yüksek ÇİD oranları rapor edilmiştir<sup>(15)</sup>. Çalışmamızda ÇİD %13 olarak saptanmıştır. ÇİD oranı diğer kliniklere göre yoğun bakımda ve yoğun bakımda solunum yolu örneklerinde önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0.001, p=0.032). ÇİD oranımız birçok ülkenin oranından düşük bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak yoğun bakımda yüksek oranda görülmüştür.

Sonuç olarak, çalışılan tüm antimikrobiyallere karşı direnç oranları <%22 olarak bulunmuştur. *P.aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnç oranlarının ülkemizin genelinden ve ÇİD oranlarının birçok ülkenin oranından düşük olması dikkati çekmiştir.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (17.12.2021 / Sayı: E.143123).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by Pamukkale University Non-interventional Clinical Researches Ethics Committee (17.12.2021 / Number: E.143123).

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

**Financial support:** No financial support was received for the project.

## KAYNAKLAR

1. Avcıoğlu F, Karabörk Ş, Kurtoğlu MG, Behçet M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnç oranları: üç yıllık değerlendirme. ANKEM Derg. 2019;33(2):43-8.
2. Al-Orphaly M, Hadi HA, Eltayeb FK, et al. Epidemiology of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Middle East and North Africa Region. Msphere. 2021;6(3): e00202-21.
3. Aykan ŞB, Çiftci İH. Meta-Analiz: Türkiye'de *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının son 11 yıldaki antibiyotik direnç değişimi. Mikrobiyol Bul. 2015;49(3):352-65.
4. Badulla WFS, Alshakka M, Mohamed Ibrahim MI. Antimicrobial resistance profiles for different isolates in Aden, Yemen: A cross-sectional study in a resource-poor setting. Biomed Res Int. 2020;2020:1810290. doi: 10.1155/2020/1810290
5. Çakmaklıoğulları EK, Kuru C. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları: Farklı örnek türlerinde değerlendirme. ANKEM Derg. 2019;33(2):37-42.
6. Çeken N, Duran H, Atik B. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının dört yıllık direnç profili. Pam Tıp Derg. 2021;14(2):306-11.
7. Erdoğan MM, Acun Delen L, Erdoğan E. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Derg. 2021;9(1):230-37.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Surveillance-antimicrobial-resistance-in-Europe-2020.pdf> (Erişim tarihi 21.01.2022)
9. İnce N, Geyik MF, Özdemir D, Öksüz Ş, Danış A. Hastane enfeksiyonu etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. ANKEM Derg. 2014;28(3):94-9.

10. Juan C, Peña C, Oliver A. Host and pathogen biomarkers for severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis.* 2017;215(1):44-51.
11. Lagacé-Wiens PR, Adam HJ, Poutanen S, et al. Trends in antimicrobial resistance over 10 years among key bacterial pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD study 2007–16. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(4):22-31.
12. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
13. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):15-21.
14. Moghnieh R, Araj GF, Awad L, et al. A compilation of antimicrobial susceptibility data from a network of 13 Lebanese hospitals reflecting the national situation during 2015-2016. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8(1):1-17.
15. Puzniak L, DePestel DD, Yu K, Ye G, Gupta V. Epidemiology and regional variation of nonsusceptible and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from intensive versus non-intensive care units across multiple centers in the United States. *Diagn Microb Infect Dis.* 2021;99(2):115172.
16. Shortridge D, Gales AC, Streit JM, Huband MD, Tsakris A, Jones RN. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* over 20 years from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–2016. In *Open Forum Infectious Diseases*, 6. baskı, No. 1, s.63-8, Oxford University, US (2019).
17. Şenol E. Siprofloksasin. *ANKEM Derg.* 2002;16(3):382-84.
18. Tanyel E. Aminoglikozidler. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics.* 2017;10(1):66-70.
19. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 1.0 December 2009–Version 10.0 January 2020. <https://www.eucast.org> (Erişim tarihi 20.01.2022)
20. Tümmler B. Emerging therapies against infections with *Pseudomonas aeruginosa*. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1371.
21. Varışlı AN, Aksoy A, Baran I, Aksu N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnci. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2017;74(3):229-36.
22. WHO. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual report 2020. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/469200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020-eng.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/469200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020-eng.pdf) (Erişim tarihi 21.01.2022)
23. Yapıcı O, Akgüneş A, Akgül S, Ekinci B, Pekintürk NS. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç durumunun yıllar içindeki değişimi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Derg.* 2018;5(1):1-4.

## STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA KLİNİK SUŞLARINDA ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: 10 YILLIK SÜRVEYANS

Melek BİLGİN<sup>1</sup>, Hacer İŞLER<sup>1</sup>, Eşe BAŞBULUT<sup>1</sup>, Esmeray Mutlu YILMAZ<sup>2</sup>

M.Bilgin:0000-0003-0025-8717, H.İşler: 0000-0002-0722-8425, E.Başbulut:0000-0001-8235-9524, E.M.Yılmaz:0000-0003-2569-7601

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, SAMSUN

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, SAMSUN

### ÖZ

*Stenotrophomonas maltophilia*, özellikle bağışıklığı baskılanmış hasta popülasyonunda ve toplum kökenli vakalarda önemi giderek artan fırsatçı bir patojendir. *S. maltophilia*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi birçok antibiyotiğe karşı intrinsek direnci nedeniyle oldukça zordur. Bu çalışmanın amacı, on yıllık bir süre içinde izole edilen *S. maltophilia* suşlarının yıllar içerisindeki direnç oranlarının değişiminin irdelenmesi ve *S. maltophilia* enfeksiyonu için risk faktörlerinin değerlendirilmesidir.

On yıllık süre boyunca (Ocak 2010 – Aralık 2019) çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. maltophilia* klinik izolatlarının antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. İzolatların identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılıkları VITEK2 Compact (BioMérieux, Fransa) ile çalışılmıştır.

Çalışmaya toplam 276 *S. maltophilia* izolatı dahil edilmiş, her hastadan tek izolat alınmıştır. İzolatların %20.7'si ayaktan, %79.3'ü hastanede yatan hastalardan izole edilmiştir. Yatan hastaların %38.8'inin (85/219) yoğun bakım ünitesindeki hastalardan oluştuğu gözlenmiştir. Hastaların %64.5'inin erkek, %35.5'inin kadın; yaş ortalamalarının erkeklerde 60, kadınlarda 66 olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen izolatların %53.6'sı (148/276) alt solunum yolu örneklerinden izole edilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), levofloksasin ve seftazidim için sırasıyla %92.8, %93.1 ve %60.1 olarak tespit edilmiştir. 2010-2014 yılları arasındaki ve 2015-2019 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldığında ikinci dönemde seftazidim ( $p<0.001$ ) ve levofloksasin ( $p<0.001$ ) direnç oranının düştüğü ancak SXT direnç oranının arttığı tespit edilmiştir ( $p=0.485$ ).

Sonuç olarak çalışmamızdaki *S. maltophilia* izolatlarına karşı levofloksasin ve SXT etkisini sürdürmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, SXT'ye karşı artan direnç oranları açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca antimikrobiyal direnç oranları değişiklik gösterebileceği için her hastane kendi antimikrobiyal direnç oranlarını takip etmeli, ampirik tedavi politikasını kendi direnç durumuna göre belirlemelidir.

**Anahtar kelimeler:** antimikrobiyal direnç, levofloksasin, *Stenotrophomonas maltophilia*, trimetoprim-sülfametoksazol

### ABSTRACT

#### Antimicrobial Resistance in Clinical Strains of *Stenotrophomonas maltophilia*: 10-year surveillance

*Stenotrophomonas maltophilia* is an opportunistic pathogen of increasing importance particularly in the immunocompromised patient population and community-acquired cases. Infections caused by *S. maltophilia* are difficult to manage because of its intrinsic resistance to many antibiotics. The aim of this study is to investigate the changes in the resistance rates of *S. maltophilia* strains over ten years and to evaluate the risk factors for *S. maltophilia* infection.

In this study; antimicrobial resistance rates of 276 *S. maltophilia* strains isolated from various clinical specimens between January 2010-September 2019 were investigated retrospectively. Identification and antimicrobial susceptibilities of the isolates were studied by VITEK2 Compact (BioMérieux, France).

**İletişim adresi:** Melek Bilgin. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, SAMSUN  
GSM: (0505) 483 48 84

e-posta: drmelekbilgin@gmail.com

Alındığı tarih: 22.02.2022, Yayına Kabul: 23.03.2022

Received/Geliş: 22.02.2022 Accepted/Kabul: 23.03.2022 Published Online/Online Yayın: 29.04.2022

**Atf/Cite as:** Bilgin M, İşler H, Başbulut E, Yılmaz EM. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında antimikrobiyal direnç: 10 yıllık sürveyans. ANKEM Derg. 2022;36(1):16-22.

A total of 276 clinical isolates of *S. maltophilia* were included in the study, and only one isolate was taken from each patient. Of the isolates, 20.7% were isolated from outpatient and 79.3% from hospitalized patients. Of the hospitalized patients, 38.8% (85/219) were admitted to the intensive care unit. It was detected that 64.5% of the patients were male, 35.5% were female; the mean age was 60 for men and 66 for women. 53.6% (n=148/276) of the isolates included in the study were isolated from lower respiratory tract samples. Antibiotic susceptibilities to trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), levofloxacin, and ceftazidime were; 92.8%, 93.1%, and 60.1%, respectively. When the antibiotic resistance rates between 2010-2014 and 2015-2019 were compared, it was found that the rate of resistance to ceftazidime ( $p<0.001$ ) and levofloxacin ( $p<0.001$ ) decreased in the second period, but the rate of SXT resistance increased ( $p=0.485$ ).

In conclusion, levofloxacin and SXT continue to be most effective against *S. maltophilia* isolates in our study. However, although not statistically significant, caution should be exercised in terms of increasing rates of resistance to SXT. In addition, since antimicrobial resistance rates may vary, each hospital should follow its own antimicrobial resistance rates and determine its empirical treatment policy according to its resistance status.

**Keywords:** antimicrobial resistance, levofloxacin, *Stenotrophomonas maltophilia*, trimethoprim-sulfamethoxazole

## GİRİŞ

*Stenotrophomonas maltophilia* günümüzde gittikçe daha sık izole edilen, fırsatçı bir nozokomiyal enfeksiyon etkenidir<sup>(21)</sup>. Son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, invaziv girişimler ve bağışıklık sistemi baskılanmış hasta sayısındaki artış nedeniyle giderek artan sıklıkta izole edilmektedir<sup>(12)</sup>. *S. maltophilia*'nın sebep olduğu nozokomiyal enfeksiyonlar; çoğunlukla akciğer enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, kateter ilişkili enfeksiyon, bakteriyemi ve sepsis olarak tanımlanmaktadır<sup>(18)</sup>. Hastanede bu bakteriler santral venöz/arter monitörlerinden, diyaliz makinelerinden, dezenfektan ve el yıkama solüsyonlarından, deiyonize sudan, nebulizatörler, havalandırma sistemleri, musluk suyu, duş başlıkları ve sağlık personelinin ellerinden izole edilebilmektedir<sup>(6)</sup>.

*S. maltophilia* önemli bir fırsatçı patojendir ve özellikle karbapenemlere intrinsek direnci nedeniyle tedavisi oldukça zordur. Ayrıca+ betalaktamlar, aminoglikozidler, tetrasiklinler gibi pek çok geniş spektrumlu antibiyotiğe çeşitli mekanizmalar ile direnç gösterebilmesi nedeniyle ampirik tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır ve uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavinin mortaliteyi arttırdığı bildirilmektedir<sup>(8,19)</sup>.

Bu çalışmamızda, on yıllık süre boyunca yoğun bakım ünitesi, servis ve polikliniklerdeki hastalardan izole edilen *S. maltophilia* izolatlarının yıllar içerisindeki direnç oranlarındaki değişiminin irdelenmesi ve *S. maltophilia* enfeksiyonu için risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih 29.01.2020 ve Karar no: 2020/4/11).

Ocak 2010- Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemizdeki yoğun bakım ünitesi, yataklı servis ve poliklinik hastalarının çeşitli klinik örneklerinden izole edilen toplam 276 *S. maltophilia* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı hastaya ait birden fazla kez üreme olması halinde, sadece ilk izole edilen suş değerlendirilmiştir.

Kültürü yapılmak üzere gönderilen klinik örnekler %5 koyun kanlı agara (BioMérieux, Fransa) ve EMB (BioMérieux, Fransa) agara ekilmiş ve 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Kan kültürü örnekleri Bact/Alert 3D (BioMérieux, Fransa) tam otomatik kan kültürü sisteminde çalışılmıştır. Üreme saptanan mikroorganizmaların tür düzeyinde tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılık testleri Ocak 2010- Aralık 2017 yıllarında Phoenix™-100 (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, ABD) ve Ocak 2018-Aralık 2019 aralığında VITEK-2 Compact (BioMérieux, Fransa) sistemlerinde çalışılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları 2010-2017 yılları arasında Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)<sup>(7)</sup>, 2018-2019 yıllarında The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)<sup>(9)</sup> önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

**İstatistiksel analiz:** Veriler, Social Sciences version 17.0 software (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) yazılımı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Tanımlamada veriler ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde olarak saptanmıştır. Ki-kare testi ve Fisher exact testi ile analiz edilmiş,  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**BULGULAR**

Çalışmaya dahil edilen 276 *S. maltophilia* suşunun 219'u (%79.3) yatan hastalara, 57'si (%20.7) ayakta hastalara ait örneklerden izole edilmiştir. Hastaların %64.5'inin (178/276) erkek, %35.5'inin (98/276) kadın; yaş ortalamalarının erkeklerde 60 yıl (0-93), kadınlarda 66 yıl (8-102) olduğu saptanmıştır. Hastaların dokuzunun (%3.3) 0-18 yaş, 114'ünün (%41.3) 19-64 yaş, 153'ünün (%55.4) 65 ve üzeri yaş grubunda olduğu bulunmuştur. Hastaların %19.2'si (53/276) dahiliye, %17'si (47/276) göğüs hastalıkları, %13'ü (36/276) enfeksiyon kliniklerine başvuran hastalar olmuştur. Yatan hastaların %38.8'i (85/219) yoğun bakım ünitesindeki hastalardan oluşmuştur. *S. maltophilia* üremesi saptanan ayakta ve yatan hastaların kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** *S. maltophilia* üremesi saptanan ayakta ve yatan hastaların kliniklere göre dağılımı [n (%)].

Klinik	Yatan	Ayaktan	Toplam
Yoğun bakım	85 (38.8)	0 (0.0)	85 (30.8)
Dahiliye	42 (19.2)	11 (19.3)	53 (19.2)
Enfeksiyon	31 (14.1)	5 (8.8)	36 (13.1)
Üroloji	7 (3.2)	10 (17.6)	17 (6.2)
Genel cerrahi	9 (4.1)	1 (1.7)	10 (3.7)
Yanık	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (2.5)
Ortopedi	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Plastik cerrahi	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (2.5)
Göğüs	22 (10.1)	25 (43.9)	47 (17)
Diyaliz	3 (1.4)	1 (1.7)	4 (1.4)
Nöroloji	4 (1.8)	1 (1.7)	5 (1.8)
Kulak Burun Boğaz	1 (0.5)	3 (5.3)	4 (1.4)
<b>Toplam</b>	<b>219 (100.0)</b>	<b>57 (100.0)</b>	<b>276 (100.0)</b>

Çalışmaya dahil edilen 276 *S. maltophilia* suşunun 104'ü balgam, 44'ü trakeal aspirat (TA) olmak üzere %53.6'sı solunum yolu örneklerinden; %18.1'i kan kültürlerinden izole edilmiştir. Diğer örnek türleri ve kliniklere göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** *S. maltophilia* suşlarının izole edildikleri servis ve örnekler göre dağılımı.

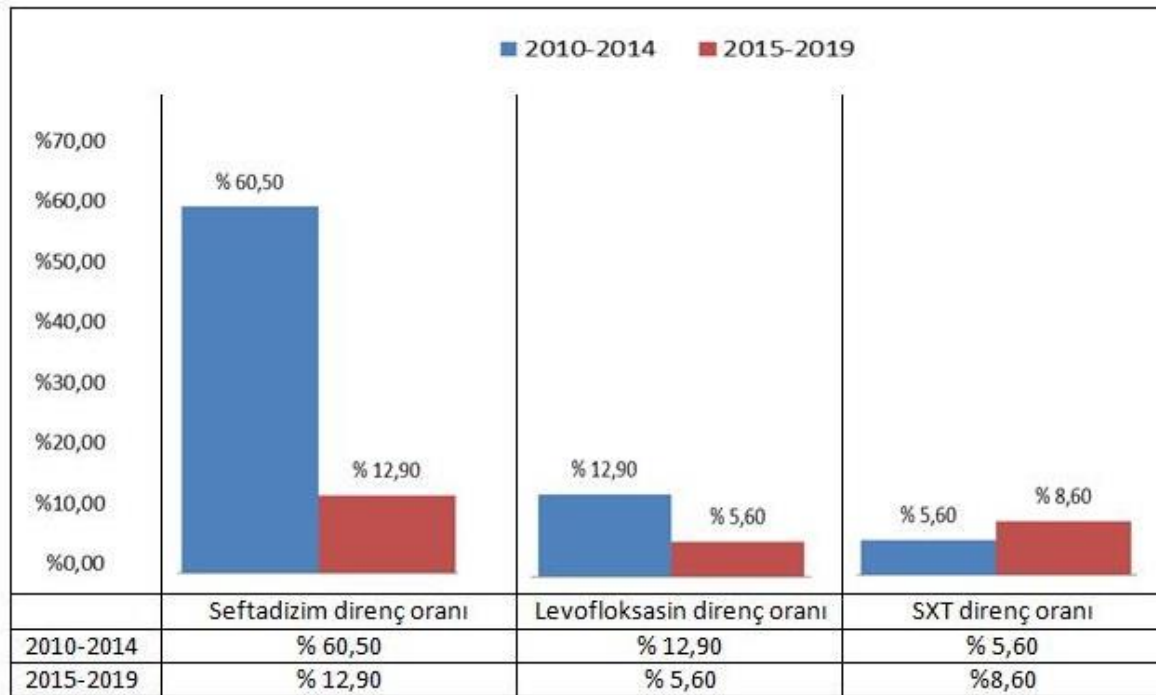
Örnek	YBÜ	Dahiliye	Enfeksiyon	Üroloji	Cerrahi	Yanık	Göğüs	Diyaliz	Toplam n (%)
İdrar	0	9	11	16	3	0	0	2	41 (14.9)
Kan	17	10	14	1	3	2	1	2	50 (18.1)
Yara	0	8	3	0	10	5	2	0	28 (10.1)
Balgam	33	24	8	0	3	0	36	0	104 (37.7)
Trakeal aspirat	34	4	0	0	0	0	6	0	44 (15.9)
Steril vücut sıvısı	1	2	0	0	0	0	2	1	6 (2.2)
Dren	0	1	0	0	2	0	0	0	3 (1.1)
<b>Toplam n (%)</b>	<b>85 (30.8)</b>	<b>58 (21.1)</b>	<b>36 (13.1)</b>	<b>17 (6.1)</b>	<b>21 (7.6)</b>	<b>7 (2.5)</b>	<b>47 (17)</b>	<b>5 (1.8)</b>	<b>276 (100)</b>

*S. maltophilia* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 3'te verilmiştir. En etkili antimikrobiyal ajan levofloksasin (%93.1) olarak tespit edilmiştir. Trimetoprim/sülfametoksazol (SXT) için %92.8 seftazidim için %60.1 duyarlılık saptanmıştır.

**Tablo 3.** *S. maltophilia* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılıkları.

Yıllar (n)	Antibiyotik		
	Levofloksasin n (%)	Trimetoprim- sülfametoksazol n (%)	Seftazidim n (%)
2010 (n=14)	13 (92.9)	14 (100)	4 (28.6)
2011 (n=21)	18 (85.7)	19 (90.5)	9 (42.9)
2012 (n=14)	13 (92.9)	13 (92.9)	6 (42.9)
2013 (n=41)	34 (82.9)	38 (92.7)	17 (41.5)
2014 (n=34)	30 (88.2)	33 (97.1)	13 (38.2)
2015 (n=17)	16 (94.1)	13 (76.5)	7 (41.2)
2016 (n=30)	30 (100)	27 (90.0)	23 (76.7)
2017 (n=30)	28 (93.3)	27 (90.0)	22 (73.3)
2018 (n=32)	32 (100)	31 (96.9)	29 (90.6)
2019 (n=43)	43 (100)	41 (95.3)	36 (83.7)
<b>Toplam (276)</b>	<b>257 (93.1)</b>	<b>256 (92.8)</b>	<b>166 (60.1)</b>

2010-2014 yılları arasındaki ve 2015-2019 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranları karşılaştırılmıştır. İkinci dönemde seftazidim direnç oranının %60.5'ten %12.9'a ( $p<0.001$ ), levofloksasin direnç oranının %12.9'dan %5.60'a ( $p<0.001$ ) düştüğü tespit edilmiştir. SXT'e karşı direnç son beş yılda artmış, ancak değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.485$ ). İki beş yıllık dönemde seftazidim, SXT ve levofloksasin direnç oranları Şekil 1'de gösterilmiştir.

**Şekil 1.** 2010-2014 ve 2015-2019 yılları arasında seftazidim, levofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazol (SXT) direnç oranları.

Çalışmamızda Ocak 2014 – Aralık 2019 yılları arasındaki hastaların yatış süresi ve taburculuk verilerine ulaşılabilmektedir. Altı yıllık sürede 186 hastada *S. maltophilia* üremesi tespit edilmiştir. Bu hastaların 133'ünün (%71.5) yatan hasta, 53'ünün (%28.5) poliklinik hastası oldukları gözlenmiştir. Bu dönemde yatan hastaların %48.1'i (64/133) yoğun bakımdaki hastalardan oluşmuştur. Yatan hastalardaki (n=133) altta yatan hastalıklara bakıldığında 20'sinde (%10.8) malignensi, 20'sinde (%10.8) kronik böbrek yetmezliği, 15'inde (%8.1) koroner arter hastalığı, 10'unda (%5.4) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 10'unda (%5.4) diabetes mellitus gibi altta yatan hastalıklar tespit edilmiştir. Yatan hastaların hastanede yatış süresi ortalama 19.5 (1-115) gün; mortalite oranı %21.1 (28/133) olarak saptanmıştır.

## TARTIŞMA

*S. maltophilia* son on yılda *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.'den sonra hastane enfeksiyonlarından sorumlu en yaygın üçüncü non-fermentatif Gram negatif basil olarak kabul edilmektedir<sup>(3,11,20)</sup>. Son yıllarda immünsüpresif hasta sayısındaki artış, yoğun bakıma yatış, hastanede yatış süresinin uzaması, kronik solunum yolu hastalıkları (kistik fibrozis gibi), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, geçirilmiş cerrahi öyküsü, mukokütanöz bariyerin bozulması (mekanik ventilasyon, kateter girişimleri, trakeotomi, periton diyalizi vb.), malignansiler, prematürite gibi nedenler *S. maltophilia* enfeksiyonları için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır<sup>(5)</sup>. *S. maltophilia*'ya bağlı hastane enfeksiyonlarının insidansının 7.1-37.7 vaka/10000 taburcu arasında değiştiği ve bu oranın risk altındaki hasta sayısı ile doğru orantılı olduğu bildirilmektedir<sup>(1,10,11)</sup>. Bu çalışmada nozokomiyal enfeksiyonlar ayrılmamış; ancak, *S. maltophilia* üremesi olan hastaların büyük çoğunluğunu (%79.3) yatan hastaların oluşturduğu gözlenmiştir. *S. maltophilia* enfeksiyonu için hastanede yatış beklenen bir risk faktörü olmasına rağmen, ülkemizde yapılmış çalışmalarda %8.9 ve %21 gibi yüksek oranlarda poliklinik hastalarında izolasyon sıklığı dikkat çekmektedir<sup>(2,22)</sup>. Çalışmamızda da benzer şekilde suşların %20.7'si poliklinik hastalarına ait örneklerden izole edilmiştir. Literatürde *S. maltophilia* ile yapılan birçok çalışmada izolatların çoğunluğunun YBÜ'lerde yatmakta olan hastalardan izole edildiği görülmüştür<sup>(16,24)</sup>. Çalışmamızda da yatan hastaların %38.8'inin yoğun bakım ünitesinde, %19.2'sinin dahiliye servisinde ve %14.1'inin enfeksiyon servisinde yattığı gözlenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 276 hastanın %64.5'inin (178/276) erkek, %35.5'inin (98/276) kadın olduğu ve %55.4'ünün 65 ve üzeri yaş grubunda olduğu belirlenmiştir. Duan ve ark.'nın<sup>(8)</sup> çalışmasında da bizimkine benzer şekilde %66.7'si erkek %33.3'ü kadın ve %78.5'i de 60 yaş ve üzerinde tespit edilmiştir. Bu sonuçlar özellikle ileri yaş erkeklerde *S. maltophilia*'ya bağlı hastane enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğunu ve bu hasta grubunda daha dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir.

*S. maltophilia*'ya bağlı hastane enfeksiyonlarının kaynağının tıbbi ekipmanlar ve kontamine su sisteminin olabileceği, ayrıca *S. maltophilia*'nın biyofilm oluşturması nedeniyle bu enfeksiyonların ana kaynağının solunum yolu, santral ve üriner kateterler olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>(4,10)</sup>. Çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak; *S. maltophilia* izolatlarının 104'ü balgam, 44'ü TA olmak üzere %53.6'sı solunum yolu örneklerinden; %14.9'u idrardan, %18.1'i hemokültürden izole edilmiştir. Örnek türlerinin kliniklere göre dağılımına baktığımızda; solunum yolu örneklerinde üreme en çok yoğun bakım ve göğüs hastalıkları servisindeki hastalarda, idrardaki üremeler üroloji servisindeki hastalarda, kan kültürü üremeleri de sıklıkla yoğun bakım ve enfeksiyon servisindeki hastalarda olmuştur. Çalışmamız da da görüldüğü gibi, özellikle risk faktörlerine sahip hasta gruplarında *S. maltophilia*'ya bağlı enfeksiyonlar sıklıkla görülmektedir bu nedenle, bu hasta gruplarında kolonizasyonu engelleyici önlemlerin daha sıkı alınması, *S. maltophilia*'ya bağlı enfeksiyon oranlarında azalma sağlanabilmesi için gerekli bir yaklaşım olacaktır.

*S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilacın TMP-SMX olduğu; ancak, son yıllarda bu ajana karşı da direncin giderek arttığı bildirilmektedir. Ülkemizde gerçekleştirilen çalışmalarda STX direnci %4.8 ile %15.2 aralığında tespit edilmiştir<sup>(13,16,19,22,24)</sup>. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda SXT duyarlılıkları %74.3- %91.3 ve levofloksasin duyarlılıkları; %62-%80 aralığında bildirilmiştir<sup>(4,15,17)</sup>. Direnç oranları ülkeden ülkeye hatta hastaneden hastaneye değişmektedir, bu nedenle merkezlerin kendi sörveyans verilerini aktif olarak takip etmelerinin önemli olduğu unutulmamalıdır.

Çalışmamızda 2010-2014 ve 2015-2019 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldığında; ikinci dönemde seftazidim direnç oranı %60.5'den %12.9'a ( $p<0.001$ ), levofloksasin direnç oranı %12.9'dan %5.6'ya ( $p<0.001$ ) düşmüştür. SXT'ye direnç %5.6 iken %8.6'ya yükseldiği görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, hastanemizde *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde SXT kullanımında daha dikkatli davranılması gerektiği düşünülmüştür.

Literatürdeki verilerde *S. maltophilia* enfeksiyonlarının, pnömoni varlığında %25-%75 ve bakteriyemi varlığında %20-%60 gibi yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğu ve uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavinin bu ölüm oranlarını arttırdığı bildirilmektedir<sup>(5,23)</sup>. İnce N ve ark.'nın<sup>(14)</sup> 61 hastayı değerlendirdikleri çalışmada yoğun bakımda yatış oranı %82, mortalite %49 (30/61), ortalama hastanede yatış süresi 75.01 gün olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda ise 2014 Ocak-2019 Aralık yılları arasında mortalite oranı %21.1, ortalama hastanede yatış süresi 19.5 gün olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastalar çoğunlukla servis hastası olduğu için mortalite ve hastanede yatış sürelerini daha düşük tespit ettiğimizi düşünmekteyiz.

Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezli olması ve 2014 öncesi hastaların verilerine kısıtlı ulaşılabilmesi kısıtlı yönleridir.



Sonuç olarak çalışmamızda *S. maltophilia* enfeksiyonlarına karşı levofloksasin ve SXT en etkili iki antibiyotik olmasına rağmen, SXT'ye karşı artan direnç oranları açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, değişen direnç oranları nedeniyle merkezlerin sürveyans verilerini aktif olarak takip etmelerinin ve *S. maltophilia* enfeksiyonlarının etkin tedavisi ve mortalite oranlarını düşürmek için in vitro duyarlılık testi sonuçlarına göre tedavi planlaması yapılmasının önemli olduğu görülmektedir.

**Etik Kurul Onayı:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih 29.01.2020 ve Karar no: 2020/4/11).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Ethics Committee Approval:** It was approved by the Health Sciences University Samsun Training and Research Hospital Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Date 29.01.2020 and Decision no: 2020/4/11).

**Conflict of interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Financial support:** No financial support was received for the project.

## KAYNAKLAR

1. Abbott IJ, Slavin MA, Turnidge JD, Thursky KA, Worth LJ. *Stenotrophomonas maltophilia*: emerging disease patterns and challenges for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(4):471-88. doi: 10.1586/eri.11.24.
2. Arabacı Ç, Yanılmaz Ö, Uzun B. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2019;33(2):58-64. doi: 10.5222/ankem.2019.198
3. Batra P, Mathur P, Misra MC. Clinical characteristics and prognostic factors of patients with *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Lab Physicians.* 2017;9(2):132-5. doi: 10.4103/0974-2727.199639.
4. Bilgin K, Çaycı Y, Bıyık İ, Vural DG, Torun EG, Birinci A. Pulmoner ve ekstrapulmoner örneklerden üretilen *S. maltophilia* izolatlarının biyofilm oluşturma özelliklerinin karşılaştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2021;78(2):147-52. doi: 10.5505/TurkHijyen.2020.09365
5. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(1):2-41. <https://doi.org/10.1128/CMR.00019-11>
6. Çıkman A, Parlak M, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Berkeş M. Antibiotics resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from various clinical specimens. *Afr Health Sci.* 2016;16(1):149-52. doi: 10.4314/ahs.v16i1.20.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fourth informational supplement update. CLSI document M100-S24. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (2014).
8. Duan Z, Qin J, Li C, Ying C. Clinical and Molecular Epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* in Pediatric Patients From a Chinese Teaching Hospital. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:411. doi: 10.3389/fcimb.2020.00411.
9. EUCAST. EUCAST Clinical Breakpoint Table Version 6.0, Valid From 2016-01-01. Basel: EUCAST, (2016). [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).
10. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Dimopoulos G. Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(7):719-30. doi: 10.1007/s10096-009-0709-5. Epub 2009 Feb 18.
11. Gajdács M, Urbán E. Prevalence and Antibiotic Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* in Respiratory Tract Samples: A 10-Year Epidemiological Snapshot. *Health Serv Res Manag Epidemiol.* 2019;6:2333392819870774. doi: 10.1177/2333392819870774.
12. Hamdi AM, Fida M, Abu Saleh OM, Beam E. *Stenotrophomonas* Bacteremia Antibiotic Susceptibility and Prognostic Determinants: Mayo Clinic 10-Year Experience. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(1):ofaa008. doi: 10.1093/ofid/ofaa008.
13. Hazırolan G, Araz H, Çelikbaş AK, Aksu N. Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının trimetoprim-sülfametoksazol ve levofloksasin direncinde belirgin artış var (2008- 2016). *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2018;48(2):134- 40. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2018.134>
14. Ince N, Yekenkural D, Daniş A, Çalışkan E, Akkaş İ. An evaluation of six-year *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a university hospital. *Afr Health Sci.* 2020;20(3):1118-23. doi: 10.4314/ahs.v20i3.13.
15. Jia W, Wang J, Xu H, Li G. Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* to fluoroquinolones: prevalence in a university hospital and possible mechanisms. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(5):5177-95.
16. Kandemir İ, Özcan N, Alanbayı Ü, Bozdağ H, Akpolat N, Gül K. Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Dicle Med J.* 2016;43(2):237-40.

17. Madi H, Lukic´ J, Vasiljevic´ Z, et al. Genotypic and phenotypic characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* strains from a pediatric tertiary care hospital in Serbia. *Plos One*. 2016;11(10):e0165660
18. Naeem T, Absar M, Somily AM. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* at a teaching hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2012;24(2):30-3.
19. Özkaya E, Aydın F, Bayramođlu G, Buruk CK, Sandallı C. Klinik örneklerden izole edilen trimetoprim sülfametoksazole dirençli *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında integron, sul1-2 ve dfr genlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2014;48(2):201-12. <https://doi.org/10.5578/mb.7262>
20. Pathmanathan A, Waterer GW. Significance of positive *Stenotrophomonas maltophilia* culture in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J*. 2005;25(5):911-4. doi: 10.1183/09031936.05.00096704.
21. Sánchez MB. Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Microbiol*. 2015;6:658. doi: 10.3389/fmicb.2015.00658.
22. Şen P, Yula E, Er H, Güngör S, Özdemir R, Baran N, Demirdal T, Demirci M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında antibiyotiklere direnç oranı. *Ortadoğu Tıp Derg*. 2017;9(3):113-7.
23. Singhal L, Kaur P, Gautam V. *Stenotrophomonas maltophilia*: from trivial to grievous. *Indian J Med Microbiol*. 2017;35(4):469-79.
24. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik direnci. *ANKEM Derg*. 2011;25(1):27-30.

## NEVŞEHİR İLİNDEKİ HEMODİYALİZ HASTALARINDA NAZAL METİSİLİN DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* VE KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOK TAŞIYICILIĞININ ÇEŞİTLİ YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI\*

Pelin ÖZMEN<sup>1</sup>, Mehmet POLAT<sup>2</sup>, Rukiye YALAP<sup>3</sup>, Tuğba TEZCAN<sup>4</sup>

P.Özmen:0000-0001-9496-3032, M.Polat:0000-0003-1952-4237, R.Yalap:0000-0001-6485-8741, T.Tezcan:0000-0003-2216-4084

<sup>1</sup>Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, NEVŞEHİR

<sup>2</sup>Nevşehir Devlet Hastanesi, H. Mustafa ve Türkan Öbekli Diyaliz Merkezi, Nefroloji Kliniği, NEVŞEHİR

<sup>3</sup>Kapadokya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu, NEVŞEHİR

<sup>4</sup>Kapadokya Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, NEVŞEHİR

### ÖZ

Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon, morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerdendir. Diyalize giriş yolu, sık hospitalizasyon ve sağlık personeli ile temas enfeksiyon riskini artırmaktadır. Nazal *Staphylococcus aureus* ve diğer stafilocoklar, taşıyıcı hasta ve personel aracılığıyla vasküler giriş yolu enfeksiyonlarına neden olabilmektedirler. Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında ve personelinde nazal *S. aureus* ve koagülaz negatif *Staphylococcus* (KNS) taşıyıcılığı tespit edilerek, izolatlarda metisilin direnci çeşitli yöntemlerle araştırılmıştır. Bu sayede, nozokomiyal enfeksiyon riskinin değerlendirilmesine katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Çalışmaya Kasım 2019- Mart 2020 tarihleri arasında Nevşehir Devlet Hastanesi, H. Mustafa ve Türkan Öbekli Diyaliz Merkezi'nde tedavi alan 41'i kadın 52'si erkek 93 hemodiyaliz hastası ile 15 diyaliz personeli dahil edilmiştir. Aydınlatılmış onam formu imzalandıktan sonra nazal sürüntü örnekleri alınmıştır. Örneklerden izole edilen stafilocoklardaki metisilin direnci, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi, PBP-2a lateks aglütinasyon (LA) testi ve gerçek zamanlı polimeraz zincir tepkimesi (RT-PCR) ile incelenmiştir. Hasta örneklerinin (n=93) 18'inde (%19.3) *S. aureus*, 11'inde (%11.8) KNS; personel örneklerinin (n=15) üçünde KNS (%20.0) ve birinde (%6.6) *S. aureus* izole edilmiştir. Disk difüzyon yöntemiyle hastalardan elde edilen *S. aureus* izolatlarından sadece birinin metisiline dirençli (%1), geri kalanının (%18.2) ve tüm KNS'lerin (%11.8) metisiline duyarlı olduğu saptanmıştır. Personel örneklerindeki KNS'lerin (%20.0) tümü metisiline duyarlı iken, izole edilen tek *S. aureus* dirençli bulunmuştur (%6.6). Tüm *S. aureus* izolatlarına (n=19), PBP-2a LA ve RT-PCR yapılmış; disk difüzyon ile metisilin dirençli *S. aureus* olarak tanımlanan iki izolatta da LA testi ve *mecA* geni pozitif bulunmuştur. Sonuç olarak, hemodiyaliz ünitelerindeki enfeksiyonların kontrolü için, portör taramalarının düzenli olarak yapılması gerekmektedir. İzole edilen mikroorganizmaların direnç profillerini saptayacak alternatif yöntemler, sağlık kuruluşunun ihtiyaçlarına ve donanımına göre tercih edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** hemodiyaliz, koagülaz negatif stafilocok, *mecA*, MRSA, nazal taşıyıcılık, PBP-2a

### ABSTRACT

#### Investigation of Nasal Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* and Coagulase Negative *Staphylococcus* Carriage by Various Methods in Hemodialysis Patients in Nevşehir Province

Infection is one of the important factors affecting morbidity and mortality in hemodialysis patients. Access to dialysis, frequent hospitalizations, and contact with healthcare personnel increase the risk of infection. Nasal *Staphylococcus aureus* and other staphylococci may cause vascular access infections through carrier patients and staff. In this study, nasal *S. aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) carriers were detected in hemodialysis patients and staff, and methicillin resistance in isolates was investigated by various methods. In this way, it was aimed to contribute to the assessment of nosocomial infection risk. Between November 2019 and March 2020, 93 hemodialysis patients, 41 female, 52 male, and 15 dialysis personnel treated at Nevşehir State Hospital, H. Mustafa and Türkan Öbekli Dialysis Center were included in the study. Nasal swab samples were obtained after the informed consent form was signed. Methicillin resistance in staphylococci isolated from the samples was determined by the Kirby-Bauer disk diffusion method, PBP-2a latex agglutination (LA) test, and real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Of the patient samples (n=93), 18 (19.3%) had *S. aureus*, 11 (11.8%) had CNS; of the personnel samples (n=15) CNS was isolated from three (20%) and *S. aureus* from one (6.6%). It was determined that one of the *S. aureus* isolated from the patients was methicillin-resistant (1%); the rest (18.2%) and all CNS (11.8%) were methicillin-susceptible by disk diffusion method. While all of the CNS (20%) in the personnel samples were susceptible to methicillin, only *S. aureus* was resistant (6.6%). The PBP-2a LA test and RT-PCR were performed on all *S. aureus* isolates (n=19); the PBP-2a

**İletişim adresi:** Pelin Özmen, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, NEVŞEHİR  
GSM: (0505) 278 39 97

e-posta: pelin.ozmen@nevsehir.edu.tr

Received/Geliş: 02.03.2022 Accepted/Kabul: 06.04.2022 Published Online/Online Yayın: 29.04.2022

\* Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Çevrimiçi Mikrobiyoloji Sempozyumu'nda sunulmuştur. PS-028 (25-27 Aralık 2020)

**Atf/Cite as:** Özmen P, Polat M, Yalap R, Tezcan T. Nevşehir ilindeki hemodiyaliz hastalarında nazal metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocok taşıyıcılığının çeşitli yöntemlerle araştırılması. ANKEM Derg. 2022;36(1):23-29.

*LA test and mecA gene were positive in both isolates identified as methicillin-resistant S. aureus via disk diffusion. In conclusion, porter screenings should be done regularly to control infections in hemodialysis units. Alternative methods to determine the resistance profiles of isolated microorganisms might be preferred according to the needs and equipment of the health institution.*

**Keywords:** coagulase negative staphylococci, hemodialysis, mecA, MRSA, nasal carriage, PBP-2a

## GİRİŞ

Hemodiyaliz hastalarında morbitide ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden ilki kardiyovasküler hastalıklar ikincisi ise enfeksiyöz komplikasyonlardır<sup>(17)</sup>. Hemodiyalizin ekstrakorporeal bir tedavi yöntemi olması ve invaziv işlem içermesi, hastane ortamında diğer diyaliz hastalarıyla aynı ortamda alınan tedaviler ve sağlık personeli kaynaklı bulaş, bağışıklığı baskılanmış olan bu hasta grubunu daha da risk altına sokar. Diyaliz hastalarında diğer hasta gruplarına kıyasla, sepsis nedeniyle yıllık mortalite hızı 100 ila 300 kat fazladır<sup>(8)</sup>.

Özellikle vasküler girişime bağlı enfeksiyonlar; hastanın diyalize giriş yolları olan geçici veya kalıcı venöz kateter, arteriyovenöz fistül veya arteriyovenöz greftler nedeniyle gelişir. Bu enfeksiyonların risk faktörleri arasında nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı önemli bir yer tutmaktadır. Vasküler giriş yolu enfeksiyonlarında en sık izole edilen bakteriler *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklardır (KNS)<sup>(26)</sup>. Son yıllarda hemodiyaliz hastalarındaki *S. aureus* enfeksiyonlarının patogenezinde mikroorganizmanın burunda taşınmasının endojen bir kaynak olarak rol oynadığı saptanmıştır. Burun taşıyıcılığı olan hastalarda, mikroorganizmalar deri ve mukozalarda da kolonize olabildiklerinden bu bakteriler vasküler girişim bölgelerinden hastaya bulaşabilmekte ve enfeksiyon oluşturmaktadır<sup>(23,7)</sup>. Hemodiyaliz hastalarında bakteriyemi için en önemli risk faktörü santral venöz kateter kullanımınıdır. Arteriyovenöz fistül yada greft, enfeksiyon açısından daha az risk oluşturan vasküler girişim yollarıdır<sup>(18)</sup>.

Bu çalışmada, Nevşehir'deki hemodiyaliz hastalarında ve bu hastalara hizmet veren sağlık personelinde nazal *S. aureus* ve KNS taşıyıcılığı belirlenmiş ve bu izolatlarda çeşitli yöntemlerle metisilin direnci araştırılmıştır. Bu verilerin, nozokomiyal enfeksiyon riskinin değerlendirilmesine katkı sağlaması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2019- Mart 2020 tarihleri arasında, Nevşehir Devlet Hastanesi, H. Mustafa ve Türkan Öbekli Diyaliz Merkezi'nde tedavi alan 41'i kadın 52'si erkek, kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanılı 93 hemodiyaliz hastası ile 15 diyaliz personeli dahil edilmiştir. Çalışmanın etik onayı Kapadokya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği kurulu (Karar no: 2019-03) tarafından verilmiş, araştırmaya katılan bireylere bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır. Çalışma, Kapadokya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü tarafından (Proje kodu: KÜN.2019-BAGP-003) desteklenmiştir.

Çalışmaya alınan tüm bireylerde her iki burun deliği mukozasından steril %0.9'luk serum fizyolojik ile ıslatılmış eküvyon yardımıyla nazal sürüntü örnekleri alınmıştır. Eş zamanlı olarak hastaları demografik özellikleri ve risk faktörleri bakımından değerlendirebilmek adına bilgi formu doldurulmuştur. Sürüntü örnekleri, Kapadokya Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda konvansiyonel ve moleküler yöntemlerle çalışılmıştır.

### **Konvansiyonel Yöntemlerle Bakteri İzolasyonu**

Örnekler Columbia kanlı agar besiyerine ekilerek 35°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Kanlı agarda altın sarısı ve porselen beyazı renkte, S tipi, beta-hemoliz zonlu kolonilerden *Staphylococcus Chromogenic Agar*'a (SCA) (CondaLab, İspanya) pasaj alınmış ve plazma koagülaz testleri yapılmıştır. Plazma koagülazı pozitif ve SCA'da morumsu kırmızı (macenta) renkte üremiş koloniler *S. aureus*, yeşil/yeşil-mavi koloni oluşturup koagülazı negatif olanlar ise KNS olarak tanımlanmıştır. Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.

### **Metisilin Direncinin Araştırılması**

#### **i. Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi**

*S. aureus* ve KNS olarak tanımlanan izolatlarda metisilin direnci, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle sefoksitin diski (30 µg) kullanılarak araştırılmıştır. Elde edilen sefoksitin zon çapı değerleri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiş, ≤22 mm olan suşlar metisilin dirençli olarak raporlanmıştır. *S. aureus* izolatları ve metisiline orta duyarlı ve dirençli bulunan KNS izolatları, Penisilin Bağlayıcı Protein 2a (PBP-2a) lateks aglütinasyon (LA) testi ve gerçek zamanlı polimeraz zincir tepkimesi (RT-PCR) uygulanmak üzere ayrılmıştır.

#### **ii. Penisilin Bağlayıcı Protein-2a (PBP-2a) Lateks Aglütinasyon Testi**

Kültür sonucuna göre stafilokok olarak tanımlanan izolatlardan disk difüzyon yöntemiyle metisilin dirençli ve orta duyarlı bulunanlara, üretici firmanın önerdiği şekilde PBP-2a LA testi uygulanarak fenotipik metisilin direnci araştırılmıştır. McFarland 1 standartına eşdeğer bulanıklıkta hazırlanmış bakteri süspansiyonundan Columbia kanlı agar üzerine çizgi ekim

yapılmış, ekim hattı üzerine oksasilin diski (1 µg) yerleştirilmiş ve 24 saat 37°C'de inkübe edilmiştir. Diske yakın üremiş kolonilerden ekstraksiyon aşamasında kullanılmak üzere süspansiyon hazırlanarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda LA test prosedürü uygulanmıştır.

### iii. *mecA* gen varlığının RT-PCR ile araştırılması

PBP-2a LA testi uygulanan örneklerde, *mecA* gen varlığının doğrulanması için RT-PCR yöntemine başvurulmuştur. Bu amaçla, RTA Bakteriden Genomik DNA izolasyon kiti (RTA Laboratuvarları, Türkiye) ile DNA izolasyonu yapılmıştır. DNA örnekleri, çalışma öncesinde -20°C'de saklanmıştır.

Stafilocok izolatlarından elde edilen DNA'da *mecA* geni varlığı bir dış merkezde PMA Bacterial Viability Kiti (Biotium, ABD) ile q2000B RT-PCR cihazında (LongGene, Çin) araştırılmıştır. Bunun için F-5'-GCAATCGCTAAAGAACTAAG-3 ve R-5'-GGGACCAACATAACCTAATA-3' primer dizileri kullanılmıştır.

### iv. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri TURCOSA Analytics programı kullanılarak yapılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile diyalize giriş süreleri ve vasküler erişim yollarının nazal mikroorganizma taşıyıcılığı ilişkisi Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile araştırılmış, p<0.001 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya 18-88 yaş arasındaki (ortalama 62.16), 41'i (%44) kadın, 52'si (%56) erkek 93 hemodiyaliz hastası dahil edilmiştir. Bu hastaların 52'sinde (%55.9) arteriyovenöz fistül (AVF) ile diyalize erişim sağlanırken, 41'inde (%44) santral venöz kateter (SVK) bulunmaktadır. Hepatit serolojileri değerlendirildiğinde; hastaların sekizinin (%10.4) HBsAg pozitif, altısının (%6.5) anti-HCV pozitif olduğu bilgisi hasta veri formlarından edinilmiştir.

Bu hastaların %14'ünün (n=13) altı aydan kısa bir süre, %13'ünün (n=12) altı ay ila bir yıl arasında, %43'ünün (n=40) bir ila beş yıl arasında, %17.2'sinin (n=16) beş ile on yıl arasında ve %13'ünün (n=12) on yıldan fazla bir süredir haftada üç gün hemodiyaliz tedavisi aldıkları belirlenmiştir. Hastaların diyalize giriş süreleri ve giriş yolları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet ve diyalize giriş yolları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.095).

**Tablo 1.** Hastaların diyalize erişim yolları ve tedavi süreleri.

Hasta (n=93)	Hemodiyaliz tedavisi süresi	Hemodiyaliz erişim yolu
<b>Kadın</b> <b>n=41 (%44)</b>	0-6 ay (n=6, %14.6) 6 ay-1 yıl (n=3, %7.3) 1-5 yıl (n=14, %34.1) 5-10 yıl (n=10, %24.3) >10 yıl (n=8, %19.5)	AVF (n=21, %51.2) SVK (n=20, %48.8)
<b>Erkek</b> <b>n=52 (%56)</b>	0-6 ay (n=7, %13.4) 6 ay-1 yıl (n=9, %17.3) 1-5 yıl (n=26, %50.0) 5-10 yıl (n=6, %11.5) >10 yıl (n=4, %7.7)	AVF (n= 31, %59.6) SVK (n= 21, %40.3)
<b>Toplam</b> <b>n=93 (%100)</b>	0-6 ay (n=13, %14) 6 ay-1 yıl (n=12, %13) 1-5 yıl (n=40, %43) 5-10 yıl (n=16, %17.2) >10 yıl (n=12, %13)	AVF (n=52, %55.9) SVK (n=41, %44.1)

AVF: Arteriyovenöz fistül, SVK: Santral venöz kateter

Hastalardan alınan örneklerin (n=93) 18'inde (%19.4) *S. aureus*, 11'inde (%11.8) KNS; hemodiyaliz personelinden alınan örneklerin (n=15) üçünden KNS (%20.0) ve birinden (%6.7) *S. aureus* izole edilmiştir. Tüm örneklerin %69'unda (75/108) Columbia kanlı agarda üreme izlenmemiştir. Disk difüzyon yöntemiyle hastalardan izole edilen *S. aureus*'lardan sadece birinin metisiline dirençli (%1.1) ve tüm KNS'lerin (%11.8) metisiline duyarlı olduğu saptanmıştır. Hasta örneklerindeki benzer şekilde, personel örneklerinde tek *S. aureus* izolatının metisiline dirençli, KNS'lerin duyarlı olduğu tespit edilmiştir (%6.6) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hemodiyaliz hastaları ve personelinden alınan sürüntü örneklerinin kültür ve sefoksitin disk difüzyon testine göre metisilin direnci sonuçları [n (%)].

	Staphylococcus aureus		KNS	
	Metisilin R	Metisilin S	Metisilin R	Metisilin S
Hasta (n=93)	1 (1.1)	17 (18.3)	0	11 (11.8)
Personel (n=15)	1 (6.7)	0 (0.0)	0	3 (20.0)
Toplam (n=108)	2 (1.9)	17 (15.7)	0	14 (13.0)

R: Dirençli, S: Duyarlı, KNS: Koagülaz negatif stafilokok

*S. aureus* olarak tanımlanan tüm izolatlara (n=19), sefoksitin disk difüzyon testi sonucuna bakılmaksızın PBP-2a LA testi uygulanmış, disk difüzyon testi ile uyumlu olarak metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) olarak tanımlanan her iki izolatta pozitif bulunmuştur. Referans test olarak bu örneklerde RT-PCR da çalışılmış, sadece MRSA olarak tanımlanan bu iki izolatta *mecA* geni pozitif bulunmuştur.

Sefoksitin disk difüzyon testi, PBP-2a LA testi ve *mecA* geni RT-PCR sonuçları %100 uyumlu bulunmuştur. Spearman korelasyon testi ile *mecA* geni ve PBP-2a LA pozitifliği arasında güçlü istatistiksel ilişki saptanmıştır (p<0.001).

## TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarının sık hastaneye yatış, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve cerrahi girişimler gibi yatkınlık oluşturan nedenlerden dolayı antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalar tarafından enfekte edilmeleri tesadüf değildir. Bu dirençli mikroorganizmalar arasında MRSA, metisiline dirençli KNS, vankomisin dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) ve çok ilaca dirençli gram negatif basiller sayılabilir<sup>(12)</sup>.

Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon kaynaklı ölümlerin baş nedeni sepsislerdir ve sıklıkla kateterle ilişkili vasküler girişimler sonucu gelişir. Hemodiyaliz hastalarında kateter nedeniyle oluşan enfeksiyon riski, diyaliz tedavisi almayanlara göre 100 kat fazladır<sup>(5)</sup>. Cuervo ve ark.'nın<sup>(5)</sup> çok merkezli çalışmasında kateter ilişkili bakteriyemiler araştırılmış ve hemodiyaliz hastalarının önemli bir risk grubu oluşturduğu bildirilmiştir.

Hemodiyaliz hastalarının kateterle ilişkili enfeksiyonlarında nazal *S. aureus* taşıyıcılığı önemli bir zemin hazırlayıcı faktördür<sup>(6)</sup>. Nozokomiyal enfeksiyonlarda başı çeken bu mikroorganizmanın metisilin direnci kazanmış suşlarının hastanede kalış süresinin uzamasından mortaliteye kadar giden geniş bir yelpazede problem yarattığı bilinmektedir. Nazal *S. aureus* taşıyıcısı olan hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında kateter giriş yeri enfeksiyonu ve bakteriyemi insidansının daha yüksek olduğu ve bu enfeksiyonlardan izole edilen suşlarla burunda taşıdıkları suşların aynı oldukları gösterilmiştir<sup>(10)</sup>.

Ülkemizde ve dünyada nazal *S. aureus* ve diğer stafilokokların hemodiyaliz hastalarında ve sağlık çalışanlarında taşıyıcılığını araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Kurutepe ve ark.<sup>(13)</sup> hemodiyaliz hastalarında %11 oranında nazal MRSA taşıyıcılığı saptamışlardır. Benzer bir çalışmada bu oran %4.5 olarak bulunmuştur<sup>(4)</sup>. Aydın ve ark.<sup>(1)</sup> hastane personelinde nazal *S. aureus* taşıyıcılığını %9.8 bulmuşlar ve konvansiyonel yöntemleri kullandıkları bu çalışmada, metisilin direnci saptamamışlardır. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında nazal *S. aureus* taşıyıcılığı %19.3 olarak saptanırken, MRSA oranı düşüktür (%1). Ancak, aynı hastalara hizmet veren diyaliz servisi personelinde daha yüksek oranda (%6.6) MRSA taşıyıcılığı tespit edilmiştir.

Tashakori ve ark.'nın<sup>(19)</sup> 61 hemodiyaliz hastası ve 13 personelde konvansiyonel yöntemlerle nazal *S. aureus* taşıyıcılığını taradıkları çalışmada hasta ve personeldeki nazal *S. aureus* taşıyıcılığı sırasıyla %19.67 ve % 38.46 olarak bildirilmiştir. Diyaliz hastalarındaki izolatların %6.5'i MRSA iken, personelde MRSA saptanmamıştır. Tayvan'da yapılan bir çalışmada bizim sonuçlarımızla benzer olarak sağlık çalışanlarında MRSA taşıyıcılığı %6.1 olarak saptanmıştır<sup>(24)</sup>. Lu ve ark.'nın<sup>(14)</sup> çalışmasında periton diyalizi hastalarında burunda MRSA kolonizasyonu %2.41, hemodiyaliz hastalarında % 2.36 bulunmuştur. Bu oran, sağlık çalışanlarında %4.3 ve sağlık çalışanı yakınlarında ise %6.8 bulunmuştur.

MRSA'ların toplum ya da hastane kökenli olup olmadıklarını ayırt edebilmek için sahip oldukları Stafilokoksik Kromozomal Kaset (SCC) *mec* gen kaset tipini araştırmak gerekmektedir. Buna göre, SCC*mec* tip I, II ve III daha çok hastane kökenli MRSA suşlarında ; tip IV ve V ise ağırlıklı olarak toplum kökenli MRSA'larda bulunmaktadır<sup>(7)</sup>. Gen kaset tip tayini yapılmamış olması, bu çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Ancak; MRSA saptadığımız diyaliz hastasına hizmet veren hemşireden de MRSA izole edilmiş olması, hastane kökenli bir MRSA'nın diyaliz servisinde kolonize olduğunu düşündürmektedir. MRSA saptanan hasta 74 yaşında, santral venöz kateterli ve diyalize yaklaşık iki yıldır giren bir kadın hastadır. Çalışmamızın laboratuvar analizleri aşamasına geçildiği dönemde bu hastanın kateterle ilişkili enfeksiyon nedeniyle yoğun bakıma alındığı bilgisi gelmiş, hemokültür sonuçlarına ulaşamamıştır. Ayrıca, MRSA izole ettiğimiz hemşireye mupirosin tedavisi başlanmıştır.

KNS, deri florasının başta gelen üyelerindedir ve genellikle saprofit olarak yaşar. Ancak; doku bütünlüğünün bozulması, intravenöz kateter kullanımı gibi invaziv girişimlere ek olarak yabancı cisimlerin yüzeyine yapışabilme ve konak bağışıklığından kaçabilmeleri sayesinde konakta enfeksiyon oluşturur<sup>(25)</sup>. Vasküler erişim yoluna bağlı enfeksiyonlarda KNS'lerin önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Kateterle ilişkili bakteriyemi olgularının araştırıldığı bir çalışmada en sık üreyen mikroorganizma %37 ile KNS olmuştur. Aynı hasta grubunun el sürüntülerinde de %11 oranında KNS saptanmıştır<sup>(20)</sup>.

Barbier ve ark.'nın<sup>(2)</sup> çeşitli nedenlerle hastaneye başvuran yetişkinlerde nazal metisilin dirençli KNS taşıyıcılığını araştırdıkları çalışmada, bu izolatlardaki metisilin direnç geninin SCCmec tip IV olarak bulunduğu ve bu nedenle toplum kökenli bulaştan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Camargo ve ark.'nın<sup>(3)</sup> son 18 yılda periton diyalizi hastalarında gelişen peritonit etkeni olarak KNS'lerin %13 oranında saptandığı tek merkezli çalışmasında, SCCmec tip III'ün en yaygın gen kaseti olduğu ve diyaliz hastalarında nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak KNS'lerin önemine dikkat çekmişlerdir. Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarından %11.8, personelden ise %20 oranında KNS izole edilmiş ve tüm izolatlar metisiline duyarlı bulunmuştur.

Bu çalışmadaki bir diğer kısıtlılık da, 11 Mart 2020 itibariyle ülkemizde de başlayan COVID-19 pandemisi nedeniyle Nevşehir ilindeki özel hemodiyaliz merkezinden veri toplanamamış olmasıdır.

*S. aureus* ve KNS izolatlarındaki metisilin direncini saptamada altın standart *mecA* geninin PCR ile saptanmasıdır<sup>(9)</sup>. Ancak bu yöntem, birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşları için, gerçekleştirilmesi pahalı ve emek yoğun bir yöntemdir. PBP-2a LA testi *mecA* geni ürününü üreten suşları saptayabilen, daha kolay ve kısa sürede sonuç veren bir yöntemdir. Bu gene sahip olan ancak PBP-2a üretmeyen suşlardan doğacak yalancı pozitiflikleri ekarte etmesinden dolayı duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur<sup>(11,15)</sup>. *S. aureus* metisilin direncinin saptanmasında disk difüzyon, oksasilin agar tarama, mikrodilüsyon ve PBP-2a LA testlerinin karşılaştırıldığı Vural ve ark.'nın<sup>(22)</sup> çalışmasında, PBP-2a LA testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla, %100 ve %97 olarak rapor edilmiştir. Velasco ve ark.<sup>(21)</sup>, *S. aureus* metisilin direncinin saptanmasında PCR yapılmadığı durumlarda PBP-2a LA testinin %100 duyarlı ve %100 özgül bir test olarak düşünülmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Özel ve ark.<sup>(16)</sup> stafilokoklarda metisilin duyarlılığının belirlenmesinde oksasilin, sefoksitin, seftizoksim ve moksalakam disk difüzyon yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, referans yöntem olarak PBP-2a LA testini kullanmışlardır.

Çalışmamızda metisilin direncini saptamak için farklı yöntemler uygulanmıştır. Bunun en önemli nedeni, metisilin direncinin farklı donanım ve deneyimli personele sahip sağlık kuruluşlarının direnç saptama yöntemlerine alternatif yaklaşımlar oluşturabilmektir. Çalışmamızda altın standart yöntem olan PCR sonuçları ile PBP-2a LA testi sonuçları %100 uyumlu çıkmıştır (p<0.001).

Çalışmada örneklerin temin edildiği devlet hastanesinin laboratuvarında PCR ile metisilin direncini saptamak mümkün olmasa da, PBP-2a LA testini çalışabilecek donanım ve personel bulunmaktadır. Burası ve bunun gibi ikinci basamak sağlık kuruluşlarında enfeksiyon kontrolünü sağlamak, dolaşımda var olan mikroorganizmaların direnç profillerini doğru ve kolay bir şekilde tespit edebilmek için konvansiyonel yöntemlere alternatif olabilecek moleküler temelli testler kullanılabilir.

Daha önce Nevşehir ilindeki MRSA taşıyıcılığını araştıran bir çalışma yapılmamış olmaması, çalışmamızı özgün kılan en önemli noktadır. Bölgede üçüncü basamak sağlık kuruluşlarının bulunmaması epidemiyolojik çalışmaların kısıtlı olmasına neden olmaktadır. Nevşehir'in turistik bir şehir olması, hastane florasındaki mikroorganizmaların çeşitliliğini ve bu mikroorganizmalardaki direnç profilini etkileyebilir.

Sonuç olarak, bölgemizdeki hemodiyaliz ünitelerinde enfeksiyon kontrolünü sağlamak amacıyla nozokomiyal enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar yönünden personel ve hastada portör taramalarının düzenli olarak yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır. Tarama yapılan merkezlerin olanakları dahilinde, bu etkenlerin direnç profillerinin tayini için kabul görülebilecek alternatif yöntemlere başvurulmalıdır.

**Teşekkür:** Çalışma, Kapadokya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: KÜN.2019-BAGP-003).

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma Kapadokya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği kurulu (Karar no:2019-03) tarafından onaylanmış ve katılımcılardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the Scientific Research and Publication Ethics Committee of Cappadocia University (Decision no: 2019-03) and signed informed consent form was obtained from the participants.

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

**Financial support:** No financial support was received for the project.

## KAYNAKLAR

1. Aydın, M, Yazıcı, S. Hastane personelindeki nazal Staphylococcus aureus taşıyıcılığının araştırılması. J Ankara Univ Fac Med. 2012;65(1):47-51.
2. Barbier F, Ruppé E, Hernandez D, et al. Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in the community: high homology of SCCmec IVa between Staphylococcus epidermidis and major clones of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Infect Dis. 2010;202(2):270-81.
3. Camargo CH, de Souza da Cunha MLR, Caramori JCT, Mondelli AL, Montelli AC, Barretti P. Incidence and characteristics of methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococcus aureus in peritoneal dialysis-associated peritonitis in a single center using molecular methods. Int Urol Nephrol. 2021;53(2):373-80.
4. Cesur S, Kurşun Ö, AylıD, et al. Nasal Staphylococcus aureus carriage ratio of outpatients undergoing hemodialysis and mupirocin, fucidic acid, trimethoprim-sulfamethoxazole susceptibility of isolated strains. Ortadoğu Tıp Derg. 2016;8(4):177-81.
5. Cuervo G, Camoez M, Shaw E, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) catheter-related bacteraemia in haemodialysis patients. BMC Infect Dis. 2015;15(484):1-7.
6. Elzorkany KMA, Elbrolosy AM, Salem EH. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage in hemodialysis vicinity: Prevalence and decolonization approach. Indian J Nephrol. 2019;29(4):282-87.
7. Emre A, Seyman D, Merve Türker M, et al. Cases with skin and soft tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Klimik Derg. 2020;33(2):180-4.
8. Gagnaire J, Botelho-Nevers E, Martin-Simoes P, et al. Interplay of nasal and rectal carriage of Staphylococcus aureus in intensive care unit patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(10):1811-19.
9. Galia L, Ligozzi M, Bertoncelli A, Mazzariol A. Real-time PCR assay for detection of Staphylococcus aureus, Panton-Valentine Leucocidin and methicillin resistance directly from clinical samples. AIMS Microbiol. 2019;5(2):138-46.
10. Giarola LB, Dos Santos RR, Tognim MC, Borelli SD, Bedendo J. Carriage frequency, phenotypic and genotypic characteristics of Staphylococcus aureus isolated from dialysis and kidney transplant patients at a hospital in northern paraná. Braz J Microbiol. 2012;43(3):923-30.
11. Heraud S, Freydiere AM, Doleans-Jordheim A, Bes M, Tristan A, Vandenesch F, Laurent F, Dauwalder O. Direct identification of Staphylococcus aureus and determination of methicillin susceptibility from positive blood-culture bottles in a Bact/ALERT System using Binax Now S. aureus and PBP2a tests. Ann Lab Med. 2015;35(4):454-7.
12. Kallen AJ, Arduino MJ, Patel PR. Preventing infections in patients undergoing hemodialysis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8(6):643-55.
13. Kurutepe S, Ecemiş T, Sürücüoğlu S, Kürşat S, Özbakkaloğlu B. Hemodiyaliz hastalarında Staphylococcus aureus burun taşıyıcılığı ve suşların antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2005;19(2):88-91.
14. Lu PL, Tsai JC, Chiu YW, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage, infection and transmission in dialysis patients, healthcare workers and their family members. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(5):1659-65.
15. Miller SA, Karichu J, Kohner P, et al. Multicenter evaluation of a modified cefoxitin disk diffusion method and PBP2a testing to predict mecA-mediated oxacillin resistance in atypical Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol. 2017;55(2):485-94.
16. Özel G, Aslan V, Erdem GB, Çağatay M, Şencan İ, Mert A. Stafilokoklarda metisilin duyarlılığının belirlenmesinde oksasilin, sefoksitin, seftizoksim ve moksalaktam disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2011;45(2):258-65.
17. Rteil A, Kazma JM, El Sawda J, Gharamti A, Koubar SH, Kanafani ZA. Clinical characteristics, risk factors and microbiology of infections in patients receiving chronic hemodialysis. J Infect Public Health. 2020;13(8):1166-71.
18. Suzuki M, Satoh N, Nakamura M, Horita S, Seki G, Moriya K. Bacteremia in hemodialysis patients. World J Nephrol. 2016;5(6):489-96.
19. Tashakori M, Mohseni Moghadam F, Ziasheikholeslami N, et al. Staphylococcus aureus nasal carriage and patterns of antibiotic resistance in bacterial isolates from patients and staff in a dialysis center of southeast Iran. Iran J Microbiol. 2014;6(2):79-83.
20. Ünver S, Atasoyu EM, Evrenkaya TR, ve ark. Kateterle ilişkili bakteriyemide vücut florasının önemi. İnfeksiyon Derg. 2005;19(1):87-90.
21. Velasco D, del Mar Tomas M, Cartelle M, et al. Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother. 2005;55(3):379-82.
22. Vural A, Afşar İ, Kurultay N, Demirci M. Staphylococcus aureus'da metisilin direncinin saptanmasında disk difüzyon, oksasilin agar tarama, mikrodilüsyon ve PBP2a lateks aglütinasyon testlerinin karşılaştırılması. ANKEM Derg. 2011;25(3):145-49.



23. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(12):751-62.
24. Wu TH, Lee CY, Yang HJ, et al. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among nasal carriage strains isolated from emergency department patients and healthcare workers in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(2):248-54.
25. Yiğit N, Aktaş AE, Doğruman-Al F, Ayyıldız A. Identification of coagulase negative staphylococci isolated from blood cultures and determination of their methicillin resistance. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2008;65(2):61-6.
26. Zhang H, Li L, Jia H, Liu Y, Wen J, Wu A, Lu Q, Hou T, Yang Y, Yang H, Li W, Zong Z. Surveillance of Dialysis Events: one-year experience at 33 outpatient hemodialysis centers in China. *Sci Rep.* 2017;21;7(1):249.

## MUŞ İLİNDEKİ GEBELERDE *TOXOPLASMA GONDII* SEROPREVALANSININ BELİRLENMESİ

Ayşe Nur CEYLAN<sup>1,2</sup>, Aysun BENLİ<sup>3,4</sup>

A.N.Ceylan:0000-0002-0049-6873, A.Benli:0000-0003-0679-0990

<sup>1</sup>Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL

<sup>2</sup>Muş Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, MUŞ

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İSTANBUL

<sup>4</sup>Muş Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, MUŞ

### ÖZ

*Toxoplasma gondii* tüm dünyada yaygın olarak görülen ve etkeni *Toxoplasma gondii* olan bir hastalıktır. Genellikle hafif olmakla birlikte, immün yetmezliği olanlarda ve gebelerde klinik olarak daha ciddi seyrebilmektedir. Gebelikte geçirilen toksoplazmoz sonucu düşük, erken ve ölü doğum görülebilmektedir. Bu çalışmada *T. gondii* seropozitifliğinin ve akut toksoplazmoz olgularının bölgesel prevalansının incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 01/11/2018 ile 14/05/2020 tarihleri arasında hastanemize başvuran gebelerin Toksoplazma IgM, IgG ve Toksoplazma IgG avidite test sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

Mükerrer örnekler çıkarıldığında geriye kalan 6567 gebeye ait test sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Gebelerin 6435'inde Toksoplazma IgM ve IgG testleri birlikteliği gözlenmiştir. Bunların 1902'sinde (%28.9) Toksoplazma IgG pozitifliği saptanmıştır. Toksoplazma IgM değeri pozitif veya sınır değer aralığındaki 146 gebenin 53'ünde Toksoplazma IgG avidite testi istemi yapılmıştır. Bu gebelerden üçünde Toksoplazma IgG aviditesi düşük bulunmuş ve intrauterin enfeksiyon açısından riskli olarak kabul edilerek tedavi başlanmıştır.

Sonuç olarak; çalışmada hastanemize başvuran gebelerden istenen Toksoplazma IgM, Toksoplazma IgG ve Toksoplazma IgG avidite test sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde Toksoplazma IgG pozitifliğinin yaşla birlikte anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ( $p<0.001$ ). İlimizde hayvancılığın yaygın olması nedeniyle etkenle karşılaşma riskinin yaş ilerledikçe artmasının bu durumu açıklayabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** *Toxoplasma gondii*, Toksoplazma IgM, Toksoplazma IgG, Toksoplazma IgG avidite

### ABSTRACT

#### Determination of *Toxoplasma gondii* seroprevalence in pregnant women in Muş province

*Toxoplasmosis* is a common disease all over the world and is caused by *Toxoplasma gondii*. Although *toxoplasmosis* is usually mild, it can be clinically more serious in immunocompromised and pregnant women. *Toxoplasmosis* may cause miscarriage, premature birth and stillbirth in pregnancy. In this study, we aimed to report the regional prevalence of *T. gondii* seropositivity and acute *toxoplasmosis* cases.

In the study, *Toxoplasma* IgM, IgG and *Toxoplasma* IgG avidity test results of pregnant women who applied to our hospital between 01/11/2018 and 14/05/2020 were reviewed for *toxoplasmosis* retrospectively.

The duplicate samples were excluded and the results of the remaining 6567 pregnant women's test results were evaluated. *Toxoplasma* IgM and IgG tests were performed together in 6435 pregnant women. *Toxoplasma* IgG positivity was detected in 1902 (28.9%) of them. *Toxoplasma* IgG avidity test was performed in 53 of 146 pregnant women, whose *Toxoplasma* IgM values were positive or within the limits of range. Three of these pregnant women had low *Toxoplasma* IgG avidity and were considered to be risky for intrauterine infection and treatment was initiated.

As a result; we retrospectively evaluated the *Toxoplasma* IgM, *Toxoplasma* IgG and *Toxoplasma* IgG avidity test results requested from pregnant women who applied to our hospital in our study,. Similar to other studies conducted in our country, we observed that *Toxoplasma* IgG positivity increased significantly with age ( $p<0.001$ ). Because the animal husbandry is widespread in our province, it is thought that the risk of encountering the agent increases with age, which may explain this situation.

**Keywords:** *Toxoplasma gondii*, *Toxoplasma* IgM, *Toxoplasma* IgG, *Toxoplasma* IgG avidity

**İletişim adresi:** Ayşe Nur Ceylan, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL

Tel: (0212) 909 60 00-20130, GSM: (0506) 761 57 71

e-posta: aysenurceylan1011@gmail.com

Received/Geliş: 16.03.2022 Accepted/Kabul: 08.04.2022 Published Online/Online Yayın: 29.04.2022

**Atıf/Cite as:** Ceylan AN, Benli A. Muş ilindeki gebelerde *Toxoplasma gondii* seroprevalansının belirlenmesi. ANKEM Derg. 2022;36(1):30-33.

## GİRİŞ

*Toxoplasma gondii*, toksoplazmozun etkenidir ve tüm dünyada yaygın olarak bulunur. İnsan dahil tüm memelileri ve kuşları enfekte edebilir<sup>(14)</sup>. Bulaş genellikle ookist içeren kedi dışkıyla kontamine olmuş su ve yiyeceklerin tüketilmesi, doku kistlerini içeren çiğ ya da az pişmiş etlerin yenmesiyle olmakla birlikte kan transfüzyonu, organ transplantasyonu ve transplasental yolla da bulaş mümkündür<sup>(12)</sup>.

*T. gondii* ile gelişen primer enfeksiyonların %90'ı asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda genellikle halsizlik, yorgunluk, miyalji ve ateş görülür. Lenfadenopati ve nadiren hepatomegali gibi belirtiler eşlik edebilir<sup>(5)</sup>. Hastalık genellikle hafif seyretmekle beraber immünoşüpresyonu olan hastalarda ve gebelerde ciddi sonuçlara yol açabileceğinden önemlidir<sup>(12)</sup>. Gebedeki ve fetusteki konjenital enfeksiyon genellikle asemptomatiktir ve sadece kanda toksoplazmaya spesifik antikörlerin gösterilmesiyle tanı koyulabilir<sup>(8)</sup>. Nadir de olsa gebelikte geçirilen toksoplazmoz sonucu düşük, erken doğum, ölü doğum görülebilir. Canlı doğan bebeklerde hidrosefali, ensefalit ve koryoretinit gibi ciddi fetal anomaliler oluşabilir<sup>(5,9)</sup>. Enfekte anneden transplasental geçişle bebekte konjenital toksoplazmoz enfeksiyonu oluşma riski hamilelik haftası ilerledikçe artar. Bu risk ilk trimesterde %0-10 iken üçüncü trimesterde %59'a kadar çıkmaktadır. Neyse ki hamilelik ilerledikçe konjenital toksoplazmoz riski artmasına karşın ciddi enfeksiyona sebep olma ihtimali giderek düşer<sup>(11)</sup>.

Dünya geneline bakıldığında insanların ortalama %30'u *T. gondii* ile enfektedir. Ülkemizde yapılan seroprevalans çalışmalarında ise %30-70 arasında değişen oranlar tespit edilmiştir<sup>(14)</sup>. Ülkeler arasında seropozitiflik yüzdeleri çok değişkenlik gösterdiğinden bütün dünyada kabul gören ortak bir tarama ve tedavi algoritması yoktur. Örneğin konjenital toksoplazmoz oranlarının yüksekliğinden dolayı İtalya ve Fransa'da gebelerin taranması zorunluymken, Kanada ve İngiltere'de rutin tarama yerine sadece şüpheli gebelerde *T. gondii* taraması önerilmektedir<sup>(8,14,15)</sup>. Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2018 yılında yayınladığı Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi'ne göre ise gebelerin ilk değerlendirmesinde serolojik testlerden HbsAg, Anti-HIV ve sifiliz testlerinin yapılması önerilmekte; toksoplazma taraması önerilmemektedir<sup>(10)</sup>. Rehberde önerilmemesine rağmen ülkemizde ve hastanemizde halen yaygın bir şekilde tarama yapıldığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada bölgesel olarak enfeksiyonla karşılaşma riskinin bilinmesinin *T. gondii* taramasında belirleyici olacağı öngörülerek, hastanemize başvuran gebelerdeki *T. gondii* seropozitifliğinin ve akut toksoplazmoz prevalansının retrospektif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul onayı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Onay tarihi: 14.10.2021, onay numarası: KA EK/2021.10.229).

Çalışmada, 01 Kasım 2018-14 Mayıs 2020 tarihleri arasında Muş Devlet Hastanesi'ne başvuran ve Toksoplazma IgM ve Toksoplazma IgG istenen hastalara ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bunlardan 16-49 yaş arasında gebelik tanısı girilen hastaların yaşları, Toksoplazma IgM ve Toksoplazma IgG sonuçları, varsa Toksoplazma IgG avidite test sonuçları kaydedilmiştir. Aynı hastaya ait tekrar eden örnekler çıkarıldığında 6567 gebeye ait sonuçlar değerlendirmeye alınmıştır.

Serum örneklerinde Toksoplazma IgM ve Toksoplazma IgG testleri hastanemiz merkez laboratuvarında kemilüminesans immunoassay yöntemiyle Cobas 6000 E601 (Roche, Almanya) cihazında çalışılmıştır. Kullanılan kitlerin talimatları doğrultusunda sınır değerler değerlendirilmiştir. Toksoplazma IgG avidite testi ise anlaşmalı dış laboratuvar kurumunda Enzim Bağlanmış Floresan Testi (Enzyme Linked Fluorescent Assay, ELFA) yöntemiyle VIDAS (BioMérieux, Fransa) cihazı ile yapılmıştır.

Verilerin analizinde Fisher Ki-kare testi kullanılmış, aynı zamanda Toksoplazma IgG pozitifliği ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir eğim görülmüş ve verilerin analizinde eğimde Ki-kare testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  olan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı 01 Kasım 2018-14 Mayıs 2020 tarihleri arasında hastanemize başvuran gebe hastaların 6567'sinden Toksoplazma IgM ve/veya Toksoplazma IgG testleri istenmişti. Bu hastaların 132'sinde (%2.0) sadece Toksoplazma IgG istemi varken, 6435'inde (%97.9) Toksoplazma IgM ve Toksoplazma IgG testleri birlikte bakılmıştır. Gebelerin 1902'sinde (%28.9) Toksoplazma IgG pozitifliği saptanmıştır.

Gebelerin 146'sında (%2.3) Toksoplazma IgM değeri pozitif veya sınır değer aralığında raporlanırken bu gebelerin 53'ünden (%36.3) Toksoplazma IgG avidite testi istenmiştir. Toksoplazma IgG avidite testi istenen hastaların 14'ünde (%26.4) dış laboratuvarında Toksoplazma Ig G'si negatif sonuçlandığı için avidite sonucu verilememiştir. Kalan 39 hastanın (%73.6) sadece üçünde (%7.7) (yaş aralığı 20-25) Toksoplazma IgG aviditesi düşük bulunmuştur (Tablo 1). Bu üç gebedeki avidite düşüklüğü intrauterin *Toxoplasma* enfeksiyonu açısından riskli olarak kabul edilmiştir. Hastalar ilk trimesterde olduklarından spiramisin tedavisi başlanmış, 18. gebelik haftasına geldiklerinde ise üçüncü basamak hastaneye ileri tetkik ve tedavi amacıyla yönlendirilmişlerdir.

Yaş gruplarına göre bakıldığında Toksoplazma IgM pozitifliğinde yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmazken ( $p=0.542$ ,  $x^2: 2.1$ ), Toksoplazma IgG pozitifliğinin yaş grubu arttıkça doğrusal olarak anlamlı arttığı bulunmuştur ( $p<0.001$ , eğitimde  $x^2: 164.9$ ) (Tablo).

**Tablo.** Toksoplazma IgM, Toksoplazma IgG ve Toksoplazma IgG avidite sonuçlarının yaşlara göre dağılımı [n (%)].

Yaş grubu	Toksoplazma IgM pozitifliği		Toksoplazma IgG pozitifliği		Toksoplazma IgG avidite testinde düşüklük
16-19	15/682 (2.1)		126/687 (18.3)		0/3
20-29	83/3841 (2.1)		1004/3924 (25.5)		3/23
30-39	42/1757 (2.3)	$P=0.542$	705/1797 (39.2)	$p<0.001$	0/11
40-49	6/155 (3.8)		67/159 (42.1)		0/2
Toplam	146/6435 (2.2)		1902/6567 (28.9)		3/39

## TARTIŞMA

*T. gondii* enfeksiyonları sağlıklı erişkinlerde %90 oranında asemptomatik seyrederken, immünsüpresif hastalarda ve gebelerde daha ciddi seyredebilmekte, intrauterin dönemde geçirildiğinde ağır sekellere sebep olabilmektedirler<sup>(3)</sup>. Ülkemizdeki *T. gondii* seropozitiflik oranları yapılan çalışmalara ve bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Malatya ilinde 312 gebenin tarandığı bir çalışmada 117'sinde (%37.5) Toksoplazma IgG pozitif bulunurken Toksoplazma IgM pozitifliğine rastlanmamıştır<sup>(3)</sup>. İzmir'de yapılan bir çalışmada ise hastanenin çeşitli kliniklerine başvuran 2942 hastanın 954'ünde (%32.4) Toksoplazma IgG pozitifliği saptanmış, 3899 hastanın 106'sında (%2.7) Toksoplazma IgM pozitifliği görülmüştür<sup>(16)</sup>. Konya'da yapılan bir çalışmada 20875 erkek ve kadın hastanın sonuçları geriye dönük olarak incelenmiş ve hastaların %2.4'ünde Toksoplazma IgM, %24.1'inde Toksoplazma IgG pozitif bulunmuştur<sup>(6)</sup>. Yemen'den yapılan bir çalışmada ise 420 gebe çalışmaya dahil edilmiş ve bu gebelerin 84'ünde(%20.0) Toksoplazma IgG, 5'inde(%1.2) Toksoplazma IgM pozitifliği saptanmıştır<sup>(1)</sup>. Bizim çalışmamıza sadece gebeler alınmış, 6567 gebenin 1902'sinde (%28.9) Toksoplazma IgG pozitif, 6435 gebenin 146'sında (%2.3) Toksoplazma IgM pozitif veya sınır değer aralığında bulunmuştur.

Mersin'de 3474 gebede yapılan bir çalışmada Toksoplazma IgM pozitif 266'sına Toksoplazma IgG ve Toksoplazma IgG avidite çalışılmıştır. Bu 266 hastanın 253'ünde Toksoplazma IgG pozitifliği, 253 hastanın da 112'sinde düşük Toksoplazma IgG avidite testi saptanarak konjenital toksoplazmoz yönünden yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir<sup>(5)</sup>. İstanbul'dan 102 gebenin dahil edildiği bir çalışmada 51 (%50) gebede Toksoplazma IgG pozitif saptanırken gebelerin hiçbirinde Toksoplazma IgM pozitifliği saptanmamıştır. IgG'si pozitif bulunan gebelere Toksoplazma IgG avidite çalışılmış ve 49'unun aviditesi yüksek bulunurken iki gebenin avidite değeri sınır değer aralığında çıkmıştır<sup>(4)</sup>. Bizim çalışmamızda da 53 gebeden avidite testi istenmiş, 14'ünün Toksoplazma IgG'si negatif sonuçlandığı için avidite sonucu verilememiştir. Kalan 39 örneğin üçünde Toksoplazma IgG aviditesi düşük bulunmuştur. Bu gebeler, olası konjenital toksoplazmozunu önlemek için 18. gebelik haftasına kadar oral spiramisin 3 x 1 g tedavisi verilerek izlenmiştir. Sonrasında amniyon sıvısından *T. gondii* polimeraz zincir reaksiyonu çalışılması önerilerek üçüncü basamak hastaneye sevk edilmişlerdir. Hastaların uzun dönem takipleri ise merkezimize yeniden başvurmamaları sebebiyle yapılamamıştır<sup>(13)</sup>.

Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda gebelerde Toksoplazma IgM pozitifliği en sık 15-25 yaş grubunda tespit edilmiş, Toksoplazma IgG pozitifliğinin yaş ilerledikçe arttığı görülmüştür<sup>(2,5,7)</sup>. Bizim çalışmamızda da Toksoplazma IgM pozitif bulunup, avidite çalışılarak akut toksoplazmoz düşünülen gebelerin 22-25 yaş aralığında oldukları gözlenmiştir ve Toksoplazma IgG pozitifliğinin de yaş ilerledikçe arttığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda hastanemize başvuran gebelerden istenen Toksoplazma IgM, Toksoplazma IgG ve Toksoplazma IgG avidite test sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde Toksoplazma IgG pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir. Büyükbaş ve küçükbaş hayvancılıkla temasın yaygın olduğu ilimizde etkenle karşılaşma riskinin yaş ilerledikçe artmasının bu durumu açıklayacağı düşünülmüştür.

**Etik Kurul Onayı:** Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onaylanmıştır (Onay tarihi: 14.10.2021, onay numarası: KAEK/2021.10.229).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Ethics Committee Approval:** It was approved by Başakşehir Çam and Sakura City Hospital Ethics Committee (Approval date: 14.10.2021, approval number: KAEK/2021.10.229).

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

**Financial support:** No financial support was received for the project.

## KAYNAKLAR

1. Al-Adhroey AH, Mehrass AA-KO, Al-Shammakh AA, Ali AD, Akabat MY, Al-Mekhlafi HM. Prevalence and predictors of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women from Dhamar, Yemen. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1-9.
2. Bakacak M, Bostancı MS, Köstü B, et al. Gebelerde *Toxoplasma gondii*, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı. *Dicle Med J*. 2014;41(2):326-31.
3. Doğan K, Kafkaslı A, Karaman U, Atambay M, Karaoğlu L, Colak C. Gebelerde Toksoplazma enfeksiyonunun seropozitiflik ve serokonversiyon oranları. *Mikrobiyol Bul*. 2012;46(2):290-4.
4. Durdu B, Mutlu M. Sağlıklı Gebelerde Toksoplazma Seroprevalansı ve IgG Avidite Değerlerinin İncelenmesi. *Bakırköy Tıp Derg*. 2017;13(3):140-44.
5. Durukan H, Killi MÇ. Türkiye'de 2012-2017 Yılları Arasında Üçüncü Basamak Sağlık Kurumuna Başvuran Gebe Kadınlarda Toksoplazmozis Seropozitiflik Oranının ve Klinik Sonuçların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi/Retrospective Evaluation of the Seropositivity Rate of Toxoplasmosis and Clinical Results in Pregnant Women That were Admitted to a Tertiary Health Institution Between 2012 and 2017 in Turkey. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2019;43(3):106-11.
6. Esenkaya Taşbent F, Beder D, Özdemir M, Doğan M, Feyzioğlu B. Hastanemizdeki farklı hasta gruplarında *Toxoplasma gondii* seroprevalansı. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2022;46(1):1-6.
7. Gencer M, Cevizci S, Saçar S, et al. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Obstetri Polikliniğine müracaat eden gebelerde anti-*Toxoplasma gondii* antikorlarının dağılımı ve risk faktörlerinin irdelenmesi. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2014;38(2):76-80.
8. Gilbert R, Peckham C. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen*. 2002;9(3):135-41.
9. Güngör S, Gökmen AA, Berrin U, Er HH, Pektaş B, Kilimcioğlu AA. Bir üçüncü basamak hastanede *Toxoplasma gondii* IgG avidite test istem ve sonuçlarının değerlendirilmesi. *J Clin Experimental Invest*. 2014;5(2):246-9.
10. HSGM. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. Sağlık Bakanlığı: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, (2018).
11. Kravetz JD, Federman DG. Toxoplasmosis in pregnancy. *Am J Med*. 2005;118(3):212-6.
12. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004;363(9425):1965-76.
13. Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS. VIDAS test for avidity of *Toxoplasma*-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. *J Clin Microbiol*. 2002;40(7):2504-8.
14. Mumcuoğlu İ, Toyran A, Çetin F, et al. Gebelerde toksoplazmoz seroprevalansının değerlendirilmesi ve bir tanı algoritmasının oluşturulması. *Mikrobiyol Bul*. 2014;48(2):283-91.
15. Paquet C, Yudin MH, Allen VM, et al. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(1):78-9.
16. Pektaş B, Gökmen AA, Er HH, Güngör S, Kaya S, Demirci M. Toxoplasmosis şüphesi ile başvuran hastaların serolojik sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2015;39(2):90-3.

## STAPHYLOCOCCUS LUGDUNENSIS'E BAĞLI DESTRÜKTİF SAĞ KAPAK ENDOKARDİTİ

Ali Ilgın OLUT<sup>1</sup>, Alpay ARI<sup>1</sup>, Ufuk SÖNMEZ<sup>1</sup>, Funda BALAYLAR<sup>1</sup>, Deniz YÜCE YILDIRIM<sup>1</sup>, Hilal BAŞ<sup>1</sup>, İbrahim UYAR<sup>2</sup>

A.I.Olut:0000-0003-4129-6453, A.Ari:0000-0002-7373-8378, U.Sönmez:0000-0001-8578-4892, F.Balaylar: 0000-0002-1884-2121, D.Yüce Yıldırım:0000-0002-1605-4105, H.Baş:0000-0002-1208-5414, İ.Uyar:0000-0002-7373-8378

<sup>1</sup>SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR

<sup>2</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İZMİR

### ÖZ

Koagülaz negatif stafilokok (KNS) grubunun bir üyesi olan *Staphylococcus lugdunensis*, normal cilt florası olarak insanların %30 ila %50'sinde çoğunlukla kasık bölgesi, koltuk altı ve burun deliklerinde olmak üzere kolonize olur. Patojen olarak ilk tanımlandığı 1988 yılından bu yana, giderek artan sayıda ve geniş bir yelpazede bulaşıcı hastalıkların bir nedeni olarak rapor edilmiştir. Bunlar yumuşak doku, kemik, eklem, idrar yolu enfeksiyonları ve çoğunlukla doğal sol kalp kapakçıklarını tutan, apse oluşumu, hızlı kapak yıkımı, yüksek emboli oranı ve çoğu durumda kapak değiştirme operasyonu gerekliliği ile karakterize agresif bir enfektif endokardit (EE) formu olarak klinikte karşımıza çıkar. Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği öyküsü olan bir erkek hastada hem triküspit hem de pulmoner kalp kapakçıklarını tutan *S. lugdunensis*'e bağlı şiddetli destrüktif EE olgusu sunulmaktadır. Hastada daptomisin artı klindamisin tedavisinin 42. gününde kapak replasmanı operasyonuna ihtiyaç duyulmuş ve ilk tanısından 58 gün sonra şifa ile taburcu edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** enfektif endokardit, *Staphylococcus lugdunensis*, triküspit ve pulmoner kalp kapakçıkları

### ABSTRACT

#### Destructive Right Valve Endocarditis due to *Staphylococcus lugdunensis*

*Staphylococcus lugdunensis*, a member of the coagulase-negative staphylococci (CNS) group, colonizes as normal skin flora in 30% to 50% of people, mostly in the groin area, axillae and nostrils. Since 1988, when it was first identified as a pathogen, it has been reported as a cause of an increasing number and wide range of infections such as soft tissue, bone, joint, urinary tract infections, and an aggressive form of infective endocarditis (IE), mostly involving the native left heart valves, characterized by abscess formation, rapid valve destruction, high embolism rate and in most of the cases, the necessity of valve replacement operation. In this study, a case of severe destructive IE due to *S.lugdunensis* involving both tricuspid and pulmonary heart valves in a male patient with a history of chronic renal failure is presented. A valve replacement operation is needed on the 42nd day of daptomycin plus clindamycin treatment, and the patient was discharged with healing 58 days after diagnosis.

**Keywords:** infective endocarditis, *Staphylococcus lugdunensis*, tricuspid and pulmonary heart valves

### GİRİŞ

Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) grubunun bir üyesi olan *Staphylococcus lugdunensis*, ilk olarak 1988'de Freney ve ark. tarafından bir enfektif endokardit (EE) hastasından izole edilerek patojen olarak tanımlanmıştır<sup>(5)</sup>. Normal cilt florası olarak %30 ila %50 kişide çoğunlukla kasık bölgesinde, aksilla ve burun deliklerinde kolonize olmaktadır<sup>(2)</sup>. İlk kez patojen olarak tanımlandığı 1988 yılından beri giderek artan sayıda ve geniş bir yelpazede enfeksiyon etkeni olarak bildirilmektedir. Bu enfeksiyonlar: yumuşak doku, kemik, eklem, idrar yolu enfeksiyonları ve çoğunlukla sol kalp kapakçıklarını tutan, apse oluşumu ve hızlı kapak destrüksiyonu ile karakterize agresif bir EE formu olarak kendini gösterir<sup>(5,7-9,12,13)</sup>.

**İletişim adresi:** Ali Ilgın Olut. SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR

GSM: (0532) 264 34 72

e-posta: iolut@yahoo.com

Received/Geliş: 28.12.2022 Accepted/Kabul: 06.04.2022 Published Online/Online Yayın: 29.04.2022

**Atf/Cite as:** Olut AI, Ari A, Sönmez U, Balaylar F, Yüce Yıldırım D, Baş H, Uyar İ. *Staphylococcus lugdunensis*'e bağlı destrüktif sağ kapak endokarditi. ANKEM Derg. 2022;36(1):34-37.

Çeşitli çalışmalarda klinik örneklerden izole edilen KNS'ların %0.5-9'unu oluşturduğu rapor edilmekle birlikte KNS kaynaklı EE'lerin *Staphylococcus epidermidis*'ten sonra en sık rastlanan etkeni olarak bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. Diğer KNS enokarditlerinin aksine daha sıklıkla doğal kapak tutulumu ile kendini gösterir ve türe özgü yapısal virülans faktörleri nedeniyle enfekte ettiği endokard dokusunda ciddi hasar oluşturarak daha yüksek emboli oranı ve mortalite/morbidite ile seyreder. Bu yüzden *Staphylococcus lugdunensis* EE'inin erken tespiti ve cerrahiye de içeren erken agresif müdahale daha iyi sonuçlar almak açısından çok önemlidir. Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği ve femoral kateter öyküsü olan erkek hastada kan kültüründen izole edildikten sonra tanısı konan, doğal triküspit ve pulmoner kalp kapakçıklarını tutan *Staphylococcus lugdunensis*'e bağlı bir EE olgusu sunulmuştur.

## OLGU

Son altı yıldır diyabet ve hipertansiyon nedeni ile kronik böbrek yetmezliği olan, ilk dört yıl periton son iki yıldır da hemodiyaliz alan 43 yaşındaki erkek hasta transplantasyon merkezimizde böbrek nakli operasyonu için yatırılmışken; önceden kateter enfeksiyonu (iki yıl içinde iki kez femoral kateter enfeksiyonu) öyküsü olması üzerine çekilen transtorasik ekokardiyografide (TTE) triküspit kapakta 23x9 mm ve 12x9 mm mobil ve sağ atriya prolabe olan vejetasyon saptanması nedeniyle tarafımıza danışılmıştır. Santral jugular kateter ile takip edilen hastanın fizik muayenesinde: ateş 37.6°C, kalp hızı 105/dk, arteriyel kan basıncı 90/50 mmHg, 3/6 diyastolik üfürüm ve her iki alt ekstremitede yaygın peteşiyal döküntüler saptanmıştır (Şekil). Hastanın laboratuvar incelemesinde: lökosit sayısı  $7.85 \times 10^3$ /UL (%82 nötrofil), hemoglobin; 7 g/dL, trombosit sayısı  $158 \times 10^3$ /UL, C-reaktif protein (CRP); 110 mg/L, sedimentasyon, 104 mm/saat saptanmış ve periferik kan ve kateter içi kültür örnekleri alındıktan sonra -hastanın penisilin alerjisi olduğu da göz önünde bulundurularak ampirik vankomisin 1 gram dört günde bir ve levofloksasin 500 mg i.v. gün aşırı olarak başlanmıştır. Hastada muayene bulgularında modifiye Duke kriterlerine uyan vasküler ya da immünolojik bulgu saptanmamış ancak üç adet periferik kan ve kateter içi kültürlerinin tümünde beşinci günde *S. lugdunensis* (*Staphylococcal* API test kits, bioMérieux, Birleşik Krallık) üremesi olmuştur. Üreyen etken disk difüzyon yöntemi ile penisilin ve oksasilin duyarlı olarak saptanmıştır. Hastanın santral kateteri çekilmiş, 15. gününde alınan kan kültürlerinde üremenin sebat etmesi üzerine tedavi daptomisin gün aşırı 10 mg/kg i.v. ve klindamisin 1800 mg/gün olarak değiştirilmiştir. Takibinde 21. günde kan kültürü negatifleşmiştir, kontrol TTE'de triküspit kapakta 18x8 mm ve pulmoner kapakta 14x7 mm vejetasyon gözlenmiştir. Tedavi başlangıcının 42. gününde triküspit kapakta TTE'de mobil 20x10 mm vejetasyon ve belirgin kapak hasarı saptanınca kalp cerrahisinin de görüşü ile kapak replasman operasyonuna alınmıştır. Hastanın operasyon sonrası tedavisine devam edilirken toplam antibiyotik tedavisinin 54. gününde hastanın hemodiyaliz sonrası genel durumda bozulma ve hipotansiyonu gelişmiştir. Kan tetkiklerinde alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi 1217 U/L, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi ise 2070 U/L, C-reaktif protein ise 79 mg/L saptanmıştır. Hasta kardiyoloji tarafından transtorasik ekokardiyografi ile tekrar değerlendirildiğinde kardiyak posterior duvarda lokalize kardiyak sıvı görülmesi üzerine tamponad ön tanısıyla izlenmiştir. Bu sırada hastaya terapötik amaçlı perikardiyosentez yapılmış ve inotrop desteği başlanmıştır. Kontrol ekokardiyografide sıvının gerilediği görülmüştür. Tedavisinin 58. gününde alınan kan sonuçları ise şu şekildedir: ALT 348 U/L, AST 96 U/L, CRP 44 mg/L, lökosit  $4.6 \times 10^3$ /UL (%54 nötrofil oranı), trombosit  $160 \times 10^3$ /UL, hemoglobin 8.7 g/dL. Genel durumu stabil hale gelen, izlemde ateşi olmayan olgu daptomisin+klindamisin tedavisinin 8 haftaya tamamlanması önerisi ile taburcu edilmiştir. Hastanın üç ve altı aylık izlem periyodunda kardiyak problemi saptanmamış ve son başvurusunda ALT 51 U/L, AST 26 U/L, CRP 14 mg/L, sedimentasyon 68 mm/saat olarak ölçülmüştür. Hastadan imzalı aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

**Şekil.** Her iki bacakta gözlenen ve tedavinin 3. haftasında solarak kaybolan peteşiyel tarzda döküntü.



## TARTIŞMA

EE tanısı klinik bulgular -özellikle altta yatan hastalık durumlarında- çok değişkenlik gösterebildiği için atlanabilmektedir. Bir çalışmada olgularının %38'inde tanının otopsiye kadar konulamadığı, bu oranın yıllar içinde bile değişmediği (1970-1985 arası %35, 1986-2008 arası %42.8) bildirilmiştir<sup>(4)</sup>. Etkenler arasında en sık gram pozitif koklar saptanmaktadır. Ülkemizden, Vahabi ve ark. 1270 endokardit olgusunu kapsayan meta analizlerinde *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklar olguların %22.8'ini, %9.7'sini ve %7.5'ini oluştururken, %31.1 olguda kültür negatif bulunmuş ve total mortalite %23.4 olarak bildirilmiştir<sup>(14)</sup>.

EE tanısında klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerini içeren değiştirilmiş Duke Kriterleri uzun süredir kullanılmaktadır. Mikrobiyolojik tanı ve görüntüleme yöntemleri bulguları burada majör kriterler olarak sınıflanır. Pozitif kan kültürleri tanının temel taşı olmaya devam etmektedir ve duyarlılık testi için önemlidir. Periferik bir damardan (santral venöz kateterlerden numune almaktan kontaminasyon olasılığı nedeniyle kaçınılmalıdır) her biri 10 mL olacak üç set kan örneğinin alınıp aerobik ve anaerobik kültürünün yapılması gerekir. Transtorasik ve transözofageal ekokardiyografi (TEE) yalnızca teşhis için değil tedavi tercihi ve takipte de temel uygulamalardandır. Başlıca üç ekokardiyografik bulgu vejetasyon, apse ve protez kapağın ayrılmasıdır<sup>(8)</sup>. TTE'nin duyarlılığı %40-63, TEE'nin duyarlılığı ise %90-100 arasında bildirilmektedir<sup>(6)</sup>. İntrakardiyak cihazların veya protez kapağın varlığında ve TTE bulguları olmasa da yüksek EE şüphesi varsa değerlendirme TEE ile yapılmalı, normal bulgulara rağmen hala şüphe varsa 7-10 gün içinde tekrarlanmalıdır. Son yıllarda değiştirilmiş Duke kriterlerine, kardiyak BT ile paravalvüler lezyonun tespiti veya protez kapak endokarditi (PKE) şüphesinde, operasyondan 3 ay sonra protez çevresinde lökosit işaretli SPECT-BT veya FDG-PET/BT ile anormal aktivite saptanması majör kriterlere, görüntüleme yöntemleriyle yeni embolik olay veya enfeksiyöz anevrizma saptanması da minör kriterlere ilave edilmiştir<sup>(6)</sup>.

*S. lugdunensis* sanılanın aksine nadir görülen bir enfeksiyon etkeni değildir. Diğer KNS'ler gibi -yüksek antibiyotik duyarlılığı olsa bile- klinik olarak tedaviyi önemli ölçüde zorlaştıran biyofilm üretebilir<sup>(10)</sup>. Özellikle endokardit hastalarında yüksek bir ölüm oranı taşıdığından *S. lugdunensis* diğer KNS'lerden daha agresif seyredir<sup>(8)</sup>. Ayrıca genellikle protez kapağı tutan diğer KNS'ye bağlı EE'den farklı olarak çok daha yüksek oranda doğal kapak tutulumu ile karakterizedir.

Liu ve ark.<sup>(11)</sup> 1988-2008 döneminde 27 makaleden 67 *S. lugdunensis* EE olgusunu inceledikleri literatürde bulunan en geniş derlemede; bireylerin ortalama yaşı 54 yıl, sol taraflı valvüler endokardit %82.5, doğal kapak endokarditi %79 olarak belirtilmiştir. Hastaların % 12'sinde aort ve mitral kapaklar birlikte tutulmuş ancak hiçbir hastada pulmoner ve triküspit kapaklar birlikte tutulmamıştır. Suşların büyük bir kısmı (%82) penisilin duyarlı olmakla birlikte hastaların %67'sinde hastaya kapak replasmanı operasyonun gerektiği ve ölüm oranının %39 olduğu rapor edilmiştir.

Ülkemizden ilk olgu 2009 yılında Çelebi ve ark.<sup>(3)</sup> tarafından sık folikülit atağı geçiren 37 yaşındaki bir erkek hastada doğal mitral kapağı tutan hastalık olarak rapor edilmiş, ampisilin-sulbaktam ve rifampisin tedavisi altındayken 12. günde genel durumu bozulan hastada korda tendinia rüptürü ve ciddi mitral yetmezlik tablosu gelişmesi üzerine acil mitral kapak replasmanı yapılmıştır. Tedavisi sekiz haftaya tamamlanan hasta şifa ile taburcu edilmiştir.



*S. lugdunensis*'in etken olduğu EE olgularında tek başına antibiyotik tedavisi genellikle yeterli değildir ve sıklıkla cerrahi müdahale gerekliliği görülmektedir. Anguera ve ark.'nın<sup>(1)</sup> derlemesinde, *S. lugdunensis*'e bağlı doğal kapak endokarditinde mortalite oranının yalnızca antibiyotik ile tedavi edilenlerde antibiyotik tedavisi ile birlikte kardiyak cerrahi uygulanan olgulara göre daha yüksek (%57'ye karşı %29) olduğu bildirilmiştir<sup>(1)</sup>. Ayrıca cerrahi kapak replasman ihtiyacının *S.aureus*'un etken olduğu EE'lere oranla çok daha yüksek olduğu da (%70'e karşı %37) rapor edilmiştir.

Olgumuz literatürdeki sağ kapakçıkları tutan nadir olgulardan biri ve her iki –pulmoner ve triküspit- sağ kapakçığı birden tutan tek olgudur. Literatürle uyumlu olarak agresif seyretmiş ve replasman operasyonuna ihtiyaç duyulmuştur. Ayrıca her iki bacakta gözlenen ve tedavinin 3. haftasında solarak kaybolan peteşiyel tarzda döküntü gelişmesi dikkat çekicidir.

**Onam:** Hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Consent:** Written informed consent form was obtained from the patient.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Financial support:** No financial support was received for the project.

## KAYNAKLAR

1. Anguera I, Del Río A, Miró JM, et al. Staphylococcus lugdunensis infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. Heart. 2005;91(2):e10.
2. Argemi X, Hansmann Y, Riegel P, Prévost G. Is Staphylococcus lugdunensis significant in clinical samples? J Clin Microbiol. 2017;55(11):3167-74.
3. Çelebi G, Büyükkateş M, Doğan SM, et al. Staphylococcus lugdunensis'e bağlı nekrotizan mitral kapak endokarditi. Mikrobiyol Bul 2009;43(2):319-23.
4. Fernández Guerrero ML, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. Medicine (Baltimore). 2012;91(3):152-64.
5. Freney J, Brun Y, Bes M, et al. Staphylococcus lugdunensis sp. nov. and Staphylococcus schleiferi sp. nov., two species from human clinical specimens. Int J Syst Evol Microbiol. 1988;38(3):168-72.
6. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36(44):3075-128.
7. Haile DT, Hughes J, Vetter E, et al. Frequency of isolation of Staphylococcus lugdunensis in consecutive urine cultures and relationship to urinary tract infection. J Clin Microbiol. 2002;40(2):654-6. doi:10.1128/JCM.40.2.654-656.2002
8. Heldt Manica LA, Cohen PR. Staphylococcus lugdunensis infections of the skin and soft tissue: a case series and review. Dermatol Ther. 2017;7(4):555-62. doi: 10.1007/s13555-017-0202-5
9. Karnani R, Myers JP. Bone and joint infections caused by Staphylococcus lugdunensis: report of 2 cases and review of the literature. Infect Dis Clin Pract. 2008;16(4):94-9.
10. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000;30(4):633-8.
11. Liu PY, Huang YF, Tang CW, et al. Staphylococcus lugdunensis infective endocarditis: a literature review and analysis of risk factors. J Microbiol Immunol Infect. 2009;43(6):478-84.
12. Pacei F, Bet L. Spinal epidural abscess as a complication of cardiosurgery. Neurol Sci. 2014;35(5):805-7. doi: 10.1007/s10072-014-1670-3
13. Parthasarathy S, Shah S, Raja Sager A, Rangan A, Durugu S. Staphylococcus lugdunensis: review of epidemiology, complications, and treatment. Cureus. 2020;12(6):e8801.
14. Vahabi A, Gül F, Garakhanova S, Sipahi H, Sipahi OR. Pooled analysis of 1270 infective endocarditis cases in Turkey. J Infect Dev Ctries. 2019;28(13):93-100.

## LEISHMANIA: ARTAN HASTA SAYISINA DİKKAT! SALGIN OLABİLİR Mİ?\*

**Gamze ŞANLIDAĞ, Oğuzhan ACET, Hüseyin Aytaç ERDEM, Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN, Ayşe Deniz GÖKENGİN, Oğuz Reşat SİPAHİ, Hüsnü PULLUKÇU**

G.Şanlıdağ:0000-0003-2275-5749, O.Acet:0000-0002-3138-9421, H. Aytaç Erdem:0000-0001-7375-977X, M.İşıkğöz Taşbakan:0000-0002-4689-720X, D.Gökengin: 0000-0003-0704-2302, O.R.Sipahi:0000-0002-1243-2746, H.Pullukçu:0000-0001-6363-2708

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

### ÖZ

*Leishmania spp.*, dişi tatarcıklar (*Phlebotomus*) ile insanlara bulaşan zorunlu hücre içi parazitleridir. Kutanöz layşmanyazis (KL) ve visseral layşmanyazis (VL) olmak üzere iki ana klinik formu bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ihmal edilen tropikal hastalıklardan biri olan layşmanyazisin her iki formu da ülkemizde endemiktir. Ancak ülkemizdeki son vaka sayıları bilinmemektedir. Vakaların sporadik olarak görüldüğü bir bölgede bulunan kliniğimizde Ocak-Mart 2021 tarihleri arasında üç visseral layşmanyazis, iki kutanöz layşmanyazis tanısı konmuştur. Bildirimi yapılan vaka sayıları ile karşılaştırıldığında artan vaka sayıları dikkat çekmiştir. Vakaların bir kısmı dış merkezde tetkik edilmiş olup layşmanyazis açısından tetkik edilmedikleri görülmüştür. Bu yazıda amaç; ülkemizin layşmanyazis açısından endemik bir bölge olduğunu vurgulamak ve nedeni bilinmeyen ateş olgularında ve uzun süreli lezyonlarda layşmanyazis ayırıcı tanısının da düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** HIV, *Leishmania*, kutanöz layşmanyazis, visseral layşmanyazis

### ABSTRACT

#### **Leishmania: Attention to the Increasing Number of Patients! Can It Be an Epidemic?**

*Leishmania spp.* are obligate intracellular parasites transmitted to humans by female sand flies (*Phlebotomus*). There are two main clinical forms: cutaneous leishmaniasis (CL) and visceral leishmaniasis (VL). Both forms of leishmaniasis, one of the tropical diseases neglected by the World Health Organization (WHO), are endemic in our country. However, the latest case numbers in our country are not known. In our clinic located in a non-endemic region, three visceral leishmaniasis and two cutaneous leishmaniasis were diagnosed between January and March 2021. When compared to the number of reported cases, the increasing number of cases drew attention. Some of the cases were examined in an external center and it was seen that they were not examined in terms of leishmaniasis. The purpose of this article; emphasizes that our country is an endemic region in terms of leishmaniasis and the differential diagnosis of leishmaniasis should be considered in cases of unknown fever and long-term lesions.

**Keywords:** cutaneous leishmaniasis, HIV, *Leishmania*, visceral leishmaniasis

### GİRİŞ

*Leishmania spp.*, dişi tatarcıklar (*Phlebotomus*) ile insanlara bulaşan zorunlu hücre içi parazitleridir. Kutanöz layşmanyazis (KL) ve visseral layşmanyazis (VL) olmak üzere iki ana klinik formu olup, her iki form da ülkemizde endemiktir<sup>(12,14)</sup>. Türkiye’de 2016 yılında 23 VL, 1474 KL vakası bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. Ancak son yıllardaki vaka sayıları bilinmemektedir. Ülkemizde en sık Şanlıurfa, Diyarbakır, Mardin, Osmaniye, Adana, Hatay, Kahramanmaraş, İçel ve Antalya’dan olgular bildirilmektedir<sup>(10)</sup>. Endemik bölgelerden endemik olmayan bölgelere çeşitli nedenlerle göç ve seyahatlerin artması ile layşmanyazis bölgesel bir hastalık olmaktan çıkmıştır. Epidemiyolojik açıdan ülkemize gelen Suriyeli mülteciler ile birlikte KL olgularının artması dikkat çekicidir<sup>(10)</sup>.

**İletişim adresi:** Gamze Şanlıdağ. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

GSM: (0505) 752 20 36

e-mail: sanlidaggamze@gmail.com

Received/Geliş: 20.01.2022 Accepted/Kabul: 26.04.2022 Published Online/Online Yayın: 29.04.2022

\*9. EKMUD Online Uluslararası Bilimsel Platformu’nda sunulmuştur. Sözlü Sunum SB-100 (20-23 Mayıs 2021, Online Kongre)

**Atıf/Cite as:** Şanlıdağ G, Acet O, Erdem HA, İşıkğöz Taşbakan M, Gökengin AD, Sipahi OR, Pullukçu H. *Leishmania*: Artan hasta sayısına dikkat ! Salgın olabilir mi ? ANKEM Derg. 2022;36(1):38-42.

KL ülkemizde en sık görülen şeklidir<sup>(11)</sup> ve *Leishmania* promastigotlarının, vektör dişi kum sineği tarafından deriye inokülasyonunu takiben haftalar-aylar süren kuluçka dönemi ardından klinik lezyon gelişmeye başlar<sup>(10)</sup>. Layşmanyazisin, nedeni bilinmeyen ateş olgularında akla gelmesi ve bildiriminin yapılması ülkemiz verileri açısından çok önemlidir. Nedeni bilinmeyen ateş olgularında ilk planda tüberküloz, bruselloz, salmonelloz ile birlikte layşmanyazis için tetkiklerin istenmesi hastaların daha erken tanısının koyulmasını sağlayacaktır.

Bu yazıda, kliniğimizde Ocak-Mart 2021 tarihleri arasında takip edilen beş olgu sunularak, kısa bir süre zarfında karşılaştığımız hasta sayılarının fazlalığına dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Ocak-Mart 2021 tarihleri arasında KL ve VL tanısı alan olgular değerlendirilmiştir. VL tanısı alan olgular başvuru sırasında Petersdorf ve Beeson kriterlerine göre<sup>(19)</sup> nedeni bilinmeyen ateş ön tanısı ile tetkik edilmiştir. Olgular öncelikle anamnez ve fizik muayene bulguları değerlendirilmiş, ayırıcı tanıda istenen biyokimyasal ve serolojik tetkikler belirtilmiştir. VL düşünülen tüm hastalardan tanı amacı ile EBV, CMV, *Brucella* serolojisi, kan kültürü, ekokardiyografi ve *Leishmania* IFAT IgG testi istenmiştir. Ayrıca hastalar fizik muayene bulguları ile değerlendirilerek tüm vücut bilgisayarlı tomografi (BT) istenmiştir. Olgulara layşmanyazis tanısı *Leishmania* İndirekt Floresan Antikor (IFAT) IgG testi ile konmuştur.

KL tanısı alan olgularda ise biyopsi planlanmış olup randevuları ileri tarihe verilmiştir, daha hızlı sonuç vermesi nedeni ile *Leishmania* İndirekt Floresan Antikor (IFAT) IgG testi ile tanı konmuştur.

Tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

## BULGULAR

Ocak-Mart 2021 tarihleri arasında kliniğimizde nedeni bilinmeyen ateş (Petersdorf ve Beeson kriterlerine göre)<sup>(19)</sup> ön tanısı ile takip edilen hastalardan VL tanısı alan üç ve KL tanısı alan iki olgu sunulmaktadır.

**Olgu 1:** İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif ve romatoid artrit tanısı (RA) bulunan 47 yaşında erkek hasta; halsizlik, gece terlemesi, ateş yüksekliği (1 ay) ve kilo kaybı (vücut ağırlıklarının %10'undan fazla) şikayeti ile başvurmuştur. Anamnezinde yurtdışı seyahat öyküsü olmayan hastanın fizik muayenesinde hepatosplenomegali ve laboratuvar bulgusu olarak pansitopeni saptanmıştır. Hastadan iki defa COVID-19 RT-PCR bakılmış ve negatif sonuçlanmıştır. Hastadan alınan kan kültürlerinde üreme saptanmamıştır. Enfektif endokardit açısından yapılan ekokardiyografide vejetasyon saptanmamıştır. Tüm vücut bilgisayarlı tomografisinde (BT) hepatosplenomegali saptanan hastada; ateş odağı olabilecek abse veya patolojik lenf nodu görünümü raporlanmamıştır. Aynı zamanda yüzeysel doku ultrasonografi ile tetkik edilen hastada servikal, inguinal ve aksiller patolojik lenf nodu saptanmamıştır. EBV, CMV ve *Brucella* açısından istenen serolojik tetkikler negatif sonuçlanmıştır.

Romatoid artrit tanısı ile romatoloji kliniğinde takipli hastada mevcut bulguları ile RA aktivasyonu düşünülmemiştir. HIV viral yükü <20 kopya/mL olan ve CD4 sayısı: 218 hücre/mm<sup>3</sup> (Evre 2)<sup>4</sup> olan hastanın antiretroviral tedavisi biktgravir+tenofovir alafenamid+emstrisitabin olarak devam edilmiştir.

Pansitopeni tablosu olan ve enfeksiyon odağı bulunamayan hastaya uygulanan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde *Leishmania* spp. amastigotları görülmesi ve kanda IFAT ile *Leishmania* antikorlarının 1/1024 pozitif olması ile VL tanısı konmuştur.

**Olgu 2:** Bilinen ek hastalığı olmayan otuz yedi yaşında erkek hasta, halsizlik, ateş yüksekliği (2 ay) ve kilo kaybı (1 ayda 10 kg) nedeni ile kliniğimize başvurmuştur. Anamnezinde yurtdışı seyahat öyküsü, şüpheli cinsel ilişki öyküsü olmayan ve benzer şikayetler ile başvurduğu dış merkezdeki tetkiklerinde pansitopeni saptanan hastada iki kez yapılan COVID-19 RT-PCR testleri negatif olarak sonuçlanmıştır. Hastanın tüm vücut BT'sinde hepatosplenomegali dışında patolojik bulgu (abse, patolojik lenf nodu) raporlanmamıştır. Olgunun kemik iliği biyopsisinde patoloji bulunamamış ve normosellüler kemik iliği olarak raporlanmıştır. EBV, CMV ve *Brucella* açısından istenen serolojik tetkikler negatif sonuçlanmıştır. Yapılan protein elektroforez testinde alfa 2 ve gama bandlarında enfeksiyöz süreçlerle uyumlu olacak şekilde artış görülmüştür. Hastanın kliniğimizde yapılan fizik muayenesinde hepatosplenomegali ve tetkiklerinde pansitopeni saptanmıştır. Hastanın yapılan tetkiklerinde kanda *Leishmania* IFAT IgG ile antikorlarının 1/1024 pozitif olması ile VL tanısı konmuştur.

**Olgu 3:** Bilinen ek hastalığı olmayan yirmi yedi yaşında erkek hasta, kilo kaybı ve ateş yüksekliği nedeni ile dış merkeze başvuran yirmi yedi yaşında erkek hastanın tetkiklerinde; hepatosplenomegali ve anemi saptanmış, burada COVID-19 RT-PCR testinin dört kez negatif bulunduğu ifade edilmiştir. Tetkiklerinde enfeksiyon odağı bulunamayan ve bilinen ek hastalığı olmayan hasta taburcu edilmiş, ancak şikâyetlerinin devam etmesi nedeni ile merkezimize başvurmuştur. Anamnezinde yurtdışı seyahat ve şüpheli cinsel ilişki öyküsü olmayan hastanın EBV, CMV ve *Brucella* için istenen serolojik tetkikleri negatif sonuçlanmıştır. Pansitopeni tablosu olan ve enfektif odak bulunamayan hastaya, kemik iliği aspirasyon biyopsisinde *Leishmania* spp. amastigotları görülmesi ve *Leishmania* IFAT IgG testinde antikorlarının 1/1024 pozitif olması ile VL tanısı konmuştur.

**Olgu 4:** Kırk üç yaşında bilinen ek hastalığı olmayan erkek hasta, el bileği, ayak bileği gibi farklı bölgelerde lezyonlarla başvurmuştur. Yurtdışı seyahat öyküsü bulunmayan hasta, çoklu topikal tedavi kullandığını ancak lezyonlarında gerileme olmadığını bildirmiştir. Hastanın lezyonlarından biyopsi ve ayırıcı tanıda KL olması nedeni ile *Leishmania* IFAT IgG istenmiş, biyopsi randevusu ileri tarihe verilen hastaya, *Leishmania* antikor pozitifliğinin 1/64 saptanması ve anamnezinin layşmanyazis ile uyumlu olması ile KL tanısı konmuştur. Hastanın lezyonları sistemik tedavi sonrasında gerilemiştir.

**Olgu 5:** Libya’da asker olarak görev yapan ve bilinen ek hastalığı olmayan otuz dokuz yaşındaki erkek hasta, vücudunun farklı bölgelerindeki eritemli lezyonlar nedeni ile kliniğimize başvurmuştur. Anamnezinde bölgede görev yapan arkadaşlarında da benzer lezyonlar olduğunu ve çoklu topikal tedaviye rağmen lezyonlarında gerileme olmadığını belirten hastaya biyopsi önerilmiş, ancak hastanın biyopsisi ileri tarihe planlanmıştır. Endemik bölgeye seyahat öyküsü olan hastadan *Leishmania* IFAT IgG istenmiş, 1/128 pozitiflik saptanan ve anamnezi layşmanyazis ile uyumlu olan hastaya KL tanısı konmuştur. Sistemik tedavi sonrası hastanın lezyonları gerilemiştir.

Hastaların tedavisinde ilk seçenek beş değerli antimon bileşikler olmasına rağmen, ilaç temininde yaşanan zorluklar ve olası direnç nedeniyle hastalara lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg/gün olacak şekilde 1-5. gün, 10. ve 28. günlerde uygulanmıştır<sup>(9)</sup>. Hastaların kontrollerinde (O1:1 ay, O2:3 ay, O3:3 ay, O4:1 ay, O5:1 ay) şikâyetlerinin ve laboratuvar bulgularının tamamen düzeldiği gözlenmiştir.

Hastaların klinik ve tedavi özellikleri Tablo’da özetlenmiştir.

**Tablo.** Olguların klinik ve laboratuvar bulguları.

Olgu no	Layşmanyazis (VL/KL)	Yaş	Lökosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	Hemoglobin (g/dL)	Trombosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	Fizik muayene	Tanı öncesi COVID-PCR	IFAT
1	VL	47	2.24	7.9	103	Splenomegali	iki kez negatif	1/1024
2	VL	37	1.24	8.6	72	Splenomegali	iki kez negatif	1/1024
3	VL	27	1.14	9.3	47	Splenomegali	dört kez negatif	1/1024
4	KL	43	7.42	14.9	190	Eritemli, nodüler lezyonlar	-*	1/64
5	KL	39	4.02	16.1	182	Eritemli, nodüler lezyonlar	-*	1/128

VL: Visseral layşmanyazis, KL: Kutanöz layşmanyazis, IFAT: İndirekt Floresan Antikor, \* -: Uygulanmadı

## TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ihmal edilen tropikal hastalıklardan biri olan layşmanyazis<sup>(16)</sup>, ülkemizde sıklıkla kutanöz layşmanyazis şeklinde karşımıza çıkmaktadır. KL ile ilgili yapılan bir derlemede, hastalığın, son 20 yılda Güneydoğu Anadolu, Akdeniz, Orta Anadolu ve Ege bölgelerinin belirli şehir ve yörelerinde daha sık görülmesine karşın, günümüzde, daha önce sık görülmediği Aydın, Alanya gibi yerlerde de ortaya çıkmaya başladığı vurgulanmıştır<sup>(8)</sup>.

Diğer adı Kala-Azar olan VL ise ülkemizde daha çok çocukluk döneminde görülmektedir<sup>(17,22)</sup>. Bildirimi yapılmış toplam vaka sayıları ile karşılaştırıldığında, vakaların sporadik olarak görüldüğü bir bölgede bulunan kliniğimizde üç ay kadar kısa bir süre içinde üç vakanın saptanmış olması, vaka sayılarının artmaya başlamış olabileceğini akla getirmiş ve ayırıcı tanıda layşmanyazisi dikkate alınmasının önemini ortaya koymuştur. Kliniğimizde nedeni bilinmeyen ateş olgularının değerlendirildiği çalışmalarda 2007-2017 yılları arasında 20 erişkin hastaya VL tanısı konmuştur ve visseral layşmanyazisin mutlaka düşünülmesi gerektiği önerilmiştir<sup>(21)</sup>. Ancak COVID-19 pandemisi sırasında diğer hastalıklar ne yazık ki ön planda akla gelmemektedir. Bu durum hastaların geç tanı alınmasına neden olmaktadır. Pandemi sırasında, hastaların COVID-19 bulaşması korkusu ile hastanelere gitmekten çekinmesi, sokağa çıkma yasakları, hastanelerde olağanüstü yoğunluk nedeniyle diğer hastalığı olan kişilerin sağlık hizmetlerinden yararlanamaması, özellikle bulaşıcı hastalıkların zamanında kontrol altına alınmasına engel olmuştur. Özellikle tüberküloz, HIV, hepatit, influenza ve sıtma hastalıklarının teşhis ve tedavi süreçlerinde aksaklıklar yaşandığı tüm dünyada görülmüştür.<sup>(3,13)</sup>

DSÖ, HIV enfeksiyonu ile VL'nin coğrafi olarak örtüştüğünü ve 35 ülkede yüksek ölüm oranlarıyla sonuçlanması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu belirtmektedir<sup>(7)</sup>. HIV ile yaşayan bireylerde layşmanyazis ile koenfeksiyona ilişkin çalışmalar çoğunlukla gelir düzeyinin düşük, yaşam koşullarının kötü ve HIV bakım ve tedavi hizmetlerinin yetersiz olduğu Afrika ülkelerinde yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda HIV-VL koenfeksiyonu, ileri düzeyde HIV enfeksiyonu<sup>(6,15)</sup>, intravenöz madde kullanımı<sup>(1,6)</sup>, CDC klinik kategori C<sup>(5,20)</sup> ve CD4 sayısının<300 hücre/mm<sup>3(5)</sup> olması ile bağlantılı bulunmuştur. Ancak ülkemizde, layşmanyazis açısından endemik bölgeler bulunmasına ve HIV ile enfekte bireylerin sayısının giderek artmasına karşın, kohort çalışmalarında layşmanyazisten söz edilmemekte ve bu durum HIV ile yaşayanlarda ciddi bir sorun olarak görülmemektedir. Bir çalışmada, HIV pozitif 79 hastanın serum örnekleri incelenmiş ve *L.infantum*'a karşı antikor varlığı farklı serolojik testlerle değerlendirilmiştir. Sadece bir olguda *L.infantum*'a karşı antikor pozitifliği saptanmış, bu olgunun anamnezinde pansitopeni nedeni ile transfüzyon öyküsü olduğu belirtilmiştir<sup>(18)</sup>. VL tanısı alan HIV pozitif hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak lipozomal amfoterisin B önerilmektedir<sup>(2)</sup>.

Hastalığın tedavisinde, 2 yıldan kısa sürede başlayan, mukoza ve fonksiyon kaybı riskine (gözkapağı, dudak, vs.) yol açmayacak anatomik bölgelerde yer alan, dört cm'den küçük lezyonlarda beş değerlikli antimon bileşikler ile intralezyonel tedavi tercih edilebilir. Ancak lezyon sayısının 10'un üzerinde olduğu kişilerde ve eklemleri tutabilecek lezyonlar varsa sistemik tedavi (beş değerlikli antimon bileşikler ve alternatif olarak lipozomal amfoterisin B) önerilmektedir<sup>(10)</sup>.

Kliniğimizde VL ve KL tanısı alan dört olgunun, son 3 ay içinde benzer şikayetlerle dış merkezlere başvurmuş olmalarına rağmen, bu başvuruların hiçbirinde layşmanyazis açısından tetkik edilmedikleri görülmüştür. Ülkemizin layşmanyazis açısından endemik bir bölge olduğu akılda tutulmalı ve nedeni bilinmeyen ateş olgularında ve uzun süreli lezyonlarda layşmanyazis ayırıcı tanıda yer almalıdır. Ayrıca bakteriyel deri enfeksiyonları, deri tüberkülozu, malign ülserler, enfekte böcek ısırıkları, granülomlar, şarbon, psödolenfoma veya bazal ve skuamöz hücreli karsinom gibi çok sayıda hastalık KL ile karışabileceğinden ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

## Teşekkür

Katkılarından dolayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Parazitoloji Ana Bilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na teşekkür ederiz.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

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

**Financial support:** No financial support was received for the project.

## KAYNAKLAR

1. Amela C, López-Gay D, Alberdi JC, Castilla J. Injecting drug use as risk factor for visceral leishmaniasis in AIDS patients. *Eur J Epidemiol.* 1996 Feb;12(1):91-2. <https://doi.org/10.1007/BF00144435>.
2. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and treatment of Leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(1):24-45. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw742>.
3. Aslan G, Yapıcı G. Pandemi döneminde ihmal edilen enfeksiyonlar. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2021;51(3):214-24. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.43660>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection. *MMWR.* 2014 63(RR03);1-(erişim tarihi: 30.03.2021)
5. De la Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Incidence of and risk factors for symptomatic visceral Leishmaniasis among Human Immunodeficiency Virus Type 1-infected patients from Spain in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol.* 2002;40(3):762. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.3.762-767.2002>
6. Gradoni L, Scalone A, Gramiccia M, Troiani M. Epidemiological surveillance of leishmaniasis in HIV-1-infected individuals in Italy. *AIDS.* 1996;10(7):785-91. <https://doi.org/10.1097/00002030-199606001-00014>
7. Graepp Fontoura I, Soeiro Barbosa D, De Andrade Paes AM, et al. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review. *Parasitology.* 2018;145(14):1801-18. <https://doi.org/10.1017/S003118201800080X>
8. Gürel MS, Yeşilova Y, Olgen MK, Ozbel Y. Cutaneous leishmaniasis in Turkey. *Türkiye parazitolojii Derg.* 2012;36(2):121-9. <https://doi.org/10.5152/tpd.2012.29>
9. Kobets T, Grekov I, Lipoldova M. Leishmaniasis: prevention, parasite detection and treatment. *Curr Med Chem.* 2012;19(10):1443-74. <https://doi.org/10.2174/092986712799828300>
10. Kutlubay Z, Özkoca D. Kutanöz Layşmanyazis Tedavisi. *Türkiye Klin Dermatoloji - Özel Konular.* 2021;14(2):6-12.
11. Leishmaniasis. World Health Organization, <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/leishmaniasis>, (erişim tarihi: 04.12.2021)
12. Leishmaniasis. World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>, (erişim tarihi: 04.12.2021)
13. Mauro V, Lorenzo M, Paolo C, Sergio H. Treatall COVID 19-positive patients, but do not forget those negative with chronic diseases. *Intern Emerg Med.* 2020; 15(5):787-90. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02395-z>
14. Maxfield L, Crane JS. Leishmaniasis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. (erişim tarihi 18.07.2021)
15. Medrano FJ, Hernandez-Quero J, Jimenez E, et al. Visceral leishmaniasis in HIV-1-infected individuals: a common opportunistic infection in Spain? *AIDS.* 1992;6(12):1499-503. <https://doi.org/10.1097/00002030-199212000-00013>
16. Neglected tropical diseases. World Health Organization, [https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_1) (erişim tarihi:5 Aralık 2021)
17. Ok ÜZ, Balcioğlu IC, Taylan Özkan A, Özensoy S, Özbel Y. Leishmaniasis in Turkey. *Acta Trop.* 2002;84(1):43-8. [https://doi.org/10.1016/s0001-706x\(02\)00134-1](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(02)00134-1)
18. Ozkan AT, Yalçinkaya T, Kiliç S, Babür C, Schallig HD. HIV/AIDS hastalarında Leishmania infantum seropozitifliğinin araştırılması [Investigation of Leishmania infantum seropositivity in HIV/AIDS patients]. *Mikrobiyol Bul.* 2008 Jan;42(1):113-7.
19. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1961;40(1):1-30. <https://doi.org/10.1097/00005792-196102000-00001>
20. Pineda JA, Gallardo JA, Macías J, et al. Prevalence of and factors associated with visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type 1-infected patients in southern Spain. *J Clin Microbiol.* 1998;36(9):2419-22. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.9.2419-2422.1998>
21. Pullukçu H, Turgay N, Işıkgöz Taşbakan M, Akyol D, Sipahi OR, Yamazhan T, Töz SÖ. Fever of Unknown Origin and Visceral Leishmaniasis: a Series of 20 Adult Patients. *FLORA.* 2018;23(2):92-4. <https://doi.org/10.5578/flora.66819>
22. Ural S, Kaptan F, Sezak N, et al. Evaluation of clinical and laboratory findings of adult visceral leishmaniasis cases. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(4):586-93. <https://doi.org/10.5578/mb.9780>

## ANKEM DERGİSİ YAZIM KURALLARI

### HAKEMLİK VE DEĞERLENDİRME SÜRECİ

Dergide yayınlanacak tüm yazıların yayınlanması hakkındaki karar editörlere aittir. Ancak editörler bu kararlarını hakemlerin önerileri doğrultusunda şekillendirirler.

ANKEM Dergisi'ne gönderilen tüm çalışmalar çift-kör hakem değerlendirmesine tabi tutulmaktadır. Bu değerlendirmede her aşamayı bilen kişi sadece editör ve/veya sorumlu yardımcı editördür. Yazarlar çalışmasını değerlendirecek hakemin kim olduğunu, hakemler de çalışmasını değerlendirdiği yazarları bilemez.

Gönderilecek her çalışmayı, alanında uzman, tercihan üç olmak üzere en az iki hakem değerlendirir. Makalelerin hızlı bir şekilde değerlendirilebilmesi için editörler tarafından her türlü çaba gösterilir. Hakem görüşlerinin farklılık göstermesi durumunda makalelerin değerlendirme süreçlerinde son karar yetkisi editördedir.

#### Ön Değerlendirme Süreci

İlgili editör, gelen çalışmayı derginin amaç ve kapsamına, yazım kurallarına uygun olup olmadığına, bilimsel, İngilizce ve Türkçe dil yeterliliğine göre inceler. Editör bu aşamada yazara sorular iletebilir, düzeltme isteyebilir.

Yapılan inceleme sonucunda uygun bulunan makaleler hakem değerlendirmesi sürecine alınır, derginin yayın kurallarına ve yayın politikasına uygun bulunmayan veya bilimsel olarak yeterli bulunmayan makaleler sorumlu yazara iade edilir.

### Yazım Kuralları

ANKEM Dergisi'ne gönderilecek makalelerde araştırma ve yayın etiğine uygunluk en başta aranan özelliklerdir. ANKEM Dergisi 29. ciltten itibaren yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayınlanmakta, her sayıda araştırma makalesi ağırlıklı olmakta, derleme ve olgu sunumuna az sayıda yer verilmektedir.

**Yazarların, [www.orcid.org](http://www.orcid.org) adresinden edinecekleri ORCID numaralarını bildirmeleri gerekmektedir.**

### MAKALE HAZIRLAMA

Makaleler microsoft word programında yazılmış olmalı ve [ankem@ankemdernegi.org.tr](mailto:ankem@ankemdernegi.org.tr) adresine gönderilmelidir. Ayrıca makalenin başka bir dergide yayınlanmadığını, yazarların makalenin ANKEM Dergisinde yayınlanmasını ve tüm içeriğini onayladıklarını bildiren ve bütün yazarların imzaladığı, Bio, Dr, Uzm Dr, Prof Dr.... gibi akademik unvanlarını da içeren "**Telif Hakkı Devir ve Çıkar çatışması Beyan Formu**" ve gerekli olduğunda Etik Kurul onayı e-posta ile aynı adrese gönderilmeli ve istenirse dernek adresine gönderilebilmesi için ıslak imzalı orijinalleri yazarlarca saklanmalıdır. Olgu sunumları için bilgilerin yayınlanabileceğine dair hastadan veya yasal vasisinden alınan imzalı aydınlatılmış onam formu, bunun mümkün olmadığı durumlarda etik kurul izni alınması şarttır. Aydınlatılmış onam belgeleri ve etik kurul izin belgelerinin orijinallerinin gerektiğinde sağlanma sorumluluğu yazarlara aittir. Yazışmacı yazarın posta adresi, tel, GSM, faks numaraları, e-posta adresi ve diğer tüm yazarların e-posta adresleri ve ORCID numaraları belirtilmelidir. İlgili yazar dışındaki yazarların onayları ayrıca e-posta ile de alınmaktadır.

Makale önceden yapılmış bir sunu ile ilgili ise sununun yapıldığı toplantı, isim-tarih-yer ve sunu numarası ile bildirilmelidir. Herhangi bir destek alınmışsa, destek alınan kurum ve varsa ilgili proje numarası belirtilmelidir.

ANKEM Dergisinde yayınlanacak araştırma makaleleri editörler kurulunca hem kapsamı, hem düzeni bakımından uygun görülmelidir. Bu tür makaleler ANKEM formatına göre düzenlendikten sonra yazarlar ve adresler gizlenerek bilimsel hakemlere gönderilir. Bir ciltteki makaleler için ANKEM'e yardımcı olan hakemler cildin 3. sayısında listelenmekte ve kendilerine teşekkür edilmektedir. Makalelerin yayınlanıp yayınlanmamasına, düzeltildikten sonra yayınlanmasına, yayınlanma önceliğine hakem raporlarını dikkate alarak editörler kurulu karar verir. Editörler kurulunun makalenin mesajını değiştirmeyen düzeltmeleri ve kısaltmaları yapma yetkisi vardır. Makale ile ilgili bilimsel ve hukuki sorumluluk yazarlara aittir.

#### 1. Yazım ve dil düzeni:

Makaleler Türkçe veya İngilizce olarak yayınlanır. Dilimize yerleşmiş terimler yazım kurallarımıza göre kullanılmalı, Türk Dil Kurumu'nun hazırladığı "Yeni Yazım Kılavuzu" ve "Türkçe Sözlük" esas alınmalıdır. Metin içinde kullanılan (tablo ve kaynaklardakiler dışında) Lâtince mikroorganizma adları italik yazılmalıdır. İlk kullanıldığında tam olarak yazılan mikroorganizma adı, daha sonraki kullanışlarında cins adının ilk harfi kullanılarak kısaltılmalıdır. İlk yazımda "*Escherichia coli*", sonrakilerde "*E. coli*" gibi. Stafilyokok, streptokok gibi Türkçe'ye yerleşmiş cins adları ve antibiyotik adları Türkçe olarak yazılmalıdır. Latince kökenli in vitro, in vivo, sensu stricto, sensu lato gibi terimler italik yazılmalıdır. Yanında birim gösterilmeyen ondan küçük sayılar yazı ile yazılmalı, rakam ile yazılan sayılara takılar kesme işareti ile eklenmelidir ("beş hasta, suşların 38'i" gibi). Sıra belirten sayılar: beşinci veya 118. 118'inci gibi yazılmalıdır. Ondalık kesirler virgül yerine nokta ile ayrılmalı ve % işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır ("% 5,5" yerine "%5.5" gibi). Birim eklenen sayılardan, art arda yazılan sayılar arasındaki virgüllerden sonra bir harflik boşluk bırakılmalıdır (10 ml, Tablo 1, 2, 3, 4 1., 2., 3. sıra gibi). Boyama yöntemi olan Gram büyük harfle, bakteri tanımlamak için kullanıldığında ise Gram (-/+) yerine Gram negatif/pozitif şeklinde

yazılmalıdır. Cümleler zorunluluk olmadıkça rakamla gösterilen sayılarla başlamamalıdır. Makaleler bir zorunluluk olmadıkça “mişli geçmiş” kipi ile yazılmalıdır.

## 2. Yazı formu:

Bir çalışma ile ilgili makaleler BAŞLIK, İNGİLİZCE BAŞLIK, ÖZ, ABSTRACT, GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEM, BULGULAR, TARTIŞMA, KAYNAKLAR bölümlerini içermelidir. TEŞEKKÜR yazmak isteniyorsa kaynaklardan önceye konulmalıdır. Derleme makaleler BAŞLIK, İNGİLİZCE BAŞLIK, ÖZ, ABSTRACT bölümleri içermeli ve yazarın uygun göreceği şekilde bölümlere ayrılmalıdır. Olgu sunumlarında BAŞLIK, İNGİLİZCE BAŞLIK, ÖZ, ABSTRACT, GİRİŞ, OLGU ve TARTIŞMA bölümleri olmalıdır. Dergide yayınlanan çalışmalarla ilgili görüşler ve bunlara ilgili çalışmanın yazarlarının yanıtlarına “Editöre mektup” bölümünde yer verilir. Editöre mektup olarak gönderilen görüşler kısa tutulmalı, zorunlu olmadıkça 500 sözcük ve 5 kaynaktan fazla kullanılmamalı, ÖZ ve İngilizce “ABSTRACT” yazılmamalıdır.

Başlıkta yazar adlarında, soyadlar büyük harfle olmak üzere, ön adlar da açık olarak yazılmalıdır. Yazarların çalıştığı kuruluş adresi en kısa şekli ile yazar adlarının altında gösterilmeli, yazarlar farklı kuruluşlarda çalışıyorlarsa adlar ve kuruluşlar sayılarla belirtilmelidir. Yazarların başvuru tarihinde çalıştıkları kurumun yanı sıra, farklı ise, çalışmanın yapıldığı tarihteki kurumları da belirtilmelidir. Bu bilgiyi doğru verebilmek için bir yazar için birden fazla kurum bilgisi girilebilir.

**ÖZ**, yazının içeriğini, bulgularla ilgili önemli hususları içermeli ve okuyucuya makalenin bütünü hakkında yeterli bilgi verecek uzunlukta olmalıdır ve 250 kelimeyi geçmemelidir. Özden sonra 4-6 “Anahtar kelimeler” konmalıdır. Bu sözcükler konu indekslerinde kullanılacağından itina ile seçilmeli, uygunluğu Türkiye Bilim Terimleri (<http://www.bilimterimleri.com>) ve/veya Medical Subject Headings (MESH) (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) adreslerinden kontrol edilmeli ve harf dizinine göre sıralanmalıdır.

**ABSTRACT** yazılırken Öz’e sadık kalınmalıdır. Abstract’tan sonra (anahtar kelimelere karşılık) 4-6 “Keywords” Türkçe anahtar sözcükleri bulduğunuz sayfadaki Medical Subject Headings (MESH) (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) karşılığında yer alan sözcüklerden seçilmelidir. GİRİŞ konuyu anlamayı kolaylaştıracak bilgileri ve çalışmanın amacını kısa ve özlü bir şekilde vermelidir.

**GEREÇ VE YÖNTEM** bölümü konuyla ilgili kişilerce esasen bilinenleri tekrar anlatmamalı, kolay erişilebilecek kaynakların gösterildiği anlatım tercih edilmelidir.

**BULGULAR**, çalışmanın sonuçlarını gerekiyorsa tablo ve şekillerin yardımı ile vermelidir. Şekil, grafik ve fotoğraf çok gerekmedikçe kullanılmamalıdır. Tablolarda verilen bilgiler metinde tekrarlanmamalı, gerekirse önemli kısımları vurgulanmalıdır.

**TARTIŞMA** bölümü bulgular ve tabloların tekrarı olmamalı, bulguların önemli yönlerini vurgulamalı ve başka araştırmacıların bulguları ile karşılaştırmalıdır. Makale, tablo ve şekiller dışında 10 sayfayı, kaynak sayısı (derlemeler dışında) 25’i geçmemelidir. Daha uzun makaleler editörler kurulunca gerekli görülürse kabul edilir, kurulca kısaltılabilir veya yazardan kısaltması istenebilir.

**Tablo ve şekil düzeni:** Tablolar alt ve üst çizgiler ve gereğine göre ara çizgileri içermeli (gereksiz yatay ve dikey çizgilerden kaçınılmalı), Arap rakamları ile sıralanmalı, tablo adı tablo üst çizgisinin üstüne yazılmalıdır. Tablonun adı içeriğine uygun en kısa şekilde olmalıdır. Bulguların kolay anlaşılması için tablolar halinde verilmesine gayret edilmeli, ancak metin içinde birkaç cümle ile belirtilen hususlar için ayrıca tablo düzenlenmemelidir. Metin içinde tablodaki bilgiler gereksiz yere tekrar edilmemeli, önemli hususların belirtilmesi ile yetinilmelidir. Tablolarda (ve metinde) ortalamalar ve yüzde oranları anlamlı değilse tam sayıdan sonra yürütülmemeli (veya anlamlı olduğu kadar yürütülmeli), en yakın sayıya yuvarlanarak gösterilmelidir. Örneğin: 34 suşun 13’ünü %38 olarak belirtmek anlamayı kolaylaştırıcı olabilir, fakat bu oran %38.2 şeklinde uzatılmamalıdır. Uzatmadaki ilk rakamın binde bir olasılığı gösterdiği, ancak büyük sayılarda bu olasılığı belirtmek hakkı olacağı düşünülmelidir. Ortalamalar anlamlı olacak ve kolay anlaşılacak şekilde verilmelidir. Örneğin eritrosit sayımlarının ortalaması 4,365,248 değil, 4,365,000 olarak verilmelidir. Makaleye ancak çok gerekli ise eklenecek şekil, grafik, kimyasal formül, fotoğraf, mikrofotografılar “Şekil” olarak adlandırılıp sıralanmalıdır.

**KAYNAKLAR** harf dizinine göre sıralanmalı ve yazım şekli “Vancouver” kaynak gösterme stiline uygun olmalıdır. Aşağıdaki örnekler ve dergimizin web sayfasındaki yazım kurallarından da örnek alınabilir. ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)) Yararlanılan bütün eserler kaynak olarak verilmeli, fakat sayıyı arttırma amacıyla kaynak kullanılmamalıdır. Yararlı olacak Türkçe kaynaklar göz ardı edilmemelidir. Kaynakların tamamının metin içinde kullanılmış olması ve metin içinde kullanılanların tamamının da kaynaklar listesinde yer alması gereklidir.



Kaynaklara atıf yaparken metin içinde cümle sonuna konacak paranteze numarası yazılmalıdır: "...gösterilmiştir<sup>(1,5,6)</sup>" gibi. Metinde kaynak verilirken yazar adı kullanılıyorsa kaynak numarası yazar adının yanına yazılmalıdır. Smith ve Jones'a<sup>(4)</sup> göre....., ikiden fazla yazar varsa Smith ve ark.'a<sup>(4)</sup> göre..... gibi.

Kaynak listesi hazırlanırken altı veya daha az sayıdaki yazarların tümünün adları kullanılmalı, yedi ve daha fazla yazarlı kaynaklarda ilk üç yazar adından sonra "et al." veya "ve ark." kısaltması kullanılmalıdır.

Kaynaklar listesi harf dizinine göre sıralanmalıdır. Sıralamada bütün yazar adları aynı olan kaynaklar için yıl, aynı yılda ve dergide ise cilt ve sayfa numarası dikkate alınmalı, aynı yılda farklı dergide olan kaynaklardan metin içinde önce geçene önde yer verilmelidir.

Kaynak verilirken aşağıdaki örnekler esas alınmalı, noktalama, sözcük ve harf aralıkları, büyük harfler, dergi, cilt, sayı, sayfa numaraları buna göre yazılmalıdır.

- Dergi adları: Uluslararası dergiler "PubMed Journals Database", yerli dergiler "http://www.atifdizini.com/Journals/tr-index.html" adresindeki şekilde kısaltılmalıdır.
  - Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the clinical and laboratory standards institute. Clin Infect Dis. 2007;44(6):867-73. <https://doi.org/10.1086/511864>
- İnternette kullanılan kaynaklarda:
  - Yazarlı ise; ANKEM Dergisi yazım kurallarına uygun olarak yazar adı, konu başlığı, sayfanın ait olduğu kurum, erişim adresi ve erişim tarihi şeklinde verilmelidir: Töreci K. Ankem Dergisinin genç yazarlarına, ANKEM Derneği, <http://www.ankemdernegi.org.tr/?sp=konuk0606> (erişim tarihi 1.1.2015)
  - Yazarlı değil ise; konu başlığı, sayfanın ait olduğu kurum, erişim adresi ve erişim tarihi şeklinde verilmelidir. Inappropriate antibiotic use for pneumonia common. Medscape Infectious Diseases, <http://www.medscape.com/viewarticle/876918>, (erişim tarihi 30.03.2017)
- Kaynak olarak kitap ve kitap bölümü kullanıldığında yazım şekli ve noktalama işaretleri bakımından aşağıdaki örnekler esas alınmalıdır:
  - Kitap: 4. Baron EJ, Peterson LR, Fingold SM. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 9. baskı, s.168-204, Mosby Co., London (1994).
  - Kitap bölümü: 4. Swenson JM, Hindler JA, Peterson LR. Special tests for detecting antibacterial resistance, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds): Manual of Clinical Microbiology, 6. baskı" kitabında s.1356-72, ASM Press, Washington (1995).
  - Yerli kitaplarda basımevinin değil, yayınlayan kuruluşun adı ve varsa yayın numarası kullanılmalıdır. "İst Tıp Fak Yayını No.20, İstanbul (2001)" gibi.
- Kongre bildirimleri: ANKEM Kongrelerindeki özetler ve sunuların ANKEM Dergisinde yayınlanması gibi bir dergide yayınlanan bildirimler dergideki diğer makaleler gibi kaynak verilir. Özel bir kongre kitabında yayınlananlar şu örneğe göre kaynak verilebilir:
  - Akyüz Z, Dinç U, Güler NC ve ark. Hastanemizde 2005-2008 yılları arasında kan örneklerinden izole edilen kandida türlerinin dağılımının belirlenmesi, XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, s.846-7, Bodrum (2008) (sayfa yerine Poster no. da olabilir).

## MAKALE GÖNDERME VE GERİ ÇEKME

Makale Gönderme: Makaleler [ankem@ankemdernegi.org.tr](mailto:ankem@ankemdernegi.org.tr) adresine gönderilmelidir.

Makale Geri Çekme: Yayın politikalarımız gereği, geri çekme işlemlerinde dergi editörüyle yazar işbirliği yapmak durumundadır.

Değerlendirme aşamasındaki çalışmasını geri çekme talebinde bulunmak isteyen yazar, gerekçesini içeren dilekçeyi, bütün yazarların onayı olduğunu belirten ıslak imzalı bir şekilde, elektronik ya da basılı olarak yayın kuruluna iletmelidir.

Yayın Kurulu gelen talebi inceler ve en geç on gün içerisinde yazara dönüş sağlar. Yayın kurulu tarafından geri çekme talebi onaylanmadıkça, makale gönderim aşamasında telif hakları ANKEM Dergisi'ne devredilmiş olan çalışma başka bir dergiye değerlendirme için gönderilemez.

## İLETİŞİM

Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği

Adres: Topkapı Mahallesi Turgut Özal Millet Cad. No: 176 Kat:5 D:16 Fatih, İSTANBUL

Tel: 0212 219 9339-40

Faks: 0212 219 9341

E-mail: [ankem@ankemdernegi.org.tr](mailto:ankem@ankemdernegi.org.tr)

Web: <http://www.ankemdernegi.org.tr>

E-mail: [ankem@ankemdernegi.org.tr](mailto:ankem@ankemdernegi.org.tr)

Yayınevi: DergiPark