
TIBBİ MİKROBİYOLOJİDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Fatma CEVAHİR

Tıbbi Mikrobiyolojide İleri Araştırmalar

Editör

Dr. Öğr. Üyesi Fatma CEVAHİR

yaz
yayınları

2024

Tıbbi Mikrobiyolojide İleri Araştırmalar

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Fatma CEVAHİR

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-6171-73-2

Aralık 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Son Seçenek Antibiyotik: Kolistin1

Tülay KANDEMİR

**Sıtma (Malarya) Hastalığı Ve
Halk Sağlığına Olan Etkisi16**

Dr. Öğr. Üyesi Fatma CEVAHİR

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

SON SEÇENEK ANTİBİYOTİK: KOLİSTİN

Tülay KANDEMİR¹

1. GİRİŞ

Tüm dünyada çoklu ilaç dirençli bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlardaki artış büyük bir halk sağlığı sorunudur. Antimikrobiyal direncin ortaya çıkması enfeksiyon hastalıklarının tedavisini zorlaştırmaktadır. Doğada yaygın olarak bulunan *Enterobacteriaceae* üyesi bakteriler insanlarda çok çeşitli enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bu bakteriler horizontal gen transferi ile karbapenemler gibi birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştirebilmektedir. Dirençli bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde ise mevcutta hala son seçenek olarak kolistin kullanılmaktadır. Fakat son yıllarda kolistin etkinliğini de azalatan kolistin dirençli bakteriler artmaya başlamıştır (Dadashi ve ark.,2021)

¹ Dr. Tülay Kandemir, Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, tulay.kandemir@hotmail.com, 0000-0001-9002-699X.

2.KOLİSTİN

Kolistin ilk olarak 1947 yılında Gram pozitif bir toprak bakterisi olan *Paenibacillus polymyxa subsp. colistinus*’dan izole edildi (Poirel ve ark.,2017). 1950 yılında Japonya ve Avrupa’da intravenöz formülasyonu yaygın olarak kullanılmaya başlandı. 1959 yılında Amerika FDA tarafından *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* gibi çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı onaylandı. Ayrıca veterinerler Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisinde uzun yıllar boyunca kolistini kullandılar. Veterinerlikte primer kullanımı özellikle domuz ve kümes hayvancılığında *Escherichiae coli*’nin etken olduğu Enterobakteriyal enfeksiyonların tedavisinde oldu. Enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinin dışında özellikle domuzların büyümesini desteklemek amacıyla geniş bir kullanıma sahipti (Mondal ve ark.,2024). Ancak 2018 yılında çiftlik hayvanlarında kolistin kullanımından kaynaklı antimikrobiyal dirençli bakterilerin ortaya çıkması ile veterinerlikte ikinci basamak ilaç olarak kategorize edildi. Kolistinin insanda Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan iki terapötik türü vardır. Bunlar kolistin sülfat (CS) ve kolistinmetat sodyum (CMS) veya kolistin metansülfonattır. Aktif bir form olan CS, genellikle sindirim sistemi dekontaminasyonu için oral yoldan; bakteriyal deri enfeksiyonları için topikal olarak kullanılır. Kolistinin inaktif bir ön ilacı olan CMS kolistin sülfata kıyasla daha az toksisiteye sahip olmasından dolayı parenteral, intramüsküler ve intraventriküler olarak uygulanır (El-Sayed Ahmed ve ark.,2020).

2.1.Kolistinin Etki Mekanizması

Kolistinin primer hedefi Gram negatif bakterilerin dış membranı özellikle polianyonik yapıda olan lipopolisakkarit (LPS) tabakasıdır (Binsker ve ark.,2022). LPS üç domainden

oluşur. En iç kısmında Lipid A, merkez kısmında kor oligosakkarit bölgesi ve en dış kısmında O-antijen zinciri bulunur. Lipid A yağ asil zincirlerine sıkıca rijit olarak bağlanarak dış memebran stabilitesinin sağlanmasında anahtar rol oynar. Lipid A sahip olduğu serbest fosfat gruplarından dolayı negatif şarjlıdır. Ca^{+2} ve Mg^{+2} gibi katyonlar LPS moleküllerinin arasındaki bağların kurulmasını kolaylaştırarak dış membran stabilitesinin sağlanmasına katkıda bulunur (Mondal ve ark.,2024; Binsker ve ark.,2022). Kolistin bilinen beş yolakla etkinliğini gösterir.

2.1.1.Klasik Membran Lizis Yolağı

İlk olarak kolistin ile Lipid A arasında elektrostatik bir etkileşim meydana gelir. Kolistin polikasyonik bir polipeptid antibiyotiktir. Kolistin pozitif şarjlı diaminobütirik asit (Dab) rezidüsü Lipid A'nın negatif şarjlı fosfat gruplarına bağlanır. Ca^{+2} ve Mg^{+2} iyonlarının yerini alarak LPS'nin yapısını bozar ve dış membran bütünlüğünün azalmasına sebep olur. Daha sonra kolistin N-terminal yağ asit zinciri ve hidrofobik domaini dış membrana yerleşerek lipid tabakasının genişlemesine sebep olur. Dış memebran permeabilitesinin geçirgenliğinin artması ile periplazmik maddelerin salınımı ve kolistin periplazmik alana girişi sağlanır. Böylece hücre bütünlüğü bozularak hücre içeriği dışarı sızar ve hücre ölümü gerçekleşir (Mondal ve ark.,2024; Binsker ve ark.,2022).

2.1.2.Vezikül-vezikül Etkileşim Yolağı

Kolistinin etki mekanizmalarından biri de kolistin anyonik fosfolipid veziküllerine bağlanması ile gerçekleşir. Bu bağlanma stoplazmik membranın dış yaprağı ile dış membranın iç yaprağı arasındaki etkileşimi kolaylaştırır. Bu olay veziküller arasında fosfolipidlerin yer değiştirerek fosfolipid kompozisyonu spesifitesinin bozulmasına yol açarak hücre içindeki ozmotik

dengeyi bozar ve hücrenin lizisine sebep olur (Yu ve ark.,2015; Mondal ve ark.,2024).

2.1.3.Hidroksil Radikal Ölüm Yolağı

Kolistin Gram negatif bakterilerde süperoksit (O_2), perosit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) ile oksidatif strese sebep olan hidroksil radikalleri (OH) üretir. Bunlar arasında özellikle hidroksil radikalleri DNA, lipid ve protein hasarına sebep olur. Kolistin bakteri hücrelerine girdikten sonra süperoksitdismutaz enzimi (SOD) tarafından H_2O_2 'ye dönüştürülen O_2 üretimini teşvik eder. H_2O_2 'nin varlığı ferröz demirin (Fe^{+2}) oksitlenmesi ile ferrik demirin (Fe^{+3}) üretimine yol açar. Böylece hidroksil radikallerinin üretimine sebep olan Fenton reaksiyonu tetiklenir. Bu reaktif oksijen türlerinin proteinler, lipidler ve DNA gibi hücresel bileşenlere verdiği oksidatif hasar hücre ölümü ile sonuçlanır (Sampson ve ark.,2012; Yu ve ark.,2015).

2.1.4. Solunum Enzimi İnhibisyon Yolağı

Kolistin Gram negatif bakterilerin içi membranında bulunan solunum enzimlerinden alternatif NADH oksidoredüktaz olarak bilinen Tip II NADH oksidoredüktazı inhibe eder. Bu inhibisyonu solunum zincirini uyararak Tip II NADH oksidoredüktazın tüketimini hızlandırmak suretiyle yapar. Bu durum bakteriyal elektron taşıma sistemini bozar. Böylece solunum fonksiyonları bozulur ve bakteri canlılığı sona erer (Yu ve ark., 2019; Mondal ve ark.,2024).

2.1.5.Kolistin Endo Toksin Aktivitesi

Kolistin Lipid A'ya bağlanarak LPS moleküllerini nötralize eder. Bu durum dolaylı olarak LPS'nin endotoksin aktivitesini inhibe eder. Endotoksinler konakta enfeksiyonlara karşı inflamatuvar cevabı tetikleyerek interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz alfa gibi sitokinlerin serbest bırakılmasına ve şoka

sebepler olan bileşiklerdir (Falagas ve ark., 2005; Mondal ve ark.,2024).

2.2.Kolistin direncinin moleküler mekanizması

Kolistin direnci, dirençli patojenlerle mücadelede kullanılan antibiyotikleri sınırlandıran için tedavide büyük zorluklara yol açmaktadır (Ferdinando ve ark.,2020). Antibiyotiklere dirençli bakteri suşlarının artışı yanlış ve uygunsuz antibiyotik kullanımından kaynaklanmaktadır. *Serratia spp.*, *Burkholderia spp.* ve *Proteus spp.* gibi bazı bakteri türleri kolistine karşı doğal olarak dirençliyken; *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ve *K.pneumoniae* gibi Gram negatif bakteriler direnç geliştirmektedir. Direnç geliştirirken; LPS’de değişiklikler, efflux pompalarının kullanımı, kapsül oluşumu gibi çeşitli stratejiler kullanılır. Temelde kolistin direnci kromozomal ve plazmid aracılı olmak üzere iki ana başlık altında açıklanabilir (Olaiton ve ark., 2014).

2.2.1.Kromozomal aracılı kolistin direnci

Kromozomal aracılı kolistin direncinin temel mekanizmalarından biri katyonik yer değiştirmelerle meydana gelen LPS modifikasyonlarıdır (Poirel ve ark., 2017). Kolistinin antibakteriyal aktivitesi negatif şarjlı LPS tabası ile etkileşimine bağlıdır. Bakteri hücresi lipid A’nın net negatif yükünü değiştirmek suretiyle bu etkileşimi zayıflatarak kolistin direncini artırır. Bu değişimi Lipid A LPS parçasına fosfoetanolamin (PEtN) ve 4-amino-4-deoxy-L-arabinoz (L-Ara 4N) eklemek suretiyle gerçekleştirir (Kaye ve ark., 2016; Mondal ve ark.,2024). LPS’ye bu katyon parçasının eklenmesi iki komponentli regülatör sistemler (TCS) vasıtasıyla olur. Bu sistemlerdeki ve belki de ilişkili genlerdeki değişiklikler yapısal aktivasyona ve upregülasyona yol açarak LPS’deki katyonik kısımların artışına sebep olur. Bu süreç, dış membranın net negatif yükünü azaltarak kolistin aktivitesini engeller (El-Sayed

Ahmed ve ark., 2020). TCS'ler; PmrA-PmrB (PmrAB) ve PhoP-PhoQ (PhoPQ) dur. PmrA-PmrB sistem Gram negatif bakterilerde Lipid A modifikasyonunu destekleyen anahtar bir regülatör olarak görev yapan PhoP-PhoQ tarafından aktive edilir ve pmrCAB operonu vasıtasıyla kodlanır. PhoP-PhoQ sistemi Mg^{+2} nin azaldığı ve polimiksin gibi katyonik antimikrobiyal peptidlerin konsantrasyonunun lethal dozun altında olması durumlarında aktive olur. Sensör kinaz PhoQ, yanıt Pho-P regülatörü fosforile eder ve bu regülatör Pho-P ile aktive olan PmrD proteinini kullanarak PmrA-PmrB'yi aktive eder (Ferdinando ve ark., 2020). Enzim sensör kinaz PmrB ekstrasitoplazmik Fe^{+2} ve asidik pH'ya yanıt olarak yanıt düzenleyici PmrA'nın fosforilasyonunu kolaylaştırır. Sonuçta L-Ara4N eklenmesi ve PmrA-represe genlerin baskılanması ile LPS'nin modifikasyonunu kolaylaştırır. arnBCADTEF ve PmrE genleri gibi PmrA tarafından aktive edilen genlerin transkripsiyonu gerçekleşir. PmrA-PmrB ve PhoP-PhoQ tarafından düzenlenen bu modifikasyonlar LPS'nin negatif yükünün azalmasını ve böylece polimiksin ile olan elektrostatik etkileşimin önlenmesini sağlar. TCS'leri düzenleyen kromozomal mutasyonlar *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *A.baumannii*, *E.coli* ve *Enterobacter spp.* dahil olmak üzere çeşitli Gram negatif bakteriler arasında kolistine karşı direnç kazanmaktadırlar. Gram negatif bakterilerde çoklu ilaç efflux pompalarının etkinliği ile de kolistine karşı direnç gelişebilir. Örneğin *P.aeruginosa*'daki MexAB-OprM efflux pompası antibiyotiğe maruz kaldığında MexAB-OprM ekspresyonunu artırmak suretiyle kolistine karşı direnç gelişmesine sebep olur (Mondal ve ark.,2024). Polimiksinlerin bakterisidal etkisinde LPS ile etkileşimi çok önemli olduğundan LPS kaybı kolistinin direncini artırmaktadır. *A.baumannii* klinik örneklerinde LPS kaybının kolistin direncini çok artırdığı tespit edilmiştir (Moffatt ve ark., 2010; Mondal ve ark.,2024).

2.2.2.Plazmid Aracılı Kolistin Direnci

Kolistin direncini 2015 yılına kadar Gram negatif bakterilerde kromozomal değişikliklerden kaynaklandığı düşünülürken; Çin’de domuzdan izole edilen *E.coli* izolatında ilk plazmid aracılı kolistin direnç geni olan *mcr-1* genin tespit edilmesi tüm dünyada antimikrobiyal direncin yayılması ve artması açısından endişe vericidir (Liu ve ark., 2016). Mobil kolistin dirençli genler veya *mcr* horizontal (yatay) gen transferi yoluyla kolistin direncinden sorumlu plazmid kaynaklı genlerdir. *Mcr* genleri Gram negatif bakterilerin dış membranındaki LipidA’ya PEtN bağlayan fosfoetanolamin transferaz enzimini kodlar. PEtN LPS’nin net negatif yükünün azalmasını sağlayarak kolistinin afinitesinin azalmasına ve böylece kolistin direncinin gelişmesine izin verir (Berglund, 2019). *Mcr* genini bildirildiği 2016 yılından 2019 yılına kadar *mcr-1*’den *mcr-9*’a kadar dokuz mobilize kolistin direnç geni tanımlandı. 2020 yılında ise *mcr-10* geninin bildirimi yapıldı (Carol ve ark., 2019; Liu ve ark., 2024).

2.2.2.1.*Mcr-1* Geni

Plazmidlerle kolistin direncinin aktarılmasında en baskın gen *mcr-1* genidir (Moosavian ve ark., 2019). *Mcr-1* fosfotidil etanolamin transferazdır. LPS molekülünün Lipid A rezidüsüne fosfoetanolamin bağlanmasını uyararak net negatif yükün azalmasını sağlar. Böylece kolistinin hedef bölgesine bağlanma afinitesi azalır ve kolistine karşı direnç gelişir. Kolistin yıllarca çiftlik hayvanlarında kullanılmasına rağmen toksisitesinden dolayı uzun yıllar insanlarda kullanılmamıştır. Bu da *mcr-1* yayılmasına yönelik seçim baskısının kolistinin veterinerlik kullanımıyla arttığını düşündürmektedir. İlk karakterizasyonundan kısa bir süre sonra, *mcr-1* geninin insanlardan, hayvanlardan ve çevreden izole edilen *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Salmonella* türlerinde yaygın olarak yayıldığı fark edildi (Liu ve ark., 2016; Hussein ve ark., 2021).

Çeşitli bölgeleri ziyaret eden gezginlerden izole edilen enterik bakteri izolatlarında *mcr-1* geninin tespiti ve *mcr-1*'in Asya, Afrika, Güney Amerika ve Avrupa'da hızla yayılması, *mcr-1*'in evrensel yayılımı insanların seyahat etmesiyle kolaylaşmıştır. *Mcr-1* geni başlangıçta beş bakteri türüyle sınırlıydı. *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Salmonella enterica*. Konjugasyon yolu ile deneysel olarak *P.aeruginosa*'ya aktarılmıştı. Ancak daha sonraki araştırmalarda *P.aeruginosa* izolatlarında bir metallo beta laktamaz olan *NDM-1* geni ile *mcr-1* genin tek bir plazmid üzerinde olduğu tespit edilmiştir. *Mcr-1* genini barındıran Enterobakterilerin konak rezervuarları çiftlik ve kümes hayvanlarından (köpekler, sığırlar, tavuklar, domuzlar) insana kadar geniş bir yelpazededir (Hussein ve ark., 2021). 2016 yılında *mcr-1* genin 18 ülkeden bildirimi yapılmışken ülke sayısı 2019 yılı itibariyle 47'ye ulaşmıştır. Endişe verici olan *mcr-1* geninin diğer çoklu ilaç direnci genleri ile bir arada bulunması ve pun-drug dirençli mikroorganizmaların artmasıdır (Gao ve ark., 2016; Feng ve ark., 2023).

2.2.2.2.Mcr-2 Geni

Mcr-2 geni ilk olarak Belçika'da ishalleri domuz ve buzağılardan alınan fekal örneklerden izole edilen *E.coli* suşlarından izole edildi. Son çalışmalarda *mcr-2*'nin varyantları da tespit edilmiştir. *Mcr-2* ve *mcr-1* proteinleri %80.65 oranında benzerlik gösterir (Xavier ve ark., 2016). *mcr-1* ve *mcr-2*'nin potansiyel orjinleri Moraxella türleridir (Liu ve ark. 2024).

2.2.2.3.Mcr-3 Geni

Mcr-3 geni *mcr-1* geni ile %45, *mcr-2* geni ile %47 oranında nükleotid dizisi özdeşliği gösterir. *mcr-3*'ün aminoasit dizisi ise *mcr-1* ile %32.5, *mcr-2* ile %31.7 oranında benzerlik gösterir. *mcr-3* geni Avrupa, Güney Amerika ve Asya'daki hayvanlardan ve insanlardan izole edilen *E.coli*, *Aeromonas* ve

Proteus türlerinde tespit edildi (Hussein ve ark., 2021). *mcr-3*'ün potansiyel orjini *Aeromonas* türleridir (Liu ve ark. 2024).

2.2.2.4.Mcr-4 Geni

Mcr-4 geninin 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada *Salmonella enterica* izolatlarında tespit edildiği bildirildi. Daha sonra İtalya, İspanya ve Belçika'da insan ve domuzlardan izole edilen *S.enterica serovar Typhimurium* ve *E.coli* izolatlarının barındırdığı bildirildi (Carretto ve ark., 2018). *mcr-4*'ün potansiyel orjini *Shewanella* türleridir (Liu ve ark. 2024).

2.2.2.5.Mcr-5 Geni

Mcr-5 geni Almanya'da kümes hayvanı ve kümes hayvanı etinden izole edilen *S.enterica serovar Paratyphi B* izolatlarında bildirildi (Borowiak ve ark., 2017). Başka bir çalışmada çiftliklerdeki domuz dışkılarından ve domuz körbağırsak (çekum) içeriklerinden izole edilen *E.coli* izolatlarında da tespit edildi. Bu da *mcr-5* geni taşıyan *E.coli* suşlarının sporadik olarak domuzların gastrointestinal sisteminde geliştiğini ve *mcr-5* geninin vertikal olarak bulaşarak yayılabileceğini göstermesi açısından endişe vericidir (Hussein ve ark., 2021).

2.2.2.6.Mcr-6 Geni

Mcr-6 geni *mcr-2* geni ile % 87.9 oranında benzerlik gösterir. Avrupa'dan bir hayvan kaynağından izole edildi (Hussein ve ark., 2021).

2.2.2.7.Mcr-7 Geni

Mcr-7 geni *mcr-3* geni ile % 70 oranında benzerlik gösterir. Çin'de tavuktan izole edilen *K.pneumoniae* izolatında tespit edildi (Wang ve ark., 2018). *Mcr-7* geninin potansiyel orjini *Aeromonas* türleridir (Liu ve ark. 2024).

2.2.2.8.Mcr-8 Geni

Mcr-8 geni *mcr-1* geni ile %31.08, *mcr-2* geni ile % 30.26, *mcr-3* geni ile % 39.96, *mcr-4* geni ile % 37.85, *mcr-5* geni ile %33.51, *mcr-6* geni ile %30.43 ve *mcr-7* geni ile %37.46 oranında benzerlik gösterir. Çin’de domuzlar ve insanlardan izole edilen *K.pneumoniae* izolatlarında tespit edildi (Hussein ve ark., 2021). *Mcr-8* geninin potansiyel orjini *Kosakonia* türleridir (Liu ve ark. 2024).

2.2.2.9.Mcr-9 Geni

Mcr-9 geni *mcr-3* geni ile %64.5 oranında aminoasit benzerliği gösterir. Washington’da bir hastadan izole edilen *S.enterica serovar Typhimurium* izolatında tespit edildi (Hussein ve ark., 2021). *Mcr-9* geninin potansiyel orjini *Buttiauxella* türleridir (Liu ve ark. 2024).

2.2.2.10.Mcr-10 Geni

Mcr-10 geni *mcr-9* geni ile %79.69 oranında benzerlik gösterir. *Enterobacter roggenskampi* klinik izolatında tespit edildi (Wang ve ark., 2020). *Mcr-10* geninin potansiyel orjini *Buttiauxella* türleridir (Liu ve ark. 2024).

SONUÇ

Antibiyotik direncinin hızlı ve kontrolsüz olarak yayılması, özellikle çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakterilerin artması dünya genelinde büyük bir halk sağlığı sorunudur. Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde son seçenek ilaç olarak kullanılan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından “**İnsan tıbbı için çok yüksek önem**” kategorisinde yeniden sınıflandırılan kolistine karşı da diren gelişmesi ve direncin hızla yayılması endişe vericidir.

KAYNAKÇA

Berglund, B. (2019). Acquired resistance to colistin via chromosomal and plasmid-mediated mechanisms in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect. Microbes Dis.*, 1, 10–19.

Binsker, U., Käsbohrer, A., & Hammerl, J. A. (2022). Global colistin use: a review of the emergence of resistant Enterobacterales and the impact on their genetic basis. *FEMS microbiology reviews*, 46(1), fuab049.
<https://doi.org/10.1093/femsre/fuab049>

Borowiak, M., Fischer, J., Hammerl, J. A., Hendriksen, R. S., Szabo, I., & Malorny, B. (2017). Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, *mcr-5*, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 72(12), 3317–3324.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkx327>

Carroll, L. M., Gaballa, A., Guldemann, C., Sullivan, G., Henderson, L. O., & Wiedmann, M. (2019). Identification of Novel Mobilized Colistin Resistance Gene *mcr-9* in a Multidrug-Resistant, Colistin-Susceptible *Salmonella enterica* Serotype Typhimurium Isolate. *mBio*, 10(3), e00853-19.
<https://doi.org/10.1128/mBio.00853-19>

Carretto, E., Brovarone, F., Nardini, P., Russello, G., Barbarini, D., Pongolini, S., Gagliotti, C., Carattoli, A., & Sarti, M. (2018). Detection of *mcr-4* positive *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in clinical isolates of human origin, Italy, October to November 2016. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 23(2), 17-00821. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.2.17-00821>

Dadashi, M., Sameni, F., Bostanshirin, N., Yaslianifard, S., Khosravi-Dehaghi, N., Nasiri, M. J., Goudarzi, M., Hashemi, A., & Hajikhani, B. (2022). Global prevalence and molecular epidemiology of mcr-mediated colistin resistance in *Escherichia coli* clinical isolates: a systematic review. *Journal of global antimicrobial resistance*, 29, 444–461.

<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.10.022>

El-Sayed Ahmed, M. A. E., Zhong, L. L., Shen, C., Yang, Y., Doi, Y., Tian, G. B. (2020). Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). *Emerging microbes and infections*, 9(1), 868–885.

<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754133>

Falagas, M. E., & Kasiakou, S. K. (2005). Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40(9), 1333–1341. <https://doi.org/10.1086/429323>

Ferdinando, F. Andrade, F.F., Silva, D., Rodrigues, A. Pina-Vaz, C. (2020). Colistin update on its mechanism of action and resistance, present and future challenges. *Microorganisms*, 8(11), 1716; <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111716>

Gao, R., Hu, Y., Li, Z., Sun, J., Wang, Q., Lin, J., Ye, H., Liu, F., Srinivas, S., Li, D., Zhu, B., Liu, Y. H., Tian, G. B., & Feng, Y. (2016). Dissemination and Mechanism for the MCR-1 Colistin Resistance. *PLoS pathogens*, 12(11), e1005957. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005957>

Hussein, N. H., Al-Kadmy, I. M. S., Taha, B. M., & Hussein, J. D. (2021). Mobilized colistin resistance (mcr) genes from 1 to 10: a comprehensive review. *Molecular biology reports*, 48(3), 2897–2907. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06307-y>

Jun, Feng, J., Zhen, X., Yuan Z., Mingxiang L., Jiayuan, L., Yitong, W., Yong, C., Min, C. (2023). The prevalence, diagnosis, and dissemination of mcr-1 in colistin resistance: Progress and challenge. *Decoding Infection and Transmission*. 1. 100007. 10.1016/j.dcit.2023.100007.

Kaye, K.S., Pogue, J.M., Tran, T.B., Nation, R.L., Li, J. (2016). Agents of last resort: Polymyxin resistance. *Infect. Dis. Clin.* 30, 391–414.

Liu, Y. Y., Wang, Y., Walsh, T. R., Yi, L. X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L. F., Gu, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J. H., Shen, J. (2016). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet. Infectious diseases*, 16(2), 161–168. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

Liu, J. H., Liu, Y. Y., Shen, Y. B., Yang, J., Walsh, T. R., Wang, Y., & Shen, J. (2024). Plasmid-mediated colistin-resistance genes: mcr. *Trends in microbiology*, 32(4), 365–378. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2023.10.006>

Moffatt, J. H., Harper, M., Harrison, P., Hale, J. D., Vinogradov, E., Seemann, T., Henry, R., Crane, B., St Michael, F., Cox, A. D., Adler, B., Nation, R. L., Li, J., & Boyce, J. D. (2010). Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(12), 4971–4977. <https://doi.org/10.1128/AAC.00834-10>

Mondal, A. H., Khare, K., Saxena, P., Debnath, P., Mukhopadhyay, K., & Yadav, D. (2024). A Review on Colistin Resistance: An Antibiotic of Last Resort. *Microorganisms*, 12(4), 772. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12040772>

Moosavian, M., & Emam, N. (2019). The first report of emerging mobilized colistin-resistance (*mcr*) genes and ERIC-PCR typing in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in southwest Iran. *Infection and drug resistance*, 12, 1001–1010. <https://doi.org/10.2147/IDR.S192597>

Nikaido H. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*, 67(4), 593–656. <https://doi.org/10.1128/MMBR.67.4.593-656.2003>

Olaitan, A. O., Diene, S. M., Kempf, M., Berrazeg, M., Bakour, S., Gupta, S. K., Thongmalayvong, B., Akkhavong, K., Somphavong, S., Paboriboune, P., Chaisiri, K., Komalamisra, C., Adelowo, O. O., Fagade, O. E., Banjo, O. A., Oke, A. J., Adler, A., Assous, M. V., Morand, S., Raoult, D., Rolain, J. M. (2014). Worldwide emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* from healthy humans and patients in Lao PDR, Thailand, Israel, Nigeria and France owing to inactivation of the PhoP/PhoQ regulator mgrB: an epidemiological and molecular study. *International journal of antimicrobial agents*, 44(6), 500–507. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.07.020>

Poirel L, Jayol A, Nordmann P. (2017). Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clin Microbiol Rev* 30: <https://doi.org/10.1128/cmr.00064-16>

Raetz, C. R., & Whitfield, C. (2002). Lipopolysaccharide endotoxins. *Annual review of biochemistry*, 71, 635–700. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414>

Sampson, T. R., Liu, X., Schroeder, M. R., Kraft, C. S., Burd, E. M., & Weiss, D. S. (2012). Rapid killing of *Acinetobacter baumannii* by polymyxins is mediated by a hydroxyl radical

death pathway. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(11), 5642–5649. <https://doi.org/10.1128/AAC.00756-12>

Wang, X., Wang, Y., Zhou, Y., Li, J., Yin, W., Wang, S., Zhang, S., Shen, J., Shen, Z., & Wang, Y. (2018). Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, *mcr-8*, in NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Emerging microbes & infections*, 7(1), 122. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0124-z>

Wang, C., Feng, Y., Liu, L., Wei, L., Kang, M., & Zong, Z. (2020). Identification of novel mobile colistin resistance gene *mcr-10*. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 508–516. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1732231>

Xavier, B. B., Lammens, C., Ruhel, R., Kumar-Singh, S., Butaye, P., Goossens, H., & Malhotra-Kumar, S. (2016). Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 21(27), 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280>

Yu, Z., Qin, W., Lin, J., Fang, S., Qiu, J. (2015). Antibacterial mechanisms of polymyxin and bacterial resistance. *BioMed Res. Int.*, 2015, 679109.

Yu, Z., Zhu, Y., Fu, J., Qiu, J., & Yin, J. (2019). Enhanced NADH Metabolism Involves Colistin-Induced Killing of *Bacillus subtilis* and *Paenibacillus polymyxa*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(3), 387. <https://doi.org/10.3390/molecules24030387>

SITMA (MALARYA) HASTALIĞI VE HALK SAĞLIĞINA OLAN ETKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Fatma CEVAHİR¹

1. GİRİŞ

Sıtma (malaria), *Anopheles* sivrisinekleri vektörlük yapmasıyla bulaşan *Plasmodium* cinsine ait protozoonların sebep olduğu önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünyada tropikal ve subtropikal bölgelerde daha sık görülmekte olan sıtma hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilir. Sıtmanın her sene milyonlarca vaka ve bunların yüz binlercesi ölüm ile sonuçlanması, genellikle beş yaşın altındaki çocuklar ve gebe kadınlar için hayati bir tehdit oluşturmasına sebep olmaktadır (WHO, 2021).

Dünya genelinde 2022 yılında 85 ülkede tahminen 249 milyon sıtma vakası ve 608.000 sıtma kaynaklı ölüm yaşanmıştır. Afrika

¹ Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Akyazı SHMYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü
ORCID ID: 0000-0002-4834-5046
fatmacevahir@subu.edu.tr

Bölgesi, küresel sıtma yükünün orantısız derecede yüksek bir payını taşımaktadır. 2022 yılında bölge, sıtma vakalarının %94'üne (233 milyon) ve sıtma ölümlerinin %95'ine (580.000) ev sahipliği yapmıştır. Bölgedeki sıtmadan ölümlerin yaklaşık %80'ini 5 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır (WHO, 2023). Hastalığın insanların sağlığını etkilemesinin yanı sıra, sosyal ve ekonomik kalkınma açısından da ciddi kayıplara sebep olmaktadır. Enfekte *Anopheles* türü sivrisineklerin insanı ısırmasıyla ve paraziti nakletmesiyle başlayan süreçte, parazitler kan dolaşımı aracılığı ile karaciğere geçerler ve burada çoğalırlar (Savi, 2023).

Sıtma hastalığının kontrol altına alınabilmesi için başlıca stratejiler erken tanı ve etkili tedavi uygulamaları ile vektör kontrolüdür. *Plasmodium falciparum*'un tedavisinde genellikle artemisinin bazlı kombinasyon tedavileri (ACT), kullanılmaktadır (Eastman & Fidock, 2009). Fakat, artemisinin direnci benzeri problemler, yeni tedavi seçeneklerine duyulan ihtiyacı artırmaktadır (Dondorp et al., 2009). Bunun yanı sıra, DSÖ'nün RTS, S/AS01 aşısını onaylamış olması, hastalığın önlenmesinde umut vaad eden bir gelişme olmuştur (WHO, 2021).

Sıtmanın küresel bir hastalık olması, bilimsel çalışmaların ve uluslararası iş birliklerinin sıtmaya karşı çözüm odaklı olmanın önemini artırmaktadır. Halk sağlığı açısından sıtmanın kontrol altında tutulması, yoksullukla mücadelede ve sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

2. SITMA ETİYOLOJİSİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Sıtma, *Plasmodium* cinsi protozoon parazit türlerinin sebep olduğu ve *Anopheles* cinsi sivrisineklerin vektörlüğü ile bulaşan bir hastalıktır. İnsanları enfekte edebilen beş ana

Plasmodium türü: ***Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, ve *P. knowlesi***'dir. Bunların arasında en sık görülen ve en ölümcül tür olarak bilinen *P. falciparum* türüdür (WHO, 2021).

2.1. Etiyolojisi

Plasmodium parazitlerinin iki ana konak arasında yaşam döngüsü gerçekleşir. Bunlar: İnsanlar ve *Anopheles* cinsi sivrisineklerdir. Enfekte bir sivrisineğin ısırmasıyla bulaşan parazit, insanların kan dolaşımına girer ve burada, karaciğerde olgunlaşarak eritrositlere yayılırlar. Bu döngü sonucunda enfekte kişilerde anemi, titreme ve ateş gibi semptomlar başlar (Phillips et al., 2017). *P. falciparum* kaynaklı enfeksiyonlar çoklu organ yetmezliği ve serebral sıtma gibi komplikasyonlara sebep olarak ölümcül olabilmektedirler.

P. ovale ve *P. vivax* hipnozoit form halinde uzun süre karaciğerde sessiz kalabilirler ve aylar hatta yıllar sonra bile yeniden aktif olabilirler. Bu sebeple, bunların tedavisinde primaquine benzeri ilaçlarla latent formların ortadan kaldırılması gerekmektedir (White et al., 2014).

2.2. Epidemiyolojisi

Sıtma hastalığı, tropikal ve subtropikal bölgelerde endemik olan ve ciddi sonuçları olan bir hastalıktır. 2020 yılında dünyada 241 milyon, 2022 yılında 249 milyon sıtma vakası ve bunların sırasıyla 627.000 608.000'i ölüm olarak rapor edilmiştir (WHO, 2021; WHO, 2023). Sıtma ölümlerinin %94'ü Afrika bölgesinde ve bunların büyük bir kısmı beş yaş altı çocuklarda görülmektedir. *P. falciparum*, Sahra Altı Afrika'da baskın türdür,

fakat *P. vivax*, Asya ve Latin Amerika'da daha yaygındır (Battle et al., 2019).

Sıtmanın coğrafik yayılımı, iklim koşulları, sivrisinek popülasyon yoğunluğu ve sağlık hizmetlerine erişim gibi birçok faktörün etkisi altındadır. İklim değişikliği, sıtmanın coğrafi kapsamını genişletebilecek bir tehdittir. Özellikle artan sıcaklığın etkisiyle sivrisinekler daha geniş alanlara yayılarak ve daha uzun üreme sürelerine sahip olurlar (Caminade et al., 2019).

3. SITMANIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TANI YÖNTEMLERİ

3.1. Klinik Özellikleri

Sıtma hastalığı, birçok klinik belirtilerle seyreden ve ciddiye durumu enfekte eden *Plasmodium* türüne göre değişiklik gösteren bir hastalıktır. En sık görülen belirtiler arasında titreme, ateş, baş ağrısı, terleme, halsizlik ve kas ağrılarıdır (Phillips et al., 2017).

3.1.1. Ciddi Sıtma: Serebral sıtma, ciddi anemi, akut solunum yetersizliği ve hipoglisemi gibi komplikasyonlarla kendini gösteren *Plasmodium falciparum* enfeksiyonları oldukça dikkat edilmesi gereken bir türdür. Serebral sıtma, konvülsiyon ve bilinç kaybı ile karakterizedir ve tedavi edilmeyince ölümcül olabilir (Maitland, 2016).

3.1.2. Gebelikte Sıtma: Yapılan çalışmalarda, gebe kadınlarda sıtma enfeksiyonları sonucunda erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve artmış maternal mortalite riski ilişkili olduğu bulunmuştur (Desai et al., 2018). Daha düşük ölümcül riski olan

bir tür olan *Plasmodium vivax* enfeksiyonlarının nüks edebilmesi sebebiyle tedavi gerektirmektedir (White et al., 2014).

3.2. Tanı Yöntemleri

Sıtma hastalığının tanısı, klinik semptomların değerlendirilmesiyle başlayabilse de kesin tanı laboratuvar yöntemleriyle konulmaktadır.

3.2.1. Mikroskopik Tanı: Kan örneğinin yayma ve kalın damla preparatı, *Plasmodium* türlerini ayırabilmek için altın standart olarak kabul edilmektedir. Giemsa ile boyanan yaymalar, parazitlerin yükünü ve türlerini saptamak için kullanılmaktadır (Karadağ et al., 2015). Ancak bu yöntem için yüksek deneyim gerekmektedir.

3.2.2. Serolojik Testler: Bu testler, geçmişte oluşan enfeksiyon-ları saptamak için kullanılmaktadır. Fakat aktif enfeksiyonun tanısında bir faydası yoktur (Bousema et al., 2012).

3.2.3. Hızlı Tanı Testleri (RDT): RDT'ler, *Plasmodium* antijenlerini tespit eden immünokromatografik testlerdir. Bu yöntemler, sınırlı kaynaklara sahip bölgelerde hızlı ve kullanışlı bir seçenek sunar. Ancak, duyarlılık durumları *P. falciparum* ve *P. vivax* arasında değişiklik gösterebilir (Berzosa et al., 2018).

3.2.4. Moleküler Tanı: PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu), *Plasmodium* DNA'sının tespit etmek için kullanılır ve yüksek duyarlılık ve özgüllük sunar. Fakat, bu yöntemin maliyeti daha yüksek ve uzmanlık gerektirir (Rougemont et al., 2004).

3.3. Tanı Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Yöntemler arası tercih, teknik altyapı, hastalığın prevalansı ve maliyet gibi değişkenlere bağlıdır. Çoğu zaman, mikroskopik tanı ve RDT'lerin birlikte kullanılması, etkin ve uygun maliyetli bir yaklaşım olabilir (Çulha et al., 2024).

4. TEDAVİ VE DİRENÇ SORUNLARI

4.1. Tedavi Yöntemleri

Sıtmanın tedavisinde, enfeksiyonun ciddiyetine ve etken olan *Plasmodium* türüne bağlı olarak farklı tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır. Artemisinin bazlı kombinasyon tedavileri (ACT), *Plasmodium falciparum* enfeksiyonları için DSÖ tarafından birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. ACT, hem paraziti hızla yok eder hem de ilaca direnç gelişimini geciktirir (WHO, 2021).

4.1.1. *Plasmodium vivax* Tedavisi: *P. vivax* enfeksiyonları, kan aşamasındaki parazitleri yok etmek için klorokin veya ACT ile tedavi edilir. Hipnozoitleri ortadan kaldırmak için primaquine veya tafenoquine gibi ilaçlar kullanılır (White et al., 2014).

4.1.2. Ciddi Sıtma Tedavisi: Ciddi vakalarda intravenöz artesunat, etkili bir tedavi seçeneğidir. Artesunat, organ yetmezliği ve serebral sıtma gibi komplikasyonları azaltmada etkinlik göstermiştir (Dondorp et al., 2009).

4.2. Direnç Sorunları

Son yıllarda, sıtma tedavisinde ilaç direnci, önemli bir zorluk haline gelmiştir. *Plasmodium falciparum*'da artemisinin direnci, Güneydoğu Asya'nın Mekong Bölgesi'nde ilk kez rapor

edilmiş ve diğer bölgelere yayılmıştır (Phillips et al., 2017). Bu durum, tedavi protokollerinin güncellenmesini gerektirmektedir. *Plasmodium vivax*, klorokine direnç geliştirmiş ve bu durum tedavi seçeneklerini sınırlamıştır (Price et al., 2020). Özellikle Güneydoğu Asya ve Okyanusya'da klorokin direnci yaygın hale gelmiştir. **Mekong Bölgesi'nde** artemisinin direnci, ACT etkinliğini azalttı ve partner ilaçlara karşı direnç gelişmesine yol açmıştır (Ashley et al., 2014). Direnç sorunları, hem tedavi sürelerini uzatmakta hem de komplikasyon risklerini artırmaktadır.

4.3. Direnç Sorunları ile Mücadele

4.3.1. Yeni Antimalaryal İlaçlar: Yeni jenerasyon antimalaryal ilaçlar artemisinin direncine karşı geliştirilmektedir. Ozanimod ve ferrokin gibi yeni ilaçlar üzerinde klinik çalışmalar devam etmektedir (Haldar et al., 2018).

4.3.2. Kombinasyon Tedavileri: Direncin gelişmesini engellemek için kombine tedaviler, bir strateji olarak kullanılmaktadır. *Plasmodium* suşlarında çok ilaca dirençlileri hedef alan bu yaklaşımlar, tedavi seçeneklerini genişletmektedir (Siahaan et al., 2022).

4.3.3. Genetik Takip: Direnç gelişimini izlemek ve erken müdahalelerde bulunmak için parazit genomunun analiz edilmesi kritik bir araçtır. Bu yöntem, hem yeni ilaç hedeflerinin belirlenmesine hem de mevcut tedavilerin optimize edilmesine yardımcı olur (Caminade et al., 2019).

Sıtma tedavisinde ilerlemeler sağlanmasına rağmen, ilaç direnci, hastalığın kontrol altına alınmasını zorlaştırmaktadır. Bu sebeple, yenilikçi tedavi stratejileri ve multidisipliner yaklaşımlar önem kazanmaktadır.

5. HALK SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

5.1. Morbidite ve Mortalite Durumları

Sıtma, dünyanın birçok bölgelerinde yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla dikkat çekmektedir. Her yıl birçok yeni vaka ve yüksek ölüm oranları görülmektedir (WHO, 2021). Sahra Altı Afrika, sıtma kaynaklı ölümlerin %94'ünü barındırmaktadır. Bu durum, başta sağlık sistemleri olmak üzere sosyal yapıları ciddi anlamda etkilemektedir (Bhatt et al., 2015).

5.2. Ekonomik Etkileri

Sıtma hastalığının ekonomik etkileri bireyler ve ulusal ekonomiler açısından önemli bir yükür. Direkt maliyetler arasında tanı, tedavi ve kontrol müdahalelerinin masrafları bulunur. Dolaylı maliyetler açısından ise hastalık sebebiyle işgücü kaybı ve eğitimdeki aksaklıkları kapsamaktadır. Endemik bölgelerde yaşayan bireyler, yıllık gelirlerinin %30'una kadarını bu hastalıkla mücadele için harcayabilmektedirler (Gallup & Sachs, 2001).

5.3. Sosyal ve Toplumsal Etkileri

Sıtma hastalığı, eğitim ve sosyal anlamda da olumsuz etkiler yaratmaktadır. Çocuklar arasında yaygın olan bu hastalık, okul yaşamında devamsızlığa ve eğitim eksikliklerine sebep olmaktadır (Nankabirwa et al., 2014).

5.4. Halk Sağlığı Üzerinde Uzun Vadeli Etkileri

Sıtma, toplumların genel sağlık durumunu etkileyen önemli bir sorun haline gelmiştir. Tekrarlayan enfeksiyonlar, bireylerin fiziksel dayanıklılığını azaltarak diğer hastalıklara yatkınlığı artırmaktadır (Phillips et al., 2017). Bu durum, bireysel

ve toplumsal seviyede uzun vadeli sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

5.5. Korunma ve Kontrol Çabaları

Sıtma hastalığının halk sağlığı üzerine olan etkilerini azaltmak için birçok kontrol stratejileri uygulanabilmektedir. İnsektisitli yatak örtüleri, iç mekanlarda rezidüel spreyler ve kemoprofilaksi, etkili müdahaleler arasında bulunmaktadır (White et al., 2014). RTS,S/AS01 aşısı benzeri yenilikçi yaklaşımlar, sıtmanın yayılımını kontrol altına almak için umut verici olabilir (WHO, 2021).

6. KORUMA VE KONTROL STRATEJİLERİ

Sıtma, dünyanın birçok bölgelerinde yaygın olarak görülen ciddi bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir. Hastalığın kontrol altına alınması ve yayılmasının önlenmesi için birden fazla strateji geliştirilmiştir. Sıtmanın kontrol altına alınmasında etkin olan aşı geliştirme çalışmaları, vektör kontrolü, kemoprofilaksi ve toplum eğitimi gibi temel yaklaşımlar bulunmaktadır.

6.1. Vektör Kontrolü

Sıtmanın temel vektörü olan *Anopheles* sivrisineklerinin kontrolü, hastalığın yayılmasının önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

6.1.1. İnsektisitli Yatak Örtüleri: Sivrisinek ısırıklarını engelleyerek sıtma insidansını azaltmada etkili bir yöntemdir. DSÖ, ITN kullanımının, sıtma vakalarını ve ölümleri %50 oranlarında azaltabileceğini bildirmiştir (WHO, 2021).

6.1.2. Mekân Rezidüel Spreyleme (IRS): Ev içi insektisit uygulamaları, sivrisinek popülasyonlarını kontrol etmeyi hedefler. Özellikle endemik bölgelerde bu yöntem, enfeksiyon riskini azaltmada etkili olabilmektedir (Bhatt et al., 2015).

6.1.3. Larvaların Kontrolü: Sivrisineklerin üremeleri için uygun alanlarının yok edilmesi veya larvasit kullanılmasıyla popülasyon kontrolü sağlanabilir. Su birikintilerinin drenajı ve çevre yönetimi bu stratejilerin temel parçasını oluşturabilir (Caminade et al., 2019).

6.2. Kemoprofilaksi Kullanımı

Kemoprofilaksi, sıtma hastalığı riskinin yüksek olduğu bölgelere seyahat eden bireylerde yaygın olarak kullanılan bir koruyucu yöntemdir. Antimalaryal ilaçlar, sıtma enfeksiyonu riskini azaltmada etkili olduğu bilinmektedir.

- Risk oranı yüksek bölgelerde, kısa zamanlı seyahatlerde kullanılması için meflokin ve atovakuon-proguanil benzeri ilaçlar tercih edilmektedir (White et al., 2014).
- Profilaksinin tedavi süresi, bireyin maruz kalma riski ve bölgenin endemik yapısına göre değişebilir (Phillips et al., 2017).

6.3. Aşı Geliştirme Çalışmaları

Sıtma üzerine yapılan aşı çalışmaları son yıllarda önem kazanmıştır. RTS,S/AS01 (Mosquirix) aşısı, 2021 yılında DSÖ tarafından onaylanmış ve pilot uygulamaları başlatılmıştır. Onaylanan bu aşı, *P. falciparum* kaynaklı enfeksiyonları önlemede etkili olabilir (Ashley et al., 2014).

- RTS,S/AS01 aşısı beş yaşın altındaki çocukları hedef almakta ve sahra altı Afrika’da enfeksiyon oranlarında %30 azalma görülmüştür. (Dondorp et al., 2009).
- Bu aşının uygulanabilirliği ve etkisi, Malavi, Kenya ve Gana gibi ülkelerde pilot projeler aracılığı ile test edilmiştir.

6.4. Toplumun Eğitimi ve Farkındalık

Toplumun sıtma hastalığı hakkında farkındalık oluşturulması hastalığın yayılmasını önlemede çok önemlidir.

- Sivrisineklerden korunma yöntemleri, erken tanı ve tedavi geliştirilmesi gibi konularda eğitim programları düzenlenmelidir (Bousema et al., 2012).
- Toplumda birçok farkındalık kampanyaları, korunma stratejilerinin etkinliğini artırabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sıtma, yüz milyonlarca insanı etkileyen ve dünyanın çeşitli bölgelerinde halk sağlığı üzerinde ciddi etkiler bırakan önemli bir enfeksiyon hastalığı olmaya devam etmektedir. Bu hastalıkla mücadelede sağlık sistemlerinin dayanıklılığını artırmak, yenilikçi tedavi stratejilerini hayata geçirmek ve toplumsal farkındalığı artırmak kritik bir öneme sahiptir.

Sıtmanın halk sağlığı üzerindeki etkileri küresel düzeyde hissedilmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, hastalık hem ekonomik kalkınmayı engellemekte hem de eğitim ve sosyal refah üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır. Düzenli vektör kontrol programları, erken tanı ve tedaviye erişim olanaklarını

genişletmek, bu etkinin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır (Bhatt et al., 2015; WHO, 2021).

Sıtma hastalığı ile mücadelede uluslararası iř birliği ve sürdürülebilir ekonomik modelleri öncelikli olarak ele alınmalıdır. DSÖ'nün düzenlediği küresel sıtma raporları, kontrol stratejilerinin etkinliğini izleme ve iyileştirme açısından temel rehber niteliğindedir. Ulusal ve uluslararası kaynakların daha etkin kullanılması, hastalığın etkisinin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır (Caminade et al., 2019).

KAYNAKÇA

Ashley, E. A., Dhorda, M., Fairhurst, R. M., Amaratunga, C., Lim, P., Suon, S., ... & White, N. J. (2014). Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *New England Journal of Medicine*, 371(5), 411-423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314981>

Berzosa, P., De Lucio, A., Romay-Barja, M., Herrador, Z., González, V., García, L., ... & Benito, A. (2018). Comparison of three diagnostic methods (microscopy, RDT, and PCR) for the detection of malaria parasites in representative samples from Equatorial Guinea. *Malaria journal*, 17, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2292-5>

Battle, K. E., Lucas, T. C. D., Nguyen, M., Howes, R. E., Nandi, A. K., Twohig, K. A., ... & Hay, S. I. (2019). Mapping the global endemicity and clinical burden of *Plasmodium vivax*, 2000–2017: A spatial and temporal modelling study. *The Lancet*, 394(10195), 332-343. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31096-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31096-7)

Bhatt, S., Weiss, D. J., Cameron, E., Bisanzio, D., Mappin, B., Dalrymple, U., ... & Gething, P. W. (2015). The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature*, 526(7572), 207-211. <https://doi.org/10.1038/nature15535>

Bousema, T., Griffin, J. T., Sauerwein, R. W., Smith, D. L., Churcher, T. S., Takken, W., ... & Gosling, R. (2012). Hitting hotspots: spatial targeting of malaria for control and elimination. *PLOS Medicine*, 9(1), e1001165. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001165>

Caminade, C., McIntyre, K. M., & Jones, A. E. (2019). Impact of recent and future climate change on vector-borne diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1436(1), 157-173. <https://doi.org/10.1111/nyas.13950>

Çulha, G., Önl n, Y.,  abalak, M., Kaya, T., & K   keser, B. (2024). Sıtma   pheli Hastalarda Hızlı Tanı Kitlerinin Duyarlılı ının Araştırılması. *Turkiye Parazitol Derg*, 48(1), 1-7.

Desai, M., Hill, J., Fernandes, S., Walker, P., Pell, C., Gutman, J., ... & Webster, J. (2018). Prevention of malaria in pregnancy. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(4), e119-e132. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30064-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30064-2)

Dondorp, A. M., Nosten, F., Yi, P., Das, D., Phyto, A. P., & Tarning, J. (2009). Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. *New England Journal of Medicine*, 361, 455–467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808859>

Eastman, R. T., & Fidock, D. A. (2009). Artemisinin-based combination therapies: A vital tool in efforts to eliminate malaria. *Nature Reviews Microbiology*, 7(12), 864–874. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2239>

Gallup, J. L., & Sachs, J. D. (2001). The economic burden of malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 64(1_suppl), 85-96. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2001.64.85>

Haldar, K., Bhattacharjee, S., & Safeukui, I. (2018). Drug resistance in Plasmodium. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), 156-170. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.161>

Karadağ, A., Ünal, N., Yanık, K., Borucu, R., Günaydın, M., & Hökelek, M., (2015). Evaluating of Plasmodium Species Isolated From Peripheral Blood Samples in a Non-Endemic Region. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, vol.39, no.1, 5-8.

Maitland, K. (2016). Severe malaria in African children—the need for continuing investment. *New England Journal of Medicine*, 375(25), 2416-2417.
<https://doi.org/10.1056/NEJMe1614359>

Nankabirwa, J., Brooker, S. J., Clarke, S. E., Fernando, D., Gitonga, C. W., Schellenberg, D., & Greenwood, B. (2014). Malaria in school-age children in Africa: an increasingly important challenge. *Tropical medicine & international health*, 19(11), 1294-1309.

Phillips, M. A., Burrows, J. N., Manyando, C., van Huijsduijnen, R. H., Van Voorhis, W. C., & Wells, T. N. C. (2017). Malaria. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-24.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.50>

Price, R. N., Commons, R. J., Battle, K. E., Thriemer, K., & Mendis, K. (2020). Plasmodium vivax in the Era of the Shrinking P. falciparum Map. *Trends in Parasitology*, 36(6), 560-570.
<https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.03.009>

Rougemont, M., Van Saanen, M., Sahli, R., Hinrikson, H. P., Bille, J., & Jaton, K. (2004). Detection of four Plasmodium species in blood from humans by 18S rRNA gene subunit-based and species-specific real-time PCR assays. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(7), 2415-2419.

Savi, M. K. (2023). An overview of malaria transmission mechanisms, control, and modeling. *Medical Sciences*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/medsci11010003>

Siahaan, L. (2022). Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Dihidroartemisinin-Piperaquine Kombinasyonu ile Sıtma Tedavisinin Etkinliğinin Gözlenmesi. *Türkiye Parazitol Derg*, 46(2), 102-107.

White, N. J., Pukrittayakamee, S., Hien, T. T., Faiz, M. A., Mokuolu, O. A., & Dondorp, A. M. (2014). Malaria. *The Lancet*, 391(10130), 1608-1621. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30324-6)

World Health Organization. (2021). *World Malaria Report 2021*. Geneva: WHO. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021> (Erişim Tarihi: 02.12.2024)

World Health Organization (WHO). (2023). Malaria. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (Erişim Tarihi: 02.12.2024)

TIBBİ MİKROBİYOLOJİDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com