

Akut Gastroenterit Olgularında Gastrointestinal PCR Panel Sonuçları ve Enflamatuvar Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi

Gastrointestinal PCR Panel Results and Evaluation of Inflammatory Biomarkers in Acute Gastroenteritis Cases

Neslihan ÇELİK¹(ID), Ömer KARASHAHİN¹(ID), Rukiye İNAN SARIKAYA²(ID),
Mehtap Hülya ASLAN³(ID)

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum.

¹ Health Sciences University, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erzurum, Türkiye.

² Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir.

² Balıkesir University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Balıkesir, Türkiye.

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum.

³ Health Sciences University, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Clinic of Microbiology, Erzurum, Türkiye.

Makale Atfı: Çelik N, Karashahin Ö, İnan Sankaya R, Aslan MH. Akut gastroenterit olgularında gastrointestinal PCR panel sonuçları ve enflamatuvar biyobelirteçlerin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2026;60(1):28-40.

ÖZ

Akut gastroenterit (AGE) tüm dünyada oldukça sık görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tanıda etkenlerin bilinmesi; hastalığın klinik seyri, etkili tedavisi ve alınması gereken önlemler açısından önemlidir. Bu çalışmada merkezimize başvuran AGE olgularında multipleks gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu [multiplex real-time polymerase chain reaction (mRt-PCR)] paneliyle patojen dağılımını saptamak ve luminal (tip I) ile mukozal/invaziv (tip II) enfeksiyonlar arasında klinik-laboratuvar farklılıklarını göstermek amaçlanmıştır. Ayrıca ileri tanı testlerine erişimin sınırlı olduğu durumlarda karar vermeyi kolaylaştıracak biyobelirteç eşiklerinin tanımlanması da hedeflenmiştir. Haziran-Eylül 2023'te ≥ 18 yaş 85 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Klinik yakınmalar, dışkı makroskopisi ve başvuru laboratuvarındaki lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), hemoglobin, trombosit, C-reaktif protein (CRP), böbrek-karaciğer testleri, laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri kaydedilmiştir. Gaita örnekleri mikroskopik inceleme, kültür/antijen testleri ve Bio-Speedy Gastroenterit mRt-PCR (MX-24L) ile değerlendirilmiştir. mRt-PCR sonuçlarına göre olgular: etken saptanamayan grup, mukozal tip ve luminal tip enfeksiyonu olan gruplar olarak sınıflandırılmıştır. Uygun istatistiksel testler kullanılmış, mukozal tipi öngörmede CRP, NLR ve trombosit için ROC analizi yapılmıştır. Yaş medyanı 54 (çeyrekler açıklığı= 38–67) ve çalışmadaki erkek oranı %56.5 olarak belirlenmiştir. Olguların %76 (65/85)'sında PCR ile en az bir patojen saptanmış, en sık *Campylobacter* spp. (%17.3), norovirüs (%12.9) ve enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC) (%12.9) olarak belirlenmiştir. Olguların %41.2'si mukozal tip, %35.3'ü luminal tip, %23.5'i ise etken saptanamayan grubu oluşturmuştur. Mukozal tip grubunda yaş daha yüksek olarak saptanmıştır ($p=0.009$). Dışkıda kırmızı renk/kan ve ateş mukozal tipte anlamlı derecede sık (her ikisi $p<0.001$), kusma ise mukozal

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Neslihan Çelik, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye.

Tel (Phone): +90 (533) 644 92 08, E-posta (E-mail): drneslihancelik@yahoo.com.tr

tipte daha yaygın olarak belirlenmiştir ($p= 0.016$). CRP ve NLR değerleri mukozal tipte belirgin olarak yüksek (her ikisi $p\leq 0.001$), trombosit ise daha düşük bulunmuştur ($p= 0.021$). ROC analizinde CRP mukozal tip için en güçlü belirteç olarak saptanmıştır. mRt-PCR, AGE etkenlerini yüksek oranda saptayarak doğru/erken tedaviyi destekler ve gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılmasına katkı sağlayabilir. Bu test kullanılarak bölgemizde en sık saptanan akut gastroenterit etkenlerinin *Campylobacter*, norovirüs ve EIEC olduğu belirlenmiştir. Bu testlerin bulunmadığı koşullarda CRP ≥ 42.5 mg/L ve/veya NLR ≥ 3 düzeyleri mukozal tip etken lehine uyarıcı olup, trombosit düşüklüğü de bu tabloyu destekleyebilir. Klinik bulgularla birlikte basit ve kolay erişilebilir biyobelirteçlerin kullanımı, AGE olgularının sahada daha etkin yönetilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Akut gastroenterit; enterik patojenler; mRt-PCR; enflamatuvar belirteçler.

ABSTRACT

Acute gastroenteritis (AGE) is an important public health problem that is very common all over the world. Knowing the causative agents is important for understanding the clinical course of the disease, effective treatment and necessary precautions to be taken. In this study, we aimed to determine the pathogen distribution in AGE cases admitted to our center using multiplex real-time polymerase chain reaction (mRt-PCR) and to demonstrate the clinical and laboratory differences between luminal (type I) and mucosal/invasive (type II) infections. We also aimed to define biomarker thresholds to facilitate decision-making in situations where access to advanced diagnostic tests is limited. Eighty-five patients aged ≥ 18 years were retrospectively analyzed between June and September 2023. Clinical complaints, stool macroscopy and laboratory results recorded at admission including; leukocyte count, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), hemoglobin, platelet count, C-reactive protein (CRP), renal and hepatic function tests and lactate dehydrogenase (LDH) values were recorded. Stool samples were evaluated by microscopic examination, culture/antigen tests and Bio-Speedy Gastroenteritis mRt-PCR (MX-24L). According to PCR results, the cases were categorized as a pathogen-negative group, a mucosal-type infection group and a luminal-type infection group. Appropriate statistical tests were used, ROC analysis was performed for CRP, NLR and platelet count to predict mucosal type. The median age was 54 years (interquartile range= 38–67) and 56.5% were male. At least one pathogen was detected by PCR in 76% (65/85) of the cases; the most common were *Campylobacter* spp. (17.3%), enteroinvasive *Escherichia coli* (12.9%) and norovirus (12.9%). 41.2% of the cases were mucosal type, 35.3% were luminal-type and 23.5% were in the group in which no causative agent was detected. Age was higher in the mucosal type group ($p= 0.009$). Red color/blood in stool and fever were significantly more common in mucosal type group (both $p< 0.001$); vomiting was more common in mucosal type group ($p= 0.016$). CRP and NLR values were significantly higher in mucosal type group (both $p\leq 0.001$), while platelet count was lower ($p= 0.021$). ROC analysis revealed CRP as the strongest predictor for mucosal type group. mRt-PCR enables high-rate detection of acute gastroenteritis pathogens, supporting accurate and early treatment and contributing to a reduction in unnecessary antibiotic use. By using this test, the most frequently identified acute gastroenteritis pathogens in our region were detected as *Campylobacter*, norovirus and EIEC. In settings where these tests are not available, CRP levels ≥ 42.5 mg/L and/or NLR ≥ 3 may serve as indicators in favor of mucosal-type pathogens and thrombocytopenia may further support this clinical profile. The use of simple and easily accessible biomarkers in combination with clinical findings may contribute to more effective field management of AGE cases.

Keywords: Acute gastroenteritis; enteric pathogens; mRt-PCR; inflammatory markers.

GİRİŞ

Akut gastroenterit (AGE) tüm dünyada çok yaygın görülen ve özellikle çocukları etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur¹. Erişkinlerde ve büyük çocuklarda günde üç veya daha fazla sayıda, gevşek veya sulu kıvamlı dışkılama ile toplam dışkı kütlesinin > 200 gram olması ishal olarak tanımlanır. Enfeksiyöz gastroenterit etiolojisinde bakteriler, virüsler ve parazitler yer alır. *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, toksijenik

Clostridioides difficile ve enteropatojenik *Escherichia coli* gibi bakteriler; norovirüs, rotavirüs ve adenovirüs gibi virüsler; ayrıca *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* ve *Cryptosporidium* gibi parazitler en sık saptanan etkenlerdendir^{1,2}. *Campylobacter* türleri dünya genelinde gıda kaynaklı bakteriyel ishal etkenlerinin en yaygını olarak rapor edilmektedir. Virüsler arasında norovirüs tüm yaş gruplarında sporadik gastroenterit vakalarının ve su/yiyecek kaynaklı salgınların önde gelen nedenidir; yapılan küresel bir meta-analizde akut gastroenterit vakalarında norovirüs prevalansı yaklaşık %19 olarak bulunmuştur³. Türkiye’de ise norovirüs sıklığı, kullanılan tanı yöntemine bağlı olarak, %8-25.8 arasında bildirilmiştir^{3,4}. Akut enfeksiyöz diyare olgularında spesifik etkenin belirlenmesi hem doğru tedavi ve olası komplikasyonların önlenmesi hem de salgın kontrolü ve halk sağlığı önlemleri için kritik öneme sahiptir.

Gastroenterit etkenini saptamak için çeşitli laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır. Bakteriyel etkenler için altın standart dışı kültürü olmakla birlikte, örnek alımındaki ve laboratuvara iletimde gecikme, önceden antibiyotik kullanımı, alınan örnekte etken yükünün düşük olması ve bazı bakterilerin zor üreyen ya da özel besiyeri koşulları gerektiren özelliklere sahip olması nedeniyle kültürün duyarlılığı düşüktür. Aynı zamanda bu bakteriyel kültür sonuçlarının alınması zaman alıcı olabilmektedir; ayrıca birçok viral etken in vitro rutin kültürle tespit edilememektedir^{5,6}. Geleneksel tanıda virüsler için genellikle hızlı antijen testleri kullanılır ancak bu testlerin duyarlılık ve özgüllükleri sınırlıdır. Gaitada parazit incelemesinde direkt mikroskopik yöntemler yaygın olup deneyimli personel gerektirir. Bu geleneksel yöntemlerin performansı iyi olmakla birlikte, zaman alıcı ve emek yoğun olmaları ve her laboratuvarında tüm testlerin yapılamaması önemli kısıtlılıklardır. Bu nedenle son yıllarda gastroenterit etkenlerini hızlı ve duyarlı bir şekilde tespit etmek amacıyla çoklu hedefli moleküler testler geliştirilmiştir. Özellikle multipleks gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu [multiplex real-time polymerase chain reaction (mRt-PCR)] panelleri, birçok bakteriyel, viral ve paraziter patojeni aynı anda kısa sürede saptayabilmekte ve tanısal duyarlılığı belirgin şekilde artırmaktadır⁷. Yapılan çalışmalarda konvansiyonel yöntemlerle %7-28 civarında olan pozitiflik oranlarının, gastrointestinal PCR panellerinin kullanımıyla %33-66 gibi yüksek oranlara çıktığı gösterilmiştir^{7,8}. Martín ve arkadaşlarının çalışmasında⁷ gastroenterit olgularında rutin yöntemlerle sadece %27.7 oranında etken saptanabilirken, gastrointestinal PCR paneli ile aynı örneklerde %66.2 oranında patojen tespit edilmiştir. Benzer şekilde Beal ve arkadaşları⁸, gastrointestinal PCR panelinin uygulanmasıyla hastaların %32.8’inde en az bir patojen saptarken, bir yıl önce geleneksel yöntemlerle aynı merkezde bu oran sadece %6.7’de kalmıştır. Dolayısıyla, gastrointestinal PCR paneli kullanımı etken tespitini hızlandırıp artırarak ampirik geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını azaltma potansiyeline sahiptir. Nitekim, hızlı ve doğru patojen tanısının sağlanması ile gereksiz antibiyotik başlanmasının önüne geçilebilir; bu da hem bireysel hasta yararı hem de toplumda antibiyotik direnci gelişiminin engellenmesi açısından kritiktir.

Bu çalışmada, merkezimize ishal yakınmasıyla başvuran akut gastroenterit olgularında mRt-PCR yöntemiyle bölgedeki en sık gastroenterit etkenlerini saptamak, luminal ve

mukoza tip patojenlere göre hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar parametrelerindeki farklılıkları incelemek amaçlanmıştır. Elde edilecek bulgular sayesinde, özellikle ileri tanı testlerinin bulunmadığı merkezlerde, hastaların klinik ve temel laboratuvar bulgularına dayanarak olası etken tipini öngörmek ve uygun tedavi yaklaşımını belirlemek mümkün olabilecektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 08.11.2023 ve Karar no: 2023/07-93).

Çalışmada Haziran–Eylül 2023 döneminde hastanemiz enfeksiyon hastalıkları polikliniğine ishal şikayetiyle başvuran, günde üç veya daha fazla sulu dışkılama tarifleyen ve akut gastroenterit tanısı alan 85 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelendi. Tüm olgular ≥ 18 yaş yetişkin hastalardı. Akut veya kronik sistemik hastalığı, malignitesi olan veya sistemik immünsupresif ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her hastaya ait demografik bilgiler ve klinik yakınmalar kaydedildi. Başvuru anında yapılmış tam kan sayımı (lökosit sayısı, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit), C-reaktif protein (CRP), böbrek fonksiyon testleri (kreatinin), karaciğer fonksiyon testleri [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH)], total ve direkt bilirübin değerleri kaydedildi. Gaita örneklerinden yapılmış mikroskopik inceleme (boyasız direkt preparat), konvansiyonel dışkı kültürü ve rotavirüs için yapılmış hızlı antijen testi sonuçları kaydedildi. Tüm gaita örneklerinde viral, bakteriyel ve paraziter enteropatojenleri araştırmak amacıyla çalışılmış olan mRt-PCR paneli sonuçları retrospektif olarak incelenip kaydedildi. PCR için Bioeksan firmasının “Bio-Speedy Gastroenterit real-time PCR MX-24L” paneli kullanıldı. Bu panel *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella*/enteroinvaziv *E.coli* (EIEC), enteropatojenik *E.coli* (EPEC), enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), enterohemorajik *E.coli* (EHEC), enteroaggregatif *E.coli* (EAEC), *C.difficile* (toksin genleri), *Aeromonas* spp., *Yersinia enterocolitica* gibi bakterileri; norovirüs GI/GII, rotavirüs, adenovirüs 40/41, sapovirüs ve astrovirüs gibi virüsleri; *Giardia*, *Cryptosporidium* ve *E.histolytica*'yı aynı anda tespit edebilmektedir.

mRt-PCR sonuçlarına göre olgular üç gruba ayrıldı: 1) Hiçbir patojen tespit edilemeyenler; 2) Kolon mukozasında tutulum yapan invaziv/enflamatuvar patojen saptananlar (mukoza tip ishal, tip II); 3) İnce bağırsak lümeninde etki eden non-enflamatuvar patojen saptananlar (luminal tip ishal, tip I). Bu gruplar arasında demografik veriler, dışkının makroskopik özellikleri, klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

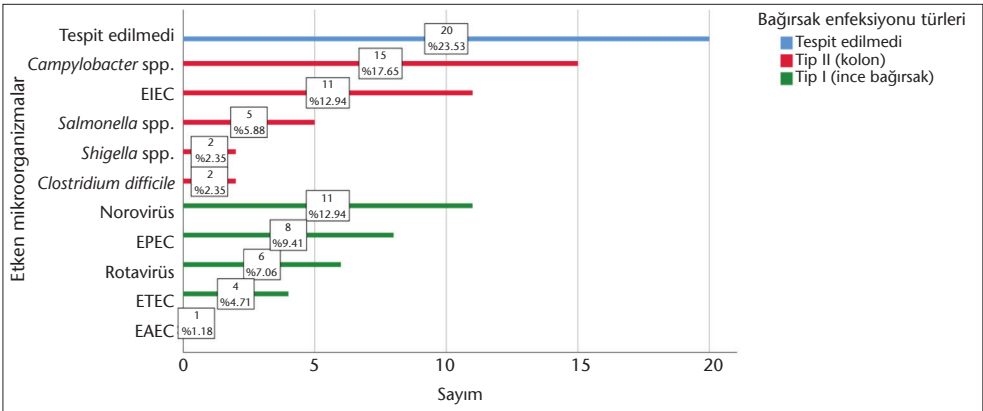
Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayanlar medyan (25–75. yüzdelikler) olarak sunuldu. Üç grubun karşılaştırılmasında parametrik test koşullarını sağlayan veriler için tek yönlü ANOVA, non-parametrik veriler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamlı farklılık saptanan durumlarda grupların ikili karşılaştırmaları Tukey post-hoc testi veya Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testiyle yapıldı. Kategorik değişkenler ki-kare veya

Fisher'in kesin testiyle değerlendirildi. Ayrıca, mukozal tip patojenlerin varlığını öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunan kan biyobelirteçleri için ROC eğrisi analizi yapılarak eğri altında kalan alan (EAA), en uygun kesme değerleri, duyarlılık ve özgüllük hesaplandı. Tüm testlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 85 hastanın yaş medyanı 54 (çeyrekler açıklığı= 38–67) olup, 48 (%56.5)'i erkek hastalardan oluşmuştur. mRt-PCR ile olguların %76 (65/85)'sında en az bir enteropatojen tespit edilmiştir. Buna karşın, geleneksel dışkı kültürü ve antijen testleri ile yalnızca altı hastada (%7) etken saptanabilmiştir. PCR ile en sık tespit edilen patojen *Campylobacter* spp. (%17.6) olmuştur. Sıklık sırasına göre bunu norovirüs (%12.9), EIEC (%12.9), EPEC (%9.4), rotavirüs (%7.1), *Salmonella* spp. (%5.9), ETEC (%4.7), *Shigella*/EIEC (%2.4), toksijenik *C.difficile* (%2.4) ve EAEC (%1.2) izlemiştir. On beş hastada (%17.6) birden fazla etken aynı anda pozitif olarak bulunmuş (ko-enfeksiyon), en sık EPEC + norovirüs birlikteliği saptanmıştır. Şekil 1'de, tespit edilen patojenlerin dağılımı luminal ve mukozal tip enfeksiyon gruplarına göre gösterilmiştir. Vakaların %23.5 (20/85)'inde mRt-PCR paneli ile hiçbir patojen saptanamamıştır (etken saptanmayan grup). %41.2 (35/85)'sinde mukozal tip ishal etkenleri, %35.3 (30/85)'ünde luminal tip ishal etkenleri tespit edilmiştir.

Tablo 1'de, enterik enfeksiyon tiplerine göre hastaların demografik verileri, dışkı makroskopisi ve başvuru yakınmaları özetlenmiştir. Mukozal tip ishal grubundaki hastaların yaş ortancası [60 (46–72) yıl], hem etken saptanamayan gruba [48 (33–67) yıl], hem de luminal tip gruba [50 (31–58) yıl] kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0.009$). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar benzer olarak saptanmıştır (kadın/erkek oranları arasında fark yok, $p = 0.612$). Dışkının makroskopik renk özelliklerinde gruplar arasında belirgin fark görülmüş ($p < 0.001$), mukozal enfeksiyonlu olguların dışkısı diğer gruplara göre çok daha yüksek oranda kırmızı renkli (kanlı) saptanmıştır



Şekil 1. Enterik enfeksiyon tiplerine göre tespit edilen etkenler.

Tablo 1. Enterik Enfeksiyon Tiplerine Göre Demografik Özellikler, Dışkı Makroskobisi ve Başlangıç Yakınmaları

	Etken saptanmayan grup (n= 20)	Mukozal tip (n= 35)	Luminal tip (n= 30)	p değeri
Yaş, ortanca (IQR)	48 (33-67)	60 (46-72)	50 (31-58)	0.009
Cinsiyet, erkek, n (%)	10 (50.0)	19 (54.3)	19 (63.3)	0.612
Dışkı makroskobik özellikleri, n (%)				
Renk				
Kırmızı	-	18 (51.4)	3 (10.0)	<0.001
Sarı	8 (40.0)	3 (8.6)	13 (43.3)	
Yeşil	4 (20.0)	3 (8.6)	8 (10.0)	
Normal	8 (40.0)	11 (31.4)	3 (10.0)	
Başlangıç yakınmaları, n (%)				
Ateş yüksekliği	-	21 (60.0)	1 (3.3)	<0.001
Karın ağrısı	13 (65.0)	33 (94.3)	24 (80.0)	0.021
Kusma	10 (50.0)	23 (65.7)	9 (30.0)	0.016
Halsizlik	17 (65.0)	34 (97.1)	27 (90.0)	0.263
Kanlı ishal	-	18 (51.4)	3 (10.0)	<0.001
Bulantı	17 (85.0)	29 (80.0)	25 (83.3)	0.883
Toplam şikayet süresi (gün)	4 (3 – 5)	5 (4 – 7)	5 (4 – 7.5)	0.030
Bir gündeki dışkılama sayısı	4 (3 – 7)	6 (5 – 7)	5 (4 – 7.5)	0.102
IQR: Çeyrekler açıklığı (Interquartile range).				

(%51.4'e karşı %0–10, $p < 0.001$). Buna karşılık sarı renkli dışkılama mukozal grupta en düşük oranda görülmüş (%8.6) ve luminal grupta en sık olarak saptanmıştır (%43.3). Başlangıç semptomları incelendiğinde, ateş ve kanlı ishal mukozal tip enfeksiyonlarda belirgin olarak daha sık izlenmiştir (her ikisi için $p < 0.001$). Mukozal grup hastalarının %60'ında ateş yüksekliği ve %51.4'ünde dışkıda belirgin kan tespit edilirken, luminal grupta bu oranlar sırasıyla %3.3 ve %10 olarak çok düşük seviyede belirlenmiştir. Mukozal grupta karın ağrısı şikayeti de daha yaygın olup etken saptanmayan gruba göre anlamlı fark göstermiş ($p = 0.008$) ancak luminal grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p = 0.085$). Kusma yakınması mukozal grupta %65.7 ile luminal gruba göre (%30.0) anlamlı oranda daha sık görülmüştür ($p = 0.004$). Halsizlik ve bulantı şikayetleri mukozal enfeksiyonlarda numerik olarak daha fazla oranda bildirilse de istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Başvuru öncesi toplam semptom süresi, etken saptanmayan grupta medyan dört gün iken, luminal ve mukozal gruplarında medyan beş gün olup etken saptanmayan gruba göre semptomların daha uzun sürdüğü gözlenmiştir ($p < 0.05$). Günlük dışkılama sayısı mukozal grupta daha yüksek medyan değere sahip olsa da (6 kez/gün), gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p = 0.102$).

Tablo II. Enterik Enfeksiyon Tiplerine Göre Hastaların Hastaneye İlk Başvuru Anında Ölçülen Biyobelirteçlerinin Dağılımı

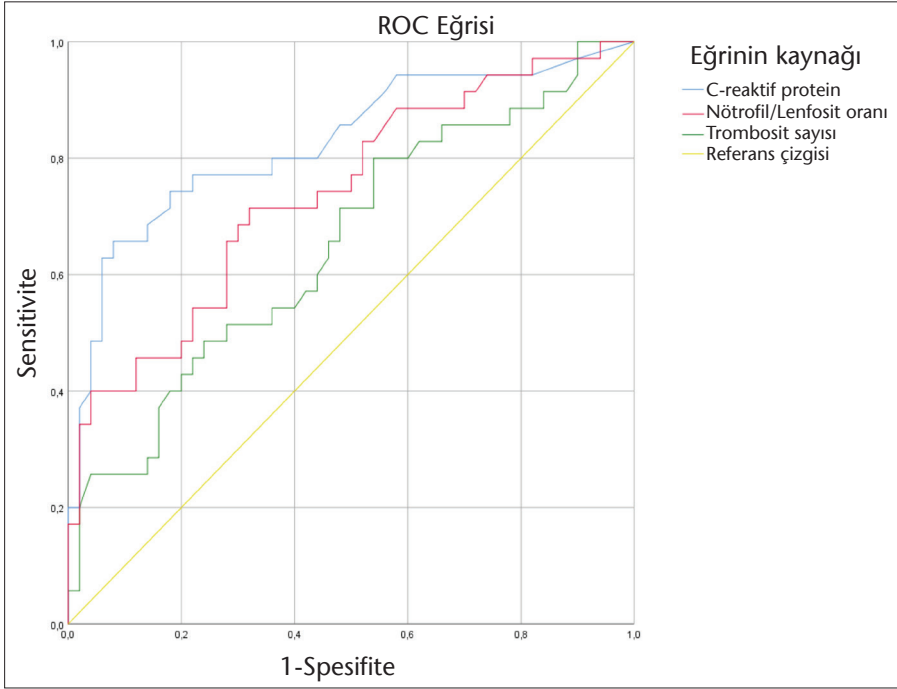
	Etken saptanmayan (n= 20)	Mukozal tip (n= 35)	Luminal tip (n= 30)	p değeri
CRP	17 (3 – 29)	60 (24 – 107)	8 (3 – 19)	<0.001
WBC	7.38 (6.15 – 9.67)	8.75 (6.24 – 11.69)	8.21 (6.10 – 10.69)	0.720
Trombosit sayısı	227 (203 – 304)	225 (162 – 271)	282 (252 – 303)	0.021
Hemoglobin	13.9 (11.5 – 16.8)	13.9 (12.6 – 15.7)	15.1 (13.8 – 16.1)	0.190
LDH	194 (165 – 232)	190 (168 – 225)	189 (158 – 230)	0.860
ALT	25 (15– 33)	26 (16 – 43)	27 (17 – 43)	0.496
AST	21 (14 – 28)	19 (14 – 31)	19 (10 – 31)	0.727
Kreatinin	0.80 (0.63 – 1.15)	0.80 (0.70 – 1.30)	0.70 (0.60 – 0.90)	0.153
Direkt bilirubin	0.2 (0.1 – 0.2)	0.2 (0.2 – 0.5)	0.2 (0.1 – 0.3)	0.400
Total bilirubin	0.5 (0.4 – 0.7)	0.6 (0.5 – 1.1)	0.6 (0.4 – 0.9)	0.182
NLR	2.30 (1.64 – 4.78)	4.5 (2.34 – 9.66)	2.23 (1.68 – 4.30)	0.001

CRP: C-reaktif protein, WBC: Lökosit sayısı, LDH: Laktat dehidrogenaz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, NLR: Nötrofil/ lenfosit oranı.

Tablo II’de, hastaların başlangıçtaki laboratuvar bulgularının gruplar arasındaki dağılımı gösterilmiştir. En dikkat çekici fark CRP düzeylerinde izlenmiştir. Mukozal tip ishal olgularında CRP değerleri [medyan 60 (24–107) mg/L] hem luminal grup [8 (3-19) mg/L] hem de etken saptanmayan grup [17 (3–29) mg/L] ile kıyaslandığında belirgin olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) da mukozal grupta diğer iki gruba göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur [mukozal grupta medyan 4.5 (2.34-9.66) iken luminal grupta 2.23 (1.68–4.30), $p = 0.001$]. Etken saptanmayan grupta da NLR medyanı 2.30 olup, mukozal grupla fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde belirlenmiştir ($p = 0.007$). Trombosit sayısı açısından gruplar arası fark olup ($p = 0.021$), mukozal grup hastalarının trombosit değeri (medyan 225 bin/mm³) luminal grup ortancasından (282 bin/mm³) anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p = 0.006$). Etken saptanmayan grupta ise trombosit medyanı 227 bin/mm³ olup mukozal grupla aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.069$). Lökosit sayısı, hemoglobin, ALT, AST, LDH, kreatinin ve bilirubin değerleri yönünden üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.1$ tümü için).

Mukozal tip enfeksiyonlarda diğer gruplarda saptananlara göre anlamlı oranda yüksek bulunan CRP, NLR ve trombosit değerlerinin invaziv ishali öngörmedeki tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Şekil 2’de, mukozal tip enfeksiyonu ayırt etmede bu üç parametre için ROC eğrileri gösterilmiştir.

Tablo III’te ise EAA değerleri, en iyi kesme noktaları ve o noktadaki duyarlılık/özellik oranları sunulmuştur. CRP, mukozal tip enfeksiyon varlığını saptamada en güçlü belirteç olarak bulunmuştur [EAA= 0.827, %95 güven aralığı (GA) 0.73-0.92]. CRP için



Şekil 2. Biyobelirteçlerin mukozal tip enterik enfeksiyon için ROC eğrisi.

Tablo III. Biyobelirteçlerin Mukozal Tip Enterik Enfeksiyon için Tanı Gücü, Özgüllüğü ve Duyarlılığı					
	Kesme değeri	EAA (%95 GA)	Özgüllük	Duyarlılık	p
CRP	42.5 mg/dL	0.827 (0.732 – 0.921)	%92.0	%65.7	<0.001
NLR	2.98	0.740/0.632 – 0.848)	%68.0	%71.4	<0.001
Trombosit sayısı	221x10 ⁹ /L	0.652 (0.533 – 0.772)	%51.4	%24.0	0.017

EAA: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı.

42.5 mg/L eşik değeri alındığında invaziv enfeksiyonu yakalamada duyarlılık %65.7, özgüllük %92.0 olarak hesaplanmıştır. NLR için en iyi kesme değeri 2.98, EAA için 0.740 olarak saptanmış, bu eşikte duyarlılık %71.4, özgüllük %68.0 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Trombosit sayısı ise $221 \times 10^3 / \mu\text{L}$ kesme değeriyle EAA 0.652 (%95 GA 0.53–0.77) olup, duyarlılığı %24.0, özgüllüğü %51.4 gibi düşük değerlerde tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmalarda rutinde kullanılan geleneksel yöntemler ile gastrointestinal patojenleri saptayabilme oranının düşük olduğu, buna karşılık PCR tabanlı “sendromik panel” testleri ile daha yüksek oranlar elde edildiği gösterilmiştir^{7,9}. Bu çalışmada da AGE’li olgularda mRt-PCR paneli kullanılarak etken saptama oranının oldukça yüksek olduğu (%76) görülmüştür. Yine çalışmamızda konvansiyonel kültür ve antijen yöntemleriyle gastrointestinal etken saptama oranının %7 ile sınırlı kaldığı görülmüştür. Benzer şekilde Martin

ve arkadaşlarının çalışmasında da⁷ etken tespit etme oranında kültür yöntemiyle %27.7 pozitiflik elde edilirken, gastrointestinal PCR paneli ile bu oranın %66.2'ye yükseldiği tespit edilmiştir.

Campylobacter jejuni ve diğer termofilik *Campylobacter* türleri, gerek dünya genelinde gerekse Türkiye'de, bölgesel farklılıklar olsa da bakteriyel gastroenteritin önemli etkenleri arasında yer almaktadır^{10,11}. Türkiye'de yapılan kültür temelli çalışmalarda, ishal olgularında *Campylobacter* izolasyon oranları %1-13 arasında bildirilmiş olup bu düşük ve değişken oranlar, bakterinin kültürde izole edilmesi için özel selektif besiyerleri ile mikroaerofilik koşullar gerektirmesi gibi teknik zorluklardan kaynaklanabilir^{12,13}. Benzer şekilde, Çin'de Tu ve arkadaşlarının¹⁴ 2013-2016 yılları arasında 10.000'in üzerinde ishal örneğinde yürüttüğü surveyans çalışmasında, kültür yöntemi ile *Campylobacter* sıklığı yalnızca %1.7 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise mRt-PCR paneli ile *Campylobacter* pozitifliği %17.6 olarak saptanmış ve literatürde bildirilen çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki bu yüksek pozitiflik oranı, mRt-PCR yönteminin patojeni saptamada geleneksel yöntemlere göre daha duyarlı olmasına bağlanabilir. Norovirüs tüm yaş gruplarında sık görülmeye devam etmektedir. Küresel çalışmalar norovirüsün, etiyojisi bilinen gastroenterit olgularının yaklaşık beşte birinden sorumlu olduğunu göstermektedir³. Çalışmamızda ikinci sıklıkta saptanan etkenler norovirüs (%12.9) ve EIEC (%12.9) olarak belirlenmiştir. EIEC *Shigella*'ya benzer biçimde kalın bağırsak epitel hücrelerine invazyon yapabilen mukozal tip ishal etkeni olup yapılan çalışmalarda %0.3-%24 aralığında görülme oranlarına sahiptir^{15,16}.

Enfeksiyöz ishaller, klinik olarak enflamatuvar (kanlı) ishal ve non-enflamatuvar (sulu) ishal olarak iki ana gruba ayrılır. Enflamatuvar olmayan ishaller daha çok ince bağırsak lümeninde toksin üreten bakteriler veya emilim-salgı fonksiyonlarını bozan virüsler tarafından oluşturulmakta, bol sulu dışkı ve dehidratasyon görülürken, genellikle yüksek ateş ve kanlı dışkı gözlenmemektedir. Enflamatuvar ishallerde ise etken, kalın bağırsak mukozasına invaze olarak veya potent sitotoksinler salgılayarak lokal inflamasyona yol açar; bunun sonucunda mukozal destrüksiyon ve kanlı-mukuslu dışkı, çoğu zaman ateş ve karın kramplarıyla birlikte ortaya çıkar. Dizanteri terimi, kanlı ve ağırlı enflamatuvar ishali tanımlar. *Shigella*, invaziv *Salmonella* türleri, *C.jejuni*, EIEC, EHEC, toksijenik *C.difficile* ve *E.histolytica* klasik enflamatuvar ishal etkenleridir¹. Bizim çalışmamızda mRt-PCR ile saptanan patojenlerin %41.2'si mukozal tip, %35.3'ü ise luminal tip enfeksiyon gruplarını oluşturmuştur. Olguların geri kalan %23.5'inde ise herhangi bir etken tespit edilememiştir. Gastroenterit PCR panellerinde etken saptanamaması; panel kapsamı dışındaki patojenler, enfeksiyon dışı nedenler gibi çeşitli etkenlerle ilişkili olabilir¹⁷. Yine de olguların yaklaşık beşte birinin etkeninin gösterilememesi, ampirik tedavi kararı verilirken bu gruba dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Mukozal tip enfeksiyon saptanan hastaların ileri yaş grubunda görülmesi dikkat çekicidir. Yaşlı hastalarda invaziv enfeksiyonlar daha ağır seyredebilir ve uygun antibiyotik tedavisinden fayda görme olasılığı yüksektir. Nitekim rehberler, ileri yaş gibi yüksek

riskli gruplarda kanlı/enflamatuvar ishal düşünülüyorsa ampirik antibiyotik başlanmasını önermektedir. Dolayısıyla, ileri yaşlı diyare hastalarında patojenin invaziv olabileceği akıldan tutulmalı ve dışkı testleri ile ajan araştırılmalıdır. Çalışmamızda mukozal enfeksiyonlu grupta ateş, kanlı dışkılama, şiddetli karın ağrısı ve kusma semptomlarının, luminal gruba kıyasla anlamlı derecede sık olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, inflamatuvar ishahin klinik tablosunun daha ağır olmasıyla uyumludur. Literatürde *Campylobacter* ve *Shigella* gibi ajanların neden olduğu dizanterik ishallerde yüksek ateş, kanlı-mukuslu küçük hacimli sık dışkı ve belirgin kramp tarzı karın ağrısının tipik olduğu bilinmektedir^{1,18}. Bizim verilerimiz de bu klinik ayrımı doğrular niteliktedir. Diğer yandan, luminal tip enfeksiyonlarda dışkı genellikle bol sulu ve sarı-yeşil renkli olup, hastalar daha çok bulantı, kusma ve dehidratasyon belirtisi verirler, ateş genellikle bulunmaz veya düşüktür¹. Çalışmamızda luminal grupta ateş çok nadir olarak gözlenirken, kusma bazı olgularda tespit edilmiştir. Dışkı rengi çoğunlukla sarı olup bu özellik mukozal tip enfeksiyonların ayırt edilmesini sağlayan istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu olarak saptanmıştır.

Enflamatuvar ishallerde sistemik inflamasyon bulgularının belirgin olduğu görülmüştür. Şiddetli bir akut diyare görüldüğünden klinik tabloya ek olarak laboratuvar değerlendirilmesi gerektirirler¹⁹.

Bizim serimizde de laboratuvar parametrelerinden CRP düzeyleri mukozal tip enfeksiyonlarda luminal tip enfeksiyonlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). ROC analizinde CRP değerinin invaziv enfeksiyonu öngörmekte oldukça iyi bir performansla sahip olduğu (EAA= 0.83) ve 42 mg/L üzerinde olduğunda, %92 gibi yüksek bir özgüllükle pozitif prediktif değere sahip olabileceği gösterilmiştir. NLR ise son yıllarda enfeksiyon ve sepsis değerlendirmesinde popüler hale gelmiş basit bir parametredir. Akut enfeksiyon ve stres durumlarında nötrofil sayısı artarken lenfopeni gelişmesi, NLR değerini yükseltir. NLR'nin enfeksiyon varlığını göstermede yüksek duyarlılığa sahip olduğu, çok sayıda çalışmada doğrulanmıştır²⁰. Bizim çalışmamızda da NLR, mukozal grupta anlamlı şekilde yüksek olup luminal gruptan belirgin farklılık sergilemiştir. Ayrıca çalışmamızda NLR için üçün üzerindeki değerlerin invaziv ishal lehine olabileceği, duyarlılığın %71 ve özgüllüğün %68 olduğu görülmüştür. Trombosit sayısına gelince; ilginç biçimde mukozal enfeksiyon grubunda ortanca trombosit sayısı luminal gruba göre daha düşük olarak bulunmuştur. Genelde kronik inflamatuvar durumlarda trombositoz gelişebileceği bilinse de akut enfeksiyonlarda dağılım farklı olabilir. Bazı invaziv bakteriyel enfeksiyonlar sırasında tüketim koagülopatisine bağlı trombosit düşüşü izlenebilir. Bizim çalışma grubumuzda da mukozal ishal vakalarında trombositopeni eğilimi olması, bu hastalarda inflamasyonun şiddetine işaret eden bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Literatürde trombositlerin yalnız hemostazda değil inflamatuvar yanıtta da aktif rol oynadığı, pek çok mediatör salgılayarak inflamasyonu amplifiye ettiği vurgulanmıştır²¹. Dolayısıyla invaziv enfeksiyonlarda trombositlerin dokuya göç etmesi veya tüketiminin artması, periferik kanda sayılarının düşmesine katkıda bulunabilir. Nitekim çalışmamızda trombosit sayısı tek başına çok güçlü bir belirteç olmasa da

(EAA= 0.65), mukozal tip enfeksiyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p= 0.02).

AGE olgularının çoğu kendini sınırlayan, destek tedavisi ile düzelen enfeksiyonlardır. Ancak özellikle klinisyenin bakteriyel ajanlardan şüphelendiği durumlarda sıklıkla ampirik antibiyotik reçete edilmektedir. Oysa ishal vakalarının önemli bir kısmı virüsler dahil diğer etkenlere bağlıdır ve gereksiz antibiyotik kullanımı, toplumda antibiyotik direncinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle, olgularda mümkün olduğunca hızlı bir etken tanısı koyulması veya en azından enfeksiyonun enflamatuvar mı yoksa non-enflamatuvar mı olduğunun ayırımının yapılması önem arz eder. Gastrointestinal PCR panelleri, yaklaşık 1-2 saat içinde yaygın enteropatojenleri saptayarak bu ayırımı sağlamada hekimlere büyük kolaylık sunmaktadır. Nitekim Beal ve arkadaşlarının çalışmasında gastrointestinal PCR panelinin uygulanması, hastaların gereksiz antibiyotik kullanım günlerini azaltmış ve hastanede kalış sürelerini kısaltmıştır⁸. Çalışmamız da kullanılan mRt-PCR'nin tanısıl katkısını ortaya koymaktadır; etken saptanamayan olgulara kıyasla mRt-PCR ile tanı alanlarda semptom süresinin birkaç gün daha uzun olması da muhtemelen bu hastaların daha ağır seyirli enfeksiyon geçirmelerinden kaynaklanmaktadır. Öte yandan, gastrointestinal PCR panel testlerinin her merkezde bulunmayabileceği veya maliyet nedeniyle kullanılamayabileceği bir gerçektir. Böyle durumlarda kliniğe ek olarak temel laboratuvar parametreleri yol gösterici olabilir. Çalışmamız, özellikle CRP ve NLR gibi basit testlerin yüksek bulunması halinde altta yatan invaziv bir patojen olabileceğini; buna karşılık bu değerler normal veya düşükse olgunun viral veya toksijenik bir ishale daha yatkın olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler ışığında, gastrointestinal PCR paneli gibi ileri tanı imkanlarının olmadığı durumlarda dahi hekimler, "enflamatuvar belirteçler" yardımıyla ishal hastasını yönetirken daha isabetli karar verebilirler.

Sonuç olarak, AGE olgularında mRt-PCR kullanımı etken tespit oranını belirgin şekilde artırmakta, doğru tanı ve tedaviyi kolaylaştırmaktadır. Bu çalışmada bölgemizde en sık saptanan ishal etkenleri *Campylobacter*, norovirüs ve EIEC olarak bulunmuştur. Ayrıca, invaziv patojenlerin neden olduğu ishallerde klinik bulguların (ateş, kan, şiddetli ağrı) yanı sıra CRP ve NLR yüksekliği gibi laboratuvar göstergelerinin de belirgin olduğu gösterilmiştir. İleri tanı olanaklarının olmadığı merkezlerde, bu tür kolay erişilebilir parametrelerin dikkate alınması, gereksiz antibiyotik kullanımını önlemeye ve doğru tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2023/07-93 ve Tarih: 08.11.2023).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Navaneethan U, Giannella RA. Mechanisms of infectious diarrhea. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5(11): 637-47. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep1264>
2. Arpacı FD, Kara R. Afyonkarahisar'da tüketime sunulan piliç etlerinde *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* ve *Campylobacter lari* varlığının real-time PCR ile Araştırılması. *Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2023; 6(1): 832-41. <https://doi.org/10.47495/okufbed.1117251>
3. Zhang P, Hao C, Di X, Chuizhao X, Jinsong L, Guisen Z, et al. Global prevalence of norovirus gastroenteritis after emergence of the GII. 4 Sydney 2012 variant: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health* 2024; 12: 1373322. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1373322>
4. Yeşiloğlu C, Öngen B. İshalli hastalarda norovirüs sıklığının ve farklı tanı yöntemlerinin duyarlılıklarının belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2022; 56(1): 59-67. <https://doi.org/10.5578/mb.20229906>
5. Torres-Miranda D, Akselrod H, Karsner R, Secco A, Silva-Cantillo D, Siegel MO, et al. Use of BioFire FilmArray gastrointestinal PCR panel associated with reductions in antibiotic use, time to optimal antibiotics, and length of stay. *BMC Gastroenterology* 2020; 20(1): 246. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01394-w>
6. Humphries RM, Linscott AJ. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: Diagnosis of bacterial gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28(1): 3-31. <https://doi.org/10.1128/CMR.00073-14>
7. Martín A, Pérez-Ayala A, Chaves F, Lora D, Orellana MÁ. Evaluation of the multiplex PCR Allplex-GI assay in the detection of bacterial pathogens in diarrheic stool samples. *J Microbiol Methods* 2018; 144: 33-6. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2017.10.016>
8. Beal SG, Tremblay EE, Toffel S, Velez L, Rand KH. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health care costs. *J Clin Microbiol* 2018; 56(1): 1457-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01457-17>
9. Göktaş Ş, Gökmen AA, Şamlıoğlu P. Detection of acute gastroenteritis agents by molecular methods. *J Clin Exp Invest* 2018; 9(1): 21-5. <https://doi.org/10.5799/jcei.413060>
10. Issa G, Basaran Kahraman B, Adiguzel MC, Yilmaz Eker F, Akkaya E, Bayrakal GM, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter* isolates from raw chicken meats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2018; 24 (5): 701-7.
11. Shahbazova M, Çiftçi N, Türk Dağı H, Arslan U. Akut ishaller hastalardan izole edilen *Campylobacter* türlerinin virülans genlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2025; 59(1): 1-1 <https://doi.org/10.5578/mb.20250192>
12. Öngen B. Türkiye'de ishal etkenleri. *Ankem Derg* 2006; 20(2): 122-34.
13. Görgülü Y, Gülbudak H, Ersoy L, Kuyucu N, Tezcan Ülger S, Kaya A, et al. Investigation of the frequency of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in acute gastroenteritis cases admitted to a tertiary hospital in Türkiye and determination of the antibiotic susceptibility of isolated strains and various virulence factors. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2025; 82(2): 239-48. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2025.76329>
14. Tu LL, Lin S, Zhang C, Yuan ZA, Zhang X, Chen M, et al. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance of *Campylobacter* spp. among diarrhea outpatients in Shanghai, 2013-2016. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2019; 40(8): 900-3.
15. Eybpoosh S, Mostaan S, Gouya MM, Masoumi-Asl H, Owlia P, Eshrati B, et al. Frequency of five *Escherichia coli* pathotypes in Iranian adults and children with acute diarrhea. *PLoS One* 2021; 16(2): e0245470. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245470>
16. Kalule JB, Bester LA, Banda DL, Derra FA, Msefula C, Smith AM, et al. Molecular epidemiology and AMR perspective of diarrhoeagenic *Escherichia coli* in Africa: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Glob Health* 2024; 14: 1381-96. <https://doi.org/10.1007/s44197-024-00301-w>
17. Tansarli GS, Allen DR, Fang FC. Multiplex polymerase chain reaction panels for gastrointestinal infections: Current evidence, regulatory hurdles, and the way forward. *Open Forum Infect Dis* 2025; 22;(12): 1418-30. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf445>
18. Moffatt CR, Fearnley E, Bell R, Wright R, Gregory J, Sloan-Gardner T, et al. Characteristics of *Campylobacter* gastroenteritis outbreaks in Australia, 2001 to 2016. *Foodborne Pathogens and Disease* 2020; 17(5): 308-15. <https://doi.org/10.1089/fpd.2019.2731>

19. Turgeon DK, Fritsche TR. Laboratory approaches to infectious diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30(3): 693-707. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(05\)70206-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70206-5)
20. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy* 2021; 122(7): 474-88. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078
21. Chen Z, Lu Y, Wu J, Zhang H. Clinical significance of blood platelets and mean platelet volume in patients with ulcerative colitis. *J Intern Med Res* 2021; 49(4): 03000605211009715. <https://doi.org/10.1177/03000605211009715>



Bu eser CC BY-NC Atf-GayriTicari Türev Eser Yaratma 4.0 Uluslararası Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazardan temin edilebilir.

©Telif Hakkı 2026 Mikrobiyoloji Bülteni'ne aittir. Makale metnine www.mikrobiyolbul.org web sayfasından ulaşılabilir.