

Cilt 38

Sayı 1

Antibiyotik ve Kemoterapi
(ANKEM) Derneği

2024

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

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

İÇİNDEKİLER

Contents

ARAŞTIRMALAR/RESEARCH ARTICLES

- **Naif Kronik Hepatit B Tedavisinde Tenofovir Alafenamid: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma** 1
Tenofovir Alafenamide in Naive Chronic Hepatitis B Treatment: A Single-Center Retrospective Study
Uzm Dr Cihan SEMET
- **Dışkı Örneklerinden İzole Edilen *Campylobacter* Türlerinin İn Vitro Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi ve Makrolid Direncinin Genotipik Yöntemlerle Saptanması** 12
*Determination of In Vitro Antibiotic Susceptibility of *Campylobacter* species Isolated from Stool Samples and Detection of Macrolide Resistance by Genotypic Methods*
Prof Dr Gülşen HAZIROLAN, Dr Arş Gör Gizem EKİZ, Hazal GÜR, Dr Şeyma DEMİRSOY,
Prof Dr Yakut AKYÖN YILMAZ
- **Palyatif Servis Hastalarının Çeşitli Klinik Örneklerinde Üreyen Bakteriler ve Antibiyotik Direnç Oranları** 18
Bacteria Grown in Various Clinical Samples of Palliative Service Patients and Antibiotic Resistance Rates
Uzm Dr Metin ÖZDEMİR



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği
Society of Antimicrobial
Chemotherapy

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- **Nörosifiliz: Üç Olgu** 24
Neurosyphilis: Three Cases
Dr Meltem TÜĞDÜR CEYLAN, Dr Derya KAYA, Dr Cansu TOL, Prof Dr Tansu YAMAZHAN,
Prof Dr Hüsnü PULLUKÇU, Prof Dr Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN

- **ANKEM Dergisi Yazım Kuralları** III-V
Editorial Rules of Journal of ANKEM

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>

NAİF KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE TENOFVİR ALAFENAMİD: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Cihan SEMET

C. Semet: 0000-0003-2210-820X

İnegöl Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, BURSA

ÖZ

Kronik hepatit B (KHB), dünya çapında yaklaşık 257 milyon insanı etkileyen önemli bir küresel sağlık sorunudur. Tenofovir alafenamid (TAF), kronik hepatit B tedavisinde kullanılan yeni ve etkili bir antiviral ilaç olmakla birlikte tedaviye naif hastalarda TAF etkinliğine ilişkin gerçek dünya verileri sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, tedaviye naif KHB hastalarında TAF'ın etkinliğini değerlendirmektir. Virolojik yanıt ve alanin aminotransferaz (ALT) normalizasyonu ile ilişkili faktörler de çalışmada analiz edilmiştir. Çalışmaya Ocak 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında TAF başlanan 41 tedavi naif KHB hastası dahil edilmiştir. Demografik, klinik ve laboratuvar verileri başlangıçta ve 48. haftada toplanmıştır. Birincil sonlanım noktaları tam virolojik yanıt (TVY) ve 48. haftada ALT normalizasyonu idi. 48. haftada ALT ve hepatit B virüsü-deoksiribonükleik asit (HBV DNA) düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde azalmıştır (her ikisi de $p < 0.001$). Hastaların sırasıyla %73'ünde TVY ve %76'sında ALT normalizasyonu sağlanmıştır. TVY sağlananlarda kısmi virolojik yanıt sağlananlara kıyasla daha yüksek başlangıç hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)/HBV DNA oranı vardı (0.79 vs 0.4, $p=0.012$). ALT normalizasyonunun daha düşük bazal ALT, daha az ilerlemiş hepatik nekroinflamasyon ve steatoz ile ilişkili olduğu görüldü. TAF, tedavi naif hastalarda etkili bir virolojik baskılama ve ALT normalizasyonu sağlamış olup; başlangıç HBsAg/HBV DNA oranı virolojik yanıtı öngören bir parametre olarak tespit edilmiştir. Daha hafif bazal nekroinflamasyon ve steatoz ise ALT normalizasyonu lehine anlamlı bulunmuş, TAF'ın KHB hastaları için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: ALT normalizasyonu, kronik hepatit B, tedaviye naif, tenofovir alafenamid, virolojik yanıt

ABSTRACT

Tenofovir Alafenamide in Naive Chronic Hepatitis B Treatment: A Single-Center Retrospective Study

Chronic hepatitis B (CHB) is a major global health problem affecting approximately 257 million people worldwide. Tenofovir alafenamide (TAF) is a new, effective antiviral drug for chronic hepatitis B. However, real-world data on the efficacy of TAF in treating naive patients are limited. This study aimed to evaluate TAF's efficacy in treating naive CHB patients. Factors associated with virological response and alanine aminotransferase (ALT) normalization were also analyzed in the study. The study included 41 treatment-naive CHB patients who started TAF between January 2021 and December 2022. Demographic, clinical, and laboratory data were collected at baseline and week 48. The primary endpoints were complete virologic response (CVR) and ALT normalization at week 48. At week 48, ALT and hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid (HBV DNA) levels decreased to statistically significant levels (both $p < 0.001$). CVR and ALT normalization were achieved in 73% and 76% of patients, respectively. Those who achieved CVR had a higher baseline hepatitis B surface antigen (HBsAg)/HBV DNA ratio than those who achieved partial virologic response (0.79 vs 0.4, $p=0.012$). ALT normalization was associated with lower baseline ALT and less advanced hepatic necroinflammation and steatosis. TAF provided effective virological suppression and ALT normalization in treatment-naive patients, and the baseline HBsAg/HBV DNA ratio was found to be a parameter predicting virological response. Milder basal necroinflammation and steatosis were significant in favor of ALT normalization, suggesting that TAF is an effective and safe treatment option for patients with CHB.

Keywords: ALT normalization, chronic hepatitis B, tenofovir alafenamide, treatment-naive, virological response

İletişim adresi: Cihan Semet. İnegöl Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, BURSA
e-posta: sametcihan@gmail.com

Received/Geliş: 02.01.2024 Accepted/Kabul: 31.01.2024 Published Online/Online Yayın: 30.04.2024

Atıf/Cite as: Semet C. Naif kronik Hepatit B tedavisinde tenofovir alafenamid: Tek merkezli retrospektif çalışma. ANKEM Derg. 2024;38(1):1-11.

GİRİŞ

Kronik hepatit B (KHB), dünya çapında yaklaşık 257 milyon insanı etkileyen önemli bir küresel sağlık sorunudur⁽³¹⁾. KHB, karaciğer sirozu, hepatoselüler karsinom (HCC) ve karaciğer yetmezliği gibi ciddi karaciğer komplikasyonlarına yol açarak yılda yaklaşık 887.000 kişinin ölümüne neden olabilmektedir⁽³⁰⁾. KHB tedavisinin temel amacı, bu komplikasyonların ilerlemesini önlemek ve hasta sağlığını ve yaşam kalitesini arttırmaktır.

KHB'nin yönetimi, interferon bazlı tedaviler ve nükleoz(t)ide analogları (NA) gibi çeşitli antiviral ajanların kullanıma girmesiyle son birkaç on yılda önemli ölçüde ilerleme kaydetmiştir. NA'ların interferon bazlı tedavilere kıyasla daha iyi güvenlik ve tolere edilebilirlik profillerine sahip olması, onları KHB'li hastaların çoğu için tercih edilen tedavi seçeneği haline getirmiştir⁽²³⁾. Bugüne kadar, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) dahil olmak üzere çeşitli NA'lar KHB tedavisi için onaylanmıştır⁽²⁹⁾.

TAF, selefi TDF⁽⁷⁾ ile karşılaştırıldığında daha iyi güvenlik ve etkinliğe sahip yeni bir oral antiviral ajandır. TAF, hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte hepatositleri seçici olarak hedefleyen, aktif ilacın daha yüksek hücre içi konsantrasyonlarına ve daha az sistemik maruziyete yol açan bir tenofovir ön ilacıdır. Bu gelişmiş seçicilik antiviral gücü artırır ve nefrotoksikite ve kemik mineral yoğunluğu kaybı gibi advers olay riskini azaltır⁽⁶⁾.

Birçok klinik çalışma TAF'ın virolojik yanıt açısından TDF'ye göre üstün olmadığını ancak TAF'ın daha olumlu bir güvenlik profili gösterdiğini ortaya koymuştur^(5, 16). Bununla birlikte, tedavi naif KHB hastalarında TAF'ın etkinliğine ilişkin sınırlı gerçek dünya verisi mevcuttur.

Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, tedavi öncesi bulguları 48. haftadaki bulgularla karşılaştırarak tedaviye naif KHB hastalarının tedavisinde TAF'ın etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca, KHB hastalarında başarılı viral baskılama ve alanin aminotransferaz (ALT) normalizasyonuna katkıda bulunan faktörleri araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2021 ile Aralık 2022 tarihleri arasında kurumumuzda TAF tedavisine başlanan tedaviye naif KHB hastaları dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterleri yaş ≥ 18 , en az altı aydır hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) seropozitifliğine dayalı doğrulanmış KHB tanısı ve KHB için daha önce antiviral tedavi almamış olmaktır. Eş zamanlı hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonları, karaciğer nakli öyküsü veya HCC olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Bu çalışma Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından aşağıdaki onay numarası ve tarihiyle onaylanmıştır: 2011-KAEK-25/07.06.2023.

Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), hepatit B e antijen (HBeAg) durumu, HBsAg düzeyleri, ALT düzeyleri, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ve HBV deoksiribonükleik asit (DNA) düzeyleri dahil olmak üzere demografik, klinik ve laboratuvar verileri tedavi öncesi ve TAF tedavisinin 48. haftasında toplanmıştır. HBsAg düzeyleri kantitatif kemilüminesan immünoassay (ARCHITECT HBsAg, Abbott Laboratories) kullanılarak ölçülmüştür.

Çalışmanın birincil sonlanım noktaları 48. haftada tam virolojik yanıt (TVY) ve ALT normalizasyonudur. TVY, HBV DNA düzeylerinin alt saptama sınırının (<20 IU/mL) altına düşmesi olarak tanımlanmıştır⁽¹⁵⁾. Kısmi virolojik yanıt (KVY) tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml azalma olması, fakat 48. haftada RT-PCR ile saptanabilir düzeyde olması olarak tanımlanmıştır⁽²⁾. ALT normalizasyonu, ALT düzeylerinin normal aralıkta olması (erkekler için ≤ 40 U/L ve kadınlar için ≤ 30 U/L) olarak tanımlanmıştır⁽²¹⁾. HBsAg düşüşü, önceki çalışmaların bulgularına dayanarak, HBsAg düzeylerinde başlangıçtan itibaren en az $0.5 \log_{10}$ IU/mL düşüş olarak tanımlanmıştır⁽²⁰⁾. HBeAg serokonversiyonu, daha önce HBeAg pozitif olan hastalarda HBeAg kaybı ve hepatit B e antikorunun (anti-HBe) saptanması olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Demografik, klinik ve laboratuvar verilerini özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak sunulmuştur. TVY ve KVY grupları ile ALT normalizasyonu olan ve olmayan gruplar arasında sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için uygunluğa bağlı olarak Ki-kare testi veya

Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler SPSS versiyon 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada TAF ile tedavi edilen 41 kronik hepatit B hastası analiz edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 49, %44'ü kadın ve yaklaşık yarısının (%51.22) vücut kitle indeksi 25 kg/m²'nin üzerinde idi. ISHAK skorlama sistemine göre, hastaların çoğunda (%97.6) hafif fibrozis vardı ve ISHAK fibrozis evreleri 0-2 arasında yer alıyordu. Hastaların %15'inde ileri hepatik aktivite (HAI ≥9) gözlenmiştir. Hastaların %76'sında steatoz yok, %17'sinde evre 1 ve %7'sinde evre 2 steatoz var iken ortalama ALT değeri 66.37 ± 31.06 U/L, ortalama AST değeri 46.56 ± 17.21 U/L ve HBV DNA değeri 12.706 ± 10.859 IU/mL idi (Tablo 1).

Virolojik yanıt, 48. haftada TVY sağlanan 30 (%73.2) ve KVY sağlanan 11 (%26.8) hastada değerlendirilmiştir. TVY sağlananların tedavi öncesi HBsAg/HBV DNA oranı (0.79'a karşı 0.4, p=0.012) KVY sağlananlara göre daha yüksekti (Tablo 2). Hiçbir HBsAg kaybı veya serokonversiyon vakası gözlenmemiş olup, 4 (%9.75) HBeAg-pozitif hastada HBeAg kaybı/serokonversiyonu gerçekleşmiştir.

ALT yanıtı ile ilgili olarak, 31 (%75.6) hastada 48. haftada ALT normalizasyonu (<41 U/L) sağlanmıştır. ALT normalizasyonu olan hastaların (N=31) %93.5'i 6-8 arasında HAI değerlerine sahipken, ALT normalizasyonu olmayan grupta (N=10) bu oran %60.0'tır. Ayrıca, HAI ≥9 olan hastaların oranı ALT normalizasyonu olmayan grupta %40.0 ile önemli ölçüde yüksekken, ALT normalizasyonu grubunda sadece %6.45'tir (P=0.024). Steatoz durumunda da benzer bir eğilim gözlenmiştir. ALT normalizasyonu olan grubunun %83.87'sinde hiç yağlanma görülmezken, ALT normalizasyonu olmayan grubun sadece %50.0'sinde bu durum söz konusudur. Evre 1 steatozlu hastaların oranı ALT normalizasyonu olmayan grupta %50.0 olup, ALT normalizasyonu olan grupta gözlenen %6.45'lik orandan anlamlı derecede yüksektir (P=0.006) (Tablo 3).

48 haftalık tedavinin ardından ortalama ALT değeri 42.22 ± 28.56 U/L'ye (%34 azalma, p<0.001) ve ortalama AST değeri 29.68 ± 8.33 U/L'ye (%36 azalma, p<0.001) gerilemiştir. Ortalama HBV DNA değeri %99 oranında azalarak 157.15 ± 548.33 IU/mL'ye gerilemiştir (p<0.001). Ortalama trombosit sayısı 234 x 10⁹/L'ten, 248 x 10⁹/L'ye yükselmiş (p<0.001) ve ortalama alfa-fetoprotein (AFP) değeri 5.21'den 4.83 ng/mL'ye gerilemiştir (%7 azalma, p<0.001). Tedavi öncesi ortalama fosfor düzeyi 3.49 ± 0.55 mg/dL iken 48. haftada hafif bir artışla 3.58 ± 0.56 mg/dL'ye yükselmiştir (p<0.001) (Tablo 4).

Tablo 1. Tedavi öncesi temel klinik özellikler.

Değişkenler	Değerler
Yaş, yıl, ortalama \pm SS	49.17 \pm 14.29
Cinsiyet, kadın, n (%)	18 (43.90)
Vücut kitle indeksi >25 (kg/m ²)	21 (51.22)
Fibrozis (ISHAK), n (%)	
F2	40 (97.56)
F3	1 (2.44)
Histolojik aktivite indeksi (HAI), n (%)	
6-8	35 (85.36)
\geq 9	6 (14.63)
Steatoz (Ultrasonografi), n (%)	
Yok	31 (75.61)
Evre 1	7 (17.07)
Evre 2	3 (7.32)
AST, (U/L), ortalama \pm SS	46.56 \pm 17.21
ALT, (U/L), ortalama \pm SS	66.37 \pm 31.06
γ GT, (IU/L), ortalama \pm SS	36.51 \pm 13.17
AFP, (ng/mL), ortalama \pm SS	5.21 \pm 1.86
ALP, (U/L), ortalama \pm SS	82.63 \pm 28.54
PLT, (10 ⁹ /L), ortalama \pm SS	234.32 \pm 23.92
Albümin, (g/dL), ortalama \pm SS	4.16 \pm 0.45
Kreatinin, (mg/dL), ortalama \pm SS	0.97 \pm 0.31
eGFR, (mL/min/1.73 m ²), ortalama \pm SS	91.59 \pm 5.30
Kalsiyum, (mg/dL), ortalama \pm SS	9.47 \pm 0.80
Fosfor, (mg/dL), ortalama \pm SS	3.49 \pm 0.55
Total kolesterol (mg/dL), ortalama \pm SS	236.22 \pm 33.87
HDL-c (mg/dL), ortalama \pm SS	53.17 \pm 5.02
LDL-c (mg/dL), ortalama \pm SS	146.71 \pm 24.12
Hbs antijen, (IU/mL), ortalama \pm SS	4081.17 \pm 1097.59
Hbs antijen / HBV-DNA oranı, ortalama \pm SS	0.69 \pm 0.60
HBe antijen-pozitif, n (%)	11 (26.83)
HBV-DNA, (IU/mL), ortalama \pm SS	12706.27 \pm 10859.50

AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; γ GT, gama-glutamil transferaz; AFP, alfa fetoprotein, ALP, alkalen fosfataz; PLT, trombosit; eGFR, glomerüler filtrasyon hızı; HDL-c, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-c, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; Hbs, hepatit B yüzey; HBe, hepatit B zarf; HBV-DNA, hepatit B virüs-deoksiribonükleik asit.

Tablo 2. TVY ve KVV grupları arasında tedavi öncesi temel klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	TVY (N=30)	KVV (N=11)	P Değeri
Yaş, yıl, ortalama ± SS	48.9 ± 13.8	49.91 ± 16.26	0.857
Cinsiyet, kadın, n (%)	12 (40)	6 (54.55)	0.634
Vücut kitle indeksi >25 (kg/m ²)	15 (50.0)	6 (54.55)	1.000
Fibrozis (ISHAK), n (%)			
F2	30 (100)	10 (90.90)	0.596
F3	0 (0)	1 (9.09)	
Histolojik aktivite indeksi (HAI), n (%)			
6-8	25 (83.33)	10 (90.90)	0.913
≥9	5 (16.66)	1 (9.09)	
Steatoz (Ultrasonografi), n (%)			
Yok	22 (73.33)	9 (81.18)	0.353
Evre 1	5 (16.66)	2 (18.18)	
Evre 2	3 (10)	0 (0)	
AST, (U/L), ortalama ± SS	46.63 ± 18.05	46.36 ± 15.48	0.963
ALT, (U/L), ortalama ± SS	67.87 ± 27.93	62.27 ± 39.63	0.673
γGT, (IU/L), ortalama ± SS	34.97 ± 10.16	40.73 ± 19.18	0.361
AFP, (ng/mL), ortalama ± SS	5.15 ± 2.0	5.38 ± 1.48	0.687
ALP, (U/L), ortalama ± SS	78.7 ± 28.83	93.36 ± 25.97	0.136
PLT, (10 ⁹ /L), ortalama ± SS	232.5 ± 25.79	239.27 ± 17.94	0.354
Albümin, (g/dL), ortalama ± SS	4.21 ± 0.45	4.02 ± 0.44	0.245
Kreatinin, (mg/dL), ortalama ± SS	0.94 ± 0.32	1.05 ± 0.29	0.313
eGFR, (mL/min/1.73 m ²), ortalama ± SS	91.97 ± 5.39	90.55 ± 5.13	0.448
Kalsiyum, (mg/dL), ortalama ± SS	9.45 ± 0.67	9.55 ± 1.12	0.788
Fosfor, (mg/dL), ortalama ± SS	3.4 ± 0.49	3.75 ± 0.65	0.132
Total kolesterol (mg/dL), ortalama ± SS	239.17 ± 32.38	228.18 ± 38.1	0.408
HDL-c (mg/dL), ortalama ± SS	53.0 ± 4.82	53.64 ± 5.77	0.748
LDL-c (mg/dL), ortalama ± SS	149.0 ± 22.91	140.45 ± 27.34	0.369
HBs antijen, (IU/mL), ortalama ± SS	4048.83 ± 1090.85	4169.36 ± 1164.57	0.769
Hbs antijen / HBV-DNA oranı, ortalama ± SS	0.79 ± 0.66	0.4 ± 0.28	0.012
HBe antijen-pozitif, n (%)	8 (26.67)	3 (27.28)	1.000
HBV-DNA, (IU/mL), ortalama ± SS	11662.53 ± 11304.4	15552.82 ± 9431.03	0.281

TVY, tam virolojik yanıt; KVV, kısmi virolojik yanıt; AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; γGT, gama-glutamil transferaz; AFP, alfa fetoprotein; ALP, alkalin fosfataz; PLT, trombosit; eGFR, glomerüler filtrasyon hızı; HDL-c, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-c, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HBs, hepatit B yüzey; HBe, hepatit B zarf; HBV-DNA, hepatit B virüs-deoksiribonükleik asit.

Tablo 3. ALT normalizasyonu olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi temel klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	ALT normalizasyonu olan (N=31)	ALT normalizasyonu olmayan (N=10)	P Değeri
Yaş, yıl, ortalama ± SS	49.77 ± 14.75	47.30 ± 13.32	0.640
Cinsiyet, kadın, n (%)	16 (51.6)	8 (80.0)	0.142
Vücut kitle indeksi >25 (kg/m ²)	17 (54.8)	6 (60.0)	0.484
Fibrozis (ISHAK), n (%)			
F2	30 (96.77)	10 (100)	1.000
F3	1 (3.22)	0 (0)	
Histolojik aktivite indeksi (HAI), n (%)			
6-8	29 (93.5)	6 (60.0)	0.024
≥9	2 (6.45)	4 (40.0)	
Steatoz (Ultrasonografi), n (%)			
Yok	26 (83.87)	5 (50.0)	0.006
Evre 1	2 (6.45)	5 (50.0)	
Evre 2	3 (9.67)	0 (0)	
AST, (U/L), ortalama ± SS	45.90 ± 16.46	48.60 ± 20.15	0.976
ALT, (U/L), ortalama ± SS	58.10 ± 21.21	92.00 ± 42.70	0.045
γGT, (IU/L), ortalama ± SS	37.65 ± 14.92	33.00 ± 3.20	0.760
AFP, (ng/mL), ortalama ± SS	5.34 ± 2.02	4.80 ± 1.25	0.431
ALP, (U/L), ortalama ± SS	86.84 ± 26.73	69.60 ± 31.43	0.086
PLT, (10 ⁹ /L), ortalama ± SS	231.19 ± 24.11	244.00 ± 21.59	0.143
Albümin, (g/dL), ortalama ± SS	4.13 ± 0.47	4.25 ± 0.41	0.483
Kreatinin, (mg/dL), ortalama ± SS	0.99 ± 0.32	0.89 ± 0.28	0.381
eGFR, (mL/min/1.73 m ²), ortalama ± SS	91.23 ± 5.32	92.70 ± 5.33	0.451
Kalsiyum, (mg/dL), ortalama ± SS	9.46 ± 0.86	9.51 ± 0.60	0.867
Fosfor, (mg/dL), ortalama ± SS	3.52 ± 0.57	3.42 ± 0.50	0.639
Total kolesterol (mg/dL), ortalama ±SS	238.87 ± 31.08	228.00 ± 42.18	0.384
HDL-c (mg/dL), ortalama ± SS	53.58 ± 5.31	51.90 ± 3.98	0.299
LDL-c (mg/dL), ortalama ± SS	148.39 ± 22.11	141.50 ± 30.28	0.439
HBs antijen, (IU/mL), ortalama ± SS	4023.23 ± 1153.27	4260.80 ± 934.53	0.309
Hbs antijen / HBV-DNA Oranı, ortalama ± SS	0.63 ± 0.55	0.87 ± 0.74	0.554
HBe antijen-pozitif, n (%)	23 (74.2)	7 (70.0)	1.000
HBV-DNA, (IU/mL), ortalama ± SS	12894.71 ± 11199.17	12122.10 ± 10273.99	0.660

AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransaminaz; γ GT, gama-glutamyl transferaz; AFP, alfa fetoprotein, ALP, alkale fosfat; PLT, trombosit; eGFR, glomerüler filtrasyon hızı; HDL-c, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-c, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HBs, hepatit B yüzey; HBe, hepatit B zarf; HBV-DNA, hepatit B virüs-deoksiribonükleik asit.

Tablo 4. Tedavi öncesi ve TAF tedavisinin 48. haftasındaki klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi öncesi	48. Hafta	P Değeri
AST, (U/L), ortalama \pm SS	46.56 \pm 17.21	29.68 \pm 8.33	<0.001
ALT, (U/L), ortalama \pm SS	66.37 \pm 31.06	42.22 \pm 28.56	<0.001
γ GT, (IU/L), ortalama \pm SS	36.51 \pm 13.17	33.51 \pm 2.57	0.716
AFP, (ng/mL), ortalama \pm SS	5.21 \pm 1.86	4.83 \pm 1.91	<0.001
ALP, (U/L), ortalama \pm SS	82.63 \pm 28.54	84.66 \pm 28.30	0.663
PLT, (10^9 /L), ortalama \pm SS	234.32 \pm 23.92	247.76 \pm 27.00	<0.001
Albümin, (g/dL), ortalama \pm SS	4.16 \pm 0.45	4.11 \pm 0.49	0.612
Kreatinin, (mg/dL), ortalama \pm SS	0.97 \pm 0.31	0.95 \pm 0.35	0.870
GFR, (mL/min/1.73 m ²), ortalama \pm SS	91.59 \pm 5.30	91.37 \pm 6.50	0.922
Kalsiyum, (mg/dL), ortalama \pm SS	9.47 \pm 0.80	9.58 \pm 0.74	0.492
Fosfor, (mg/dL), ortalama \pm SS	3.49 \pm 0.55	3.58 \pm 0.56	<0.001
Total kolesterol (mg/dL), ortalama \pm SS	236.22 \pm 33.87	231.46 \pm 33.50	0.444
HDL-c (mg/dL), ortalama \pm SS	53.17 \pm 5.02	53.63 \pm 5.08	0.707
LDL-c (mg/dL), ortalama \pm SS	144.71 \pm 24.12	146.71 \pm 24.12	0.365
HBs antijen, (IU/mL), ortalama \pm SS	4081.17 \pm 1097.59	3737.34 \pm 1067.41	0.235
HBV-DNA, (IU/mL), ortalama \pm SS	12706.27 \pm 10859.50	157.15 \pm 548.33	<0.001
HBs antijen kaybı veya serokonversiyon, n (%)	-	0 (0)	-
HBe antijen kaybı veya serokonversiyon, n (%)	-	4 (9.75)	-
TVY, n (%)	-	30 (73.17)	-
ALT normalizasyonu, n (%)	-	31 (75.60)	-
Azalmış HBs antijen düzeyi, n (%)	-	0 (0)	-

AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransaminaz; γ GT, gama-glutamyl transferaz; AFP, alfa fetoprotein, ALP, alkale fosfat; PLT, trombosit; eGFR, glomerüler filtrasyon hızı; HDL-c, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-c, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HBs, hepatit B yüzey; HBV-DNA, hepatit B virüsü-deoksiribonükleik asit; HBe, hepatit B zarfı; TVY, tam virolojik yanıt.

TARTIŞMA

Tedaviye naif KHB hastalarının tedavisinde TAF'ın etkinliğini incelediğimiz çalışmamızda başlangıç HbsAg/HBV DNA oranı TVY'li hastalarda KVV'li hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada TVY'li hastaların daha yüksek başlangıç HBsAg/HBV DNA oranına sahip olduğu gözlemlenmiş ve yazarlar bu oranın tedaviye yanıtının bir belirleyicisi olabileceğini düşünmüşlerdir⁽²⁶⁾. Yüksek HBsAg ve düşük HBV DNA, virüs replikasyonunun baskılandığına ve bağışıklık sisteminin virüse karşı etkin bir yanıt verdiğiğine işaret edebilir, bu da tedaviye daha iyi yanıt ile ilişkili olabilir. Yukarıda bahsedilen, 52 hastayı içeren çalışmada, tedavi öncesi HBsAg/HBV DNA oranının 0.56'nın üzerinde olmasının, nükleozid naif KHB hastalarında entekavir tedavisine uzun vadeli virolojik yanıtın önemli bir bağımsız öngörücüsü olduğu gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Çalışmamızdaki bu bulgu literatürle uyumludur, ancak bu belirteci doğrulamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürdeki bir derlemede, TAF tedavisinin yüksek oranda ALT normalizasyonu sağladığı ve TDF'den daha iyi performans gösterdiği ortaya konmuştur. Aynı derlemede bu etkinin herhangi bir direnç insidansı olmaksızın 144 haftaya kadar sürdürüldüğü ve daha iyi kemik mineral yoğunluğu ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme ile birlikte olduğu vurgulanmıştır⁽⁹⁾. Başka bir çalışmada ise TAF'ın daha yüksek oranlarda ALT normalizasyonu sergilediği ortaya konulmuştur⁽¹⁾. Çalışmamızda hastaların %75.6'sında ALT normalizasyonu sağlanmıştır; bu oran, literatürle uyumlu bulunmuş ve özellikle ALT normalizasyonu olan grubun daha düşük bazal ALT, HAI inflamasyon skoru ve hepatik steatoz derecesine sahip olması, bazal karaciğer sağlığının tedavi yanıtını öngörebileceğini düşündürmektedir^(14, 10). Önceki çalışmalar, KHB hastalarında TAF ile tedavinin ALT seviyelerini düşürdüğünü ve karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstererek, yalnızca viral baskılamaya sağlamanın ötesinde karaciğer sağlığına fayda sağlama potansiyeline dair kanıtlar sağlamıştır^(27, 8).

Çalışmamızda 48 haftalık TAF tedavisinden sonra ALT ve AST seviyelerinde önemli düşüşler ve HBV DNA seviyelerinde belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. Bu bulgular, TAF'ın KHB için etkili bir antiviral ajan olduğunu vurgulayan mevcut literatür ile tutarlıdır⁽³⁾. Örneğin uluslararası düzeyde yürütülen bir Faz III çalışması; TAF'ın, HBeAg pozitif veya negatif enfeksiyonu olan hastalar arasında 48. haftada HBV DNA düzeylerini 29 IU/ml'nin altına düşürme şeklindeki birincil etkinlik sonlanımına ulaşmada TDF'ye göre daha üstün olmadığını göstermiştir⁽⁶⁾. HBV DNA'da azalma gösteren çalışmamızın sonuçları, mevcut literatürdeki bulgularla uyumlu olarak TAF'ın güçlü antiviral etkinliğini teyit etmektedir⁽²⁵⁾.

Kohortumuzda TAF tedavisi sonrası AFP seviyelerindeki önemli düşüş, önceki araştırmalarla tutarlı olarak, hepatik inflamasyondaki azalma ve hücresel süreçlerdeki iyileşme ile ilişkili olabilir. Çalışmalar, TAF dahil antiviral tedavinin KHB enfeksiyonu olan hastalarda serum AFP düzeylerinde düşüşe yol açabileceğini göstermiştir. TAF dahil antiviral tedavinin, aktif viral hepatitli hastalarda yükselmiş serum AFP düzeylerini önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir⁽²²⁾. Benzer şekilde, hastalarda hepatit C virüsü eradikasyonundan sonra hepatoselüler karsinomun erken tespiti için AFP düzeylerinin yüksek özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur, bu da antiviral tedavi ile AFP düzeylerinin gerileme potansiyeline işaret etmektedir⁽¹⁸⁾. AFP düzeyindeki gerileme, daha düşük HCC gelişimi riski için bir biyobelirteç görevi görebilir; ancak bu ilişkiyi doğrulamak için daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda TAF tedavisi sonrasında fosfor düzeylerinde gözlenen artış, TAF'ın metabolik etkilerine ilişkin mevcut literatürle uyumludur. Fosfor düzeyleri, KHB enfeksiyonu için TAF tedavisi gören hastalarda böbrek fonksiyonunun önemli bir göstergesidir. Çeşitli çalışmalarda TAF tedavisinin fosfor düzeyleri ve böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bir çalışma, tenofovir TDF'den TAF'a geçişin 4. ve 24. haftalarda eGFR'yi önemli ölçüde iyileştirdiğini bildirmiştir⁽¹³⁾. Buna ek olarak, TAF tedavisinin serum fosfat düzeylerini iyileştirdiği ve TAF başlangıcında düşük serum fosfor düzeyleri olan hastalarda potansiyel renal tübülopati iyileşmesine işaret ettiği bulunmuştur⁽¹⁹⁾. Bu bulgular, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda TAF tedavisinin böbrek fonksiyonu ve serum fosfor seviyeleri üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, TAF tedavisinin 48. haftasında trombosit sayısının arttığı bulunmuştur. Bu artışın, özellikle düşük başlangıç trombosit sayısı olan hastalar için klinik açıdan da faydalı olabileceği düşünülebilir. Literatürdeki bir çalışmada TAF ile tedavi edilen HBeAg-pozitif KHB hastalarında TDF'ye kıyasla trombosit sayısında anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾. Mevcut literatür bilgisine göre trombositopeninin ilerlemiş fibroz ve siroz ile ilişkili olması, TAF tedavisini takiben trombosit sayısındaki artışın hepatik fibrozda bir iyileşmeye işaret edebileceğini düşündürmektedir⁽¹²⁾. Hastalarımızın çoğunda hafif fibrozis olduğunu göz önünde bulundurursak trombosit sayısındaki bu artış, iyileşen hepatik inflamasyona ikincil olarak portak

basıncın düşmesi nedeniyle azalan dalak sekestrasyonundan da kaynaklanıyor olabilir. Daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KHB hastalarında TAF'ın lipid düzeyleri üzerindeki etkisini ve TDF'den TAF'a geçildikten sonra lipid profilindeki değişiklikleri değerlendiren çeşitli çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir⁽¹⁷⁾. Bazı çalışmalarda TAF tedavisi sonrası lipid düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmazken, bazı çalışmalarda TAF tedavisine geçildikten sonra total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-c) ve diğer lipid parametrelerinde artış bildirmiştir^(19,28,24). Çalışmamızda, 48. haftada lipid profillerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum, KHB'li bireyler arasında artmış kardiyovasküler risk göz önüne alındığında kritik önem taşımaktadır⁽¹¹⁾.

Çalışmamızın sınırlılıkları retrospektif tasarımı ve nispeten küçük örneklem büyüklüğüdür; bu da klinik olarak ilgili tüm değişiklikleri tespit edebilmek için gerekli istatistiksel gücü azaltmaktadır. Ayrıca, takip süremiz 48 hafta ile sınırlıdır ve uzun vadeli veriler, virolojik yanıtın kalıcılığını tespit etmek ve gecikmiş yan etkileri izlemek için çok önemlidir.

Sonuç olarak, bu çalışma TAF'ın KHB hastaları için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğuna ve biyokimyasal ve virolojik parametrelerde önemli iyileşmeler sağladığına dair artan kanıtlara katkıda bulunmaktadır. Bu sonuçları doğrulamak ve TAF tedavisine yanıt mekanizmalarını araştırmak için, daha geniş popülasyonlarla ve daha uzun takip süreleriyle prospektif, randomize, kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarafından onaylanmıştır (Onay Numarası: 2011-KAEK-25, Onay Tarihi: 07.06.2023).

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 Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Approval Number: 2011-KAEK-25, Approval Date: 07.06.2023).

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

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

KAYNAKLAR

1. Agarwal K, Fung S, Nguyen T, Cheng W, Sicard É, Ryder S, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* 2015;62(3):533-540. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.035>
2. Akhan S, Aynioglu A, Cagatay A, Gonen I, Gunal O, Kaynar T, et al. Management of chronic hepatitis B virus infection: a consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *KLİMİK Derg.* 2015;27(S1):2-18. <https://doi.org/10.5152/kd.2014.26>
3. Alghamdi AS, Alothmani HS, Mogharbel M, Albiladi H, Babatin M. Clinical characteristics of hepatitis B virus patients after switching to tenofovir alafenamide fumarate: a retrospective observational study. *Cureus.* 2020;12(9):e10380. <https://doi.org/10.7759/cureus.10380>
4. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, Chuang W-L, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):196-206. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30107-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30107-8)
5. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Tenofovir Alafenamide Fumarate: A New Tenofovir Prodrug for the Treatment of Chronic Hepatitis B Infection. *J Infect Dis.* 2017;216:S792-6. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix135>
6. Byrne R, Carey I, Agarwal K. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: rationale and clinical trial evidence. *Therap Advan Gastroenterol.* 2018;11:1756284818786108. <https://doi.org/10.1177/1756284818786108>

7. Callebaut C, Stepan G, Tian Y, Miller MD. In vitro virology profile of tenofovir alafenamide, a novel oral prodrug of tenofovir with improved antiviral activity compared to that of tenofovir disoproxil fumarate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):5909-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01152-15>
8. Chan HLY, Buti M, Lim Y-S, Agarwal K, Marcellin P, Brunetto M, et al. Long-term treatment with tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B results in high rates of viral suppression and favorable renal and bone safety. *Am J Gastroenterol.* 2023;10:14309. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002468>
9. Charlton MR, Alam A, Shukla A, Dashtseren B, Lesmana CRA, Duger D, et al. An expert review on the use of tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection in Asia. *Journal of Gastroenterology.* 2020;55(9):811-23. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01698-4>
10. Chen J, Xu CR, Xi M, Hu WW, Tang ZH, Zang GQ. Predictors of liver histological changes and a sustained virological response to peginterferon among chronic hepatitis B e antigen-positive patients with normal or minimally elevated alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat.* 2017;24(7):573-9. <https://doi.org/10.1111/jvh.12679>
11. Chun HS, Lee JS, Lee HW, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Prevalence and risk factors of cardiovascular disease in patients with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2021;67(7):3412-25. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07157-1>
12. Hayashi H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: A review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2595. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2595>
13. Kaneko S, Kurosaki M, Tamaki N, Itakura J, Hayashi T, Kirino S, et al. Tenofovir alafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from tenofovir disoproxil fumarate. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(11):2004-10. <https://doi.org/10.1111/jgh.14686>
14. Karaman A, Gürsoy Ş, Soyuer I, Karaman H, Torun ME, Yurci MA, et al. Effect of hepatic steatosis on virological response to nucleos(t)ide analogs therapy in patients with chronic hepatitis B. *Turk J Med Sci.* 2013;43(1):70-4. <https://doi.org/10.3906/sag-1202-96>
15. Lee HW, Yoo EJ, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY, et al. Prediction of development of liver-related events by transient elastography in hepatitis B patients with complete virological response on antiviral therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(8):1241-9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.157>
16. Li J, Hu C, Chen Y, Zhang R, Fu S, Zhou M, et al. Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):567. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06237-x>
17. Lim Y, Lampertico P. Editorial: Does TAF have a better or worse safety profile than TDF, to treat hepatitis B? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55:1044-5. <https://doi.org/10.1111/apt.16886>
18. Minami T, Tateishi R, Kondo M, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, et al. Serum alpha-fetoprotein has high specificity for the early detection of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication in patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(23):e901. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000901>
19. Papatheodoridis GV, Mimidis K, Manolakopoulos S, Gatselis N, Goulis J, Kapatais A, et al. HERACLIS-TAF: a multi-centre prospective cohort study on 2-year safety and efficacy of tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B with renal and/or bone disorders or risks. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(4):702-12. <https://doi.org/10.1111/apt.17093>
20. Peng C-Y, Lai H-C, Su W-P, Lin C-H, Chuang P-H, Chen S-H, et al. Early hepatitis B surface antigen decline predicts treatment response to entecavir in patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep.* 2017;7:42879. <https://doi.org/10.1038/srep42879>
21. Prati D, Taioli E, Zanella A, Torre ED, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137(1):1-10. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006>
22. Qian X, Liu S, Long H, Zhang S, Yan X, Yao M, et al. Reappraisal of the diagnostic value of alpha-fetoprotein for surveillance of HBV-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2020;28(1):20-9. <https://doi.org/10.1111/jvh.13388>

23. Santantonio TA. Chronic hepatitis B: Advances in treatment. *World J Hepat.* 2014;6(5):284. <https://doi.org/0.4254/wjh.v6.i5.284>
24. Sarowar A, Coffin CS, Fung S, Wong A, Doucette K, Truong D, et al. Brief Report: Effect of antiretroviral switch from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on alanine aminotransferase, lipid profiles, and renal function in HIV/HBV-coinfected individuals in a nationwide Canadian study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022;91(4):368-72. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000003079>
25. Seto WK, Chang T-T, Chowdhry A, Chen C-Y, Celen MK, Ma X, et al. P1- High viral suppression and improved safety profile of tenofovir alafenamide relative to tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B patients treated for 5 years. *Ann Hepat.* 2023;28(S1):100905. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.100905>
26. Song JC, Min BY, Kim J-W, Kim JY, Kim YM, Shin CM, et al. Pretreatment serum HBsAg-to-HBV DNA ratio predicts a virologic response to entecavir in chronic hepatitis B. *Korean J Hepat.* 2011;17(4):268. <https://doi.org/10.3350/kjhep.2011.17.4.268>
27. Squillace N, Ricci E, Menzaghi B, De Socio GV, Passerini S, Martinelli C, et al. The effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate (TDF) to tenofovir alafenamide (TAF) on liver enzymes, glucose, and lipid profile. *Drug Des Dev Ther.* 2020;14:5515-20. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S274307>
28. Suzuki K, Suda G, Yamamoto Y, Abiko S, Kinoshita K, Miyamoto S, et al. Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B. *PLoS One.* 2022;17(1):e0261760. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261760>
29. van Bömmel F, Berg T. Antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Intervirol.* 2014;57(3-4):171-80. <https://doi.org/10.1159/000360945>
30. World Health Organization. Hepatitis B factsheet. WHO, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b> (erişim tarihi 14.5.2023)
31. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. WHO, <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017> (erişim tarihi 14.5.2023)

DIŞKI ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN *CAMPYLOBACTER* TÜRLERİNİN İN VİTRO ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ VE MAKROLİD DİRENCİNİN GENOTİPİK YÖNTEMLERLE SAPTANMASI

Gülşen HAZIROLAN, Gizem EKİZ, Hazal GÜR, Şeyma DEMİRSOY, Yakut AKYÖN YILMAZ

G. Hazırolan: 0000-0003-4546-9729, G. Ekiz: 0009-0001-4128-8368, H. Gür: 0000-0003-0064-9021, Ş. Demirsoy: 0000-0001-8380-0932, Y. Akyön Yılmaz: 0000-0002-0919-5508

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZ

Campylobacter türlerinin neden olduğu gastroenteritler genellikle kendi kendini sınırlar. Ancak, ciddi veya uzun süreli vakalarda antimikrobiyal tedavi (örn. makrolidler, florokinolonlar) gereklidir. Bu çalışmanın amacı dışkı örneklerinden izole edilen *Campylobacter* türlerinde, in vitro antibiyotik duyarlılığı saptamak ve makrolid direncini genotipik yöntemlerle tespit etmektir. Ağustos 2014 ile Ağustos 2019 arasında dışkı örneklerinden elde edilen toplam 65 *Campylobacter* izolatu analiz edildi. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle tespit edildi. Sonuçlar Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) kılavuzuna göre değerlendirildi. Makrolid direnci uyumsuzluk amplifikasyon mutasyon testi (mismatch amplification mutation assay) polimeraz zincir reaksiyonu (MAMA-PZR) ile araştırıldı. Altmış (%92.3) izolat *Campylobacter jejuni* ve beş (%7.7) izolat *Campylobacter coli* olarak tanımlandı. İzolatların direnç oranları siprofloksasine %76.92, eritromisine ise %16.92 olarak tespit edildi. Makrolid dirençli 11 izolatta, 23S rRNA, ERY2074 ve/veya ERY2075 mutasyonu tespit edildi. İzole ERY2025 ve ERY2024 mutasyonları ise sırasıyla beş ve üç izolatta gözlemlendi. İnsanlarda kampilobakteriyozu tedavi etmek için kullanılan makrolidler ve kinolonlara karşı yüksek direnç oranları, uygun antimikrobiyal gözetim ve kontrol önlemlerine olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: *Campylobacter* türleri, eritromisin, siprofloksasin, in vitro direnç, MAMA-PZR

ABSTRACT

Determination of In Vitro Antibiotic Susceptibility of *Campylobacter* species Isolated from Stool Samples and Detection of Macrolide Resistance by Genotypic Methods

Most gastroenteritis caused by *Campylobacter* are self-limiting. However, antimicrobial treatment (e.g., macrolides, fluoroquinolones) is necessary in severe or prolonged cases. The objective of this study was to identify *Campylobacter* species isolated from stool samples, to determine in vitro antibiotic susceptibility and detect macrolide resistance by genotypic methods. We analyzed a total of 65 strains that were isolated from stool samples between August 2014 and August 2019. Antibiotic susceptibilities of the isolates were detected by disk diffusion method and the results were evaluated according to the European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines. Macrolide resistance was investigated by mismatch amplification mutation assay- polymerase chain reaction (MAMA-PCR). Of the isolates, 60 (92.3%) were identified as *Campylobacter jejuni*, five (7.7%) were *Campylobacter coli*. The rates of resistance of the isolates were 76.92% for ciprofloxacin and 16.92 % for erythromycin. In 11 macrolide resistant isolates, 23S rRNA, ERY2074 and/or ERY2075 mutations were detected. Isolated ERY2025 and ERY2024 mutations were observed in five and three isolates, respectively. The high presence of resistance to macrolides and quinolones, which are used to treat campylobacteriosis in humans, highlights the need for proper antimicrobial surveillance and control measures.

Keywords: *Campylobacter* species, erythromycin, ciprofloxacin, in vitro resistance, MAMA-PCR

İletişim adresi: Gizem Ekiz, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
e-posta: ekizgizem@gmail.com

Received/Geliş: 05.02.2024 Accepted/Kabul: 24.02.2024 Published Online/Online Yayın: 30.04.2024

Atıf/Cite as: Çetin G, Ekiz G, Akyön Yılmaz Y. Dışkı örneklerinden izole edilen *Campylobacter* türlerinin in vitro antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve makrolid direncinin genotipik yöntemlerle saptanması. ANKEM Derg. 2024;38(1):12-17.

GİRİŞ

Campylobacter türleri kıvrık, hareketli, mikroaerofilik gram negatif basillerdir. Zoonotik bir hastalık olan kampilobakteriyozu neden olurlar ve tüm yaş gruplarını etkileyebilirler^(4,21). Kontamine su, süt, et ürünleri, özellikle kümes hayvanları ve ürünlerinin tüketimi, hayvan dışkı teması ile bulaş olmaktadır⁽¹³⁾.

Campylobacter türleri ile gelişen enfeksiyon hastalıklarında 1-7 günlük inkübasyon süresinden sonra diyare, ateş, karın ağrısı, bulantı gibi semptomlar ortaya çıkar ve genellikle kendi kendini sınırlar. Ancak bazı durumlarda; reaktif artrit ve Guillain-Barré Sendromu gibi sistemik komplikasyonlar ortaya çıkabilir⁽²³⁾. Bu enfeksiyonlar, ileri yaşlarda ve immün yetmezliği olan hastalarda bakteriyemi ile seyredebilir. Kanlı diyaresi ve yüksek ateşi olan, kliniğinde iyileşme görülmeyen hastalar ile immün yetmezliği olanlarda antibiyotik tedavisi gereklidir⁽¹²⁾. Bununla birlikte; *Campylobacter* türlerinde penisilinlere, sefalosporinlerin çoğuna, trimetoprim/sülfametoksazole, rifampisine ve vankomisine karşı intrinsik direnç tanımlanmıştır^(3,6). Makrolidler ve florokinolonlar *Campylobacter* türlerinin neden olduğu gastroenterit olgularında yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir⁽⁷⁾. Ancak, günümüzde *Campylobacter* kaynaklı gastroenteritin tedavisinde kullanılan bu antibiyotiklerde artan direnç oranları önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir^(10,15,16).

Campylobacter türlerinde makrolid direncinin 23S rRNA mutasyonu veya bu bölgede oluşan proteinlerdeki değişiklikler ile ribozomdaki hedef bağlanma bölgesinin modifikasyonu sonucu geliştiği gösterilmiştir⁽²⁵⁾. *Campylobacter* türlerinin kromozomu 23S rRNA geninin üç kopyasını içerir ve makrolid grubu bir antibiyotik olan eritromisine dirençli izolatlarda genellikle tüm kopyalar makrolid direnci ile ilişkili mutasyonları taşırlar. Bu direncin gelişimine neden olan en yaygın mutasyon 23S rRNA geninin üç kopyasında da 2074 ve 2075 pozisyonunda bulunan adenin rezidülerindeki baz substitüsyonudur⁽²⁰⁾. A2074C, A2074G ve A2075G mutasyonları *Campylobacter coli* ve *Campylobacter jejuni* bakterilerinde makrolidlere karşı yüksek derece dirençten sorumludur⁽¹⁹⁾. Bu mutasyonların yanı sıra L4 ve L22 ribozomal proteinlerin modifikasyonu ve dışı atım pompaları direnç gelişiminde rol oynayabilir⁽¹⁷⁾.

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, gastroenterit olgularından izole edilen *Campylobacter* türlerinde in vitro antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve makrolid direncinin genotipik yöntemler ile tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ağustos 2014 – Ağustos 2019 tarihleri arasında *Campylobacter* kültürü istemi ile mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen dışkı örneklerinden elde edilen *Campylobacter* izolatları dahil edilmiştir.

Dışkı örneklerinden *Campylobacter* türlerinin izolasyonu amacıyla, sefoperazon, amfoterisin B ve teikoplanin (CAT supplement, Oxoid SR174, İngiltere) ilave edilmiş seçici besiyeri (Kan içermeyen *Campylobacter* seçici besiyeri, modifiye CCD Agar-Preston, Oxoid CM739, İngiltere) kullanılmıştır. Örneklerin besiyerine ekilmesinden sonra, kültürler 42°C'de mikroaerofilik ortamda (%8-10 CO₂, %5-6 O₂, %80-85 NO₂, %98 nem) (Anaerocult C, Merck, Almanya), 72 saat inkübe edilmiştir. Üreyen şüpheli kolonilere Gram boyama, oksidaz testi, katalaz testi uygulanmıştır. Gram boyamada negatif boyanan, şekil olarak martı kanadına benzeyen, spiral şekilli, S ve/veya virgül görünümünde, katalaz ve oksidaz testleri pozitif olan bakterilerin tümünün termofilik *Campylobacter* cinsi olarak ön tanımlaması yapılmıştır. Tür düzeyinde tanımlamaları ise Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyonu-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi (Matrix Assisted Laser Desorption and Ionization-Time-Of-Flight Mass Spectrometry; MALDI-TOF MS) yöntemiyle (Bruker, Almanya) gerçekleştirilmiştir. İzolatlar, -80°C'de derin dondurucuda %10 gliserol içeren beyin kalp infüzyon sıvı besiyerinde stoklanmış ve çalışma öncesi tekrar aynı şartlarda canlandırılmıştır. Her hastanın bir örneğinden elde edilen tek bir izolat çalışmaya dahil edilmiştir.

Antibiyotik Duyarlılık Testi

Tür düzeyinde *C. jejuni* ve *C. coli* olarak tanımlanan izolatların eritromisin ve siprofloksasine duyarlılıkları, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi, (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle Mueller-Hinton “fastidious” agar (Mueller-Hinton sıvı besiyeri + %5 lize at kanı ve 20 mg/L β -NAD, Becton Dickinson) kullanılarak saptanmıştır. In vitro duyarlılık testinde, eritromisin (15 μ g) ve siprofloksasin (5 μ g) (Oxoid, İngiltere) antibiyotik diskleri kullanılmıştır.

Moleküler Analiz

Üretilmiş ve tiplendirilmiş *Campylobacter* izolatları 500 μ l Tris-EDTA tamponunda -20°C’de DNA izolasyonu yapılana kadar bekletilmiştir. *Campylobacter* izolatlarında DNA izolasyonu, QIAamp DNA Mini Kit kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İzole edilen DNA’da kalite ve miktar tayini spektrofotometre kullanılarak yapılmıştır. Tayin öncesi spektrofotometreyi kalibre etmek için boş TAE (Tris-asetat-EDTA) veya AE (Asetat-EDTA) tamponu kullanılmıştır. DNA konsantrasyonu 10 ng/ μ l’nin üstünde ise örnek işleme alınmıştır.

MAMA Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

MAMA PZR yönteminde MgCl₂, dNTP, Taq polimeraz, PCR tamponu (10 mM Tris-HCl, 1.5 mM MgCl₂, 50 mM KCl, pH 8.3), bakteriden izole edilmiş genomik DNA ve 23S rRNA, ERY2025 ve ERY2024 mutasyonlarını saptamak için özgül primerler kullanılmıştır. Kullanılan primerler Tablo 1’de sunulmuştur. PZR 94°C’de 5 dakika; sonra 30 döngü şeklinde 94°C’de 30 saniye, 59°C’de 30 saniye, 72°C’de 45 saniye; son olarak 72°C’de 5 dakika protokolü ile termal döngü cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. PZR ürünleri elektroforezle etidyum bromür ile boyanmış, %2’lik agaroz jelde görüntülenerek değerlendirilmiştir.

Tablo 1. MAMA Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılan primerler.

Primer	Baz dizilimi 5’-3’	Kaynak
23SRNA-F	5’- TTAGCTAATGTTGCCCG-TACCG – 3	26
23SRNA-R	5’- AGCCAACCTTTGTAAGCCTCCG – 3	26
ERY2075-R	5’- TAG-TAAAGTCCACGGGGTCGC – 3	26
ERY2074-R	5’- AGTAAAGTCCACGGGGTCTGG – 3	26

Çalışmada, fenotipik ve moleküler testlerin uygulanmasında kontrol suş olarak *C. jejuni* ATCC 33560 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma süresi içinde *Campylobacter* kültür istemi ile laboratuvara gönderilen 621 dışkı örneğinde üreyen 65 *Campylobacter* çalışmaya dahil edilmiştir. MALDI-TOF MS yöntemi ile bunların 60’ı *C. jejuni* ve beşi *C. coli*, olarak (skor>2.00) tanımlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen beş *C. coli* izolatının dördü siprofloksasin ve eritromisine dirençli, biri ise her iki antibiyotiğe de duyarlı bulunmuştur. Altmış *C. jejuni* izolatının 46’sının siprofloksasine, yedisinin eritromisine dirençli oldukları tespit edilmiştir. Çalışmamız sonucunda 65 *Campylobacter* izolatında siprofloksasin direnç oranı %76.92, eritromisin direnç oranı %16.92 olarak belirlenmiştir. İzolatlarımızda siprofloksasin direnci eritromisinden daha yüksek oranda saptanmıştır.

MAMA PZR yöntemi ile eritromisinin 23S rRNA 2074 ve 2075 pozisyonunda bulunan adenin rezidülerindeki baz substitüsyonu çalışılan izolatların 11’inde 23S rRNA, ERY2074 ve/veya ERY2075 substitüsyon saptanmıştır. Bu izolatların üçünde hem ERY2074 ve hem de ERY2075 pozisyonunda bulunan adenin rezidülerindeki baz substitüsyonu tespit edilirken, beşinde tek başına ERY2025 bölgesinde, üçünde de tek başına ERY2024 bölgesinde substitüsyon saptanmıştır. İzolatların eritromisine in vitro direnç durumları ve moleküler mekanizması Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. *Campylobacter* türlerinde in vitro eritromisin direnci ve moleküler mekanizması (n).

İzolatlar	İn vitro direnç Eritromisin	Mutasyon bölgesi saptanan izolat		
		ERY2074	ERY2075	ERY2074 ve ERY2025
<i>Campylobacter jejuni</i> (n=60)	7	1	4	2
<i>Campylobacter coli</i> (n=5)	4	2	1	1

TARTIŞMA

Gıda kaynaklı olan *Campylobacter* enfeksiyonları için en önemli bulaş yolu kontamine et, süt ve suyun tüketilmesidir. Bunun yanı sıra evcil hayvanlar, vahşi kanatlılar ve vahşi hayvanlar da enfeksiyon kaynağıdır⁽⁴⁾. *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari* ve *Campylobacter upsaliensis* genel olarak tüm dünyada gastroenteritlerin önemli etkenleri arasındadır, *C. jejuni* ve *C. coli* en yaygın patojenik türlerdir⁽²²⁾.

Çalışmamızda da dışkı örneklerinden elde ettiğimiz 65 izolatın 60'ı *C. jejuni* (%92.3), beşi *C. coli* (%7.6) olarak tanımlanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçların gerek ülkemizde gerekse dünyada yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür. Kayman ve ark.⁽¹⁴⁾ dışkı örneklerinde sırası ile %85 ve %15 oranında *C. jejuni* ve *C. coli* izole etmişlerdir. Eryıldız ve ark.⁽⁵⁾ da dışkı örneklerinde *C. jejuni* ve *C. coli* izolasyonunu sırası ile %96.4 ve %3.6 oranında bildirmişlerdir. Otsuka ve ark.'larının⁽¹⁸⁾ yaptığı çok merkezli bir çalışmada gastroenterit etkeni olan *Campylobacter* türleri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve %90.5 oranında gastroenterit tablosunda *C. jejuni* etken olarak saptanmıştır. Gao ve ark.'nın⁽⁸⁾ Çin'de 2012-2019 yılları arasında yaptıkları sürveyans programı kapsamında da dışkı kültürlerinden *C. jejuni* ve *C. coli* izolasyonunu %85.4 ve %14.59 oranında saptanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Campylobacter kaynaklı enfeksiyonlar genellikle kendini sınırlamaktadır. Ancak, uzun süren gastroenteriti olan ve altta yatan hastalığı olan olgularda antibiyotik tedavisi gereklidir. *Campylobacter* türlerinin enfeksiyonlarının tedavisinde genellikle florokinolonlar ve makrolidler tercih edilmektedir^(19,20,25). Son yıllarda, özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere *C. jejuni*'nin birden çok antibiyotiğe direnç geliştirdiği gözlenmektedir⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda, merkezimizde izole edilen *Campylobacter* türlerinin siprofloksasin ve eritromisin direnç profilleri fenotipik olarak araştırılmıştır ve izolatlarımızın siprofloksasin direnç oranı %76.92, eritromisin direnç oranı ise %16.92 olarak saptanmıştır. Önceki çalışmalarda *Campylobacter* türlerinde siprofloksasin ve eritromisin için farklı direnç oranları bildirilmiştir^(3,5,6,7,8,14,15,17). Florokinolonların hayvancılıkta, özellikle büyüme faktörü olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte dirençte hızlı bir artış saptanmıştır⁽¹²⁾. Wang ve ark.⁽²⁴⁾ Tayvan'da, *C. jejuni* izolatlarında, siprofloksasin direncini %90.2 oranında tespit etmişlerdir. A.B.D. ve Kanada'da *C. jejuni* izolatlarında siprofloksasin direnç oranı, daha düşük olup %19-47 arasındadır⁽⁶⁾. Tüm dünyadan rapor edilen siprofloksasin direnç oranları ise %25 ile %90 arasında değişmektedir^(1,17,18,25,27). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da yüksek oranda siprofloksasin direnci saptanmıştır^(5,17). Çalışmamızda tespit edilen direnç oranı da literatürde bildirilen yüksek direnç oranları ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda %16.92 eritromisin direnç oranı saptanmıştır. Bu oran ülkemizden bildirilen direnç oranlarına göre daha yüksek, literatürde %12-76 aralığında bildirilen çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur^(5,8,9,14,24). *Campylobacter* türlerinde eritromisin direnci ülkemizde %3.7-6.3 oranları arasında^(5,14); literatürde farklı ülkelerde %4 ile %50 arasında bildirilmiştir^(6,8,9,18,24). Bu oran A.B.D ve Kanada'da %10 veya daha düşüktür. Avrupa, Asya ve Avustralya'da da eritromisin direnci düşük oranlardadır⁽⁶⁾.

Genel olarak eritromisin direnci, *C. coli* izolatlarında *C. jejuni* izolatlarına göre daha yüksek oranlarda tespit edilmektedir⁽⁶⁾. Çalışmamızda test edilen *C. coli* izolatu sayısı az olsa da, beş *C. coli* izolatının dördü eritromisine dirençli bulunmuştur. Bu oran *C. jejuni* izolatlarında %11.6'dır. Garcia-Fernandez ve ark.⁽⁹⁾, *C. coli*'de %76, *C. jejuni*'de %7 eritromisin direnci saptamışlardır. Ayrıca, çalışmamızda siprofloksasin direnç oranları eritromisin direnç oranlarından yüksek bulunmuştur. Ancak, sadece eritromisin direnci moleküler olarak araştırılmıştır. Literatürde makrolid ve florokinolon direnci karşılaştırıldığında makrolid direncine neden olan mutasyon frekansının florokinolon direncine neden olan mutasyonların frekansından yaklaşık 10000 kat daha düşük olduğu ve buna bağlı makrolid direnç oranlarının florokinolon direnç oranlarından daha düşük olabileceği bildirilmiştir⁽⁶⁾. Bu veriler bizim çalışmamız ile uyumludur.

Campylobacter türlerinde makrolid direnci, 23S rRNA üzerindeki ribozomal proteinlerin modifikasyonu ve bu bölgede şekillenen nokta mutasyonu (ERY2074ve ERY2075 mutasyonları) sonucu gözlenebilmektedir^(2,6,26). Çalışmamızda eritromisin dirençli 11 *Campylobacter* izolatında MAMA-PZR ile; ERY2074 mutasyonuna üç izolatta, ERY2075 mutasyonuna beş izolatta rastlanırken, üç izolatta ise ERY2074 ve ERY2075 mutasyonu birlikteliği tespit edilmiştir. Alonso ve ark.'nın⁽²⁾ bildirdiği çalışmada, insan, gıda ve hayvan kaynaklı 20 *C. jejuni* izolatının 17'sinde eritromisin direnci tespit edilmiş, MAMA-PZR ile izolatların tamamında ERY2075 mutasyonu gözlenirken; ERY2074 mutasyonuna rastlanmamıştır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada da MAMA-PZR ile eritromisin dirençli iki *C. jejuni* suşunda, ERY2074 ve ERY2075 mutasyonu saptanmamıştır⁽¹¹⁾. Çalışmamızda in vitro eritromisin direnci gözlenen tüm izolatlarda MAMA-PZR ile mutasyon tespit edilebilmiştir. Ancak *erm(B)* geni varlığı ve makrolid direncinden sorumlu olabilecek diğer mekanizmalar, 23sRNA nokta mutasyonu saptanamayan eritromisin dirençli izolatlarda, dirençten sorumlu olabilir.

Sonuç olarak, *Campylobacter* türlerinde tedavide yaygın kullanılan siprofloksasin ve eritromisine, bu antibiyotiklerin hayvancılıkta kullanımının artması, antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı ile ilişkili olarak direnç artmaktadır. Günümüzde hem gelişmekte hem de gelişmiş olan ülkelerde önemli problemdir. Hastanemizden izole edilen *C. jejuni* ve *C. coli* izolatlarında yüksek siprofloksasin direnci saptanmıştır. İzolatların direnç durumunun belirlenmesi hastanemizde *Campylobacter* türleri ile gelişen enfeksiyonlarda karşılaşılan direnç sorununun etkili şekilde yönetilmesine katkı sağlayacaktır. Ülkemizdeki diğer hastanelerde de *Campylobacter* türlerinin duyarlılık profillerinin belirlenmesi, o hastanede tedavi gerektiren *Campylobacter* enfeksiyonlarında seçilebilecek antibiyotikler hakkında ön bilgi sağlayacaktır.

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. Aarestrup FM, Engberg J. Antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter*. Vet. Res. 2001;32(3-4):311-21. <https://doi.org/10.1051/vetres:2001127>
2. Alonso R, Mateo E, Churrua E, et al. MAMA-PCR assay for the detection of point mutations associated with high-level erythromycin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains. J Microbiol Methods. 2005;63(1):99-103. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2005.03.013>
3. Blaser M, Engberg J. Clinical Aspects of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections, "Nachamkin I, Szymanski CM (eds). *Campylobacter*, 3.baskı" kitabında s.99-121, ASM Press, Washington (2008). <https://doi.org/10.1128/9781555815554.ch6>
4. Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL. Human campylobacteriosis in developing countries. Emerg Infect Dis. 2002;8(3):237-43. <https://doi.org/10.3201/eid0803.010233>
5. Eryıldız C, Sakru N, Kuyucuklu G. Investigation of antimicrobial susceptibilities and resistance genes of *Campylobacter* isolates from patients in Edirne, Turkey. Iran J Public Health. 2022;51(3):569-77. <https://doi.org/10.18502/ijph.v51i3.8933>
6. Fitzgerald C, Whichard J, Nachamkin I. Diagnosis and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* species. "Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ (eds). *Campylobacter*, 3.baskı" kitabında s.227-243, ASM Press, Washington (2008) <https://doi.org/10.1128/9781555815554.ch12>
7. Fliegelman RM, Petrak RM, Goodman LJ, Segreti J, Trenholme GM, Kaplan RL. Comparative in vitro activities of twelve antimicrobial agents against *Campylobacter* species. Antimicrob Agents Chemother. 1985;27(3):429-30. <https://doi.org/10.1128/aac.27.3.429>
8. Gao F, Tu L, Chen M, et al. Erythromycin resistance of clinical *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in Shanghai, China. Front Microbiol. 2023;14:1-12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.114558>
9. García-Fernández A, Dionisi AM, Arena S, et al. Human campylobacteriosis in Italy: emergence of multi-drug Resistance to ciprofloxacin, tetracycline, and erythromycin. Front Microbiol. 2018;9(1906):1-8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01906>

10. Gupta A, Nelson JM, Barrett TJ, et al. Antimicrobial resistance among *Campylobacter* strains, United States, 1997-2001. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(6):1102-9. <https://doi.org/10.3201%2F1006.030635>
11. Hızlısoy H, Kılıç H. Broiler karkaslarından izole edilen *Campylobacter jejuni* izolatlarının makrolid, kinolon ve tetrasiklin grubu antibiyotiklere karşı direnç durumu. *Erciyes Üniv. Vet. Fak. Derg.* 2015;12(2):81-92. <https://dergipark.org.tr/en/pub/ercivet/issue/25187/281578>
12. Johnson TJ, Shank JM, Johnson JG. Current and Potential Treatments for Reducing *Campylobacter* Colonization in Animal Hosts and Disease in Humans. *Front Microbiol.* 2017;8:487. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00487>
13. Kaakoush NO, Castano-Rodriguez N, Mitchell NM, Man SM. Global Epidemiology of *Campylobacter* Infection, *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):687-720. <https://doi.org/10.1128/cmr.00006-15>
14. Kayman T, Abay S, Hızlısoy H. *Campylobacter* Türlerinin Fenotipik Yöntemler ve Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(2):230-9. <https://doi.org/10.5578/mb.4532>
15. Kurincic M, Botteldoorn N, Herman L, Smole Mozina S. Mechanisms of erythromycin resistance of *Campylobacter* spp. isolated from food, animals and humans. *Int J Food Microbiol.* 2007;120(1-2):186-90. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.03.012>
16. Lindmark H, Harbom B, Thebo L, et al. Genetic characterization and antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* isolated from meats, water, and humans in Sweden. *J Clin Microbiol.* 2004;42(2):700-6. <https://doi.org/10.1128/jcm.42.2.700-706.2004>
17. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, et al. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol.* 2009;4(2):189-200. <https://doi.org/10.2217/17460913.4.2.189>
18. Otsuka Y, Hagiya H, Takahashi M, et al. Clinical characteristics of *Campylobacter* bacteremia: a multicenter retrospective study. *Sci Rep.* 2023;13:647-53. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27330-4>
19. Paton JH, Reeves DS. Fluoroquinolone antibiotics: Microbiology, pharmacokinetics and clinical use. *Drugs.* 1988; 36(2):193-228. <https://doi.org/10.2165/00003495-198836020-00004>
20. Pfister P, Jenni S, Poehlsgaard J, et al. The structural basis of macrolide-ribosome binding assessed using mutagenesis of 23S rRNA positions 2058 and 2059. *J Mol Biol.* 2004;342(5):1569-81. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.07.095>
21. Rivera-Mendoza D, Martínez-Flores I, Santamaría R, Lozano L, Bustamante V. Genomic analysis reveals the genetic determinants associated with antibiotic resistance in the zoonotic pathogen *Campylobacter* spp. distributed globally. *Front Microbiol.* 2020;11:513070. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.513070>
22. Sheppard SK, Dallas JF, MacRae M, et al. *Campylobacter* genotypes from food animals, environmental sources and clinical disease in Scotland 2005/6. *Int J Food Microbiol.* 2009;134(1-2):96-103. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2009.02.010>
23. Skarp CPA, Hanninen ML, Rautelin HK. *Campylobacteriosis*: the role of poultry meat. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(2):103-9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.11.019>
24. Wang S, Huang F, Wu C, Tang K. Clinical significance of erythromycin-resistant *Campylobacter jejuni* in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(1):63-6. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.01.012>
25. Wiczorek K, Osek J. Antimicrobial Resistance Mechanisms among *Campylobacter*. *Biomed Res Int.* 2013;340605:1-12. <https://doi.org/10.1155/2013/340605>
26. Yan M, Sahin O, Lin J, Zhang Q. Role of the Cme ABC efflux pump in the emergence of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* under selection pressure. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(6):1154-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl412>
27. Zirnstein G, Li Y, Swaminathan B, Angulo F. Ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* isolates: Detection of *gyrA* resistance mutations by mismatch amplification mutation assay PCR and DNA sequence analysis. *J Clin Microbiol.* 1999;37(10):3276-80. <https://doi.org/10.1128/jcm.37.10.3276-3280.1999>

PALYATİF SERVİS HASTALARININ ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERİNDE ÜREYEN BAKTERİLER VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ ORANLARI*

Metin ÖZDEMİR

M.Özdemir: 0000-0001-9678-0862

Samsun Gazi Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, SAMSUN

ÖZ

Palyatif servis hastalarında güncel enfeksiyon etkeni profilinin ve antibiyotik direnç paternlerinin bilinmesi kültür ve antibiyogram sonuçlarının belirlenmesine kadar başlanacak ampirik tedavi yönetimi açısından büyük öneme sahiptir. Çalışmamızda hastanemiz palyatif servisinde yatarak tedavi gören hastaların klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizma dağılımının ve bu izolatların antibiyotik direnç profillerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada 2022-2023 yılları arasında Samsun Gazi Devlet Hastanesi palyatif servisinde yatan 264 hastanın mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örnekleri değerlendirildi.

Hastaların medyan yaşı 76 (aralık: 65-87) idi ve hastaların %41'i erkekti. En sık idrar yolu enfeksiyonu etkenleri Klebsiella spp. (%27.4) ve Escherichia coli (%27.4), en sık solunum yolu enfeksiyonu etkeni Acinetobacter baumannii (%36.7), en sık yara yeri enfeksiyonu etkeni Pseudomonas aeruginosa (%30) idi. En düşük direnç oranları Klebsiella izolatlarında seftazidim-avibaktam (%4.8) ve kolistine (%9.5); E. coli izolatlarında seftazidim-avibaktam (%0), kolistin (%0), imipenem (%7.1) ve meropenem (%7.1); Acinetobacter izolatlarında kolistine (%0); Pseudomonas izolatlarında kolistin (%0) ve seftazidim-avibaktam (%23.1); enterokok izolatlarında ise vankomisine (%0) karşı idi.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular palyatif servis hastalarında idrar ve kan dolaşımı enfeksiyonu olgularına en sık Klebsiella ve E. coli'nin yol açtığını ve bu enfeksiyonlarda özellikle seftazidim-avibaktam ve kolistin en etkili tedavi seçenekleri olduğunu, Acinetobacter ve Pseudomonas'ın etken olduğu olgularda da kolistin en etkili antibiyotik olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Palyatif servis, enfeksiyon, antibiyotik direnci

ABSTRACT

Bacteria Grown in Various Clinical Samples of Palliative Service Patients and Antibiotic Resistance Rates

Knowing the current infectious agent profile and antibiotic resistance patterns in palliative service patients is of great importance in terms of empirical treatment management until the culture and antibiogram results are determined. Our study aimed to investigate the distribution of microorganisms isolated from clinical samples of patients receiving inpatient treatment in the palliative service of our hospital and the antibiotic resistance profiles of these isolates.

In this study, clinical samples sent to the microbiology laboratory of 264 patients hospitalized in the palliative service of Samsun Gazi State Hospital between 2022 and 2023 were evaluated.

The median age of the patients was 76 years (range: 65-87), and 41% of the patients were male. The most common causes of urinary tract infections were Klebsiella spp. (27.4%) and Escherichia coli (27.4%), the most common respiratory tract infection agent was Acinetobacter baumannii (36.7%), and the most common wound infection agent was Pseudomonas aeruginosa (30%). Lowest resistance rates were against ceftazidime-avibactam (4.8%) and colistin (9.5%) in Klebsiella isolates; ceftazidime-avibactam (0%), colistin (0%), imipenem (7.1%) and meropenem (7.1%) in E. coli isolates; colistin (7.1%) in Acinetobacter isolates. 0%; colistin (0%) and ceftazidime-avibactam (23.1%) in Pseudomonas isolates; and vancomycin (0%) in Enterococcus isolates.

İletişim adresi: Metin Özdemir. Samsun Gazi Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, SAMSUN
e-posta: metin.ozdemir3@saglik.gov.tr

Received/Geliş: 17.12.2023 Accepted/Kabul: 19.03.2024 Published Online/Online Yayın: 30.04.2024

*38. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur. Sözel Bildiri No: 38 (1-4 Haziran 2023, KKTC)

Atıf/Cite as: Özdemir M. Palyatif servis hastalarının çeşitli klinik örneklerinde üreyen bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. ANKEM Derg. 2024;38(1):18-23.

The findings obtained from our study indicate that Klebsiella and E. coli are the most common causes of urinary and bloodstream infections in palliative service patients, and that ceftazidime-avibactam and colistin are the most effective treatment options in these infections, and that colistin is the most effective treatment option in cases caused by Acinetobacter and Pseudomonas.

Keywords: Palliative service, infection, antibiotic resistance

GİRİŞ

Palyatif bakım hastalarında enfeksiyon, bu servislerde sıkça yatan kanserli hastalarda ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Bakterilerde antibiyotik direncine bağlı olarak antibiyotiklerde etkinlik kaybı, kanser tedavisinin devam eden başarısına karşı acil bir tehdittir⁽¹⁸⁾. Bununla birlikte, ilerlemiş Alzheimer hastalığı olan palyatif servis hastalarında antibiyotiklerle ateş tedavisinin yeri tartışmalıdır^(3,6).

Palyatif bakımda tıbbi kararlar karmaşıktır ve genellikle antibiyotik kullanımıyla ilgili net bilimsel öneriler bulunmamaktadır. Hekimlerin ampirik tedavi kararları genellikle çeşitli belirleyicilere dayanır^(6,21). Lokal verilere dayalı olarak antimikrobiyal kullanım stratejisi, palyatif serviste yatan hastalara ampirik antibiyotik tedavi seçimlerine olumlu yönde katkıda bulunacaktır^(1,6,21).

Palyatif servis hastalarında gelişen enfeksiyonlarla ilgili yapılan çalışmaların çoğunda bu enfeksiyonlarda elde edilen izolatların direnç profilleri belirlenmemiş, hastalara reçete edilen antibiyotiklerin dağılımları üzerinde durulmuştur^(4,9,10,13-17). Çalışmamızda hastanemiz palyatif servisinde yatarak tedavi gören hastaların klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizma dağılımının ve bu izolatların antibiyotik direnç profillerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif-kesitsel çalışma Samsun Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından SÜKA EK - 2023 17/22 kararı ile onaylandı. Deskriptif veriler sayı ve yüzde şeklinde verildi.

Hastalar

Bu çalışmada 2022-2023 yılları arasında Samsun Gazi Devlet Hastanesi palyatif servisinde yatan 264 hastanın mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örnekleri değerlendirildi. Klinik örnekler türüne, kültür sonuçlarında üreyen mikroorganizma ve antibiyotik dirençlilikleri sonuçlarına göre retrospektif olarak değerlendirildi.

Klinik Örneklerin Mikrobiyolojik Analizi

Kan kültürü için Render BC128 (Render Biotech Co. Ltd., Çin) marka otomatik kan kültürü cihazı kullanıldı. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar ve diğer numuneler için %5 koyun kanlı agar, Eosin Methylene Blue (EMB) ve çikolatamsı agara (RTA Lab, Türkiye) ekimler yapılarak 18-24 saat 37°C de inkübe edildi. İdrar numuneleri için koloni sayısı $\geq 10^5$ CFU/mL olan ve etken kabul edilen mikroorganizmalar çalışmaya dahil edildi. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri VITEK® 2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapıldı ve duyarlılık durumu EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi. Ayrıca üretici talimatları doğrultusunda Diagnostics MIC-COL (Diagnostics l.n.c, Galanta, Slovakya) testi ile kolistin duyarlılığı çalışıldı. Seftazidim-avibaktam (10-4 µg- Oxoid®-United Kingdom) duyarlılığı disk difüzyon metodu ile McFarland 0.5'a ayarlanmış inokulum kullanılarak, Mueller-Hinton agarda 35±1°C'de 18±2 saat inkübasyon ile çalışıldı⁽²³⁾. Karbapenem ve vankomisin direnci gradient test (Liofilchem, Roseti degli Abruzzi, İtalya) ile doğrulandı.

BULGULAR

Hastaların medyan yaşı 76 (aralık: 65-87) idi. Hastaların %41'i erkekti. Toplam 2523 yatış günü mevcuttu ve ortalama hasta yatış süresi 9.6 gündü. Hastaların %36'sında Alzheimer, %27.8'inde onkolojik sorunlar, %21.0'inde diyabet, %14.2'sinde beslenme/sıvı-elektrolit/genel durum bozukluğu, %13.5'inde serebrovasküler hastalıklar, %11.0'inde kalp yetmezliği, %6.8'inde akut/kronik böbrek yetmezliği, %1.8'inde kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcuttu.

En sık görülen enfeksiyonlar idrar yolu enfeksiyonu (İYE) (%49.2), solunum yolu enfeksiyonları (%23.8) ve yara yeri enfeksiyonları (%15.9) idi (Tablo 1).

En sık İYE etkenleri *Klebsiella* spp. (%27.4) ve *Escherichia coli* (%27.4), en sık solunum yolu enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* (%36.7), en sık yara yeri enfeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* (%30), en sık kan dolaşımı enfeksiyonu etkenleri *Klebsiella* spp. (%25) ve *E. coli* (%25) idi (Tablo 1).

En etkili antimikrobiyal ajanlar *Klebsiella* izolatlarında seftazidim-avibaktam (%4.8) ve kolistin (%9.5), *E. coli* izolatlarında seftazidim-avibaktam (%0), kolistin (%0), imipenem (%7.1) ve meropenem (%7.1), *Acinetobacter* izolatlarında kolistin (%0), *Pseudomonas* izolatlarında kolistin (%0) ve seftazidim-avibaktam (%23.1), enterokok izolatlarında ise vankomisin (%0) olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 1. Klinik örneklere göre üreme saptanan izolat dağılımı [n (%)].

	<i>Klebsiella</i>	<i>E.coli</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Pseudomonas</i>	Diğer Gram negatif Enterik bakteriler	Enterokok	<i>S.aureus</i>	KNS	<i>C.albicans</i>	Toplam
İdrar	17 (27.4)	17 (27.4)	5 (8.0)	9 (14.5)	5 (8.0)	6 (9.7)	1 (1.6)		2 (3.2)	62 (49.2)
Solunum	7 (23.3)	4 (13.3)	11 (36.7)	4 (13.3)			3 (10.0)	1 (3.3)		30 (23.8)
Yara	5 (25.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	6 (30.0)		2 (10.0)				20 (15.9)
Kan	3 (25.0)	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)		2 (16.6)		2 (16.6)		12 (9.5)
Kateter		1 (50.0)						1 (50.0)		2 (1.6)
Toplam	32 (25.5)	28 (22.2)	21 (16.7)	20 (15.9)	5 (4.0)	10 (7.9)	4 (3.2)	4 (3.2)	2 (1.6)	126 (100)

Tablo 2. En sık elde edilen izolatların antibiyotiklere direnç oranları (%).

	<i>Klebsiella</i> (n=32)	<i>E.coli</i> (n=28)	<i>Acinetobacter</i> (n=21)	<i>Pseudomonas</i> (n=20)	Enterokok (n=10)
Ampisilin	100.0	88.5			90.0
Amoksisilin-klavulanik asit	90.0	73.0			
Sefuroksim	97.0	84.0			
Seftriakson	92.6	77.3			
Seftazidim	97.0	71.4	100.0	81.0	
Sefepim	90.5	68.4		77.8	
Gentamisin	26.1	28.0	73.7		
Amikasin	56.2	10.7	95.2	35.0	
Piperasilin-tazobaktam	90.3	40.7	100.0	94.4	
Siprofloksasin	96.8	74.1	100.0	95	
İmipenem	77.3	7.1	100.0	86.7	
Meropenem	81.3	7.1	100.0	62.0	
Trimetoprim-sülfametoksazol	53.1	63.0	76.2		
Kolistin	9.5	0	0	0	
Seftazidim-avibaktam	4.8	0		23.1	
Vankomisin					0
Yüksek düzey gentamisin					60.0

TARTIŞMA

Palyatif servis hastalarında hastane enfeksiyonları başta olmak üzere gelişen enfeksiyonlar hastaların yaşı ve komorbiditelerine bağlı olarak hayatı tehdit edici olabilmektedir. Palyatif servis hastalarında gelişen enfeksiyonların erken ve uygun şekilde tedavi edilebilmeleri için etken mikroorganizmanın tanımlanması ve antibiyotik direnç durumunun saptanması kritik önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra bu hastalar yaş itibarıyla gereksiz ya da uygunsuz antibiyotik kullanımını tolere edemeyebilmektedir. Bu nedenlerle genel olarak bir palyatif servisinde güncel etken profilinin ve antibiyotik direnç paternlerinin bilinmesi kültür ve antibiyogram sonuçlarının belirlenmesine kadar başlanacak ampirik tedavi yönetimi açısından büyük öneme sahiptir^(2,7,18,24). Bu çalışmada palyatif servisinde yatan hastalarda enfeksiyon etkenleri ve bu etkenlere ait antibiyotik direnç profilleri belirlenmiştir.

Palyatif servislerinde kanser gibi kronik ciddi hastalıklarla takip edilen çoğunlukla yaşlı hastalar yatmaktadır^(3,6,18). Palyatif servis hastalarında medyan/ortalama yaşı Thomas ve ark.⁽²⁴⁾ 60, Moen ve ark.⁽¹⁷⁾ 69, Hung ve ark.⁽¹¹⁾ 74, Dağlı ve ark.⁽⁵⁾ 75, Maciel ve ark.⁽¹⁵⁾ 83 olarak bildirmişlerdir. Hastanede ortalama yatış süresini Moen ve ark.⁽¹⁷⁾ 7 gün, Dağlı ve ark.⁽⁵⁾ 24 gün olarak saptamışlardır. Çalışmamızda hastaların medyan yaşının 76, ortalama hasta yatış süresinin 9.6 gün olduğu saptanmıştır. Bu bulgular palyatif servisinde yatan hastaların hem yaş hem de hastanede yatış sürelerinin enfeksiyon gelişmesi açısından riskli olduğunu desteklemektedir.

Palyatif servis hastalarında en sık görülen enfeksiyonların solunum ve idrar yolu enfeksiyonları olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda bakteriyemi ve sepsis gelişebildiği ve bu enfeksiyonların hayatı tehdit edici olabileceği bildirilmiştir^(14,15,17). Moen ve ark.⁽¹⁷⁾, Clark ve ark.⁽⁴⁾ ve Maciel ve ark.⁽¹⁵⁾ palyatif servis hastalarında en sık enfeksiyonların solunum ve idrar yolu enfeksiyonları olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda en sık görülen enfeksiyonun İYE (%49.2), olduğu saptanmıştır. Bu bulgu palyatif servis hastalarında özellikle İYE gelişme oranının yüksek olduğunu ve bu konuda hastaların daha yakından izlenmesi gerektiğini göstermektedir. Çalışmada en sık İYE etkenlerinin beklendiği gibi *Klebsiella* spp. (%27.4) ve *Escherichia coli* (%27.4) olduğu saptanmıştır. Palyatif servislerinde yatan hastalarda gelişen enfeksiyonlar bakteriyemi ve sepsis tablolarının oluşmasına neden olabilmektedir^(7,16,18). Çalışmamızda en sık kan dolaşımı enfeksiyonu etkenlerinin de *Klebsiella* spp. ve *E. coli* olduğu saptanmıştır. Bu bulgu büyük olasılıkla bu hastalarda gelişen İYE'nin kan dolaşımı enfeksiyonuna yol açtığını düşündürmektedir.

Palyatif servis hastalarında uygun antibiyotiğin kullanılması hem hastanın tolere etmesi hem de enfeksiyon tedavisine yanıt alabilmek için kritik önem taşımaktadır^(7,16,18). Garg ve ark.⁽⁸⁾ palyatif bakım alan hastalardan elde edilen *Klebsiella* ve *E. coli* izolatlarında kolistine direnç saptamamışlardır. Çalışmamızda ampicilin, amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim, seftriakson, sefepim, siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazol gibi genel olarak çok sık reçete edilen antibiyotiklere direnç oranlarının bu Gram negatif enterik bakterilerde %50-100 arası gibi çok yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır. Bu bulgular bu antibiyotiklerin palyatif servis hastalarında ampirik tedavide iyi bir tedavi seçeneği olmadığını göstermektedir. Ancak çalışmamızda en düşük direnç oranlarının *Klebsiella* izolatlarında seftazidim-avibaktam (%4.8) ve kolistin (%9.5), *E. coli* izolatlarında seftazidim-avibaktam (%0), kolistin (%0), imipenem (%7.1) ve meropenem (%7.1) olduğu saptanmıştır. Bu bulgular palyatif servis hastalarında gelişen İYE olgularının ampirik tedavisinde özellikle seftazidim-avibaktam ve kolistin en etkili tedavi seçenekleri olduğunu göstermektedir.

Palyatif servis hastalarında hastane kaynaklı enfeksiyon görülme sıklığının yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu enfeksiyonlar palyatif servis hastaları için önemli mortalite nedenidir. Solunum yollarında en sık kolonize olan ve enfeksiyona neden olabilen etkenlerin *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* olduğu bildirilmiştir^(5,8,20,25). Garg ve ark.⁽⁸⁾ palyatif bakım alan hastalardan elde edilen *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* izolatlarında kolistine direnç saptamamışlardır. Çalışmamızda en sık solunum yolu enfeksiyonu etkeninin *Acinetobacter*, en sık yara yeri enfeksiyonu etkeninin *Pseudomonas* olduğu saptanmıştır. *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* izolatlarında imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam ve siprofloksasin direnç oranlarının %60-100 gibi çok yüksek bir aralıkta olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular bu antibiyotiklerin palyatif servis hastalarında ampirik tedavide iyi bir tedavi seçeneği olmadığını göstermektedir. Ancak çalışmamızda en düşük direnç oranlarının *Acinetobacter* izolatlarında kolistin (%0), *Pseudomonas* izolatlarında ise kolistin (%0) ve seftazidim-avibaktam (%23.1) olduğu

saptanmıştır. Bu bulgular palyatif servis hastalarında özellikle hastane kaynaklı gelişen solunum ve yara enfeksiyonlarında kolistin tedavide etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Ayrıca seftazidim-avibaktamın *Pseudomonas* kaynaklı enfeksiyonlarda etkili olduğu görülmüş ancak henüz direnç kriteri belirlenmemiş olduğundan dolayı bu antibiyotiğin *Acinetobacter* kaynaklı enfeksiyonlarda kullanılabilirliğini yorumlamak mümkün değildir. Hastane enfeksiyonlarında vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) önemli bir sağlık sorunudur^(19,22). Strapatsas ve ark.⁽²²⁾ palyatif servis hastalarında gelişen enfeksiyonlardan elde edilen izolatlarda VRE oranını %10.5 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda olguların sadece %7.9'unda enterokok izole edilmiştir. Ancak bu izolatlarda ampisilin ve yüksek düzey gentamisin direnç oranının yüksek olmasına rağmen vankomisine direnç saptanmamıştır. Bu bulgular palyatif servis hastalarında gelişen enterokok kaynaklı enfeksiyonlarda vankomisinin hala çok etkili bir seçenek olduğunu ancak VRE konusunda çok dikkatli olmak gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda saptanan bazı enfeksiyonların ve bazı enfeksiyon etkeni bakteri türlerine ait izolat sayılarının çok yüksek olmaması bu açıdan geniş bir analiz yapılabilme olanağını azaltan kısıtlayıcı bir durumdur. Ancak en sık görülen enfeksiyon ve etkenlerin sayılarının yeterli olması araştırmanın güçlü yönü olmuş ve bu olgularda direnç oranlarının güvenilirliğini arttırmıştır.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular palyatif servis hastalarında en sık gelişen enfeksiyonların İYE olduğunu, bu olguların büyük olasılıkla kan dolaşımı enfeksiyonu gelişmesinin ana sorumlusu olduğunu, İYE olgularına en sık *Klebsiella* ve *E. coli*'nin yol açtığını ve bu enfeksiyonlarda özellikle seftazidim-avibaktam ve kolistin en etkili tedavi seçenekleri olduğunu göstermiştir. Çalışmamız bulguları ayrıca bu hastalarda solunum ve yara yeri enfeksiyonlarında en sık *Acinetobacter* ve *Pseudomonas*'ın etken olduğunu ve bu olgularda da kolistin en etkili antibiyotik olduğunu göstermiştir.

Etik Kurul Onayı: Samsun Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, SÜKA EK -2023 17/22.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Samsun University Clinical Research Ethics Committee; SÜKA EK -2023 17/22.

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

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

KAYNAKLAR

1. Arkin FS, Cenger DH. Palyatif klinikte yatan kanser hastalarının kan kültürü sonuçlarının değerlendirilmesi. *IKKSTD* 2022;14(3):262-7. doi: 10.14744/iksstd.2022.99705
2. Béziaud N, Pavese P, Barnoud D, Laval G. Infections bactériennes en soins palliatifs : antibiothérapies et limitations thérapeutiques [Bacterial infections in palliative care: antibiotics and therapeutic limitations]. *Presse Med.* 2009;38(6):935-44. doi:10.1016/j.lpm.2008.10.013
3. Chen LK, Chou YC, Hsu PS, et al. Antibiotic prescription for fever episodes in hospice patients. *Support Care Cancer.* 2002;10(7):538-41. doi:10.1007/s00520-002-0377-9
4. Clark MD, Halford Z, Herndon C, Middendorf E. Evaluation of antibiotic initiation tools in end-of-life care. *Am J Hosp Palliat Care.* 2022;39(3):274-81. doi:10.1177/10499091211027806
5. Dagli O, Tasdemir E, Ulutasdemir N. Palliative care infections and antibiotic cost: a vicious circle. *Aging Male.* 2020;23(2):98-105. doi:10.1080/13685538.2019.1575353
6. Durand M, Forestier E, Gras Aygon C, et al. Determinants of doctors' antibiotic prescriptions for patients over 75 years old in the terminal stage of palliative care. *Infect Dis Now.* 2021;51(4):340-5. doi:10.1016/j.medmal.2020.10.013
7. Dyer J, Vaux L, Broom A, Broom J. Antimicrobial use in patients at the end of life in an Australian hospital. *Infect Dis Health.* 2019;24(2):92-7. doi:10.1016/j.idh.2018.12.001

8. Garg VK, Mishra S, Gupta N, et al. Microbial and antibiotic susceptibility profile among isolates of clinical samples of cancer patients admitted in the intensive care unit at regional tertiary care cancer center: A retrospective observational study. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23(2):67-72. doi:10.5005/jp-journals-10071-23119
9. Hart E, Snape S, Thomson R. Palliative outpatient parenteral antibiotic therapy: a review of 5 years of patient data. *JAC Antimicrob Resist.* 2020;2(3):dlaa052. doi:10.1093/jacamr/dlaa052
10. Henri B, Sirvain S, de Wazieres B, et al. Enquête de pratique sur les modalités de prescription des antibiotiques en phase terminale de soins palliatifs chez les patients de plus de 75 ans [Survey on antibiotic prescription practices for palliative care terminally ill patients of 75 years old and more]. *Rev Med Interne.* 2022;43(10):589-95. doi:10.1016/j.revmed.2022.08.011
11. Hung KC, Lee LW, Liew YX, et al. Antibiotic stewardship program (ASP) in palliative care: antibiotics, to give or not to give. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(1):29-36. doi:10.1007/s10096-021-04325-z
12. Kim JH, Yoo SH, Keam B, Heo DS. Antibiotic prescription patterns during last days of hospitalized patients with advanced cancer: the role of palliative care consultation. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(7):1694-700. doi:10.1093/jac/dkad156
13. Kim JH, Yoo SH, Keam B, Heo DS. The impact of palliative care consultation on reducing antibiotic overuse in hospitalized patients with terminal cancer at the end of life: a propensity score-weighting study. *J Antimicrob Chemother.* 2022;78(1):302-8. doi:10.1093/jac/dkac405
14. Macedo F, Nunes C, Ladeira K, et al. Antimicrobial therapy in palliative care: an overview. *Support Care Cancer.* 2018;26(5):1361-7. doi:10.1007/s00520-018-4090-8
15. Maciel MG, Fruitg M, Lawall RP, Maciel AT. Characterization of antibiotic use, documented infection and prevalence of multidrug-resistant organisms in palliative care patients admitted to a private hospital in Brazil: A retrospective, cohort study. *Indian J Palliat Care.* 2021;27(4):530-7. doi:10.25259/IJPC_112_21
16. Marra AR, Puig-Asensio M, Balkenende E, Livorsi DJ, Goto M, Perencevich EN. Antibiotic use during end-of-life care: A systematic literature review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(5):523-9. doi:10.1017/ice.2020.1241
17. Moen MK, Løhre ET, Jakobsen G, Thronæs M, Klepstad P. Antibiotic therapy in integrated oncology and palliative cancer care: An observational study. *Cancers (Basel).* 2022;14(7):1602. doi:10.3390/cancers14071602
18. Nanayakkara AK, Boucher HW, Fowler VG Jr, Jezek A, Outtersson K, Greenberg DE. Antibiotic resistance in the patient with cancer: Escalating challenges and paths forward. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(6):488-504. doi:10.3322/caac.21697
19. Piezzi V, Wassilew N, Atkinson A, et al. Nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) ST796, Switzerland, 2017 to 2020. *Euro Surveill.* 2022;27(48):2200285. doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.48.2200285
20. Schmidt P, Hasan C, Mauritz MD, et al. Multidrug-resistant organisms in paediatric palliative care patients - Prevalence, risk factors and the impact of a liberal hygiene concept. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(8):1352-8. doi:10.1111/jpc.15980
21. Sirvain S, Durand M, Putot A, et al. Antibiotics in end of life: The driving factors. *Infect Dis Now.* 2022;52(3):175. doi:10.1016/j.idnow.2021.10.004
22. Strapatsas TG, Simons V, Ghebremedhin B, Ahmad-Nejad P, Schmalz O. Prevalence of multidrug-resistant organisms on palliative care patients in a university hospital-bound palliative care unit: A prospective cohort analysis. *Palliat Med.* 2020;34(6):776-783. doi:10.1177/0269216320911591
23. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.1, 2023. <http://www.eucast.org>
24. Thomas D, Kamalumpundi V, Thampi A, et al. Antibiotic stewardship in Indian palliative care: a single-center retrospective study. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2023;3(1):e196. doi:10.1017/ash.2023.468
25. Wieland K, Chhatwal P, Vonberg RP. Nosocomial outbreaks caused by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: Results of a systematic review. *Am J Infect Control.* 2018;46(6):643-8. doi:10.1016/j.ajic.2017.12.014

NÖROSİFİLİZ: ÜÇ OLGU*

Meltem TÜĞDÜR CEYLAN, Derya KAYA, Cansu TOL, Tansu YAMAZHAN, Hüsnü PULLUKÇU,
Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN

M. Tügdür Ceylan: 0009-0000-7120-3866, D.Kaya: 0009-0000-6675-1198, C. Tol: 0009-0003-4198-718X,
T. Yamazhan: 0000-0001-5950-0702, H. Pullukçu: 0000-0001-6363-2708, M. Işıkgöz Taşbakan: 0000-0002-4689-720X

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

ÖZ

"Büyük taklitçi" sifiliz, *Treponema pallidum*'un neden olduğu multisistemik tutulum yapan bir hastalıktır. Nörosifiliz, yani sifilizin santral sinir sistemi (SSS) tutulumu genellikle sekonder ve tersiyer evrelerinde görülmekle birlikte her evrede karşımıza çıkabilir. Artan sifiliz olgu sayılarına paralel olarak primer enfeksiyondan 4-10 yıl sonra tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi gören olgularda nörosifiliz riski de artmıştır. Bu nedenle nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken bir hastalıktır. Nörolojik tutulumda motor ve duysal etkilenme, oftalmik ve işitsel semptomlar, kranial sinir paralizileri, menenjit semptom ve bulguları görülebilir. Hastalığa bağlı oküler bulgular SSS tutulumunun önemli belirteçlerindedir. En sık görülen psikiyatrik bozukluklar ise demans, depresyon ve grandiyozitedir. Burada kliniğimizde nadir olarak karşılaştığımız ancak artan sayılarla birlikte 2023 yılında takip edilen, farklı nörolojik ve oküler bulgular ile başvurmuş olan üç nörosifiliz olgusu konuya dikkat çekmek amacı ile paylaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: görme bozukluğu, nörosifiliz, *T.pallidum*

ABSTRACT

Neurosyphilis: Three Cases

"The great imitator" syphilis is a disease that involves multisystem involvement caused by *Treponema pallidum*. Neurosyphilis, which is the central nervous system involvement of syphilis, is generally seen in secondary and tertiary stages, but it can occur at any stage. With the increasing number of syphilis cases, the risk of neurosyphilis has also increased in cases that are untreated or inadequately treated 4-10 years after the primary infection. Therefore, it is a disease that should be considered in the differential diagnosis of neurological and psychiatric disorders. Neurological involvement can manifest as motor and sensory impairment, ophthalmic and auditory symptoms, cranial nerve paralysis, and signs of meningitis. Ocular findings related to the disease are important markers of central nervous system (CNS) involvement. The most common psychiatric disorders observed are dementia, depression, and grandiosity. In this context, three cases of neurosyphilis followed in our clinic in 2023, which are rarely encountered but have been increasing in number, are shared to draw attention to the subject.

Keywords: Neurosyphilis, *T. pallidum*, visual impairment

GİRİŞ

Sifiliz, *Treponema pallidum*'dan kaynaklanan multisistemik tutulum yapan bir hastalıktır. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun prevalansındaki artış ile birlikte sifiliz gibi diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda da belirgin artış bildirilmiştir^(10,20). Erkek cinsiyet, erkekle seks yapan erkekler, ileri yaş (≥45 yaş), antiretroviral tedavi almayan HIV ile yaşayan bireyler, tedavi uyum bozukluğu olanlar, sifiliz için tedavi almayanlar, geçirilen sifiliz enfeksiyonundan sonra yeniden enfeksiyon geçiren hastalar nörosifiliz için risk gruplarıdır. HIV ile yaşayan bireylerde nörosifiliz oranı immün yetmezliği olmayan bireylerden iki kat daha

İletişim adresi: Meltem Tügdür Ceylan. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
e-posta: meltemtgd97@gmail.com

Received/Geliş: 21.08.2023 Accepted/Kabul: 05.01.2024 Published Online/Online Yayın: 30.04.2024

*11. Türkiye EKMUD Bilimsel Kongresi'nde sunulmuştur. PS.257 (03-07 Mayıs 2023, Kıbrıs)

Atf/Cite as: Tügdür Ceylan M, Kaya D, Tol C, Yamazhan T, Pullukçu H, Işıkgöz Taşbakan M. Nörosifiliz: Üç olgu. ANKEM Derg. 2024;38(1):24-29.

fazladır⁽²¹⁾. Sifilizin herhangi bir döneminde santral sinir sistemi tutulumu olabilir. Nörosifiliz, *T. pallidum* ile enfekte olan olguların yaklaşık %5'inde gelişmektedir⁽²⁰⁾. Nörolojik tutulumda motor ve duysal etkilenme, oftalmik ve işitsel semptomlar, kranial sinir paralizileri, menenjit semptom ve bulguları görülebilir. Hastalığa bağlı oküler bulgular SSS tutulumunun önemli belirteçlerindedir^(20,12). En sık görülen psikiyatrik bozukluklar ise demans, depresyon ve grandiyozitedir⁽¹⁷⁾. Burada kliniğimizde nadir olarak karşılaştığımız; ancak artan olgu sayılarıyla birlikte 2023 yılında takip edilen üç nörosifiliz olgusu konuya dikkat çekmek amacı ile paylaşılmıştır.

OLGULAR

Olgu 1: Diyabet ve hipertansiyonu olan altmış dokuz yaşında erkek hasta, bir aydır baş dönmesi, denge bozukluğu, kilo kaybı ve sol gözde görme bulanıklığı şikayetiyle başvurdu. On gün önce çekilmiş olan kranial manyetik rezonans görüntülemesinin (MRG) serebral beyaz maddede kronik iskemik hiperintensiteler ve sağ frontal subkortikal kronik mikrohemoraji olarak yorumlandığı görüldü. Göz hastalıkları değerlendirmesinde sol göz anterior üveit ve asteroid hyalozis saptandı. Hastanın anamnezinde korunmasız cinsel ilişki öyküsü olduğu öğrenildi. Genital bölgede şankroid lezyon/akıntı/vücutta döküntü öyküsü ve işitme kaybı yoktu. İki yıl önce eşini kaybetmesi sonrasında başlayan depresif duyu durumu, iştahsızlık, sürekli ağlama hali olduğu öğrenildi. Serumda Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) 1/256 dilüsyonda pozitif, RPR pozitif, *T. pallidum* (TP) IgG ve IgM pozitif, Anti HIV testi negatif sonuçlandı. TPHA testi yapılmadı. Olgu 1'in başvuru anındaki biyokimya ve hemogram sonuçları Tablo 1'de paylaşıldı. Lomber ponksiyon (LP) ile alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyasında glukoz 95 mg/dL, sodyum 147 mmol/L, protein 65.8 mg/dL olarak saptandı ve hücre sayımında lökosit 97/µL (%89.7 mononükleer hücre, %10.3 polimorfonükleer hücre) idi. BOS VDRL ½ pozitif bulundu. BOS patolojisi "plazma hücrelerinden zengin mikst yangısal hücreler izlendi" olarak raporlandı. Tedavi için 6x4 milyon ünite/gün intravenöz kristalize penisilin, 2x2 gr seftriakson ve 80 mg metilprednisolon başlandı. Denge bozukluğu şikâyeti gerileyen hasta 10 günlük tedavi sonrasında, üç hafta boyunca haftada bir penisilin 2400000 IU yaptırması önerilerek taburcu edildi. Üç ay sonra bakılan kontrol VDRL 1/32 dilüsyonda pozitif saptandı.

Olgu 2: Kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyon tanısı olan, iki senedir HIV ile enfekte olduğu bilinen 42 yaşındaki erkek hasta iki aydır olan baş dönmesi, baş ağrısı, kilo kaybı, bulanık görme şikayetleri ile başvurdu. Göz hastalıklarına danışılan hastanın nöro-oftalmolojik muayenesinde, tipik nörosifiliz göz tutulum bulguları olduğu öğrenildi. MRG yapıldı. Olgu 2'ye ait MRG bulguları Şekil 1'de, başvuru anındaki biyokimya ve hemogram sonuçları Tablo 1'de paylaşıldı. Bakılan VDRL ½ dilüsyonda pozitif, TP IgG ve IgM pozitif saptanan hastaya nörosifiliz ön tanısı ile LP önerildi; ancak, hasta kabul etmedi. Renal doz ayarı yapılarak kristalize penisilin, 2x2 g seftriakson ve 80 mg metilprednisolon tedavisi başlandı. Tedavi 10 güne tamamlandı. Psikiyatriye danışılan hasta için ön planda bipolar bozukluk düşünüldü ve ketiapin başlandı. Metilprednisolon azaltılarak kesildi. Tedaviden üç ay sonra yapılan kontrolünde görme bulanıklığının azaldığı öğrenildi. VDRL ½ dilüsyonda pozitif, RPR negatif, TP IgG ve IgM pozitif saptandı. TPHA testi yapılmadı.

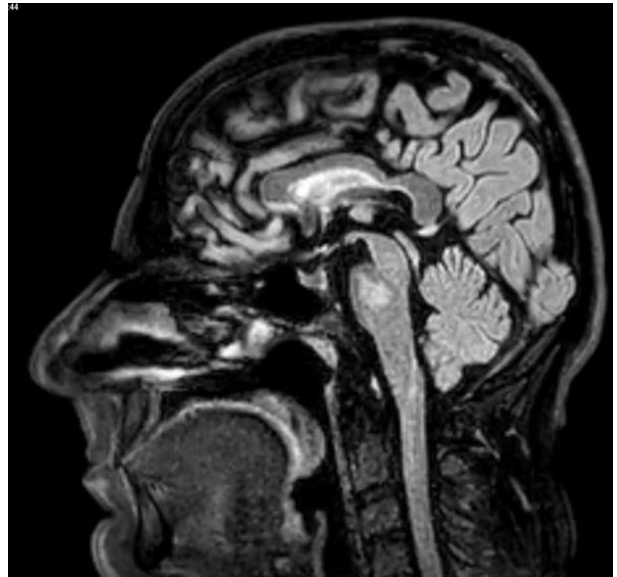
Olgu 3: Sistemik bir hastalık öyküsü olmayan yetmiş beş yaşında erkek hasta, altı ay önce bilateral vitrit nedeniyle takipliyken VDRL 1/32 pozitif, TP IgM ve IgG pozitif saptandı. TPHA testi yapılmadı. El ve ayaklarda döküntü öyküsü olan hastaya sifiliz tanısı ile üç doz 2400000 IU benzatin penisilin uygulandı. Döküntülerin geçtiği; ancak, bulanık görme şikayetinin arttığı öğrenildi. Bir ay önce Kranial MRG "Serebral atrofi, periventriküler lökoriazisi, optik nörit düşündürülecek bulgu saptanmadı." olarak raporlanan hastanın kontrolünde VDRL 1/64 dilüsyonda pozitif bulundu. Göz hastalıklarına konsülte edilen hastada göz bakısı nörosifiliz ile uyumlu olarak bildirildi. Hastadan onam alınamadığı için LP yapılmadı. Olgu 3'ün başvuru anındaki biyokimya ve hemogram sonuçları Tablo 1'de verildi. 6x4 milyon ünite/gün intravenöz kristalize penisilin, 2x2 g seftriakson ve 80 mg metilprednisolon tedavisi başlandı. 14 günlük tedavi sonrasında üç hafta, haftada bir penisilin (2400000 IU) yaptırması ve metilprednisolonu azaltarak kesmesi önerilerek taburcu edildi. Bir buçuk ay sonra bakılan kontrol VDRL 1/16 dilüsyonda pozitif, RPR pozitif, TP IgG ve IgM pozitif saptandı. Görmede bulanıklığın devam ettiği, göz hastalıkları tarafından da takip edildiği öğrenildi.

Üç olgunun da başvurusunda ek enfektif yakınması yoktu. Fizik muayenelerinde belirtilenler haricinde patoloji saptanmadı. Sistem sorgulamasında tüm olgularda bulanık görme yakınması mevcuttu, birinci olguda buna denge bozukluğu da eşlik etmekteydi. Başvuru anında kan değerlerinde anlamlı patoloji saptanmamış olup

Tablo 1’de detaylandırıldı. Sadece birinci olguya LP yapıldı. Onam alınamaması nedeniyle diğer iki olguya LP yapılmadı. Üç olguya da renal doz ayarı yapılarak kristalize penisilin, 2x2 g seftriakson ve 80 mg metilprednizolon tedavisi başlandı. İlk iki olgu 14 günlük, üçüncü olgu 10 günlük tedavilerini tamamlayıp önerilerle taburcu edildi.

Tablo 1. Olguların başvuru anındaki biyokimya ve hemogram sonuçları.

	Birinci olgu	İkinci olgu	Üçüncü olgu
Lökosit (/ μ L)	5310	3880	7830
Nötrofil (/ μ L)	4200	2320	5140
Lenfosit (/ μ L)	1060	1010	2050
Trombosit (/ μ L)	269.000	125.000	250.000
CRP (mg/L)	2.56	4.66	9
(Normal aralık: 0-5)			
Sedimentasyon (mm/s)	12	12	31
AST (U/L)	15	12	17
ALT (U/L)	10	8	10
Kreatinin (mg/dL)	0.97	4.66	0.83
INR	1.04	0.93	1.08
Anti-HIV	Negatif	Pozitif	Negatif
Serum VDRL	1/256 Pozitif	½ Pozitif	1/64 Pozitif
Serum RPR	Pozitif	Negatif	Pozitif
Serum TP IgG+IgM	Pozitif	Pozitif	Pozitif



Şekil 1. İkinci olguya ait aksiyel T2A ve sagittal FLAIR imajlarında pons santralinde ok ile işaretli hiperintens iskemik gliotik odakları.

TARTIŞMA

Sifiliz, cinsel yolla bulaşan multisistemik bir hastalıktır. Nörosifiliz, yani sifilizin MSS tutulumu genellikle sekonder ve tersiyer evrelerde görülmekle birlikte her evrede karşımıza çıkabilir. Olgularımızda primer ve sekonder sifiliz dönemlerine ait belirti ve bulgu olmadığı bildirilmiştir. Bu durum antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu hastalığın doğal seyrinin değişmesi, hastanın ve ailesinin geçmişe yönelik bilgileri tam olarak anımsayamaması ile açıklanabilir⁽⁶⁾.

Penisilin tedavisi ile etkin tedavi sağlanabiliyor olsa da günümüzde HIV enfeksiyonu ile beraber sifiliz sıklığında artış görülmektedir. HIV enfeksiyonu bulunan kişilerde eş zamanlı sifiliz de varsa, nörosifiliz gelişme riski daha fazladır⁽⁹⁾. HIV enfeksiyonu olan kişiler, HIV olmayan kişiler gibi tedavi edilmelidir⁽¹⁵⁾. Nörosifiliz birçok farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilir. Ancak asıl patolojik süreç kronik ve yavaş seyirli bir leptomeningeal inflamasyondur. Hastalığın sekonder evresinde akut sifilitik menenjit görülebilir. Genellikle meningeal irritasyon bulguları ve kranial sinir tutulumları ile giden ılımlı bir menenjit şeklinde karşımıza çıkar. Özellikle optik sinir tutulumu en sık görülen göz bulgusu olup bazı serilerde %78 oranında olduğu bildirilmektedir⁽⁸⁾. VII. sinir etkilendiğinde yüz felci ve pitozis sık görülür. Baş ağrısı, baş dönmesi, kusma ve ense sertliği de görülebilir.

Nörosifilizin tanısı klinik bulgulara, BOS incelemelerine (BOS VDRL, lökosit ve protein), treponemal (TPHA, FTA- ABS) ve nontreponemal (VDRL, RPR) serolojik testlere dayanır. BOS'ta lenfosit hakimiyeti söz konusudur ancak HIV ile yaşayan bireylerde nörosifilizden bağımsız olarak yalnızca HIV enfeksiyonu nedeniyle de BOS'ta lenfosit yüksekliği olabileceği için bu bulgu tanıda doğrudan kullanılmaz⁽²¹⁾. Sifilitik nöretinit ve optik nörit, nörosifiliz ile birlikte olabileceği için nörolojik bulguların yokluğunda bile LP yapılması ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için BOS incelemelerinin tekrarlanması önerilmektedir⁽¹⁹⁾. Sunduğumuz iki olguda, hasta işlemi kabul etmediği için LP yapılamadı. LP yapılamayan durumlarda alternatif tanı kriterleri şunlardır: (1) Sifilizin serolojik kanıtı, (2) Oküler semptomlar, (3) Sifiliz ile uyumlu oftalmolojik bulgular veya oküler sıvıda sifiliz enfeksiyonunun kanıtı. Muhtemel oküler sifiliz tanısı için oküler semptomlar ve serolojik kanıt gerekmektedir⁽¹⁸⁾.

Nörosifilize özgü herhangi bir beyin görüntüleme bulgusu tanımlanmamış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda serebral atrofi ve T2 ağırlıklı görüntülerde intensite artışı gibi patolojik beyin MRG bulguları bildirilmiştir^(6,14). Sunulan iki olgunun kranial MRG'sinde saptanan hiperintens alanlar atipik bulgular olmakla beraber nörosifiliz ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Kranial MRG bulguları olmasına rağmen kranial bilgisayarlı tomografide (BT) meningeal kontrast tutulumu olmaması ve nörolojik muayenesinin normal olması asemptomatik nörosifiliz ile uyumludur. Asemptomatik olgularda optik sinir tutulumu nadir görülmektedir. Nörolojik bulguların olmaması nörosifilizi ekarte ettirmektedir⁽¹⁶⁾.

T. pallidum penisiline oldukça duyarlıdır. Penisilin her evre sifiliz tedavisinde etkin biçimde kullanılır. 18-24 milyon ünite/gün intravenöz kristalize penisilin G (3-4 milyon ünite her dört saatte bir) 10-14 günlük tedavi önerilmektedir. Penisilin alerjisi olan nörosifiliz olgularında seftriakson alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir^(3,5,13). Bettuzzi ve ark.⁽²⁾, uzun serum yarı ömrü ve iyi kranial sinir penetrasyonu ile bilinen seftriaksonun nörosifiliz tedavisi için potansiyel bir alternatif olduğu sonucuna varmışlardır. Bu retrospektif çok merkezli çalışmada yazarlar, hasta popülasyonunu intravenöz seftriakson (günde bir kez iki gram) veya intravenöz benzilpenisilin (Dört saatte bir 3-4 milyon ünite) alan iki gruba ayırarak seftriaksonu mevcut altın standart tedavi olan benzilpenisilin ile karşılaştırmıştır. Sonuçlar, altıncı ve on ikinci aylarda iki çalışma grubu arasında serolojik yanıtlarda anlamlı bir fark olmadığını göstermemektedir. Bettuzzi ve ark.⁽²⁾, seftriakson grubundaki kohortun daha önceki çalışmalarda ışık tutulmayan bir parametre olan benzilpenisilin grubuna göre daha kısa hastanede kalış süresine sahip olduğu sonucuna varmıştır. Sunduğumuz üç olguda optik sinir tutulumu da olduğu için tedavide seftriakson da kullanılmıştır. Sistemik steroidler, nörosifiliz ve oküler sifilizde inflamasyonu azaltmak ve nörolojik semptomları hafifletmek için sıklıkla kullanılsa da bu tür ilaçların yararı kanıtlanmamıştır⁽⁴⁾. Etkisi kanıtlanmamış olsa da bazı kaynaklarda optik nörit ve üveitte kötüleşmeyi önlemek amacıyla ve Jarisch-Herxheimer reaksiyonunun önlenmesi için steroid kullanılması önerilmektedir⁽⁷⁾. Ancak, diğer enfeksiyöz üveit vakalarında olduğu gibi, antibiyotik yokluğunda sistemik veya perioküler kortikosteroidlerin kullanılması enfeksiyonun daha ağır seyretmesine neden olabilir. Bu durum hastalığın seyrini karmaşıklştırabilir, tedaviyi zorlaştırır ve daha ciddi komplikasyonlara yol açar^(1,11).

Nörosifilizde erken dönem teşhis ve tedavi önemlidir. Çünkü tedaviye yanıt nörolojik hasarın kronikleşmesi ile ilişkilidir. Tedavi ile paretik nörosifilizin erken dönemdeki bilişsel ve psikiyatrik belirtileri düzelebilir. Ancak geç dönem olgularda yanıt kötüdür ve hastalık sekelleri kalıcıdır.

SONUÇ

Artan sifiliz olgu sayılarına paralel olarak birincil enfeksiyondan 4-10 yıl sonra tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi gören olgularda nörosifiliz riski de artmıştır⁽⁶⁾. Nörosifilizin günümüzde nadir olarak görüldüğü düşünülse de nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken bir hastalıktır. Hastalığın her döneminde nörolojik tutulum olabilir. Sifiliz tanısı konulmamış ve tedavi almamış olgular nörosifiliz klinik bulguları ile hastaneye başvurabilmektedir. Tanı için LP yapılması önerilmektedir. Ancak, LP yapılamayan olgularda da gerekli kriterlerin sağlanması halinde tanı konabilir ve tedavi başlanabilir. Nörosifiliz, parenteral penisilin ile etkili biçimde tedavi edilebilmektedir. Hastalığın erken teşhis ve tedavisi, nöropsikiyatrik klinik tabloları geriye döndürebilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Onay: Hastadan olgunun yayınlanması için aydınlatılmış onam alınmıştır.

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

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

Ethical approval: An informed consent was obtained from the patient for publication of the case.

KAYNAKLAR

1. Abdelnabi M, Rimu A, Siddiqui S, Mora B, Guerin C. Ocular syphilis mimicking Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: a diagnostic dilemma. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2023;36(3):380https://doi.org/10.1080/08998280.2023.2187184
2. Bettuzzi T, Jourdes A, Robineau O, Alcaraz I, Manda V, Molina JM, Mehlen M, Cazanave C, Tattevin P, Mensi S, Terrier B, Régent A, Ghosn J, Charlier C, Martin-Blondel G, Dupin N. Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study. Lancet Infect Dis. 2021 Oct;21(10):1441-7. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30857-4. Epub 2021 May 26. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2021 Aug 5;: PMID: 34051142.
3. Can Güngör F, Karamustafaloğlu N, Genç A, Yener F, İlnem C. Neurosyphilis in the differential diagnosis of late onset psychiatric disorders: case reports. Klinik Psikofarmakol Bülteni. 2011;21(3):258-61. https://doi.org/10.5455/bcp.20110627111639
4. CDC. Neurosyphilis, Ocular Syphilis, and Ootosyphilis, Centers for Disease Control and Prevention, https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/neurosyphilis.htm, (erişim tarihi 15.07.2023)
5. Gurses C, Bilgic B, Topcular B, et al. Clinical and magnetic resonance imaging findings of HIV-negative patients with neurosyphilis. J Neurol. 2007;254(3):368-74. https://doi.org/10.1007/s00415-006-0380-z
6. Hocaoğlu Çiçek GŞ. Psikiyatrik belirtiler ile başvuran nörosifiliz: bir olgu sunumu. Süleyman Demirel Üniv Tıp Fak Derg. 2022;29(4):681-6. https://doi.org/10.17343/sdutfd.1134041
7. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potocnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(3):574-88. https://doi.org/10.1111/jdv.16946
8. Klein A, Fischer N, Goldstein M, Shulman S, Habet-Wilner Z. The great imitator on the rise: ocular and optic nerve manifestations in patients with newly diagnosed syphilis. Acta Ophthalmol. 2019;97(4):e641-7. https://doi.org/10.1111/aos.13963
9. Kocasoy Orhan E, Çakar A, Akman-Demir G. Sinir Sistemi İnfeksiyonları, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, http://www.itfnoroloji.org/infeksiyon/infection.htm (erişim tarihi 17.12.2023)
10. Nicoll A, Hamers FF. Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in western Europe? BMJ. 2002;324(7349):1324-7. https://doi.org/10.1136/bmj.324.7349.1324
11. Özdemir Yalçınsoy K, Cakar Ozdal P. Ocular syphilis. Eur Eye Res. 2022;2(3):124-34. https://doi.org/10.14744/eer.2022.57966

12. Prokosch V, Thanos S. Emerging syphilitic optic neuropathy: critical review and recommendations. *Restor Neurol Neurosci*. 2008;26(4-5):279-89. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7349.1324>
13. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1358-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906228>
14. Russouw HG, Roberts MC, Emsley RA, Truter R. Psychiatric manifestations and magnetic resonance imaging in HIV-negative neurosyphilis. *Biol Psychiatry*. 1997;41(4):467-73. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00060-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00060-1)
15. Shuja SH, Naeem U, Eqbal F, Shuja MH. Ceftriaxone - A plausible intervention for treating neurosyphilis? *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;82:104662. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104662>.
16. Smith GT, Goldmeier D, Migdal C. Neurosyphilis with optic neuritis: an update. *Postgrad Med J*. 2006;82(963):36-9. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.020875>
17. Telci Ş, Dankı D, Dilbaz N, Uz E, Bayram G. Psikotik özelliklerle seyreden bir nörosifiliz olgusu, Yeni Sempozyum Derg. 2006;44(1):34-6.
18. Woolston SL, Dhanireddy S, Marrazzo J. Ocular syphilis: a clinical review. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(11):36. <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0542-9>
19. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(33):924.
20. Wöhrl S, Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL-test. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(4):335-9. <https://doi.org/10.2340/00015555-0092>
21. Zhou J, Zhang H, Tang K, Liu R, Li J. An Updated Review of Recent Advances in Neurosyphilis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:800383. doi: 10.3389/fmed.2022.800383. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.800383>

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, tercihen 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 adresinden edinecekleri ORCID numaralarını bildirmeleri gerekmektedir.

MAKALE HAZIRLAMA

ANKEM Dergisi'nde yayınlanmak üzere değerlendirilmesi istenen bilimsel çalışmalar 1 Ocak 2024 tarihinden itibaren DergiPark üzerinden kabul edilecek ve süreç buradan ilerleyecektir. ANKEM Dergisi değerlendirme sürecini çift kör olarak yürüttüğü için yüklenen Word formatındaki makale dosyasında yazarların kimlik bilgileri ve çalışmanın yürütüldüğü kurum ile ilgili bilgi bulunmamalıdır. Makale dosyalarına ek olarak; 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 "ANKEM DERGİSİ YAZAR ONAY - YAYIN HAKKI DEVİR ve ÇIKAR ÇATIŞMASI 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. Stafilokok, 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 öz 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) 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^(1,5,6)" gibi. Metinde kaynak verilirken yazar adı kullanılıyorsa kaynak numarası yazar adının yanına yazılmalıdır. Smith ve Jones'a⁽⁴⁾ göre....., ikiden fazla yazar varsa Smith ve ark.'a⁽⁴⁾ 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, noktalamalar, 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, Fingeroed 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, Tenoer FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC (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 bildirileri: ANKEM Kongrelerindeki özetler ve sunuların ANKEM Dergisinde yayınlanması gibi bir dergide yayınlanan bildiriler 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 Dergisi DergiPark sayfasındaki Makale Gönder sekmesinden sisteme yüklenmelidir. Yükleme sırasında intihal raporu oluşturulmaktadır.

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 yayın hakları ANKEM Dergisi'ne devredilmiş olan çalışma başka bir dergiyeye 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

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

E-mail: ankem@ankemdernegi.org.tr

Yayınevi: DergiPark