

Cilt 35

Sayı 2

Antibiyotik ve Kemoterapi
(ANKEM) Derneği

2021

Bulletin of Antimicrobial
Chemotherapy

ANKEM DERGİSİ

İçindekiler

Contents

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

Sahibi / Owner

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

Editör / Editor

Prof. Dr. Derya AYDIN
derya.aydin@ankemdernegi.org.tr
Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi
0000-0002-5812-4861

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Prof. Dr. Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ
dolunay.gulmez@ankemdernegi.org.tr
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
0000-0001-9021-0439

Uzm. Dr. D. Bahar AKGÜN KARAPINAR
bahar.karapinar@ankemdernegi.org.tr
İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
0000-0002-3470-5346

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Prof. Dr. Derya AYDIN
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

- **HIV/AIDS hastalığı eğitimi sağlık meslek lisesi stajyer öğrencilerinde neyi değiştirdi?** 33
What has HIV/AIDS disease training changed for health vocational high school intern students?
Uzm Dr Hülya ÖZKAN ÖZDEMİR, Doç Dr Selma TOSUN, Hemş Selda SAYIN
- **Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan hastalardan 2018, 2019 ve 2020 yıllarında izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları** 38
*Antibiotic resistance rates of methicilin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from Dicle University Medical Faculty Hospital in 2018, 2019 and 2020*
Arş Gör Dr Handan KANGÜL, Prof Dr Selahattin ATMACA,
Arş Gör Dr Nurullah UZUNER, Arş Gör Dr Muhammet ÇELİK
- **Pandemide COVID-19 geçirmiş ve geçirmemiş bir grup sağlık çalışanında aşı sonrası gelişen immünolojik cevap** 45
Immunological response after vaccine in a group of health-care workers with and without COVID-19 during pandemic
Uzm Dr Savaş VURAL, Prof Dr Münire HACİBEKİROĞLU,
Doç Dr Fetin Rüştü YILDIZ, Prof Dr Pervin VURAL
- **Kan kültürlerinden soyutlanan bakterilerin tanımlanması ve antimikrobiyal direnç oranlarının saptanması** 53
Identification of bacteria isolated from blood cultures and investigation of antimicrobial resistance rates
Dr Öğr Üyesi Tuğba KULA ATİK, Bio Yener ÖZEL, Vet Hek Umut YILMAZ,
Prof Dr Mehmet ÜNLÜ, Prof Dr Gülhan VARDAR ÜNLÜ



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği
Society of Antimicrobial
Chemotherapy

Hazırlık ve Baskı:



LOGOS YAYINCILIK TİC. A. Ş.
Yıldız Posta Cad. Sinan Apt. No. 36
D.63/64 34349 Gayrettepe-İstanbul
Tel: (0212) 288 05 41-(0212) 288 50 22
Faks: (0212) 211 61 85
e-mail: logos@logos.com.tr
<http://www.logos.com.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.

• ANKEM Dergisi Yazım Kuralları

Editorial Rules of Bulletin of ANKEM

2021, 35(1)'e

bakınız

HIV/AIDS Hastalığı Eğitimi Sağlık Meslek Lisesi Stajyer Öğrencilerinde Neyi Değiştirdi?[§]

Hülya Özkan Özdemir 

Selma Tosun 

Selda Sayın 

What Has HIV/AIDS Disease Training Changed for Health Vocational High School Intern Students?

Öz

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile mücadelede öncelikle hastalıktan korunma en etkili ve basit çözüm olduğundan bireylerin virüsün bulaş yollarını ve virüse karşı korunma yöntemlerini iyi bilmeleri ve konu hakkında ergen yaştan itibaren doğru ve yeterli bilgiye ulaşmaları önemlidir. Bu çalışmada amacımız 1 Aralık Dünya AIDS gününde Sağlık Meslek Lisesi öğrencilerinin önemli bir cinsel yolla bulaşan hastalık olan Kazanılmış Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) hakkındaki düzeylerini belirlemek ve eğitimle ne oranda değiştiğini göstermektir. Staj amacıyla hastanemizde bulunan sağlık meslek lisesi öğrencilerine yönelik bir HIV/AIDS hastalığı eğitimi planlanmıştır. Eğitimler hastalık, bulaş yolları, korunma ve tedavi konularında verilmiştir. Eğitim öncesi ve sonrasında katılımcılara verilen 10 soruluk anketlerle bilgi ve farkındalık durumundaki değişiklikler araştırılmıştır.

Çalışmaya 15-19 yaş arasında, 252'si kız 88'i erkek, toplam 340 öğrenci katılmıştır. Eğitim öncesi ankette öğrencilerin % 100'ü HIV/AIDS hastalığının cinsel yolla bulaştığı, % 98'i ortak enjektör kullanımının bulaşı artırdığı ve % 95'i anneden bebeğe hastalık bulaşacağı sorularını doğru cevaplamıştır. Eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, "aynı tuvaleti kullanmakla bulaşır" sorusuna isabetli olarak verilen "hayır" cevabı oranında % 26 ve "kondom kullanımı koruyucudur" sorusuna isabetli olarak verilen "evet" cevabının oranında % 19 artış tespit edilmesi dikkat çekmiştir. Bilgi düzeyinde aşı/tedavi konusunda yaklaşık % 18 ve ortak eşya kullanımı ile bulaşmadığı konusunda % 5 artış görülmüştür.

Çalışmamızda, cinsel olgunluk çağında bulunan sağlık meslek lisesi öğrencilerinde HIV/AIDS eğitiminin bilgi düzeylerinde artış sağladığı gözlenmiştir. Eğitim öncesinde öğrencilerin HIV/AIDS hastalığı konusunda temel bilgilere hakim oldukları; ancak cinsel ilişki, ortak yaşam alanları, ortak eşya kullanımı ve kondom kullanımı konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıkları görülmüştür.

Anahtar kelimeler: AIDS, bulaş yolları, eğitim, HIV, sağlık meslek lisesi öğrencileri

ABSTRACT

In the fight against the human immunodeficiency virus (HIV), it is important for individuals to know the transmission routes of the virus and protection methods against it well and to reach accurate and sufficient information about the subject from the adolescent age, since protection from the disease is the most effective and simple solution. In this study, our aim is to show the change of knowledge level of Health Vocational High School students about Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), which is an important sexually transmitted disease, with education, on the 1st of December, World AIDS day.

An educational study is planned for students who study at Health Vocational High Schools and are in our hospital for internship purposes. Training was given on disease, transmission routes, prevention and treatment. Knowledge and awareness change was determined by pre- and post-training questionnaires consisting of 10 questions.

A total of 340 students, 252 women and 88 men, aged 15-19 years, participated in the study. In the pre-training questionnaires, 100 % of the students answered the questions correctly that HIV / AIDS disease is sexually transmitted, 98 % answered correctly regarding the use of common injectors increased transmission, and 95 % knew that mothers transmitted the disease to the baby. When compared, after the training, there was a 26 % increase in knowledge level for the questions related to "use of toilets" and an 19 % increase for "using condom". The level of knowledge increased 18 % for vaccine/treatment and 5 % for use of shared objects.

In our study, it was observed that HIV / AIDS education increased the knowledge level of health vocational high school students at the age of sexual maturity. Before the education, the students had a basic knowledge of HIV / AIDS; however, they did not have enough information about intercourse, common living areas, use of shared objects and condom use.

Keywords: AIDS, health vocational high school students, HIV, training, transmission routes

Received/Geliş: 12.02.2021

Accepted/Kabul: 30.06.2021

Published Online/Online Yayın: 23.08.2021

Atıf/Cite as: Özkan Özdemir H, Tosun S, Sayın S. HIV/AIDS hastalığı eğitimi sağlık meslek lisesi stajyer öğrencilerinde neyi değiştirdi? ANKEM Derg. 2021;35(2):33-7.

Hülya Özkan Özdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
İzmir - Türkiye

 drhulyaozkan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0041-1710

S. Tosun 0000-0001-9844-9399

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
İzmir - Türkiye

S. Sayın 0000-0003-4768-4414

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Eğitim Birimi Hemşiresi
İzmir - Türkiye

[§] 6. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu'nda poster olarak sunulmuştur. P-011 (4-8 Nisan 2017, Antalya)



GİRİŞ

İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) ve bu virüse bağlı kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromu (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) tanısı ilk kez 1981 yılında konmuş; 2019 yılı sonu itibarıyla dünyada 38 milyon çocuk ve erişkin HIV/AIDS olgusu bulunduğu, yılda yaklaşık 1,7 milyon yeni enfekte vaka görüldüğü ve 690.000 kişinin AIDS nedeniyle yaşamını yitirdiği bildirilmiştir⁽⁵⁾. Aslında güncel ve son derece etkili tedavilerin bulunması ve yaygın şekilde kullanımı sayesinde geçmiş yıllarda ölümcül hastalıklar arasında yer alan HIV/AIDS olguları artık kronik hastalık olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Başarılı tedavilerin yanı sıra bulaşma ve korunma yolları ile ilgili yaygın bilgilendirmeler ve eğitimler sonucunda dünya genelinde HIV/AIDS olguları azalmaya başlamış ve 2001 yılına göre 2016 yılında görülen yeni HIV olgu sayısında % 47 azalma olduğu gözlenmiştir⁽⁵⁾. Ancak; tüm dünyada olgu sayıları azalırken, ne yazık ki Doğu Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde son yıllarda vaka sayıları artış göstermektedir ve genç yaştaki olgu sayılarının artışı tedirginlik vericidir.

Türkiye’de 1985 yılından 31 Ocak 2021 tarihine kadar bildirimi yapılan 26.447 HIV ile enfekte birey ve 1974 AIDS vakası mevcuttur. Ülkemizde görülen vakaların % 47,2’sinin cinsel yolla bulaştığı ve bu vakaların % 68,8’inin bulaşma yolunun heteroseksüel cinsel ilişki olduğu bilinmektedir. Vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu 25-29 ve 30-34 yaş grubudur^(10, 13).

HIV bulaş yollarının başında heteroseksüel veya homoseksüel cinsel ilişkinin yanı sıra IV ilaç bağımlıları başta olmak üzere parenteral geçiş, perinatal geçiş ve deri-mukoza bütünlüğünün bozulduğu durumlarda enfekte vücut sıvılarıyla geçiş de yer almaktadır. Bu bulaş yolları herkesi ilgilendirmekle birlikte ülkemizde genç yaştaki olgu sayılarının gide-rek artması nedeniyle gençlerin korunması daha büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, ülkemiz genç yaş-taki kişilerin çoğunlukta olduğu bir ülkedir ve nüfusu-muzun yaklaşık % 16’sını 15-24 yaş arasında bulunan gençler oluşturmaktadır⁽¹¹⁾. Bu amaçla yapılacak eği-

timleri şekillendirebilmek açısından özellikle bulaş riski yüksek olan genç bireylerin konu hakkında bilgi düzeylerinin ve farkındalıklarının ölçülmesi; saptanan eksikliklere yönelik eğitimler planlanması anlam-lı olacaktır.

Bu çalışmada amacımız, Sağlık Meslek Lisesi öğrencilerinin en önemli cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) olan HIV ve AIDS hakkındaki bilgi düzeyini ölçmek ve verilen eğitim ile ne oranda değiştiğini göstermektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

SBÜ İzmir Bozyaka EAH’de staj yapmakta olan sağlık meslek liselerinde okuyan ve staj amaçlı hasta-nemizde bulunan dördüncü sınıf öğrencilerine 1 Aralık Dünya AIDS günü kapsamında bir eğitim çalış-ması planlanmış; eğitim öncesi ve sonrası anket yapı-larak bilgi ve farkındalık değişikliği belirlenmiştir. Araştırmacılar tarafından geliştirilen anket formu, öğrencinin yaşı, sınıfı, cinsiyeti ve HIV bulaşma yolla-rını içeren toplam 10 sorudan oluşmuştur. Öğrencilerden ad soyadı istenmemiş ve her iki anket için de öğrenciler kendi belirledikleri takma isimleri kullanmıştır. Eğitim, enfeksiyon hastalıkları uzmanı bir hekim tarafından hastalık, bulaşma yolları, korun-ma ve tedavi konularında verilmiştir. Eğitimin hemen sonrası aynı sorular tekrarlanmıştır. Toplanan verile-rin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 15.0 kullanıla-rak ki kare testi yapılmıştır.

Etik Yönu

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (29.09.2015-06).

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 15-19 ve yaş ortalaması 17±1.3 olan 252’si kız 88’i erkek olmak üzere toplam 340 öğrenci katılmıştır. Eğitim öncesi ve sonrası karşılaştı-rıldığında eğitim öncesi soruları doğru cevaplama oranı % 89,2’den % 98,4’e çıkmış ve aradaki fark ista-

Tablo. Anket soruları ve katılımcıların -eğitim öncesi ve sonrasında- verdiği cevapların doğruluk oranları.

HIV/AIDS hastalığı – Doğru Cevap	Doğru Cevap	Eğitim Öncesi Doğru Cevap (%)	Eğitim Sonrası Doğru Cevap (%)
Cinsel ilişki yoluyla bulaşır.	Evet	100	100
Aynı evde oturmakla bulaşır.	Hayır	98	100
Uygun olmayan koşullarda yapılan küpe, hızman, piercing ile bulaşır.	Evet	87	95
Aynı tuvaleti kullanmakla bulaşır.	Hayır	70	96
Tıraş bıçağı, jilet, diş fırçası, hijyen malzemeleri ortak kullanımı ile bulaşır.	Evet	93	97
Tedavi ile virüs vücuttan tamamen atılabilir.	Hayır	93	99
Kondom kullanımı koruyucudur.	Evet	80	99
Aşısı vardır. Aşı ile korunma mümkündür.	Hayır	80	98
Ortak enjektör kullanımından kaçınılmalıdır.	Evet	98	100
HIV’li anneden bebeğe bulaşabilir.	Evet	95	100

tistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Anket soruları ve katılımcıların -eğitim öncesi ve eğitimin hemen sonrasında- bu sorulara verdiği cevapların doğruluk oranları Tablo’da verilmiştir. Öğrencilerin % 100’ünün eğitim öncesi ankette HIV/AIDS hastalığının cinsel yolla bulaştığını, % 98’inin ortak enjektör kullanımının bulaşma yol açabileceğini bilmesi olumlu bulunmuştur. En yüksek yanlış cevaplanan soru olan tuvalet kullanımı ile bulaş durumu için doğru cevap oranı eğitim sonrasında % 96’ya yükselmiştir.

Benzer şekilde doğru cevaplanma oranı düşük (% 80) olan HIV’den korunmada aşı ve kondom kullanımına ilişkin soruların doğru cevaplanma oranları eğitim sonrasında sırasıyla % 98 ve % 99’a ulaşmıştır.

TARTIŞMA

Her ne kadar HIV/AIDS olgularının artık başarılı bir tedavisi mümkünse de HIV ile enfekte bireylerin toplumda birçok sosyal sorun yaşadıkları, hastaların düzenli takiplerinin zor ve tedavi maliyetlerinin oldukça yüksek olduğu bir gerçektir. Bu nedenle birçok enfeksiyon hastalığında olduğu gibi HIV/AIDS olguları için de öncelik korunma olmalıdır. HIV bulaşında cinsel ilişki ve diğer horizontal bulaş yolları oldukça önemli bir yer tuttuğu için erken yaşta bireylerin bu konuda bilgilendirilmesi ve eğitilmesi hastalıktan korunmada önemli bir yer tutmaktadır. Bu amaçla da genç yaştaki bireylerin bu konudaki bilgi düzeylerinin ve farkındalıklarının ölçülmesi ve buna

yönelik eğitimler planlanması anlamlıdır. Ortaöğretim ve lise öğrencilerine yönelik yapılmış olan HIV/AIDS konusundaki bilgileri ölçmeye yönelik çalışmalarda, sağlıkla ilgili meslek okullarında eğitim gören öğrencilerin -eğitim programında enfeksiyon hastalıkları yer aldığı için- konuya ilişkin farkındalıklarının diğer öğrencilere göre daha yüksek olduğu gözlenmektedir^(14,15).

Ünsar ve ark.’nın⁽¹⁴⁾ bir üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesi ve İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi’nde öğrenim gören öğrencilere yönelik olarak gerçekleştirdiği yakın tarihli bir çalışmaya yaş ortalamaları $19,85\pm 1,63$ yıl olan, % 38,8’i 1. sınıf öğrencisi ve % 77,4’ü kız olan toplam 358 öğrenci katılmıştır. Öğrencilerin % 51’i hemşirelik öğrencisi olup diğer öğrencilere göre HIV/AIDS, HBV ve HCV ile ilgili farkındalıklarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca genellikle daha büyük sınıflarda eğitim gören öğrencilerin bilgi düzeylerinin daha fazla olduğu gözlenmektedir^(2,7,8). Hemşirelik öğrencilerine yönelik olarak 2007 yılında yayınlanan anket çalışmasına yaş ortalaması $21,17\pm 2,24$ olan, % 71,8’i kız toplam 351 öğrenci katılmış, öğrencilerin yaş grubu ve bulundukları sınıf ile HIV/AIDS bilgi düzeyleri araştırılmıştır. Bu çalışmada 1. ve 2. sınıfta okuyan öğrencilerin bilgi düzeyi düşükken, 3 ve 4.sınıflardaki öğrencilerin bilgi düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Öğrencilerin HIV/AIDS hakkında en çok bilgilendikleri kaynakların okul dersleri (% 31), gazete, dergi ve kitaplar (% 22) ve televizyon ve radyo haberleri (% 14) olarak saptanmıştır⁽⁷⁾.

Bir sağlık yüksekokulunda 2007-2008 eğitim-ğretim yılında hemşirelik ve ebelik bölümlerinde öğrenim gören, yaş ortalamları 20,79±1,68 yıl (18-27) olan 440 öğrenciyi kapsayan bir anket çalışması bildirilmiştir. HIV/AIDS'in bulaşma yolları hakkında en çok yanlış bilinen konular arasında, kondomun bulaşma riskini azaltmasına dair bilgi olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca eksik ve yanlış bilgiye sahip olanların çoğunun birinci sınıfta olan; okuldan, kitaplardan ya da sağlık personelinden bilgi almayan öğrenciler olduğu grlmştir⁽⁸⁾. Bizim çalışmamıza dahil olan öğrencilerin yaş ortalaması da düşüktür ve kondom kullanımı konusunda bilgi düzeyleri benzer bulunmuştur.

Öğrencilerin HIV/AIDS ile ilgili bilgi edindikleri kaynaklar değişik çalışmalarda farklı biçimlerde bildirilmiştir^(1,3,4). Sağlık yüksekokulunda eğitim görmekte olan 45 öğrenciyi (hemşire ve sağlık memuru adayı) kapsayan ve 2006 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada; öğrencilerin % 20'sinin HIV/AIDS hakkında bilgi almadıkları, % 37,8'inin ise bu bilgiyi radyo, televizyon ve internetten edindikleri belirlenmiştir⁽³⁾. Balıkesir niversitesi ğrencilerine yönelik olarak 2014 yılında 410 ğrenci ile (% 66,3' kız, % 64,6 20-22 yaş) gerçekleştirilen bir anket çalışmasında ğrenciler HIV/AIDS ile ilgili edindikleri bilgilere en sık televizyon (% 78,5), internet (%75) ve basılı medya (% 50) aracılığıyla ulaştıklarını belirtmişlerdir. Öğrenciler bu konuda az bilgili olduklarını düşündükleri halde verdikleri yanıtlarda bilgi düzeylerinin iyi derecede olduğu gözlenmiştir⁽¹⁾. Bir niversitenin Sağlık Bilimleri Yüksekokulu'nda 2014 yılında 552 ğrenci (% 74 kız, yaş ortalaması 20,5 [17-35]) ile yapılan, bir çalışmada katılımcıların CYBH arasında ilk sırada bildiği hastalığın AIDS (% 95,7) olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada öğrencilerin % 55,3' cinsellik konusunda eğitim almadığını belirtmiş ve % 73,5'i bu konuda eğitim almayı istediğini ifade etmiştir. Öğrencilerin bu konuda bilgi aldıkları kaynakların başında okuldaki dersler (% 51), dergi-kitap-broşürler (% 51), arkadaşlar (% 46), televizyon/radyo (% 40) ve ebeveynler ve sağlık personeli (% 37) olduğu grlmştir⁽⁴⁾.

Öğrencilerin HIV/AIDS hakkındaki farkındalıkları

ve bilgiye ulaştıkları kaynaklar niversite eğitiminde de farklı olabilmektedir. İran'da yapılan bir çalışmada Tıp Bilimleri Fakültesi (tıp, hemşirelik, ebelik, sağlık, eczacılık) ve tıp dışı okullardaki öğrencilerden (edebiyat, mühendislik, hukuk, sosyal bilimler, ekonomi) oluşan iki üniversitede okuyan toplam 303 öğrenciye (yaş ortalamları tıp grubunda 25,25, tıp dışı grupta 22,12) rastgele seçimle yüz yüze bir anket çalışması yapılmıştır. Tıp ve tıp dışı öğrenciler arasında HIV/AIDS ile ilgili bilgiler açısından anlamlı fark gösterilmiş ancak iki grup arasında HIV/AIDS konusundaki tutumları açısından fark bulunmamıştır. Ders kitapları ve dersler tıp ğrencilerinin % 58'i ve tıp dışı öğrencilerin % 21,6'sı tarafından bilgi kaynağı olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada tıp dışı öğrencilerin en sık bilgi kaynağının sanal ortam olduğu belirtilmiştir⁽⁹⁾. HIV/AIDS ile ilgili eğitimler verilirken standart eğitimle interaktif eğitimin etkisinin incelendiği yurt dışı kaynaklı bir çalışmada 11-18 yaş arası 196 ortaöğretim ğrencisi iki gruba ayrılıp çalışma grubuna HIV ile ilgili eğitimler videolar ve interaktif oyunlar şeklinde verilmiş, kontrol grubuna ise sadece eğitim videoları izletilmiştir. Çalışma sonunda interaktif eğitim alan grubun eğitim sonrası bilgi düzeyinin çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir⁽⁶⁾. Bizim alışmamızda öğrenciler gruplar halinde eğitim salonuna davet edilerek, görsel materyaller eşliğinde seminer ve takiben soru-cevaplardan oluşan interaktif süreç ile eğitim tamamlanmıştır.

Sonuç olarak sağlık meslek lisesi ğrencilerinde eğitim öncesi bilgi düzeylerini ve eğitim sonrası bilgi düzeylerindeki artışı göstermeyi amaçladığımız bu çalışmada ğrencilerin HIV/AIDS hastalığı ile ilgili temel bilgilere sahipken, kondom kullanımının koruyuculuğu, ortak tuvalet kullanımının riskli olmadığı ve HIV aşısının olmadığı konularında yeterli oranda bilgiye sahip olmadıkları grlmştir. Çalışmamızda eğitim sonrası bilgi düzeylerindeki artış göz önüne (% 89,2'den % 98,4'ye) alındığında, bu tür eğitimlerin cinsel olgunluk çağındaki bu yaş grubu gençlere verilmesinin AIDS ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korunma için anlamlı olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca bu konuya ilişkin farkındalıkların artışı,

HIV pozitif kişiler ile ortak yaşam alanlarının paylaşımı ve hasta hizmeti açısından da önem taşımaktadır. Bu nedenle öncelikle sağlık meslek okulları olmak üzere tüm eğitim kurumlarında HIV/AIDS ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkında önleme ve korunma ile ilgili olarak etkin eğitim stratejilerinin geliştirilmesi ve uygulanması yararlı olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (29.09.2015-06).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: The study was approved by İzmir Bozyaka Training and Research Hospital's Ethics Committee, University of Health Sciences Turkey (29.09.2015-06).

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

KAYNAKLAR

1. Avcıkurt AS. Balıkesir Üniversitesi öğrencilerinin HIV/AIDS hakkındaki bilgi düzeyi ve tutumlarının değerlendirilmesi. Balıkesir Sağlık Bil Derg. 2014;3(2): 79-86. <https://doi.org/10.5505/bsbd.2014.83703>
2. Babaoğlu ÜT, Demir G, Biçer S. Hemşirelik bölümü öğrencilerinin HIV/AIDS hakkındaki bilgi düzeyleri ve tutumlarının değerlendirilmesi. Bozok Tıp Derg. 2018;8(1):18-24.
3. Beydağ KDT. Sağlık Yüksekokulunda öğrenim gören bir grup üniversite öğrencisinin HIV/AIDS konusundaki bilgi düzeyleri. TAF Preventive Medicine Bulletin 2007;6(1):59-68.
4. Elkin N. Üniversite öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgilerinin araştırılması. Mersin Univ Sağlık Bil Derg. 2015;8(1):1-14.
5. Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Fleminger I, Kirtley S, Williams B, Gouws-Williams E, Ghys PD; WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation Characterisation. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990-2015: a systematic review, global survey, and trend analysis. Lancet Infect Dis. 2019;19(2):143-55. Epub 2018 Nov 30. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2020 Mar;20(3):e27. PMID: 30509777. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30747-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30747-9)
6. Jones V, Modeste N, Marshak HH, Fox C. The effect of HIV/AIDS education on adolescents in Trinidad and Tobago. Hindawi Publishing Corporation 2013, Article ID 691054. <https://doi.org/10.5402/2013/691054>
7. Kaya M, Aylaz R, Yağmur Y, Güneş G. Sağlık Yüksek Okulu Öğrencilerinin HIV/AIDS'le İlgili Bilgi ve Tutumları. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2007;6(3):175-80.
8. Kurt AS, Dereli Yılmaz S. The Levels of Knowledge and Sources of Information on HIV/AIDS of University Health-Science Students. HEAD. 2012;9(3):47-52.
9. Pourjam R, Rahimi Khalifeh Kandi Z, Estebarsari F, Karimi Yeganeh F, Safari M, Barati M, et al. An Analytical Comparison of Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding HIV/AIDS Among Medical and Non-Medical Students in Iran. HIV AIDS (Auckl). 2020;12:165-73. <https://doi.org/10.2147/HIV.S242784>
10. Sağlık Bakanlığı, HIV/AIDS İstatistik. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html> (Erişim tarihi 19.02.2021).
11. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/36134,siy2018trpdf.pdf?0> (Erişim tarihi 19.02.2021).
12. Toker SO, Küçükylmaz Ü. Ege Üniversitesi Ödemiş Sağlık Yüksekokulu öğrencilerinin HIV/AIDS bilgi düzeylerinin eğitim öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi. Ege Tıp Derg. 2001;40(2):91-7.
13. HIV Prevention 2020 Road Map, UNAIDS. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/hiv-prevention-2020-road-map_en.pdf (Erişim tarihi 01.04.2021).
14. Ünsar S, Yacan L, Yücel İ. Üniversite öğrencilerinin HIV/AIDS, Hepatit B, Hepatit C enfeksiyon hastalıkları hakkındaki farkındalık düzeyleri. GÜSBD. 2019;8(3): 250-5.
15. Yılmaz EB, Yüksel A. Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin HIV/AIDS hakkındaki bilgi düzeyleri ve tutumları. TJSS. 2020;4(7):196-210.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Yatan Hastalardan 2018, 2019 ve 2020 Yıllarında İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Karşı Direnç Oranları

Handan Kangül ©
Selahattin Atmaca ©
Nurullah Uzuner ©
Muhammet Çelik ©

Antibiotic Resistance Rates of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Dicle University Medical Faculty Hospital in 2018, 2019 and 2020

Öz

Staphylococcus aureus, bakteriyemi ve enfektif endokarditin yanı sıra kemik, eklem, deri, yumuşak doku ve solunum yolu enfeksiyonlarının başlıca nedenlerindendir. Bu çalışmada hastanemizde 2018, 2019 ve 2020 yılları içerisinde yatan hastalardan alınan farklı klinik örneklerden izole ettiğimiz metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranlarının sunulması ve ülkemizde farklı dönemlerde yapılan benzer çalışmalardan elde edilen sonuçlarla birlikte incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza üç yıllık zaman aralığında izole ettiğimiz toplam 322 MRSA suşu dahil edilmiştir. Bunların 135'i (% 42) yoğun bakım ünitelerinden, 187'si (% 58) kliniklerde yatan hastalardan gönderilmiştir. Suşların % 32'si kan, % 20,8'i yara, % 19,2'si solunum yolu, % 6,5'i idrar, % 6,2'si steril sıvılar ve % 13,9'u diğer örneklerden izole edilmiştir.

Yapılan antibiyogram sonucunda üç yıllık zaman aralığı içerisinde MRSA izolatlarının tamamı her üç dönem için vankomisin ve daptomisine karşı duyarlı bulunmuştur. Diğer antimikrobiyallerde en düşük direnç oranları ise 2018'de % 1 ve % 2 ile sırayla linezolid ve kinopristin/dalfopristine, 2019'da % 1, 2020'de ise % 2 ile teikoplanine karşı belirlenmiştir. MRSA suşlarının eritromisin ve klindamisin direnci 2019 yılında 2018 yılına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p: 0,002$ ve $p: 0,004$) artmıştır. Ancak, eritromisin direnci 2020 yılında 2019 yılına göre ($p: 0,015$) düşüş göstermiştir. Rifampin direnci 2020 yılında 2018 yılına göre artmış ($p: 0,003$), tobramisin direnci 2019 yılında 2018 yılına göre azalmıştır ($p: 0,009$). MRSA suşlarının gentamisin direnci 2019 yılında 2018 yılına göre azalmış ($p: 0,023$) ve levofloksasin direnci 2020 yılında 2018 yılına göre azalmıştır ($p: 0,044$).

MRSA suşları 2018 yılında en sık kan (% 27) ve yara (% 27) kültürlerinden izole edilmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen suşlar (% 39), yara kültürlerine (% 15) göre 2019 yılında 2018 yılına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p: 0,09$).

Çalışmada merkezimizde MRSA suşlarının hâlâ glikopeptidler ile yeni antibiyotikler olarak tanımlanan linezolid, kinopristin/dalfopristin ve daptomisine karşı duyarlılık oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. Aynı zamanda fusidik asit, fosfomisin ve trimetoprim/sülfametoksazole karşı düşük direnç oranları saptanmıştır. Ülke genelinde farklı zaman aralığında değişik bölgelerden izole edilen MRSA suşlarına ait antibiyotik direnç profillerinin sunulması, tedavide antimikrobiyal seçimine yön verecek ve aynı zamanda direnç oranlarının azalmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: antibiyotik direnci, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is one of the main causes of osteoarticular, skin, soft tissue, respiratory tract infections, as well as bacteremia and infective endocarditis. In this study, we aimed to present the resistance rates of methicillin resistant *S.aureus* (MRSA) strains isolated from different clinical samples taken from inpatients who admitted to our hospital in 2018, 2019, and 2020, and to present together with the results obtained from similar studies conducted in different periods in our country.

Of the 322 strains detected in 2018, 2019 and 2020, 135 were sent from intensive care units and 187 from hospitalized patients. 32 % of the strains were isolated from blood, 20,8 % from a wound, 19,2 % from respiratory tract, 6,5 % from urine, 6,2 % from sterile fluids and 13,9 % from other samples.

Within the three-year period, the lowest resistance rates were 1 % and 2 % in 2018 for linezolid and quinopristin / dalfopristin, respectively, and against teicoplanin with 1 % in 2019 and 2 % in 2020. All MRSA isolates were susceptible to vancomycin and daptomycin for all three periods.

Erythromycin and clindamycin resistance of MRSA strains increased statistically significantly ($p: 0,002$ and $p: 0,004$) in 2019 compared to 2018. Erythromycin resistance decreased in 2020 compared to 2019 ($p: 0,015$). Rifampin resistance increased in 2020 compared to 2018 ($p: 0,003$), tobramycin resistance decreased in 2019 compared to 2018 ($p: 0,009$). Gentamicin resistance of MRSA strains decreased in 2019 compared to 2018 ($p: 0,023$), and levofloxacin resistance decreased in 2020 compared to 2018 ($p: 0,044$). In 2019, MRSA strains were mostly isolated from blood (35 %). In 2019, the strains isolated from the blood increased significantly compared to the wound compared to 2018 ($p: 0,09$).

In this study, we found that MRSA strains still have high susceptibility rates especially against glycopeptides, linezolid, quinopristin / dalfopristin, and daptomycin, which are defined as new antibiotics. We also found a low rate of resistance to fusidic acid, fosfomycin, and trimethoprim / sulfamethoxazole. Presentation of antibiotic resistance profiles of MRSA strains isolated from different regions across the country at different time intervals will guide the selection of antimicrobials in treatment and will also help reduce resistance rates.

Keywords: antimicrobial resistance, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

Received/Geliş: 04.01.2021

Accepted/Kabul: 29.07.2021

Published Online/Online Yayın: 23.08.2021

Atıf/Cite as: Kangül H, Atmaca S, Uzuner N, Çelik M. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan hastalardan 2018, 2019 ve 2020 yıllarında izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları. ANKEM Derg. 2021;35(2):38-44.

Handan Kangül

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Diyarbakır - Türkiye

✉ handan1647@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1947-0654

S. Atmaca 0000-0002-2730-5790

N. Uzuner 0000-0001-6058-3330

M. Çelik 0000-0002-3879-2088

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Diyarbakır - Türkiye

GİRİŞ

Staphylococcus aureus, nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak dikkat çeken beş ESCAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) üyesinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü 2017 yılında metisilin dirençli *S. aureus*'u (MRSA) yüksek öncelikli dikkate alınması gereken ve çoklu antibiyotik direncine sahip olan bir patojen olarak bildirmiştir⁽³⁾. *S. aureus* dünya genelinde deri ve yumuşak doku enfeksiyonları başta olmak üzere endokardit, osteomyelit, sepsis, letal pnömoni gibi enfeksiyonlarda sık izole edilen bir etkindir⁽¹⁶⁾.

S. aureus antimikrobiyallere farklı mekanizmalarla direnç geliştirir. Bunlar; ilacın hücre içine alınımının sınırlandırılması, ilaç hedefinin modifikasyonu, enzim inaktivasyonu ve aktif dışa atım (efflux) pompaları gibi mekanizmalar olabilir. Stafilokokal kaset kromozom mec (SCCmec) bölgesi *mecA* genini barındırır. Bu bölge penisilin bağlayan proteinleri kodlar. Bu bölgedeki değişimler beta-laktam ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu olan antibiyotik gruplarının bakteri yüzeyine bağlanmasını güçleştirerek direnç gelişimine sebep olur.

Avrupa'da antimikrobiyal direnci izlemek amacıyla oluşturulan European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2018 raporunda MRSA izolatlarını hâlâ önemli patojen olarak tanımlarken, EARS-Net'in temsil ettiği coğrafyada MRSA izolasyon yüzdesinde bir düşüş olduğu belirtilmiştir⁽¹¹⁾. EARS-Net 2019 raporunda ise enfeksiyon etkeni olarak tanımlanan bakteriler arasında *S. aureus*'un % 20,6 ile ikinci sırada olduğunu buna karşılık MRSA izolasyon oranındaki düşüşün devam ettiği bildirilmiştir⁽¹²⁾.

Hastane kökenli *S. aureus* kaynaklı enfeksiyonlar küresel açıdan önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak bildirilmektedir. Son dönemlerde dünyada ve ülkemizde enfeksiyon etkeni olan ve çoklu antibiyotik direnci gösteren toplum kökenli MRSA oranları dikkat çekicidir^(19,20).

Bu çalışmada 2018, 2019 ve 2020 yıllarında izole

ettiğimiz MRSA suşlarının farklı antibiyotik gruplarına karşı gösterdikleri direnç oranlarının saptanması ve bu sayede tedavi protokollerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 2018, 2019 ve 2020 yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi edilen hastalardan alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarına ait antibiyogram sonuçları dahil edilmiştir. Veriler laboratuvar bilgi sisteminden elde edilmiştir. Sonuçlar retrospektif olarak incelenmiştir.

Gelen numunenin türüne göre "Eosin Methylene Blue" (EMB) agar (RTA, Türkiye), % 5 koyun kanlı agar (RTA, Türkiye), Sabouraud dekstroz agar ve çikolata tamsı agar besiyerlerine ekim yapılmış ve 35°C'de 24 ile 120 saat arasında inkübe edilmiştir.

Steril vücut sıvıları (beyin omurilik sıvısı, plevra sıvısı, asit sıvısı, eklem sıvısı, periton sıvısı), örnek miktarı 1 mL'den az olduğunda santrifüj yapılmadan; 1 mL'den fazla 1500xg'de 5-10 dakika santrifüj edildikten sonra Gram boyama için preparat hazırlama ve kültür ekimine alınmıştır. Solunum yolu örneklerinden hazırlanarak Gram ile boyanan preparatlar Bartlett ve Murray-Washington skorlama sistemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Trakeal aspiratlarda skor anlamlıysa ve besiyerinde $\geq 10^5$ saf ya da baskın tek tür üreme olduysa, balgam örneklerinde skorlama anlamlıysa ve besiyerinde baskın üreme olduysa mikroorganizma etken kabul edilmiştir. Kan kültürlerinde kontaminasyonu düşündürmeyen üremeler tanımlanıp antibiyogram çalışılmıştır. Yara örneği preparatlarının Gram boyaması Q (Quality) skorlama sistemi ile değerlendirilmiş, Q skoru anlamlıysa ve besiyerinde uyumlu üreme olduysa üreyen bakteri etken kabul edilmiştir. İdrar örneklerinde tek tür bakteri veya iki farklı etken üremesi durumunda koloni sayısı $>10^4$ CFU/ml ise, üç farklı bakteri üremesinde ise koloni sayısı $>10^5$ CFU/ml olan baskın bir bakteri saptandıysa etken olarak raporlanmıştır.

Etken olduğu düşünülen koloniler MALDI Biotyper 3.1 (Bruker Daltonics, A.B.D) kütle spektrometrisi ile *S.aureus* olarak tür düzeyinde (skor ≥ 2) tanımlanmıştır. Antibiyogram için BD Phoenix 100 otomatize sistemi (Becton Dickinson, A.B.D.) kullanılmıştır. Antibiyogram sonuçları 2018, 2019 ve 2020 yılına ait European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)⁽⁷⁻⁹⁾ önerileri doğrultusunda yorumlanmıştır. Çalışmaya servise yatışı yapılmış olan hastalardaki ilk *S.aureus* üremesi dahil edilmiştir. Tekrarlayan üremeler, poliklinik hastalarından izole edilen suşlar, hastaneye yatıştan sonraki ilk 48 saat içindeki üremeler ve laboratuvara tarama amacıyla gönderilen örneklerden izole edilen suşlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Verilerin analizinde SPSS 23 programı ile ki-kare yöntemi kullanılmış ve $p < 0,05$ ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 322 MRSA suşunun % 78'inin erişkinlerden, % 22'sinin çocuklardan izole edildiği, bu izolatların % 42'sinin yoğun bakım ünitelerinden, % 58'inin ise kliniklerden gönderildiği belirlenmiştir (Tablo 1).

Her üç yıl için etkenlerin izole edildiği örnekler Tablo 2'de verilmiştir. MRSA suşları en sık olarak 2018 yılında kan ve yara kültürlerinden (% 27), 2019 ve 2020 yılında ise kan kültürlerinden (sırasıyla % 39 ve % 35) izole edilmiştir. Yıllara göre de değişim gözlenmiş, 2019'da 2018'e göre kan kültürlerinden MRSA izolasyonu yara kültürlerine kıyasla anlamlı düzeyde ($p: 0,09$) artmıştır.

Yıllar içinde izole edilen *S.aureus* suşlarında MRSA oranlarının benzer olduğu görülmüştür (Tablo 3). Tüm izolatların vankomisin ve daptomisine karşı duyarlı oldukları tespit edilmiştir. Etkinlik olarak bu

Tablo 1. İzole edilen MRSA suşlarının yoğun bakım ve diğer kliniklere göre yaş dağılımı [n (%)].

	2018			2019			2020		
	Yoğun bakım	Klinik	Toplam	Yoğun bakım	Klinik	Toplam	Yoğun bakım	Klinik	Toplam
Erişkin	37 (36)	65 (64)	102 (85)	39 (51)	38 (49)	77 (81)	33 (40)	50 (60)	83 (78)
Çocuk*	7 (38)	11 (62)	18 (15)	5 (28)	13 (72)	18 (19)	14 (58)	10 (42)	24 (22)
Toplam	44 (37)	76 (63)	120 (100)	44 (46)	51 (54)	95 (100)	47 (44)	60 (56)	107 (100)

* ≤ 18 yaş hastalar ve yenidoğanlar

Tablo 2. MRSA (Metisilin dirençli *S.aureus*) suşlarının izole edildiği örnekler ve gönderildiği klinikler [n (%)].

	İdrar	Kan	Solunum yolu**	Yara	Steril sıvılar***	Diğer****	Toplam
2018							
Yoğun bakım	1 (2)	16 (36)	17 (40)	5 (11)	1 (2)	4 (9)	44 (37)
Diğer	6 (8)	16 (21)	6 (8)	27 (35)	5 (7)	16 (21)	76 (63)
Toplam	7 (6)	32 (27)	23 (19)	32 (27)	6 (5)	20 (16)	120 (100)
2019							
Yoğun bakım	0 (0)	18 (40)	17 (39)	3 (7)	3 (7)	3 (7)	44 (46)
Diğer	4 (8)	19 (37)	2 (4)	11 (21)	5 (10)	10 (20)	51 (54)
Toplam	4 (4)	37 (39)	19 (20)	14 (15)	8 (8)	13 (14)	95 (100)
2020							
Yoğun bakım	4 (%8)	17 (36)	18 (38)	5 (11)	1 (2)	2 (5)	47 (44)
Diğer	6 (10)	21 (35)	2 (3)	16 (27)	5 (8)	10 (17)	60 (56)
Toplam	10 (9)	38 (35)	20 (19)	21 (20)	6 (6)	12 (11)	107 (100)

**Trakeal aspirat, endotrakeal aspirat, nazotrakeal aspirat, balgam, boğaz sürüntüsü, burun sürüntüsü

***Beyin omurilik sıvısı, plevra, eklem sıvısı, asit mayı

****Doku, aspirat, dren, kateter, vajen, kulak

Tablo 3. İzole edilen tüm suşların MRSA ve MSSA oranları [n (%)].

	2018	2019	2020	Toplam
MRSA	120 (46)	95 (42)	107 (47)	322 (45)
MSSA	139 (54)	133 (58)	123 (53)	395 (55)
Toplam	259 (100)	228 (100)	230 (100)	717 (100)

MRSA: Metisilin dirençli *S.aureus*, MSSA: Metisilin duyarlı *S.aureus*

antibiyotikleri linezolid, kinopristin/dalfopristin ve teikoplanin takip etmiştir.

Yüksek dozda duyarlı (I) sonuçlar duyarlı kategorisine alındığında yıllara göre direnç oranında anlamlı fark gözlenen antimikrobiyaller Tablo 5'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Araştırmacılar, yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere MRSA nedenli nozokomiyal enfeksiyonların sınırlandırılmasının önemini vurgulamaktadırlar.

MRSA'lar aminoglikozidlere, kinolonlara ve makrolidlere direnç geliştirerek çoklu direnç kazanmışlardır. Bunun sonucunda sistemik enfeksiyonlarda yeni antibiyotikler devreye girmiş; önce glikopeptid grubu, daha sonra daptomisin, linezolid ve tigesiklin gibi antibiyotikler MRSA kaynaklı enfeksiyonlarda kullanılmaya başlanmıştır^(14,17). Hastane kökenli MRSA suşlarının yayılımına ise hasta ve hastane çalışanları arasındaki fiziksel temasın neden olduğu bilinmektedir.

MRSA insidansının tüm dünyada değişkenlik gösterdiği ifade edilirken, EARS-Net 2015 verilerinde Avrupa ülkelerinde MRSA oranının % 0 ile % 57,2 arasında değiştiği, Avrupa genelinde bu oranın ortalama % 16,8 olarak saptandığı, 2018 ve 2019 raporlarında ise bu oranın kısmi olarak düştüğü yayımlanmıştır⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Farklı coğrafi bölgelerden bildirilen MRSA oranları çeşitlilik göstermektedir. Gurung ve ark.⁽¹³⁾ 2016 yılında yaptıkları çalışmada MRSA oranını % 75 ola-

Tablo 4. MRSA suşlarının otomatize sistemle çalışılan duyarlılık/direnç durumu [n (%)].

Antibiyotik	2018 (n=120)			2019 (n=95)			2020 (n=107)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Siprofloksasin	107 (89)	0 (0)	13 (11)	82 (86)	0 (0)	13 (14)	97 (91)	0 (0)	10 (9)
Klindamisin	81 (68)	2 (1)	37 (31)	45 (47)	1 (1)	49 (52)	69 (64)	2 (2)	36 (34)
Daptomisin	119 (100)	0 (0)	0 (0)	95 (100)	0 (0)	0 (0)	106 (100)	0 (0)	0 (0)
Eritromisin	77 (65)	0 (0)	42 (35)	43 (45)	0 (0)	52 (55)	64 (60)	1 (1)	41 (39)
Fosfomisin	100 (88)	0 (0)	14 (12)	88 (93)	0 (0)	7 (7)	101 (95)	0 (0)	5 (5)
Fusidik asit	109 (95)	0 (0)	6 (5)	90 (95)	0 (0)	5 (5)	102 (96)	0 (0)	4 (4)
Gentamisin	95 (79)	0 (0)	25 (21)	86 (91)	0 (0)	9 (9)	92 (88)	0 (0)	13 (12)
Levofloksasin	97 (81)	2 (1)	21 (18)	83 (87)	0 (0)	12 (13)	98 (93)	0 (0)	9 (7)
Linezolid	117 (99)	0 (0)	1 (1)	94 (99)	0 (0)	1 (1)	105 (100)	0 (0)	0 (0)
Kinopristin/ dalfopristin	113 (96)	2 (2)	2 (2)	64 (96)	0 (0)	3 (4)	-	-	-
Rifampin	6 (25)	0 (0)	18 (75)	1 (7)	1 (7)	11 (86)	0 (0)	9 (82)	2 (8)
Teikoplanin	112 (97)	0 (0)	4 (3)	93 (99)	0 (0)	1 (1)	103 (98)	0 (0)	2 (2)
Tetrasiklin	78 (67)	0 (0)	38 (33)	54 (57)	1 (2)	39 (41)	71 (67)	1 (1)	35 (32)
Tobramisin	86 (76)	0 (0)	28 (24)	54 (57)	1 (2)	39 (41)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Trimetoprim/ sülfametoksazol	105 (96)	0 (0)	4 (4)	78 (95)	0 (0)	4 (5)	90 (87)	0 (0)	13 (7)
Vankomisin	137 (100)	0 (0)	0 (0)	95 (100)	0 (0)	0 (0)	106 (100)	0 (0)	0 (0)
Amikasin	-	-	-	16 (84)	0 (0)	3 (16)	101 (96)	1 (1)	4 (3)

S: Standart dozda duyarlı, R: Dirençli, I: Yüksek dozda duyarlı

Tablo 4. Yıllara göre direnç oranlarında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark gösteren antibiyotikler ve p değerleri (% R).

Yıl	Eritromisin	Klindamisin	Rifampin	Tobramisin	Gentamisin	Levofloksasin
2018	35	31	75	24	21	18
2019	55	52	-	41	9	-
2020	39	-	8	-	-	7
P	0,002 (2018-2019) 0,015 (2019-2020)	0,004	0,003	0,009	0,023	0,044

rak saptarken, Choudhury ve ark.⁽⁴⁾ 2019 yılında 859 izolat ile yaptıkları çalışmada MRSA oranını % 46,9 olarak tespit etmişlerdir. Wandre ve ark.⁽²²⁾ 2020 yılında yayımladıkları çalışmada MRSA oranını % 35 olarak belirlemişlerdir.

Ülkemizde de MRSA oranlarında düşme eğilimi bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Telli ve ark.⁽¹⁹⁾ 2007-2008 yıllarında % 34 olarak saptadıkları metisilin direnç oranının 2016 yılında % 15,3'e düştüğünü tespit etmişlerdir. Ayrıca, MRSA oranları merkezlere göre de değişkenlik göstermektedir. Arıdoğan ve ark.⁽¹⁾ 2002 yılı sonuçlarında 144 *S.aureus* suşunun 59'unu (% 41) MRSA olarak tespit etmişlerdir. Çaycı ve ark.⁽⁵⁾ ise 2017 yılı için % 14,9 olarak belirlemişlerdir. Şanlı⁽¹⁸⁾ 2020 yılındaki çalışmasında toplam 210 *S.aureus* suşunun 109'u (% 52,1) MRSA olarak belirlenirken; bizim çalışmamızda MRSA oranları 2018, 2019 ve 2020 için sırasıyla % 46, % 42, % 47 olarak tespit edilmiştir.

Değişik zaman aralıklarında ve farklı bölgelerde ülkemizde izole edilen MRSA suşlarının beta-laktamlar dışındaki antibiyotiklere karşı direnç oranlarına bakıldığında glikopeptitler, daptomisin, linezolid, tigesiklin ve kinopristin/dalfopristinin tüm çalışmalarda benzer bir şekilde en etkili antimikrobialer oldukları görülmektedir (Tablo 6)^(2,6,15,19,21,24,25). Telli ve ark.⁽¹⁹⁾ çalışmalarında her iki dönemde de linezolid ve vankomisin direncinin görülmediğini, eritromisin direnci-

nin % 40'tan % 14,9'a, siprofloksasin direncinin % 34'ten % 4,4'e, trimetoprim/sülfametoksazol direncinin % 14,3'ten % 1,4'e, klindamisin direncinin ise % 12'den % 3,2'ye düştüğünü; buna karşılık penisilin direncinin % 77,8'den % 99,5'e yükseldiğini saptamışlardır.

Çalışmamızda izole ettiğimiz hastane kökenli MRSA suşlarının üç zaman aralığında da vankomisin ve daptomisine % 100 duyarlı oldukları tespit edilmiştir. Bununla birlikte 2018, 2019 ve 2020 tarihlerinde sırasıyla linezolid, teikoplanin ve fusidik asidin de MRSA suşlarına karşı en yüksek etkinlik oranlarına sahip oldukları saptanmıştır. Çalışmamızda eritromisin direncinin 2018 ile 2019 yılı arasında azalıp, 2019 ile 2020 yılları arasında artmasının hastanemizde eritromisin kullanımının artışına bağlı olabileceğini ve gentamisin, tobramisin, levofloksasin direncinin de beklenenin aksine yıllar içinde düşüş göstermesinin MRSA suşlarında glikopeptit grubu antibiyotiklerin sıklıkla ilk seçenek olarak tercih edilmesi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Telli ve ark.⁽¹⁹⁾ 2006-2008 yılı için % 14,3 , 2016 yılı için % 1,4 oranında trimetoprim/sülfametoksazol direnci bildirmişlerdir. Bu oranların Yüksekaya ve ark.'nın⁽²⁴⁾ trimetoprim/sülfametoksazol için 2013-2014 yılları içinde tespit ettikleri % 75,4 ve Gurung ve ark.⁽¹³⁾ 2016 yılında saptadıkları % 43,6 oranlarından çok düşük olması dikkat çekicidir. Çalışmamızda ise

Tablo 6. Ülkemizde farklı zaman aralıklarında tespit edilen MRSA suşlarının antibiyotiklere karşı direnç oranları (% direnç).

Kaynak	Yıl	Toplam	Toplum kökenli	Hastane kökenli	Antimikrobiyal Duyarlılık Değerlendirme Kriteri	VA	TEC	Q/D	DA	LZD	TGC	P	TMP	GN	TE	FA	CC	E	RA
Atmaca ve ark. ⁽²⁾	2001	53			NCCLS-1997														
Çelikkalek ve ark. ⁽⁶⁾	2006-2010	67	17	50	CLSI	0	0	0	0	0						18,9			
Telli ve ark. ⁽¹⁹⁾	2007-2008	34	-	34	CLSI	0				0		77,8	14,3				12	40	48,6
	2016	42	-	42	EUCAST	0				0		95,5	1,4				3,2	14,9	
Zencir ve ark. ⁽²⁵⁾	2010-2013	51	4	47	CLSI	0	0	0	0	0									
Atmaca ve ark. ⁽²⁾	2011	36			CLSI											22,2			
Yüksekkaya ve ark. ⁽²⁴⁾	2013-2019	136	-	136	CLSI							74,5	36	41			37,2	16,6	48,6
Yenişehirli ve ark. ⁽²³⁾	2015	92	11	81	CLSI	0	0	2	2	0									
Özel ve ark. ⁽¹⁵⁾	2015-2016	12	7	5	EUCAST	0	0	4	0	0	0	100							
Atmaca ve ark. ⁽²⁾	2017	173	21	152	EUCAST			-								13,2			
Kangül ve ark.	2018	120	-	120	EUCAST	0	3		0	1		98	4	21	33	5	31	35	75
	2019	95	-	95	EUCAST	0	1		0	1		99	5	9	41	5	52	55	86
	2020	108	-	108	EUCAST	0	2		0	0		-	13	12	32	4	34	39	8

VA: Vankomisin, TEC: Teikoplanin, Q/D: Kinopristin/dalfopristin, DA: Daptomisin, LZD: Linezolid, TGC: Tigesiklin, P: Penisilin, TMP/SXT: Trimetoprim-Sülfametoksazol, GN: Gentamisin, TE: Tetrasiklin, FA: Fusidik asit, CC: Klindamisin, E: Eritromisin, RA: Rifampisin

Trimetoprim/sülfametoksazol direnç oranı 2018'de % 4, 2019'da % 5 iken, 2020 yılında % 7'ye yükselmiştir.

Ülkemiz genelinde MRSA suşlarının fusidik asit direnç oranları ile ilgili az veri bulunmaktadır. Merkezimizden yapılan bir çalışmada MRSA suşlarında 2001, 2011 ve 2017 tarihlerinde sırasıyla % 18,9, % 22,3 ve % 13,2 fusidik asit direnci tespit edilmiştir ⁽²⁾. Çalışmamızda bu oran 2018 ve 2019 yıllarında % 5 iken, 2020 de % 4'e düşmüştür.

Tablo 6'daki sonuçların yanısıra ülkemiz dışında yapılan çalışmalardan Gurung ve ark.⁽¹³⁾ MRSA suşlarını vankomisine % 100 duyarlı olarak, Choudhury ve ark.⁽⁴⁾ ise daptomisin, tigesiklin ve linezolidde %100 duyarlı, vankomisine ise % 99 duyarlı olarak bildirmişlerdir. Şanlı ve ark.⁽¹⁸⁾ çalışmalarında inceledikleri tüm MRSA suşlarını glikopeptidlere duyarlı olarak saptamışlardır. Ayrıca ülkemizde yapılan çalışmalardan Çaycı ve ark.⁽⁵⁾ ile Arıdoğan ve ark.⁽¹⁾ çalışmalarında tüm MRSA suşlarının glikopeptidler ve linezolidde karşı duyarlı olduklarını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak merkezimizde yakın dönemde izole edilen MRSA suşlarının özellikle glikopeptidlere ve yeni antibiyotikler olarak tanımlanan linezolid, tigesiklin, daptomisine karşı yüksek duyarlılık oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir. Ülke genelinde farklı zaman aralıklarında değişik bölgelerden bildirilen direnç profillerinin de genellikle benzer oldukları gözlenmiştir. Ulusal ve uluslararası çok merkezli sürveyans çalışmaları sonuçlarının düzenli olarak sunulmasının, antibiyotik direnç profilleri zaman içinde değişebileceğinden, tedavide doğru antimikrobiyal seçimine ve aynı zamanda antibiyotik direnç oranlarının azalmasına yardımcı olacağı kanısındayız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Arıdoğan A, Atasever L, Bal Ç. Klinik örneklerden izole

edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere dirençleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2004;34(1): 20-3.

2. Atmaca S, Özekinci T, Yakut S, Akpolat N, Gül K. Üç farklı zaman aralığında (2001, 2011, 2017) hastanemizden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik aside karşı direnç durumları. ANKEM Derg. 2018;32(1):25-30.
3. Cascioferro S, Carbone D, Parrino B, et al. Therapeutic strategies to counteract antibiotic resistance in MRSA biofilm-associated infections. Chem Med Chem. 2020;16(1):65-80. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000677>
4. Choudhury K, Ali SMI, Deb S, Bhattacharjee SG. Susceptibility pattern of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among all clinical isolates in a tertiary care hospital in Eastern India. Int J Res Rev. 2020;7(10):546-50.
5. Çaycı YT, Haslı F, Bilgin K, Birinci A. 2014-2017 yılları arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi hastanesi'nde kan kültüründen izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi. KOU Sag Bil Derg. 2018;4(1):20-2. <https://doi.org/10.30934/kusbed.349851>
6. Çelikkalek N, Özdem B, Gürel FÇ, Güvenman S, Güner HR, Açıkgöz ZC. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul. 2011;45(3):512-8.
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 8.0. EUCAST. (01.01.2018).
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0. EUCAST. (23.12.2018).
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 10.0. EUCAST. (01.01.2020).
10. European Centre for Disease Prevention and Control, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; (2017).
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: EDCC; 2019.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm:

- ECDC; 2020.
13. Gurung RR, Maharjan P, Chhetri GG. Antibiotic resistance pattern of *Staphylococcus aureus* with reference to MRSA isolates from pediatric patients. *Future Sci. OA.* 2020;6(4):464-75. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0122>
 14. Marty FM, Yeh WW, Wennersten CB, et al. Emergence of a clinical daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *J Clin Microbiol.* 2006;44(2):595-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.2.595-597.2006>
 15. Özel Y, Büyükgözen KB, Yavuz MT. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direnç profilinin araştırılması. *ANKEM Derg.* 2017;31(2):41-7.
 16. Procop GW, Church DL, Hall GS, et al. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 7.baskı, s.678-680, Wolters Kluwer Health, Philadelphia (2017).
 17. Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. *Pharmacotherapy.* 2006;26(8): 1099-110. <https://doi.org/10.1592/phco.26.8.1099>
 18. Şanlı K. Hastane Kökenli ve Toplum Kaynaklı *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antimikrobiallere duyarlılıkları. *İKSSTD.* 2020;12(2):188-93.
 19. Telli M, Okulu Y, Pat Y. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direnç oranındaki değişim: Metisiline direnç azalıyor mu? *ANKEM Derg.* 2018;32(3):103-8.
 20. Ucak Ö, Koçoğlu E, Taş T, Tekin D, Mengeloğlu F. *Staphylococcus aureus* izolatlarında agar tarama ve mikrodilüsyon yöntemleri ile vankomisin direncinin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2014;44(1):28-32.
 21. Urushibara N, Aung MS, Kawaguchiya M, Kobayashi N. Novel staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) type XIV (5A) and a truncated SCCmec element in SCC composite islands carrying speG in ST5 MRSA in Japan. *J Antimicrob Chemother.* 2019;75(1):46-50. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz406>
 22. Wandre AS, Agrawal GN. Antibigram of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from a tertiary care centre, *Int J Res Rev.* 2020;7(2):307-10.
 23. Yenişehirli G, Yenişehirli A, Bulut Y, Bulut N. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid, kinupristin-dalfopristin ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2015;29(1):1-7. <https://doi.org/10.5222/ankem.2015.021>
 24. Yüksekaya Ş, Opuş A, Güvenç Hİ. 2009-2013 yılları arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültüründen izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg.* 2017;31(1):1-6.
 25. Zencir M, Arı A, Yılmaz N, Avcı M. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı, hastaların klinik özellikleri ve mortaliteyi etkileyen faktörler. *ANKEM Derg.* 2016;30(1):18-23.

Pandemide COVID-19 Geçirmiş ve Geçirmemiş Bir Grup Sağlık Çalışanında Aşı Sonrası Gelişen İmmünolojik Cevap

Savaş Vural 
Münire Hacıbekiroğlu 
Fetin Rüştü Yıldız 
Pervin Vural 

Immunological Response After Vaccine in a Group of Health-Care Workers with and without COVID-19 During Pandemia

ÖZ

İlk olarak 2019 yılı aralık ayında Çin'in Wuhan bölgesinde görülen yeni korona virüs, solunum yolu enfeksiyonuna yol açan ve insandan insana geçebilen bir virüstür. Hastalık COVID-19, virüs ise SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü COVID-19'u 30 Ocak 2020'de küresel acil sağlık durumu, 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan etmiştir. Bu çalışmada Coronavac (Sinovac, Çin) aşısı kullanılarak yapılan birinci ve ikinci aşı sonrasında rutin tetkikler için alınmış venöz kan örneklerinde Vircell Microbiologists COVID-19 ELISA IgG, GP Novel Coronavirus (2019-nCoV) IgM/IgG, Abbott SARS-CoV-2 IgG II Quant kitleri ve uyumlu cihazları ile SARS-CoV-2 IgG antikor ölçümlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya iki doz aşı uygulanan ve çalışmaya katılmayı kabul eden Özel Avclar Hospital sağlık çalışanları gönüllüleri dahil olmuştur. İmzalı onamları alınmış katılımcılar COVID-19 geçirmiş/geçirmemiş, 40 yaş altı/üstü, ve cinsiyet dağılımına göre alt gruplara ayrılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler için Mann-Whitney U ve Spearman's korelasyon testleri kullanılmıştır. Birinci aşı sonrası 341 kişiden (97'si COVID-19 geçirmiş), ikinci aşı sonrası 334 kişiden (95'i COVID-19 geçirmiş) alınan serum örneği çalışılmıştır. Çalışmaya katılan COVID-19 geçirmiş bireylerin tamamı hastalığı aşılamadan önce geçirmiştir. Hastalığı geçirmeyenlerde; yöntemlerden birincisinde ilk aşı sonrası antikor titre pozitifliği % 64, ikinci aşı sonrası % 93, ikinci yöntemde aynı sırayla % 83 ve % 98, üçüncü yöntemde ise % 64 ve % 97 bulunmuştur. Her üç yöntemde birinci ile ikinci aşı sonrası antikor düzeylerinin, hastalığı geçirenlerde geçirmeyenlere göre anlamlı derece yüksek olduğu, 40 yaş altı ve 40 yaş üstü bireylerin antikor titreleri kıyaslandığında yaşla birlikte azalma olduğu görülmüştür. Cinsiyet dağılımı değerlendirilmesine göre 1. ve 2. yöntemlerde ikinci aşılamadan sonra, 3. yöntemde ise her iki aşılamadan sonra kadın cinsiyet lehine anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Her üç yöntemden elde edilen antikor düzeyleri yöntemlere göre birbiri ile kıyaslandığında aralarında anlamlı pozitif korelasyon, antikor düzeyleri ve yaş arasında ise anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamız, hastalık geçirmiş ve geçirmemiş olan bireyler arasında, ayrıca yaş ve cinsiyetin etkisiyle aşı cevabında daha önce gözlemlenen farklılıkları büyük ölçüde doğrulamaktadır. Ayrıca, aşılanmış bireylerde birinci aşıdan 28 gün sonra bile önemli oranda SARS-CoV-IgG titresinin bulunduğu anlaşılmaktadır.

Anahtar kelimeler: aşılama, antikor, COVID-19, immünolojik test, SARS-CoV-2

ABSTRACT

The new corona virus, first seen in the Wuhan region of China in December 2019, is a virus causing respiratory tract infection and can be transmitted from person to person. The disease was named COVID-19 and the virus SARS-CoV-2. The World Health Organization declared COVID-19 as a global health emergency on January 30 and as pandemic on March 11, 2020. The aim of the present study is to evaluate SARS-CoV-2 IgG antibody assay with Vircell Microbiologists COVID-19 ELISA IgG, GP Novel Coronavirus (2019-nCoV) IgM/IgG, Abbott SARS-CoV-2 IgG II Quant kits, and compatible devices in venous blood samples taken for routine examinations after the first and second vaccination with Coronavac (Sinovac, China) vaccine. The healthcare worker volunteers from Private Avclar Hospital, who were given two doses of vaccine agreed to participate in the study. Participants gave signed consent and were divided into subgroups according to COVID-19 diseased/nondiseased, under/over 40 years of age, and gender distribution. Mann-Whitney U and Spearman's correlation tests were used for statistical evaluations. Serum samples from 341 people (97 COVID-19 diseased) after the first vaccination and 334 people (95 COVID-19 diseased) after the second vaccination were studied. All individuals with COVID-19 who participated in the study had the disease before vaccinations. In those who do not have the disease; In the first method, antibody titer positivity was 64 % after the first vaccination, 93 % after the second vaccination, 83 % and 98 % in the second method, in the same order, and 64 % and 97 % in the third method. In all three methods, it was observed that antibody levels after the first and second vaccination were significantly higher in those who had the disease than those who did not have the disease. When the antibody titers of individuals under 40 years old and over 40 years old were compared, there was a decrease with age. According to gender distribution evaluation, a significant increase was found in favor of the female gender after the second vaccination in the 1st and 2nd methods, and after both vaccinations in the 3rd method. Significant positive correlation between antibody levels in all three methods, and a significant negative correlation between antibody levels and age were found. Our study confirms previously observed differences in vaccine response between diseased and nondiseased individuals, as well as by age and gender. In addition, it appears that vaccinated individuals have significant SARS-CoV-IgG titers even 28 days after the first vaccine.

Keywords: antibody, COVID-19, immunological test, SARS-CoV-2, vaccination

Received/Geliş: 03.06.2021

Accepted/Kabul: 10.08.2021

Published Online/Online Yayın: 23.08.2021

Atıf/Cite as: Vural S, Hacıbekiroğlu M, Yıldız FR, Vural P. Pandemide COVID-19 geçirmiş ve geçirmemiş bir grup sağlık çalışanında aşı sonrası gelişen immünolojik cevap. ANKEM Derg. 2021;35(2):45-52.

Savaş Vural

Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Özel Avclar Hospital,
Üniversite Mahallesi Uran Cad. No: 10,
Avclar 34320
İstanbul - Türkiye
✉ s.vural@avclarhospital.com
ORCID: 0000-0002-9509-3371

M. Hacıbekiroğlu 0000-0001-5977-9600

F.R. Yıldız 0000-0002-8591-2951

Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Özel Avclar Hospital
İstanbul - Türkiye

P. Vural 0000-0001-6462-7388

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan bölgesinde görülen yeni korona virüs damlacık yoluyla bulaşan bir virüstür. Hastalık COVID-19, virüs ise SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, 30 Ocak 2020'de küresel acil sağlık durumu, 11 Mart 2020'de ise COVID-19 pandemisini ilan etmiştir.

SARS-CoV-2 koronavirüs ailesinden olan bir RNA virüsüdür. 20 farklı virüs türünün bir grubu olan koronavirüs ailesi alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört tipe ayrılır. SARS-CoV-2 beta koronavirüs ailesinde yer almaktadır. Koronavirüsler elektron mikroskopu ile bakıldığında yuvarlak ve üzerinde çıkıntıları olan bir taca benzetildiği için Latince kökenli bu adı almışlardır^(2,10). Koronavirüsler, soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen hafif enfeksiyonlara yol açtıkları gibi, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına da neden olabilirler. SARS-CoV-2, MERS ile % 50'den fazla, SARS-CoV ile % 80'den fazla benzerlik gösterir^(2,10). Yeni virüsün ilk tanımlanması 7 Ocak 2020'de (2019-nCoV) yapılmıştır.

SARS-CoV-2 tek zincirli, pozitif polariteli, küresel zarflı bir virüstür⁽²⁾. "Spike" glikoprotein (S), membran protein (M), zarf protein (E) ve nükleokapsid protein (N) olmak üzere dört yapısal protein içerir. Nükleokapsid proteini viral RNA genomu ile kompleks oluşturmuştur^(10,13).

Kendi kendini çoğaltabilen en basit organizma olan virüsler, zorunlu hücre içi parazitlerdir ve kendilerinin özgün bir şekilde seçtiği konak adı verilen hücrelere girdikleri zaman çoğalırlar. Yeni koronavirüsün solunum yolu mukozalarına afinitesi olduğu için bu bölgeden öksürük veya hapsirik ile etrafa yayılan damlacıklar vasıtası ile insandan insana bulaşır⁽¹²⁾. COVID-19 tanısı için epidemiyolojik öykü ile birlikte yardımcı tanı testlerinin yapılması çok önemlidir. SARS -CoV-2 ile enfekte olmuş fakat polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi negatif olan bireylerde kuru veya balgamlı öksürük, birkaç gün devam eden yük-

sek ateş, nefes darlığı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kas ve eklem ağrısı, burun akıntısı, iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, ağır solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi klinik bulgular mevcut ise; veya bu bulguların olmadığı asemptomatik bireylerde bağışıklık yanıtı ortaya konulmasında serolojik testlerden faydalanılır. Antikor testleri COVID-19 hastalığının tanısını indirekt destekleyici ve hastalığın evresini belirlemeye yardımcı olan ve seroprevalansı saptayan testlerdir⁽⁹⁾. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan belirli bir süre sonra kişinin immün sisteminin virüse karşı geliştirdiği immün yanıtı bağlı oluşan antikorlar (IgA, IgM, IgG) serumda bulunurlar. Virüse maruz kaldığını gösteren SARS-CoV-2 IgG, virüsle temastan sonra kuluçka döneminin 7. gününde oluşmaya başlar, 2. ve 3. haftalarda serumdaki miktarı artarak yükselir. Oluşan miktarın ne kadar stabil kaldığı ve ne zaman düşüşe geçtiği tam olarak bilinmemekle birlikte 4 - 8 ay olduğunu bildiren yayınlar vardır. Dünya Sağlık Örgütü tek örnekli çalışmalarda serum örneğinin semptomların başlamasından en az üç hafta sonra toplanmasını önermektedir⁽⁷⁾.

Virüse özgü antikorların ölçümünde enzime bağlı immünosorbant test (ELISA), kemilüminesans test (CLIA), elektrokemilüminesans test (ECLIA), immüno floresan antikor testi, "western blot", protein mikro dizileme ve nötralizasyon testleri kullanılmaktadır. Verimliliğin yüksek olması, kısa işlem süresi, kolay çalışılabilmesi nedeni ile ELISA ve CLIA yöntemleri tercih edilmektedir⁽¹⁷⁾. Koronavirüslerin benzer genetik yapıları nedeni ile oluşacak çapraz reaksiyonları önlemek için daha spesifik antijenler seçilmelidir. SARS-CoV-2 N proteinlerine karşı oluşan antikorların ölçüldüğü yöntemlerde, SARS-CoV-2'nin ve SARS-CoV'un N proteinlerinin benzerliğinin % 92 civarında olması nedeni ile çapraz reaksiyona yol açabilecekleri dikkate alınmalıdır^(11,18). Farklı antijen bölgelerini hedefleyen farklı analiz yöntemlerinin tercih edilmesi çapraz reaksiyon kaynaklı yalancı pozitiflikleri engelleyebilir⁽⁷⁾. Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak 2020'de başlamış, ilk bilimsel kurul 22 Ocak'ta toplanmış ve ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de bildirilmiştir⁽³⁾.

Pandemi sürecinde pandemi hastanesi olarak hizmet sunan Özel Avcılar Hospital halen bu hizmetini sürdürmektedir. Hizmetin devamlılığı çalışanların sağlıklı olmasına bağlı olduğundan, her türlü önlemin alınması, gerekiyorsa tetkik ve tedavilerinin yapılması konusuna özen gösterilmesi çok önemlidir. Önlemler arasında aşılama ve hümorale immün yanıtın izlenmesi önemli bir yer tutar. Kanda oluşan antikorların ölçümü, virüse karşı bağışıklama amaçlı aşılanmış kişilerin bağışıklık yanıtının seyrini izlemek için kullanılabilir. Bu çalışma, kurumumuzda hizmet sunan ekibin birinci ve ikinci aşılanmalarından sonra bağışıklık yanıtını değerlendirmek amacı ile rutin testler için alınan kan örneklerinden üç ayrı firmanın üç farklı cihaz ve kiti ile SARS-CoV-2 IgG titrelerini belirlemek üzere planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 1964 Helsinki Deklarasyonuna sadık kalınmıştır. Tüm katılımcılar imzalı bilgilendirilmiş onay vermiştir (İstanbul Haliç Üniversitesi Etik Kurulu onay tarih ve sayı 27.05.2021/115).

14 Ocak 2021’de başlanan aşı çalışmaları sonrası tüm çalışanlara konu hakkında bilgilendirme yapılmıştır. COVID-19 geçiren-geçirmeyen toplamda 341 kişinin onamları alındıktan sonra aşılanmalarının 28. gününden itibaren rutin testler için jelli tüplere alınan venöz kan örneklerinden ayrılan serumlar üç alikot halinde çalışma gününe kadar saklanmıştır.

İkinci aşılar 11 Şubat’ta başlamış ve iki gün içinde tamamlandıktan 28 gün sonra alınan ikinci rutin kan örnekleri içinde aynı işlem uygulanmış ve kan alma süreçleri her iki dönemde 2 - 3 günde tamamlanmıştır. İlk aşı sonrası çalışmaya onam verenlerden 18 kişi ikinci aşıdan sonra çalışmaya katılmamıştır. Birinci aşı sonrası katılmamış olan yeni 11 kişi ise ikinci aşı sonrası çalışmaya dahil olmuştur. Bu süreç 18 Mart’ta tamamlanmıştır. Gönüllü katılımcıların ikinci aşı sırasında doldurdıkları anketlerin incelenmesi ve kurum enfeksiyon kontrol komitesinden alınan bilgilere göre ilk onam veren 341 kişinin 97’sinin aşılanma çalışmalarından önce COVID-19 geçirdiği (PCR pozitif) anlaşılmaktadır. Her iki aşırı olduktan sonra çalışmaya gönüllü katılan ve anket doldurmuş olan 322 kişinin anketlerinden belirlenen demografik karakteristikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Çalışmada kullanılan üç farklı kitin özellikleri Tablo 2’de verilmiştir. Tüm örnekler ilk iki yöntem ile çalışılmıştır. İlk iki yöntemden elde edilen sonuçları farklı olan örnekler, doğrulama amacıyla üçüncü yöntem ile de test edilmiştir. Sonuçların birbiri ile teyidi amacıyla, kullanılan her üç yöntemin uygulanmasında örnekler aynı günde, aynı koşullarda ve aynı kişi tarafından çalışılmıştır.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için Statistical Package for The Social Sciences programı (21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. Veri dağılımları ve homojenliği Kolmogorov-Smirnov ve Levene testi ile değerlendirilmiştir. Normal ve homojen

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen ve anketi cevaplayan bireylerin demografik özellikleri (n=322).

Meslek	N	Cinsiyet K/E	Yaş Ortalama (aralık)	Aşı öncesi SARS-COV-2 PCR pozitifliği	Toplu taşıma kullanımı	Sigara kullanımı	Kronik hastalık varlığı
Hekim	46	16/30	53,37 (29-70)	4	-	10	16
Hemşire	47	40/7	28,66 (20-58)	23	26	17	13
Hasta danışmanı	33	32/1	27 (19-50)	9	17	5	10
Kayıt görevlisi	16	12/4	31,44 (21-41)	7	10	5	4
Teknisyen, tekniker, biyomedikal	62	41/21	33,45 (20-51)	22	33	11	17
Posta	30	20/10	43,77 (26-54)	15	18	5	7
Temizlik	29	23/6	38,83 (25-55)	11	13	11	6
Güvenlik	6	1/5	38,15 (31-50)	3	4	2	3
Kafeterya	5	4/1	47 (43-54)	-	2	2	2
Diğer (büro memuru, yardımcı personel)	48	27/21	36,34 (21-54)	15	21	9	14

Tablo 2. Çalışmada kullanılan SARS-CoV-2 antikor ölçüm tekniklerinin özellikleri.

Üretici	COVID-19 ELISA IgG	2019-nCoV IgM/IgG	SARS-CoV-2 IgG II Quant
Kit-Üretilen ülke Ölçüm yöntemi Hedef antijen	Vircell Microbiologists- İspanya “Enzyme-linked immunoassay” IgG antikor S ve N protein	GP- Çin İmmünfluoresans IgM/IgG antikor S ve N protein	Abbott- İrlanda “Chemiluminescent microparticle immunoassay” IgG antikor S1 proteini reseptör bağlama bölgesi (S-RBD)
Sonuç Yorum	“Cut-off” indeksi < 4 negatif 4-6 sınır > 6 pozitif	“Cut-off” indeksi < 1 negatif > 1 pozitif	“Cut-off” indeksi < 50,0 AU/mL negatif > 50,0 AU/mL pozitif
Özgüllük	% 98	%98	%99,55
Duyarlılık	% 70	% 100	% 98,81
Cihaz	Triturus	Getein	Architect

Tablo 3. COVID-19 hastalığı geçirmemiş (PCR -)/ geçirmiş (PCR +), 40 yaş öncesi/ sonrası bireylerde ve cinsiyet dağılımına göre Coronavac birinci aşidan 28 gün sonrası (Vircell 1, GP 1, Abbott 1) ve ikinci aşidan 28 gün sonrası (Vircell2, GP 2, Abbott 2) antikor düzeyleri.

	Vircell 1	Vircell 2	GP 1	GP 2	Abbott 1	Abbott 2
PCR (-)	-/+ n= 244/97 13,17 (0,0-31,90)	-/+ n= 239/95 22,18 (0,0-32,20)	-/+ n= 244/96 18,33 (0,20-69,62)	-/+ n= 218/94 36,01 (0,50-73,39)	-/+ n= 203/68 264,9 (0,0-3617,1)	-/+ n= 192/86 1446,7 (9,1-30836,0)
PCR (+)	23,56 (0,36-31,90) ^a	28,36 (6,61-32,20) ^a	32,37 (0,5-63,67) ^a	43,78 (14,70-88,84) ^a	1399,3 (1,3-9998,0) ^a	1864,0 (16,1-22373,7) ^a
40 yaş önce	Önce/sonra n= 219/122 17,1 (0,0-31,90)	Önce/sonra n= 210/124 25,60 (0,0-32,20)	Önce/sonra n= 218/122 24,55 (0,20-69,62)	Önce/sonra n= 193/119 40,01 (0,50-73,39)	Önce/sonra n= 174/97 566,9 (0,0-9998,0)	Önce/sonra n= 173/105 1622,2 (9,1-25432,3)
40 yaş sonra	14,41 (2,23-31,90) ^b	21,13 (0,59-32,20) ^a	18,25 (0,5-63,67) ^a	35,66 (0,50-88,84) ^c	518,4 (0,0-8471,8) ^a	1499,3 (38,9-30836,0) ^d
Kadın	Kadın/erkek n= 227/114 16,40 (0,0-31,90)	Kadın/erkek n= 220/114 25,10 (0,0-32,20)	Kadın/erkek n= 226/114 22,98 (0,20-64,62)	Kadın/erkek n= 203/109 40,01 (0,5-73,39)	Kadın/erkek n=180/91 617,7 (6,7-9998,0)	Kadın/erkek n= 179/99 1688,2 (16,1-25432,3)
Erkek	15,59 (0,37-31,90)	21,70 (0,76-32,2) ^e	20,94 (0,5-63,67)	35,27 (0,5-88,84) ^f	414,8 (0,0-5708,9) ^e	1372,5 (9,1-30836,0) ^h

Mann-Whitney U Testi

^ap = 0.0001; ^bp=0.033; ^cp=0.015; ^dp=0.037; ^ep=0.001; ^fp=0.009; ^gp=0.008; ^hp=0.002

dağılım göstermediğinden, verilerin kıyaslanması için Mann-Whitney U testi, korelasyon olup olmadığı için ise Spearman's korelasyon testi kullanılmıştır. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

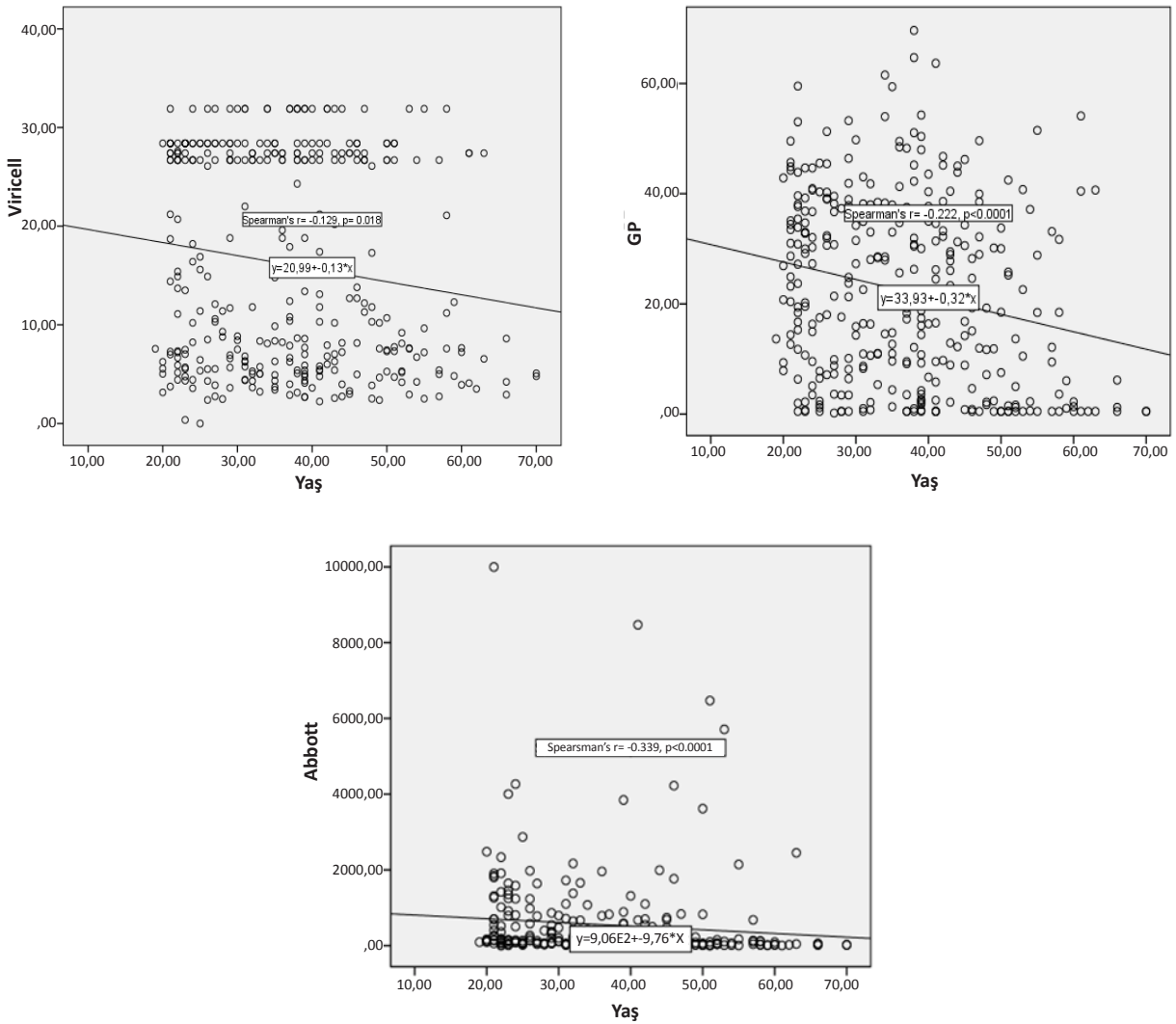
COVID-19 hastalığını geçiren ve geçirmeyen tüm katılımcıların örneklerinin test edildiği çalışmamızda birinci ve ikinci aşı sonrası elde edilen örnekler her üç yöntemle de çalışılmış olup antikor titresi pozitif bulunan sonuçlarımızın sayısından hastalığı geçirenler için elde edilen örnekler her üç yöntemle de çalışılmış olup antikor titresi pozitif bulunan sonuçlarımızın sayısından hastalığı geçirmemiş kişi sayısı ile kıyaslanmıştır.

Birinci yöntem (Vircell) birinci aşı sonrası antikor

titreleri ölçülen 341 örneğin 244'ü COVID-19 geçirmemiş bireylere ait olup 156'sının (% 64) sonucu pozitif bulunmuştur. Aynı yöntemde ikinci aşı sonrası 334 örnek çalışılmıştır. Bunların 239'u hastalığı geçirmeyenlere aittir ve 221'nin (% 93) sonucu pozitifdir.

İkinci yöntemde (GP) birinci aşı sonrası çalışılan 340 örneğin 244'ü hastalığı geçirmeyenlere aittir ve 202'sinin (% 83) antikor titresi pozitifdir. Bu yöntemle ikinci aşı sonrası çalışılan 212 örnekten 218'i hastalığı geçirmemiştir. Hastalığı geçirmeyenlerin 214'ünün (% 98) sonucu pozitifdir.

Üçüncü yöntemde (Abbott) birinci aşı sonrası 271 örnek çalışılmıştır. Bunların 203'ü hastalığı geçirmeyenlere ait olup, 130'unun (% 64) antikor titresi pozitifdir. Üçüncü yöntemle ikinci aşı sonrası çalışılan 278 örnekten 192'si hastalığı geçirmemiştir. Hastalığı



Şekil 1. Viricell, GP ve Abbott antikor titreri ile yaş (yıllar) arasındaki negatif korelasyonlar.

geçirmeyenlerin 187'sinin (% 97) sonucu pozitiftir.

Katılımcılar aşılama öncesinde COVID-19 geçiren (PCR pozitif) ve geçirmeyen (PCR negatif) olmak üzere iki alt gruba ayrıldığında, her üç yöntemde de hastalığı geçirenlerin antikor düzeyleri hastalığı geçirmemiş olanlara kıyasla daha yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Katılımcıların yaşı göz önünde bulundurularak, 40 yaş üstü ve altı olarak alt gruplara ayrıldığında, 40 yaş öncesi olanların antikor düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 3). Cinsiyet dağılımına göre alt gruplandırmada ise, 1. ve 2. yöntemde ikinci aşıdan sonra, 3. yöntemde ise her iki aşı sonrası kadın cinsiyeti lehine anlamlı yükseklik görülmüş-

tür (Tablo 3).

Her üç yöntemden elde edilen tüm sonuçlar yöntemlere göre birbiri ile kıyaslandığında aralarında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Yaş ve antikor düzeyleri arasında ise anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (Şekil 1).

TARTIŞMA

Bu çalışma, kurumumuzda hizmet sunan ekibin birinci ve ikinci aşılanmalarından sonra bağışıklık yanıtını değerlendirmek amacı ile rutin testler için alınan kan örneklerinden üç ayrı firmanın üç farklı cihaz ve kiti ile SARS-CoV-2 IgG titrelerini belirlemek

üzere planlanmıştır. Bu amaçla COVID-19 geçiren ve geçirmeyen tüm gönüllülerin örneklerinde antikor titreleri ölçülmüştür.

COVID-19 hastalığında bağışıklık tepkilerini anlamak çok önemlidir. Dünyanın dört bir yanındaki bilim insanları pandemi sürecinde hastalıktan iyileşen insanlardan elde edilen hiperimmün plazmalar, aşılar, antiviral ilaçlar, monoklonal antikorların geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapmaktadır⁽¹⁰⁾. Pandemi ile mücadelede teşhise hızlı erişim ve enfekte bir kişide viral antikor tespiti önemli yer tutar⁽⁷⁾. Sağlık çalışanlarının bağışık olanlarının belirlenmesinde, temas takip ve taramasında, PCR testi negatif fakat semptomları birkaç gün devam eden bireylerde, seroprevalansı belirlemede kapsamlı serolojik testler yardımcı olabilir. Antikorların COVID-19 için tanısallı duyarlılığı arttıracakları, hatta tamamlayıcı bir tanı testi olabilecekleri bildirilmektedir^(1,5). Önemli olan semptomların başlangıcından sonraki ilk hafta antikor testlerinin duyarlılıklarının çok düşük olması, diğer testleri tamamlayıcı test olabilmeleri için en erken başlangıçtan 15 gün sonra kullanılmalarıdır. SARS-CoV-2 IgA, IgM, veya total antikor (IgM+IgG) pozitifliği enfeksiyon varlığını ve erken evresini gösterirken, IgG pozitifliği virüse maruz kalındığını gösterir. Güncel kullanımda olan herhangi bir aşıya karşı kişinin yanıtının oluşup oluşmadığı SARS-CoV-2 IgG pozitifliğinden anlaşılır⁽⁴⁾.

Her yöntemin ve iki aşının sonuçları aşılama öncesi COVID-19 geçiren ve geçirmeyen ayırımı yapılarak incelendiğinde;

COVID-19 geçirmeyenlerin antikor titre yüzdeleri ilk aşı sonrası 1. ve 3. yöntemde benzer, ikinci aşı sonrası 2. ve 3. yöntemde benzer bulunmuştur.

Çalışmamıza katılanlar 40 yaş altı ve üstü olmak üzere yaşa göre gruplandırıldığında, 40 yaş altı bireylerde tüm yöntemlerde 40 yaş üstü bireylerden daha yüksek antikor titresi saptanmıştır. Sonuç ilgili konuda bilinenlere paralel olarak değerlendirilmiştir^(8,19).

Katılımcılar cinsiyet dağılımına göre gruplandırıldığında antikor düzeylerinin özellikle ikinci aşıdan sonra kadınlarda yüksek olması; Xu ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ invaziv mekanik ventilasyon uygulanan ağır seyirli

bazı hastalarda erkek cinsiyetin risk faktörü olduğunu bildirdikleri araştırma sonucunu destekler niteliktedir.

Çalışmamıza katılan gönüllülerin hizmet grubuna göre dağılımı ve demografik karakteristikleri incelendiğinde pandeminin başlangıcı olan Mart 2020 tarihinden aşılama çalışmalarının başladığı Ocak 2021 tarihine kadar COVID-19 geçirmiş olanların oranının hekimlerde % 8,7 (46/4), hemşirelerde % 48,9 (47/23), hasta danışmanlarında % 27,3 (33/9), klinik örnek taşıyan personelde % 50,0 (30/15), temizlik elemanlarında % 37,9 (29/11) olduğu görülmüştür. Gruplar içinde yaş ortalaması en yüksek grup hekimlerdir. Kronik hastalığı olanların oranı da hekimlerde en yüksektir. Kadın cinsiyet dağılımı ise zikredilen grupların hepsinde hekim grubundan daha yüksektir. Bu durum bilinen risk faktörlerin yanında, çalışanların hasta ile temas süresini, korunma önlemlerine gösterilen özen ve önemi, toplu taşıma kullanımı gibi yaşam koşullarının etkisini daha detaylı araştırmak gerektiğini düşündürmektedir.

Yöntem karşılaştırması amaçlanmayan bu çalışmada bulunan sonuçların istatistiki olarak birbiri ile korele oldukları gözlenmiştir. Tang ve ark.⁽¹⁵⁾ Abbott, Euroimmun ve Roche Elecsys cihaz ve kitlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, hastalığın başlangıcından 14 gün sonra yaptıkları ölçümlerde yalancı pozitif ve yalancı negatif SARS-CoV-2 antikor sonucunun en az Abbott ürünlerinden elde edildiğini bildirmişlerdir. Antikor titresinden çok nötralize edici antikor titresinin önemli olduğunu vurgulayan çalışmalar^(11,14) olduğu gibi, önemli olanın virüsün T “helper” hücreler tarafından tanınması olduğu da yaygın bir kanıdır. Çalışmamızın sonuçları bu bilgiler ışığında değerlendirildiğinde; birinci aşı sonrası daha önce hastalığı geçirmemiş olan bireylerin en az % 64’ünde, özellikle ikinci aşıdan sonra en az % 93’ünde humoral yanıt geliştiğini söyleyebiliriz.

Birinci yöntem olan ELISA bazlı yöntemde (Vircell), diğer iki yöntemden fazla negatif sonuç saptanmış, ancak böbrek nakilli bir çalışmamızda diğer iki yöntemde antikor titresi negatif iken bu yöntemde pozitif bulunmuştur. İmmün fluoresan bazlı olan ikinci

yöntemde (GP) diğer ikisinden fazla pozitif sonuç gözlenmiş ve doğrulanması amacı ile performans çalışmalarının yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Ayrıca birinci yöntemde (ELISA bazlı) her çalışma grubu için gruba has üst okuma limitinin belirlenme zorunluluğu, bu değeri aşan sonuçlarda (253 pozitif değer 131'i, % 52) kesin değer için tekrar çalışma gerekmesi durumu zaman ve maliyet açısından dikkate alınmalıdır.

Sonuçlarımızda başka bir dikkat çekici nokta da katılımcıların bazılarının aşı öncesi COVID-19 geçirilmiş ve birinci aşılarını olmuş olmalarına rağmen antikor titrelerinin negatif bulunmasıdır. Hörber ve ark.⁽⁶⁾ Siemens Healthineers, Roche Diagnostics ve Euroimmun firmalarının tam otomatize sistemlerini kullanarak yaptıkları SARS-CoV-2 antikor ölçüm çalışmasında benzer sonuçlar bulmuşlardır. Araştırmacılar çoğunluğu makul olan sonuçları arasında istisnaların da olduğunu gözlemişler. Bu durumun çözümü için optimize edilmiş eşik değer kullanımı ve modifiye edilmiş eşik değerler için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da PCR testi pozitif olan üç kişi her üç yöntemde de negatif bulunmuştur. İlaveten birinci yöntemde (ELISA, Vircell) yedi kişide sınırdan değer bulunmuştur. Benzer durumun çözümü için benzer şekilde eşik değer ileri çalışmaları yapılabilir.

Sonuç olarak, antikor titresinden ziyade nötralize edici antikor titresinin önemli olması⁽¹⁴⁾ ya da virüsün T “helper” hücreler tarafından tanınmasının yeterli olması⁽⁸⁾ tezleri bilimsel çalışmalar sürdükçe netlik kazanacaktır. Bu çalışmadan elde edilen verilerden aşılamanın bireylerde humoral immün yanıtı katkısı görülmekte olup, Coronavac aşısı ile aşılanmış çalışanlarımızda birinci aşıdan 28 gün sonra bile önemli oranda SARS-CoV IgG titresinin bulunduğu anlaşılmaktadır. Doğal olarak sonuçların bildirilmesi ile çalışanlarda artan moral ve motivasyon dikkate değerdir.

Teşekkür

Çalışmaların yürütülmesinde anahtar rol oynayan laboratuvar sorumlu teknisyeni Necmi Koç ile, tüm

örneklerin hazırlanması, saklanması ve çalışmasını yürüten İrem Tuna'ya ve tüm kurum çalışanlarımıza katılım ve destekleri için minnet ve şükranlarımızı sunarız.

Çalışmaya kit ve ilgili sarflarını temin ederek katkıda bulunan sponsorlarımız; 2H Sağlık Gıda San. Ve Tic. LTD. ŞTİ. ve PERA Medikal Anonim Şirketi yetkililerine teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı: Çalışma İstanbul Haliç Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay tarih ve sayısı 27.05.2021/115).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethical Committee Approval: The study was approved by the Ethics Committee of Istanbul Haliç University (approval date and number 27.05.2021/115).

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

KAYNAKLAR

1. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(6):450-60. <https://doi.org/10.7326/M20-2854>
2. Çokuğraş H, Önal P. Çocuklarda SARS-Cov-2 enfeksiyonu. *Türk Pediatri Ars.* 2020;55(2):95-102.
3. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf, (erişim tarihi: 26.04.2020).
4. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody Tests for Identification of Current and Past Infection with SARS-COV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD013652.
5. Guo WL, Jiang Q, Ye F, et al. Effect of Throat Washings on Dedection of 2019 Novel Coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1980-1. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa416>
6. Hörber S, Soldo J, Relker L, et al. Evaliation of three full-automated SARS-COV-2 antibody assays. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(12):2113-20. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0975>
7. Laboratory testing for coronavirus disease 2019

- (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020, World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>, (erişim tarihi: 28.04.2020).
8. Padoan A, Dall Olmo L, Della Rocca F, et al. Antibody response to first and second dose of BNT162b2 in cohort of characterized health care workers. *Clin Chim Acta*. 2021;519:60-3.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.04.006>
 9. Patel R, Babady E, Theel ES, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, Value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio* 11:e00722-20.
<https://doi.org/10.1128/mBio.00722-20>
 10. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020;396(10262):1595-606.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1)
 11. Qiu M, Shi Y, Guo Z, et al. Antibody responses to individual proteins of SARS coronavirus and their neutralization activities. *Microbes Infect*. 2005;7(5-6):882-9.
 12. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
 13. Sari Yanartaş M, Hancerli Törün S. COVID-19 and child. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Derg*. 2020;3(1): S40-8.
 14. Tan CW, Chia WN, Qin X, et al. A SARS-COV-2 surrogate virüs neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2- Spike protein-protein interaction. *Nat Biotechnol*. 2020;38(9):1073-8.
<https://doi.org/10.1038/s41587-020-0631-z>
 15. Tang MS, Hock KG, Logsdon NM, et al. Clinical performance of the Roche SARS-COV-2 serologic assay. *Clin Chem*. 2020;66(8):1107-9.
<https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa132>
 16. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):799-806.
 17. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): current status, challenges, and countermeasures. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):e2106.
 18. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386-9.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
 19. Zhang Y-J, Zeng G, Pan H-X, et al. Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 2 clinical trial. *medRxiv* 2020. (preprint).
<https://doi.org/10.1101/2020.07.31.20161216>

Kan Kültürlerinden Soyutlanan Bakterilerin Tanımlanması ve Antimikrobiyal Direnç Oranlarının Saptanması

Tuğba Kula Atik ©

Yener Özel ©

Umut Yılmaz ©

Mehmet Ünlü ©

Gülhan Vardar Ünlü ©

Identification of Bacteria Isolated from Blood Cultures and Investigation of Antimicrobial Resistance Rates

Öz

Kan akımı enfeksiyonlarında etkenlerin ve antimikrobiyal dirençlerinin takibi hasta bakım kalitesine önemli katkı sağlamaktadır. Bu çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen aerob ve anaerob bakterilerin tanımlanması, antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması hedeflenmiştir.

Erişkin hastalardan 2015-2020 arasında gönderilen kan kültürlerinden izole edilen bakteriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Konvansiyonel yöntemler yanında aerobik bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri tam otomatize identifikasyon sistemleri, anaerobik bakterilerin identifikasyonu yarı otomatize ve tam otomatize sistemler kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmaya alınan kan kültürlerinin (n=2.903) % 12,8'i gerçek pozitif üreme, % 2,3'ü kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Pozitif üremelerin % 24'ü aerob şişede, % 5,9'u anaerob şişede görülürken, % 70,1'i her iki şişede saptanmıştır. Bakterilerin % 59,8'i Gram pozitif, % 40,2'si Gram negatif bakteriler olarak bulunmuştur. Saptanan bakterilerin % 36,9'u koagülaz negatif stafylokok (KNS), % 27,5'i Enterobacterales spp., % 10,8'i nonfermentatif bakteriler, % 10,5'i Staphylococcus aureus, % 8,6'sı Enterococcus spp., % 3,2'si zorunlu anaerob bakteriler, % 2,5'i ise Streptococcus spp. olarak tanımlanmışlardır. Zorunlu anaerob izolatlar içinde en sık (% 50) Bacteroides fragilis grubu saptanmıştır. KNS'lerin % 73'ünde, S.aureus izolatlarının % 28,2'sinde metisilin direnci gözlenmiştir. İzolatların sırasıyla en duyarlı ve en dirençli bulunduğu antimikrobiyal ajanlar Escherichia coli için imipenem, meropenem, kolistin (% 0) ve ampicilin (% 77,2); Klebsiella spp. için amikasin (% 16,1) ve sefuroksim (% 74,2); Pseudomonas aeruginosa için amikasin, gentamisin (% 0) ve levofloksasin (% 33,3); Acinetobacter baumannii için kolistin (% 0) ve imipenem siprofloksasin (% 85,0) olarak saptanmıştır.

Her merkezin epidemiyolojik verilerini düzenli olarak analiz etmesi, akılcı antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesinde fayda sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: antimikrobiyal direnç, bakteriyemi, kan kültürü, mikroorganizma

ABSTRACT

Monitoring of the causative agents and their antimicrobial resistance in bloodstream infections makes a significant contribution to the quality of patient care. In this study, it was aimed to identify aerobic and anaerobic bacteria isolated from blood cultures and to investigate antimicrobial resistance rates. Bacteria isolated from blood cultures sent from adult patients between 2015-2020 were evaluated retrospectively. In addition to conventional methods, the identification of aerobic bacteria and antibiotic susceptibility tests were performed using automated identification systems, and the identification of anaerobic bacteria was performed using semi-automated and automated systems.

Of the blood cultures included in this study (n=2,903), 12.8 % were evaluated as positive growth and 2.3 % as contamination. While 24 % of the positive growths were seen in the aerobic bottle, 5.9 % in the anaerobic bottle, 70.1 % were detected in both bottles. 59.8 % of bacteria were Gram positive and 40.2 % were Gram negative bacteria. Of the detected bacteria, 36.9 % coagulase negative staphylococci (CNS), 27.5 % Enterobacterales spp., 10.8 % nonfermentative bacteria, 10.5 % Staphylococcus aureus, 8.6 % Enterococcus spp., 3.2 % obligate anaerobic bacteria, 2.5 % Streptococcus spp. were identified. Among the obligate anaerobic isolates, the most common (50%) was Bacteroides fragilis group. Methicillin resistance was observed in 73 % of CNS and 28.2 % of S.aureus. Antimicrobial agents, to which isolates are found to be most sensitive and most resistant, respectively, are imipenem, meropenem, colistin (0 %) and ampicillin (77.2 %) for Escherichia coli; amikacin (16.1 %) and cefuroxime (74.2 %) for Klebsiella spp.; amikacin, gentamicin (0 %) and levofloxacin (33.3 %) for Pseudomonas aeruginosa; colistin (0 %) and imipenem, ciprofloxacin (85.0 %) for Acinetobacter baumannii.

It will be beneficial for each center to regularly analyze epidemiological data in the development of rational antibiotic use policies.

Keywords: antimicrobial resistance, bacteremia, blood culture, microorganism

Received/Geliş: 28.06.2021

Accepted/Kabul: 19.08.2021

Published Online/Online Yayın: 23.08.2021

Atıf/Cite as: Kula Atik T, Özel Y, Yılmaz U, Ünlü M, Vardar Ünlü G. Kan kültürlerinden soyutlanan bakterilerin tanımlanması ve antimikrobiyal direnç oranlarının saptanması. ANKEM Derg. 2021;35(2):53-62.

Tuğba Kula Atik

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Balıkesir - Türkiye

✉ tkulaatik@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2433-1977

Y. Özel 0000-0001-6618-8251

U. Yılmaz 0000-0002-5793-5742

M. Ünlü 0000-0001-8023-2976

G. Vardar Ünlü 0000-0002-8571-7849

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Balıkesir - Türkiye

GİRİŞ

Doğada ve insan normal florasında yaygın olarak bulunan aerop, fakültatif anaerop ve zorunlu anaerop bakterilerin, konağın normal savunma mekanizmalarını yenerek lenf yolu veya kan damarları ile yayılımıyla dolaşım sistemi enfeksiyonları oluşmaktadır. Bu mikroorganizmaların tüm organlara ulaşması ile de sepsis ve septik şoka kadar gidebilen, mortalite ve morbidite oranlarını oldukça arttıran ciddi enfeksiyonlar meydana gelmektedir⁽¹⁷⁾.

Dolaşım sistemi enfeksiyonlarında bakterilerin hızlı tespitinde kan kültürü vazgeçilmez, altın standart bir yöntemdir. Mikroorganizmaların soyutlanması ve tanımlanmasının erken dönemde yapılması, enfeksiyon kaynağının saptanmasında ve uygun antibiyotik tedavi protokollerinin belirlenmesinde oldukça önemlidir⁽⁷⁾. Günümüzde, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında yaygın olarak, kan kültürü şişelerinin üreme göstergeleri açısından kesintisiz olarak izlenebileceği otomatize kan kültür sistemleri kullanılmaktadır⁽⁴⁾.

Gram pozitif koklar (özellikle *Staphylococcus* spp. ve *Enterococcus* spp.) ve Gram negatif basiller (özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella* spp.) dolaşım sistemi enfeksiyonlarında sıklıkla izole edilen etkenler arasında karşımıza çıkmaktadır⁽¹²⁻¹⁴⁾. Ancak, dolaşım sistemi enfeksiyonlarından izole edilen etkenlerin ve antibiyotik direnç oranlarının hastaneler arasında oldukça değişken olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle her merkezin kendi epidemiyolojik sürveyansını düzenli aralıklarla takip etmesi yol gösterici olmaktadır^(12,13,18).

Anaerop bakterilerin kan kültürlerinden etken olarak soyutlanma oranları yaklaşık % 1-15 arasında değişmektedir. Coğrafi bölgeye ve hastaların demografik özelliklerine göre anaerop bakteriyemi insidansının farklılaşabildiği bilinmektedir^(6,17). Anaerop bakterilerin soyutlanmasında ve tanımlanmasında yaşanan güçlüklerin etkisiyle çoğu rutin mikrobiyoloji laboratuvarında anaerop bakterilerin tanısına yeterince önem verilememektedir. Bu durum anaerop

bakterilerin antibiyotik direnç oranlarının her geçen gün artmasına yol açmaktadır⁽⁶⁾. Aslında anaerop kan kültür şişelerinde zorunlu anaerop bakterilerin yanında fakültatif anaerop bakterilerin de tespit edilebilmesi sebebiyle kan kültür setleri içinde anaerop kan kültür şişelerinin bulundurulması gerekmektedir⁽¹¹⁾.

Bu çalışmada, hastanemiz çeşitli klinik birimlerinde tedavi edilen erişkin hastaların laboratuvarımıza gönderilen kan kültürlerinden izole edilen aerop ve anaerop bakterilerin tanımlanması ve antimikrobiyal direnç oranlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemizde 2015-2020 yılları arasında çeşitli servislerde ve yoğun bakımlarda yatan erişkin hastaların laboratuvarımıza gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılık sonuçları retrospektif olarak laboratuvar bilgi sisteminden alınmıştır.

Mikrobiyoloji laboratuvarımıza set şeklinde gönderilen (aerop ve anaerop) kan kültür şişeleri, tam otomatik kan kültür sisteminde (BC256 Kan Kültürü Sistemleri, Render, Çin) beş gün (*Brucella* spp. gibi geç ve güç üreyen mikroorganizmaların olabileceği bildirilmiş ise 21 gün) inkübe edilmiştir. Bu süre içerisinde pozitif sinyal alınan şişeler cihazdan çıkarılarak, Gram boyama için yayma hazırlanmıştır. Eş zamanlı olarak aerop kan kültür şişelerinden alınan örneğin % 5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve EMB agara ekimleri yapıp, plaklar 37°C'de % 5-7 CO₂'li ortamda 24-48 saat inkübe edilmiştir. Anaerop kan kültür şişelerinden alınan örneğin ise Schaedler agara ve % 5 koyun kanlı agara ekimleri yapıp, plaklar anaerobik ortam sağlayan Anaero-Gen (Oxoid ve Mitsubishi Gas Company) kullanılarak anaerobik kavanozlarda 37°C'de 2-5 gün inkübe edilmiştir. Anaerop ortamın kontrolü için anaerop indikatör (CO₂ indicators, Becton Dickinson, Sparks, Maryland, ABD) kullanılmıştır.

Aerop bakterilerin tanımlanması için geleneksel testler (Gram boyama, katalaz, koagülaz, oksidaz, "triple sugar iron" agar, üre agar) ve tam otomatize

bakteri tanımlama sistemleri (01.01.2015-30.11.2019: VITEK 2 Compact bioMérieux, Marcy l'Etoile, France; 01.12.2019-31.12.2020: Phoenix otomatize sistem, Becton Dickinson, Sparks, Maryland, ABD) kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri aynı otomatize sistemler ile yapıp sonuçlar EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre değerlendirilmiştir⁽⁹⁾. Çalışmamızda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz doğrulama testleri yapılamayıp, otomatize sistemlerden alınan olası sonuçlar bildirilmiştir. Aerotolerans testi ile zorunlu anaerop olduğu belirlenen bakterilerin tanımlanması için geleneksel testlere (Gram boyama) ek olarak yarı otomatize (BBL Crystal System, ABD) ve tam otomatize (01.01.2015-30.11.2019: VITEK 2 Compact bioMérieux, Marcy l'Etoile, France; 01.12.2019-31.12.2020: Phoenix otomatize sistem, Becton Dickinson, Sparks, Maryland, ABD) sistemler kullanılmıştır.

Hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının bakteriyemiyle uyumlu olması, deri florasına ait olmayan tek etken üremesi, iki veya daha fazla kan kùltürü setinde koagülaz negatif stafilokok (KNS) üremesi saptanması veya klinik ve laboratuvar olarak bakteriyemi düşünülüyorsa tek kùltürde bakteri saptanması durumlarında bakteri gerçek pozitif enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilmiştir⁽¹¹⁾. Tek kan kùltür şişesinden cilt florasına ait olan KNS, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Cutibacterium acnes* (eski adı *Propionibacterium acnes*) ve *Micrococcus* spp. üretilmesi, ilk 24 saat içinde alınmış birden fazla şişeden farklı antibiyotik duyarlılıklarına sahip iki farklı KNS kökeninin soyutlanması, aynı kan kùltür şişesinden üç ve daha fazla sayıda farklı bakteri saptanması durumlarında ise üreyen bakteri kontaminasyon olarak düşünüldü ve çalışma dışı bırakılmıştır. Aynı bakterinin aynı hastada tekrarlı üremeleri olması durumunda, tespit edilen ilk izolat çalışmaya dahil edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 2.903 kan kùltürü örneğinin 371'i (% 12,8) gerçek pozitif üreme olarak değerklen-

dirilirken, 68'i (% 2,3) kontaminasyon olarak değerklendirilmiştir. Gerçek pozitif üremelerin 89'u (% 24,0) aerop şişede, 22'si (% 5,9) anaerop şişede görülmüşken, 260'ı (% 70,1) her iki şişede de saptanmıştır, belirlenen izolatların cins ve/veya tür düzeyinde dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir. Soyutlanan mikroorganizmaların 359'unu (% 96,8) aerop veya fakültatif anaerop bakteriler oluştururken, 12'sini (% 3,2) zorunlu anaerop bakteriler oluşturmuştur. Saptanan bakterilerin 222'si (% 59,8) Gram pozitif bakteriler iken, 149'u (% 40,2) Gram negatif bakteriler olarak bulunmuştur. Üreyen bakterilerin % 36,9'unu KNS'ler, % 27,5'ini *Enterobacterales* üyeleri, % 10,8'ini nonfermentatif bakteriler, % 10,5'ini *S.aureus*, % 8,6'sını *Enterococcus* spp., % 3,2'sini zorunlu anaerop bakteriler, % 2,5'ini ise *Streptococcus* spp. oluşturmuştur (Tablo 1). Saptanan mikroorganizmaların 170'i (% 45,8) yoğun bakım ünitelerinde, 151'i (% 40,7) dahili birimlerde, 50'si ise (% 13,5) cerrahi birimlerde yatan hastalardan izole edilmiştir.

Saptanan aerop veya fakültatif anaerop bakterilerin 217'si (% 60,4) Gram pozitif bakteriler iken, 142'si (% 39,6) Gram negatif bakteriler olarak bulunmuştur. Gram pozitif bakterilerin % 63,1'i KNS'ler, % 17,9'u *S.aureus*, % 11,5'i *Enterococcus faecalis*, % 4,3'ü *Streptococcus* spp. ve % 3,2'si *Enterococcus faecium* olarak tanımlandı. İzole edilen Gram negatif bakterilerin % 40,1'i *E.coli*, % 21,8'i *Klebsiella* spp., % 14,1'i *A.baumannii*, % 9,9'u diğerk *Enterobacterales* türleri, % 8,5'i *P.aeruginosa*, % 5,6'sı ise diğerk nonfermentatif türler olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda kan kùltürlerinde üreyen zorunlu anaerop izolatlar içinde % 58,3 oranıyla en sık saptananın Gram negatif basiller (*Bacteroides fragilis* grubu altı izolat, *Prevotella melaninogenica* bir izolat) olduğu belirlenirken, ikinci sıklıkta ise % 33,3 oranıyla Gram pozitif basillerin (*C.acnes* iki izolat, *Clostridium perfringens* iki izolat) yer aldığı tespit edilmiştir (Tablo 1).

İzole edilen *Staphylococcus* spp. ve *E.faecalis* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Kan kùltürlerinde üreyen KNS'lerin % 73,0'ı ve *S.aureus* izolatlarının % 28,2'si metisiline

Tablo 1. Kan kültürlerinden izole edilen ve etken olarak değerlendirilen mikroorganizmaların cins ve/veya tür düzeyinde dağılımı.

Mikroorganizma	n (%)
Staphylococcus epidermidis	68 (18,3)
Escherichia coli	57 (15,4)
Staphylococcus hominis	48 (12,9)
Staphylococcus aureus	39 (10,5)
Klebsiella spp.	31 (8,4)
Enterococcus faecalis	25 (6,7)
Acinetobacter baumannii	20 (5,4)
Staphylococcus haemolyticus	16 (4,3)
Pseudomonas aeruginosa	12 (3,2)
Streptococcus spp.	9 (2,5)
Enterococcus faecium	7 (1,9)
Bacteroides fragilis grubu	6 (1,5)
Enterobacter cloacae	6 (1,5)
Serratia marcescens	5 (1,4)
Burkholderia spp.	5 (1,4)
Stenotrophomonas maltophilia	3 (0,8)
Staphylococcus lugdunensis	3 (0,8)
Citrobacter koseri	2 (0,5)
Cutibacterium acnes	2 (0,5)
Clostridium perfringens	2 (0,5)
Peptostreptococcus grevotii	1 (0,3)
Prevotella melaninogenica	1 (0,3)
Salmonella spp.	1 (0,3)
Staphylococcus sciuri	1 (0,3)
Staphylococcus simulans	1 (0,3)
Toplam	371 (100)

dirençli olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada KNS ve *S.aureus* izolatları için linezolid, teikoplanin, vankomisin ve daptomisin için direnç saptanmamıştır. KNS türlerinde en yüksek direnç oranı eritromisinde (% 75,9), *S.aureus* izolatlarında sefoksitinde (% 28,2) *E.faecalis* izolatlarında ise trimetoprim/sülfametoksazolda (TMP-SXT) (% 72,0) görülmüştür.

Enterobacterales türlerinin, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranları Tablo 3'de gösterilmiştir. *E.coli* izolatlarının % 64,9'unda, *Klebsiella* spp. izolatlarının ise % 41,9'unda GSBL tespit edildi. *E.coli* izolatlarında karbapenem, kolistin ve tigesiklin direnci gözlenmezken; *Klebsiella* spp. izolatlarında ise meropenem direnci % 38,7, kolistin direnci % 22,6 olarak belirlenmiştir. *Klebsiella* spp. izolatlarında en etkili olan antimikrobiyal ajanın amikasin (% 16,1) olduğu tespit edildi. *P.aeruginosa* izolatlarının en dirençli olduğu antimikrobiyal ajan levofloksasin (% 33,3), en duyarlı olduğu antimikrobiyal ajanlar ise amikasin ve genta-

Tablo 2. Staphylococcus spp. ve Enterococcus faecalis izolatlarının antibiyotik direnç oranları [n (%)].

Antibiyotik	KNS	S.aureus	E.faecalis
Ampisilin	-	-	3 (12,0)
Sefoksitin	100 (73,0)	11 (28,2)	-
Siprofloksasin	84 (61,3)	4 (10,3)	10 (40,0)
Gentamisin	48 (35,0)	1 (2,6)	-
Gentamisin (yüksek doz)	-	-	9 (36,0)
Eritromisin	104 (75,9)	2 (5,1)	-
Klindamisin	49 (35,8)	4 (10,3)	-
Teikoplanin	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vankomisin	0 (0)	0 (0)	1 (4,0)
Linezolid	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tetrasiklin	64 (46,7)	4 (10,3)	-
TMP-SXT	41 (29,9)	2 (5,1)	18 (72,0)
Daptomisin	0 (0)	0 (0)	-
Tigesiklin	-	-	0 (0)
Toplam	137 (100)	39 (100)	25 (100)

KNS: Koagülaz negatif stafilokok, TMP-SXT: Trimetoprim/sülfametoksazol

misin (% 0) olarak belirlendi. *A.baumannii* izolatlarının en dirençli olduğu antimikrobiyal ajanlar imipenem ve siprofloksasin (% 85,0), en duyarlı olduğu antimikrobiyal ajan ise kolistin (% 0) olarak gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan dolaşım sistemi enfeksiyonlarının tanısında kan kültürü altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir^(1,3). Kan kültürü örneklerinin değerlendirilmesinde, belirlenen mikroorganizmaların gerçekten etken olup olmadığına karar vermek ve kontaminasyonu saptamak oldukça önemlidir⁽¹¹⁾. Kontaminasyona neden olan bakteriler görülme sıklığına göre, başta KNS olmak üzere *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp. ve *Propionibacterium* türleri olarak sıralanabilir. Kan kültürü kontaminasyon oranının % 2-3'ü geçmemesi gerektiği bilinse de literatürde bu oranının % 3,7-17,8 arasında değiştiği gözlenmiştir^(2,3,11,14,19,22). Bizim çalışmamızda kan kültürü kontaminasyon oranı % 2,3 olarak tespit edilmiştir. Kontaminasyonun yüksek olması, sağlık personeline verilen kan alma tekniğinde aseptik koşullara

Tablo 3. Enterobacterales türlerinin, Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii izolatlarının antibiyotik direnç oranları [n (%)].

Antibiyotik	E.coli	Klebsiella spp.	Diğer Enterobacterales türleri*	P.aeruginosa	A.baumannii
Ampisilin	44 (77,2)	-	-	-	-
Amoksisilin/klavulanik asit	34 (59,6)	17 (54,8)	-	-	-
Amikasin	15 (26,3)	5 (16,1)	0 (0)	0 (0)	6 (30,0)
Gentamisin	20 (35,1)	8 (25,8)	1 (7,7)	0 (0)	15 (75,0)
Sefuroksim	41 (71,9)	23 (74,2)	-	-	-
Seftriakson	38 (66,7)	22 (71,0)	3 (23,1)	-	-
Seftazidim	35 (61,4)	21 (67,7)	3 (23,1)	1 (8,3)	-
Sefepim	36 (63,2)	20 (64,5)	3 (23,1)	1 (8,3)	-
Siprofloksasin	25 (43,9)	20 (64,5)	1 (7,7)	2 (16,7)	17 (85,0)
Levofloksasin	-	-	-	4 (33,3)	16 (80,0)
Ertapenem	1 (1,8)	14 (45,2)	1 (7,7)	-	-
İmipenem	0 (0)	15 (48,4)	0 (0)	3 (25,0)	17 (85,0)
Meropenem	0 (0)	12 (38,7)	1 (7,7)	3 (25,0)	16 (80,0)
Piperasilin/tazobaktam	14 (24,6)	16 (51,6)	2 (15,4)	2 (16,7)	-
Kolistin	0 (0)	7 (22,6)	-	2 (16,7)	0 (0)
TMP-SXT	31 (54,4)	10 (32,3)	1 (7,7)	-	14 (70,0)
Tigesiklin	0 (0)	-	-	-	-
Toplam	57 (100)	31 (100)	13 (100)	12 (100)	20 (100)

*Salmonella spp. izolatı dışında kalan izolatların antibiyotik duyarlılık sonuçları sunuldu. Enterobacter cloacae (n=6), Serratia marcescens (n=5) ve Citrobacter koseri (n=2).

TMP-SXT: Trimetoprim/sülfametoksazol

Tablo 4. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda kan kültürü örneklerinden soyutlanan mikroorganizma oranlarının karşılaştırılması (%).

Kaynak	Yıl	KNS	S.aureus	Enterococcus spp.	E.coli	Klebsiella spp.	P.aeruginosa	Acinetobacter spp.
Yılmaz ve ark. ⁽²⁵⁾	2010	36,1	15,5	9,0	34,7	6,9	4,7	8,7
Er ve ark. ⁽⁸⁾	2015	18,2	38,3	7,3	12,1	7,1	4,1	4,8
Şafak ve Kılınç ⁽²⁰⁾	2016	35,6	27,8	4,7	10,8	4,9	3,3	4,4
Şirin ve ark. ⁽²²⁾	2017	25,3	4,9	13,6	7,9	7,0	4,8	13,1
Şay Coşkun ⁽²¹⁾	2018	-	13,7	15,9	17,2	12,8	6,6	17,5
Küçük ve ark. ⁽¹⁴⁾	2019	60,3	5,2	6,7	6,1	3,4	2,0	2,2
Satılmış ve Aşgın ⁽¹⁸⁾	2019	-	16	27,6	21,3	12,3	7,2	15,4
Arabacı ve Kutlu ⁽²⁾	2019	30,8	10,8	9,1	12,7	11,0	6,0	10,2
Sezgin ve Babaoğlu ⁽¹⁹⁾	2019	52,0	5,0	13,0	18,0	4,0	0,5	1,5
Müderres ve ark. ⁽¹⁵⁾	2019	11,1	15,3	9,6	18,6	10,8	4,9	11,3
Öksüz ve Aktaş ⁽¹⁶⁾	2020	-	10,0	3,2	12,1	7,4	2,3	1,2
Bu çalışma	2021	36,9	10,5	8,6	15,4	8,4	3,2	5,4

Tablo 5. Farklı çalışmalarda kan kültürü örneklerinden soyutlanan KNS ve Staphylococcus aureus kökenlerinin antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması.

Kaynak	Yıl	Direnç (%)							
		Bakteri	FOX	CIP	GN	E	DA	TE	TMP-SXT
Yılmaz ve ark. ⁽²⁵⁾	2010	KNS	31,0	-	-	66,0	55,0	-	30,0
		S.aureus	55,8	-	-	44,2	41,9	-	20,9
Şafak ve Kılınç ⁽²⁰⁾	2016	KNS	75,0	49,9	-	73,1	49,9	-	-
		S.aureus	62,1	49,1	-	45,5	60,7	-	-
UAMDSS verileri ⁽²³⁾	2016	S.aureus	23,6	14,5	-	-	-	-	-
Şirin ve ark. ⁽²²⁾	2017	KNS	79,5	44,3	31,9	70,0	54,8	-	33,8
		S.aureus	12,2	9,8	4,9	19,5	14,6	-	4,9
Şay Coşkun ⁽²¹⁾	2018	S.aureus	37,6	17,6	7,1	82,4	15,3	-	-
Küçük ve ark. ⁽¹⁴⁾	2019	KNS	84,5	61,6	46,9	77,8	58,6	-	1,2
		S.aureus	55,1	8,1	11,3	35,1	32,4	-	0
Satılmış ve Aşgın ⁽¹⁸⁾	2019	S.aureus	34,6	17,8	30,6	29,9	13,1	32,0	12,1
Müderres ve ark. ⁽¹⁵⁾	2019	KNS	79,3	71,9	60,8	81,3	39,1	46,1	29,1
		S.aureus	16,1	6,4	20,9	15,5	11,8	15,5	3,3
Kula Atik ve Uzun ⁽¹³⁾	2020	S.aureus	41,0	32,8	25,7	37,6	26,1	24,0	1,3
Öksüz ve Aktaş ⁽¹⁶⁾	2020	S.aureus	38,3	-	-	39,4	29,8	14,9	8,5
Bu çalışma	2021	KNS	73,0	61,3	35,0	75,9	35,8	46,7	29,9
		S.aureus	28,2	10,3	2,6	5,1	10,3	10,3	5,1

KNS: Koagülaz negatif stafilocok, FOX: Sefoksitin, CIP: Siprofloksasin, GN: Gentamisin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin, TE: Tetrasiklin, TMP-SXT: Trimetoprim/sülfametoksazol

Tablo 5. Farklı çalışmalarda kan kültürü örneklerinden soyutlanan KNS ve Staphylococcus aureus kökenlerinin antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması.

Kaynak	MO	Direnç (%)													
		AMC	PIP-TAZ	CAZ	CTX	FEP	MEM	ETP	IMP	AK	GN	CIP	LEV	TMP-SXT	CL
Er ve ark. ⁽⁸⁾ 2015	1	-	10,7	77,4	58,1	43,0	1,1	-	1,1	4,5	46,2	63,4	57,0	47,3	-
	2	-	18,5	63,0	44,4	35,2	3,7	-	3,7	21,6	38,9	42,6	37,0	27,8	-
	3	-	87,1	90,3	-	54,8	32,2	-	41,9	0	12,9	32,2	48,4	100	-
	4	-	94,6	94,6	-	91,9	91,9	-	91,9	45,9	51,3	91,9	94,6	67,6	-
Şafak ve Kılıç ⁽²⁰⁾ 2016	1	34,7	12,0	29,2	43,0	-	0	-	0	2,5	31,2	41,1	-	50,7	-
	2	68,2	51,5	66,2	66,9	-	20,5	-	19,2	45,5	39,5	31,9	-	36,8	-
	3	-	21,2	31,2	-	-	6,5	-	6,5	9,1	14,7	22,3	-	-	12,3
	4	-	84,8	88,1	-	-	81,4	-	80,5	45,0	71,5	89,2	-	90,6	0
UAMDSS verileri ⁽²³⁾ 2016	1	64,6	27,7	54,2	51,1	-	3,1	8,2	5,0	8,7	29,3	54,5	53,5	-	3,0
	2	76,8	66,6	75,3	68,5	-	40,1	48,9	40,1	30,0	49,2	62,7	62,7	-	17,5
	3	-	30,1	23,5	-	30,5	46,1	-	46,1	23,2	26,1	37,7	37,7	-	5,2
	4	-	-	-	-	-	92,3	-	92,3	72,4	77,3	91,2	91,2	-	6,7
Şirin ve ark. ⁽²²⁾ 2017	1	49,2	16,9	44,6	47,7	38,5	0	-	0	6,2	35,4	35,4	-	46,2	0
	2	60,3	53,4	50,0	56,9	46,6	8,6	-	8,6	24,1	43,1	29,3	-	44,8	0
	3	-	67,5	45,0	-	45,0	45,0	-	45,0	20,0	25,0	32,5	-	-	0
	4	-	97,1	97,1	-	97,1	90,4	-	90,4	63,5	73,1	95,2	-	54,8	0
Şay Coşkun ⁽²¹⁾ 2018	1	-	23,8	47,2	49,3	47,2	0,7	1,4	4,7	16,2	22,5	41,5	-	-	-
	2	-	50,0	70,7	75,6	73,1	22,1	28,0	31,5	23,7	41,4	45,1	-	-	-
	3	-	22,5	14,6	-	7,3	26,8	-	24,3	2,5	5,0	7,3	8,1	-	-
	4	-	98,1	97,1	-	97,0	100	-	100	75,0	80,8	98,1	97,8	-	-
Küçük ve ark. ⁽¹⁴⁾ 2019	1	69,1	28,8	-	72,4	62,5	7,2	17,3	-	0,8	32,5	64,2	-	51,7	-
	2	76,7	51,6	-	79,0	77,4	21,9	42,7	-	20,3	41,1	48,6	-	63,7	-
	3	-	33,3	42,4	-	36,1	30,9	-	37,5	15,0	30,1	25,8	-	100	4,1
	4	-	100	100	-	100	100	-	100	87,8	97,5	97,3	-	71,0	0
Arabacı ve Kutlu ⁽²⁾ 2019	1	70,8	21,3	58,6	63,9	65,0	0	4,7	0	2,1	27,7	55,3	-	52,9	0
	2	84,7	66,8	80,9	82,7	76,9	42,2	57,1	41,2	20,4	51,9	71,5	-	76,9	28,8
	3	-	37,9	40,7	-	-	43,4	-	45,0	-	-	36,5	26,1	-	2,0
	4	-	93,2	-	-	-	94,9	-	94,9	-	-	94,9	93,3	75,0	3,4
Kula Atik ve Uzun ⁽¹²⁾ 2020	1	53,6	13,0	42,2	43,8	40,6	3,1	9,9	1,2	1,2	33,6	46,2	-	47,5	-
	2	77,2	59,3	72,0	72,6	70,9	35,4	51,7	34,4	29,1	56,3	64,1	-	49,5	-
Öksüz ve Aktaş ⁽¹⁶⁾ 2020	1	42,0	10,7	41,7	45,5	39,3	2,7	3,6	3,6	17,0	24,1	30,4	-	52,3	-
	2	72,7	47,0	61,5	63,6	57,6	34,8	40,9	34,8	31,8	39,9	45,5	-	67,4	-
Bu çalışma 2021	1	59,6	24,6	66,7	61,4	63,2	0	1,8	0	26,3	35,1	43,9	-	54,4	0
	2	54,8	51,6	71,0	67,7	64,5	38,7	45,2	48,4	16,1	25,8	64,5	-	32,3	22,6
	3	-	16,7	8,3	-	8,3	25,0	-	25,0	0	0	16,7	33,3	-	16,7
	4	-	-	-	-	-	80,0	-	85,0	30,0	75,0	85,0	80,0	70,0	0

MO: Mikroorganizma, 1: *E. coli*, 2: *Klebsiella spp.*, 3: *P. aeruginosa*, 4: *A. baumannii*, AMC: Amoksisilin/klavulanik asit, PIP-TAZ: Piperasilin/tazobaktam, CAZ: Seftazidim, CTX: Seftriakson, FEP: Sefepim, MEM: Meropenem, ETP: Ertapenem, IMP: İmipenem, AK: Amikasin, GN: Gentamisin, CIP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, TMP-SXT: Trimetoprim/sülfametoksazol, CL: Kolistin

uyum konularındaki eğitimlerin ya da alınan kan kültürü setlerinin sayılarının yetersiz oluşu ile ilgili olabilmektedir. Çalışmamızda kan kültürlerinde saptanan gerçek pozitiflik oranının % 12,8 olduğu bulunmuştur. Yapılan farklı çalışmalarda da dolaşım sistemi enfeksiyonlarında kan kültürü pozitiflik oranının % 12,9-

29,6 arasında değiştiği gösterilmiştir^(1,2,12-15,19,22). Çalışma sonuçlarındaki farklılığa büyük ölçüde, çalışma yapılan toplulukların farklı olması, hastaların klinik durumlarının ve yaş gruplarının değişkenlik göstermesi gibi nedenlerin yol açtığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda saptanan mikroorganizmaların en

sık yoğun bakım ünitelerinde (% 45,8) yatan hastalardan izole edildiğı gör÷lmüştür. Kan kùltürlerinden izole edilen mikroorganizmaların değeriendirildiğı farklı çalışmalarda da benzer şekilde mikroorganizmaların en sık yoğun bakım ünitelerinde, sonrasında ise sırasıyla dahili ve cerrahi birimlerde yatan hastalardan izole edildiğı gösterilmiştir^(12,18,20,21).

Rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında aerop ve anaerop olmak üzere toplam iki kan kùltür şişesinin bir set halinde kullanılması önerilmektedir. Böylece zorunlu anaerop, aerop ve fakültatif anaerop bakterilerin saptanması sağlanmaktadır^(1,3,11). Çalışmamızda kan kùltürü üremelerinin 89'u (% 24,0) aerop şişede, 22'si (% 5,9) anaerop şişede gör÷lürken, 260'ı (% 70,1) ise her iki şişede de saptanmıştır. Türkiye'nin de dahil olduğı 25 Avrupa ülkesinden 209 laboratuvarın katıldığı bir çalışmada, laboratuvarların % 91,9'unun aerop ve anaerop kan kùltür şişelerini birlikte kullandıkları bildirilmektedir⁽¹⁰⁾. Soyutlanan zorunlu anaerop bakteri oranının düşük olmasına rağmen, anaerop kan kùltür şişelerinde fakültatif anaerop bakterilerin üremesinin de gerçekleşmesi nedeniyle erişkin hastalarda kullanımı önerilmektedir^(1,3). Akyar ve Yaman⁽¹⁾ kan kùltür şişelerinde üreyen bakterilerin % 43,7'sini aerop, % 24,3'ünü anaerop, % 3,0'ını ise hem aerop hem de anaerop ortamda saptamıştır. Başustaoğlu ve ark.⁽³⁾, çok merkezli çalışmalarında fakültatif anaerobik bakterilerin % 79,6'sının aerobik/anaerobik şişelerin her ikisinde, % 9,8'inin sadece aerobik şişede, % 10,6'sının sadece anaerobik şişede ürediğini göstermiştir. Türkiye'deki eğitim çalışmaları ile tek şişe yerine iki şişelik kan kùltürü setlerine geçişte başarı sağlandığını bildirmişlerdir. Zengin besiyeri içeriğinden dolayı, fakültatif anaerop bakterilerin anaerop şişelerde aerop şişelere göre daha erken ürediğı gösterilmiştir^(1,3).

Dolaşım sistemi enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların dağılımı, çalışma yapılan merkezler arasında farklılıklar göstermektedir. Hastanelerde endemik olarak bulunan mikroorganizmalar ve bunların antibiyotiklere duyarlılıklarının değışmesi bu farklılığın en önemli nedenlerindendir. Kan kùltürü örneklerinde Gram negatif bakteriler eski yıllarda en

çok soyutlanan antimikrobiyal ajanlar iken, son yıllarda Gram pozitif koklar daha sık rapor edilmektedir⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda saptanan bakterilerin 222'si (% 59,8) Gram pozitif bakteriler olarak belirlenirken, 149'u (% 40,2) Gram negatif bakteriler olarak bulunmuştur. Kan kùltürlerinden izole edilen Gram pozitif bakteri oranlarının % 27,1-75,9; Gram negatif bakteri oranlarının ise % 16,8-69,1 arasında değıştiğı farklı çalışmalarda gösterilmiştir^(1,2,8,14-16,18,20-22,25). Çalışmamızda soyutlanan mikroorganizmaların 359'u (% 96,8) aerop veya fakültatif anaerop bakteri, 12'si ise (% 3,2) zorunlu anaerop bakteri olarak belirlenmiştir. Kan kùltürlerinden izole edilen etkenler içinde KNS'ler ilk sırada (% 36,9) yer almıştır. Farklı çalışmalarda da benzer şekilde kan kùltürü örneklerinde en sık saptanan etkenin KNS'ler olduğı gösterilmiştir^(2,14,19,20,22,25). Çalışmamızda en sık saptanan ikinci etkenin *E.coli* (% 15,4) olduğı gör÷lmüştür. Ülkemizden bildirilen farklı kaynaklarda da *E.coli* izolatlarının KNS sonrası kan kùltürü örneklerinden izole edilen en sık etken olduğı vurgulanmıştır^(2,19,25). Tablo 4'de gör÷ldüğü gibi ülkemizde kan kùltürü örneklerinden soyutlanan etken oranları merkezlere göre oldukça değışiklikler göstermektedir^(2,8,14-16,18-22,25).

Kan kùltürü örneklerinden soyutlanan zorunlu anaerop bakteri oranlarının % 0-5,2 arasında değıştiğı literatürde yer alan farklı çalışmalarda bildirilmiştir^(2,3,5,6,16). Bizim çalışmamızda saptanan bakterilerin % 3,2'sini zorunlu anaerop bakteriler oluşturmaktadır. Çalışmamızda kan kùltürlerinde üreyen zorunlu anaerop izolatlar içinde en sık saptanan etkenin *B.fragilis* grubu olduğı gör÷lmüştür. Benzer şekilde farklı kaynaklarda da *B.fragilis* grubunun kan kùltürlerinde en sık saptanan zorunlu anaerop etken olduğı vurgulanmıştır^(5,6,24). Çalışmamızda kan kùltürlerinden soyutlanan zorunlu anaerop izolatlar içinde Gram negatif basiller sonrasında Gram pozitif basillerin ve Gram pozitif kokların yer aldığı tespit edilmiştir. Demir-Çuha ve ark.⁽⁶⁾ tarafından 2017-2019 yılları arasında kan kùltürlerinden izole edilen anaerop bakterilerin araştırıldığı bir çalışmada en sık izole edilen tür % 34,2 oranıyla *B.fragilis* grubu iken bunu sırasıyla *Cutibacterium* spp. (% 23,7),

Gram pozitif anaerop koklar (% 14,5), *Actinomyces* spp. (% 12,0) ve *Clostridium* spp.'nin (% 9,4) takip ettiği belirlenmiştir. Vena ve ark.⁽²⁴⁾ tarafından bakteriyemiye neden olan anaerop bakterilerin araştırıldığı bir başka çalışmada ise % 38,1 oranında *B.fragilis*, % 13,7 oranında *Clostridium* spp. izolatları saptanmıştır. De Keukeleire ve ark.⁽⁵⁾ tarafından 2004'ten 2013'e kadar on yıl süresince kan kültürlerinde üreten anaerobik bakterilerin incelendiği benzer bir çalışmada ise *Bacteroides/Parabacteroides* spp. % 47,1, *Clostridium* spp. % 14,4, spor oluşturmeyen Gram pozitif basiller % 12,6, anaerobik koklar % 10,5, *Prevotella* spp. ve diğer Gram negatif basiller % 8,2 ve *Fusobacterium* spp. % 7,1 oranlarında gözlenmiştir. Dolaşım sistemi enfeksiyonlarında anaerop bakterilerin soyutlanmasında ve tanımlanmasında, çoğu anaerop bakterinin yavaş üremesi, izolasyon ve tanımlanma sırasında yaşanan güçlükler ve özel kit gereksinimleri nedeniyle zorluklar yaşanmaktadır. Klinisyenlerin de daha çok ampirik tedaviye yönelmesi ile anaerop bakteriler arasında gittikçe artan oranlarda antibiyotiklere direnç ortaya çıkmakta ve tedavide yaşanan sorunlar her geçen gün artmaktadır⁽⁶⁾. Bu çalışmada, soyutlanan anaerop bakterilerin sayısı çok az olduğu için antibiyogram çalışması yapılamamış, ileride antibiyogram duyarlılık testi yapmak için izolatlar saklamaya alınmıştır.

Klinisyenler sıklıkla klinik semptomlara göre sepsis tanısını koymakta ve antibiyotik tedavisine ampirik olarak başlamaktadırlar⁽³⁾. Kan kültürlerinde üreten etken bakterilerin saptanmasıyla birlikte antibiyotik duyarlılık sonuçlarının da klinisyenlere en kısa zamanda bildirilmesi gerekmektedir. Bu sayede ampirik olarak başlanan tedavinin uygun şekilde değiştirilmesi sağlanacaktır. Uygun ampirik tedavi için, her hastanede soyutlanan bakterilerin dağılımının ve antibiyogram duyarlılık test sonuçlarının yıllara göre klinisyenlere bildirilmesi yol gösterici olmaktadır. Çalışmamızda KNS'lerin % 73,0'ı ve *S.aureus* izolatlarının ise % 28,2'si metisiline dirençli bulunmuştur. Farklı çalışmalarda metisiline dirençli KNS oranının % 31,0-84,5, metisiline dirençli *S.aureus* oranının ise % 12,2-62,1 arasında değiştiği gösterilmiştir^{(13-16,18,20-}

23,25). Literatüre benzer şekilde çalışmamızda KNS ve *S.aureus* izolatları için de linezolid, teikoplanin, vankomisin ve daptomisin için direnç gözlenmemiştir^(2,8,13,15,16,20,22). Ülkemizde çeşitli merkezlerde kan kültürlerinden soyutlanan KNS ve *S.aureus* kökenlerinin antibiyotik direnç oranları Tablo 5'de sunulmuştur^(13-16,18,20-23,25). Çalışmamızda *E.faecalis* izolatları için linezolid, teikoplanin ve tigesiklin için direnç saptanmazken, en yüksek direnç oranı TMP-SXT'de (% 72,0) gözlenmiştir. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) 2016 verilerine⁽²³⁾ göre invaziv *E.faecalis* izolatlarında ampicilin/amoksisilin direnci % 6,0, gentamisin yüksek düzey direnç % 57,2, vankomisin direnci ise % 1,3 olarak sunulmuş, linezolid direnci ise saptanmamıştır. Müderris ve ark.⁽¹⁵⁾ tarafından yapılan farklı bir çalışmada kan kültürlerinden soyutlanan *E.faecalis* izolatlarındaki vankomisin direnç oranı % 10,1, linezolid direnç oranı % 4,3, TMP-SXT direnç oranı ise % 100 olarak bulunmuştur. Öksüz ve Aktaş⁽¹⁶⁾ kan kültürlerinden izole edilen *E.faecalis* izolatlarındaki vankomisin direnç oranını % 4,8 olarak bulurken, Şirin ve ark.⁽²²⁾ *E.faecalis* izolatlarında vankomisin, linezolid, teikoplanin ve tigesiklin için direnç bildirmemişlerdir.

Ülkemizde çeşitli merkezlerde kan kültürlerinden soyutlanan Gram negatif bakterilerden *Enterobacterales* türlerinin, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç oranları Tablo 6'da sunulmuştur^(2,8,12,14,16,20-23). GSBL pozitifliği oranlarının ise *E.coli* izolatlarında % 35,4-62,4, *Klebsiella* spp. izolatlarında ise % 35,6-72,6 arasında değiştiği gözlenmiştir^(2,12,15,16,20-22). Müderris ve ark.⁽¹⁵⁾ tarafından yapılan farklı bir çalışmada karbapenemlerin *E.coli* izolatlarına karşı en etkili antimikrobiyal-ler arasında yer aldığı, *Klebsiella* spp. izolatlarında ise karbapenem direncinin oldukça yüksek olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamıza alınan *E.coli* izolatlarında imipenem, meropenem, kolistin ve tigesiklin direnci gözlenmezken; *Klebsiella* spp. izolatlarında ise karbapenem ve kolistine tkinliğinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda *Klebsiella* spp. izolatlarına karşı en etkili antimikrobiyal ajanın amikasin (% 16,1) iken, farklı çalışmalarda kolistin olduğu

bildirilmiştir^(2,15,22).

P.aeruginosa için Er ve ark.⁽⁸⁾ ve Şay Coşkun⁽²¹⁾ tarafından yapılan çalışmalarda en etkili antimikrobiyal ajanın amikasin olduğu vurgulanmıştır. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda *P.aeruginosa* izolatlarında belirlenen meropenem direnç oranının % 6,5-46,1 arasında, kolistin direnç oranının ise % 0-12,3 arasında değiştiği gözlenmiştir^(2,14,20,22,23). Çalışmamızda da *P.aeruginosa* izolatlarının en duyarlı olduğu antimikrobiyal ajanlar amikasin ve gentamisin (% 0), en dirençli olduğu antimikrobiyal ajan levofloksasin (% 33,3) olmuştur. Bu izolatlarda yüksek karbapenem ve kolistin direnci de dikkat çekmiştir.

Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda *A.baumannii* izolatlarında meropenem direncinin % 81,4-100, kolistin direncinin ise % 0-6,7 arasında değiştiği bulunmuştur^(2,14,20,22,23). Çalışmamızda saptanan karbapenemlere yüksek direnç saptanırken, kolistine direnç *A.baumannii* izolatlarının en dirençli olduğu antimikrobiyal ajanların imipenem ve siprofloksasin (85,0), en duyarlı olduğu antimikrobiyal ajanın ise kolistin (% 0) olduğu gözlenmiştir.

Kan kültürlerinden soyutlanan aerop ve anaerob bakterilerin tanımlandığı ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının incelendiği çalışmamızda; retrospektif planlanması, kan kültürü üremelerinin risk faktörlerinin detaylı analiz edilememesi ve hasta kapasitesi az olan hastanemizde izole ettiğimiz mikroorganizma sayılarındaki düşüklük nedeniyle antibiyotik duyarlılık sonuçlarının yıllara göre değişiminin incelenememesi kısıtlılıkları oluşturmuştur. Yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip dolaşım sistemi enfeksiyonlarının ampirik tedavisine yol gösterilmesinde, etken mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının düzenli takip edilmesi büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda saptanan mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç oranlarındaki farklılıkların hastanenin tip ve büyüklüğüne, dolaşım yolu enfeksiyonların kateter ilişkili olup olmamasına, hastane enfeksiyonlarının oranına, hastanede uygulanan antibiyotik tedavi protokollerine bağlı olarak değişebileceği bilinmektedir. Her merkezin kendi epidemiyolojik verilerini

düzenli olarak analiz etmesinin akılcı antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesinde ve iyileştirilmesinde faydalı olacağı düşünülmüştür.

Teşekkür

Balikesir Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine BAP 2015/78 kodlu projemizi destekledikleri için teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı: Balikesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 14.04.2021 tarih, 2021/94 karar nolu etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval dated 14.04.2021 and decision numbered 2021/94 was obtained from Balikesir University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee.

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

KAYNAKLAR

1. Akyar I, Yaman G. Anaerob kan kültür şişelerinin rutin kullanımının değerlendirilmesi. ACU Sağlık Bil Derg. 2011;2(3):141-5.
2. Arabacı Ç, Kutlu O. Evaluation of microorganisms isolated from blood cultures and their susceptibility profiles to antibiotics in five years period. J Surg Med. 2019;3(10):729-33. <https://doi.org/10.28982/josam.626480>
3. Başustaoğlu A, Süzük Yıldız S, Mumcuoğlu İ, et al. Evaluation of blood culture practices: use of system (Epicenter) data. Mikrobiyol Bul. 2019;53(1):12-21. <https://doi.org/10.5578/mb.67782>.
4. Carroll KC, Weinstein MP. Çeviren: Gülşen Hasçelik. Mikroorganizmaların Saptanması ve Tanımlanmasında Manuel ve Otomatik Sistemler. Klinik Mikrobiyoloji, Manuel of Microbiology (ed. Murray PR, Baron EJ, Tenover JC, Tenover FC). 9. baskı. Atlas Kitapçılık; 2008. s. 192-196.
5. De Keukeleire S, Wybo I, Naessens A, et al. Anaerobic bacteraemia: a 10-year retrospective epidemiological survey. Anaerobe. 2016;39:54-9. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.02.009>

6. Demir-Çuha M, Hazirolan G. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2017-2019 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen anaerob bakteriler: üç yıllık bir değerlendirme. *Klinik Derg.* 2020;33(3):286-91. <https://doi.org/10.5152/kd.2020.58>
7. Dubourg G, Raoult D, Fenollar F. Emerging methodologies for pathogen identification in bloodstream infections: an update. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(2):161-73. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1568241>
8. Er H, Aşık G, Yoldaş O, Demir C, Keşli R. Kan kültürlerinde izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2015;45(1):48-54. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2015.048>
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 10.0, <http://www.eucast.org> [erişim 10.05.2020].
10. Idelevich EA, Seifert H, Sundqvist M, et al. ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis (ESGBIES). Microbiological diagnostics of bloodstream infections in Europe-an ESGBIES survey. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(11):1399-407. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.024>
11. KLİMUD. Klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi, kan dolaşımı örnekleri, s.43, Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, Ankara (2017).
12. Kula Atik T, Uzun B. Kan kültürlerinden izole edilen Enterobacteriaceae türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg.* 2020;34(2):33-40. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.033>
13. Kula-Atik T, Uzun B. Kan kültürlerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının metisiline ve diğer antimikrobiyal antimikrobiyal ajanlara direnç durumlarının değerlendirilmesi. *Klinik Derg.* 2020;33(2):132-6. <https://doi.org/10.5152/kd.2020.28>
14. Küçük B, Arıcan G, Gülderen D, Uğurlu H, Tülay Yalçınkaya K, Aral M. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Sakarya Tıp Derg.* 2019;9(3):485-91. <https://doi.org/10.31832/smj.595034>
15. Müderris T, Yurtsever SG, Baran N, ve ark. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin son beş yıldaki değişimi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2019;76(3):231-42. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.65902>
16. Öksüz L, Aktaş Z. Bir üniversite hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin kümülatif antibiyogram sonuçları. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi* 2020;3(2):35-44. <https://doi.org/10.26650/JARHS2020-732729>
17. Procop GW, Church DL, Hall GS, ve ark. (editörler). *Anaerobik Bakteriler*, s: 984-1073. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Başutaoğlu A ve Us D (çeviri editörleri) Hipokrat Yayınevi, Ankara, 2017.
18. Satılmış Ş, Aşgın N. Kan kültüründe sıklıkla izole edilen bakterilerin ve antibiyotik duyarlılık profillerinin yıllara göre dağılımı. *ANKEM Derg.* 2019;33(3):95-101. <https://doi.org/10.5222/ankem.2019.095>
19. Sezgin FM, Babaoğlu UT. Blood culture results at a research and training hospital and the importance of training. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(12):1693-7. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_573_18
20. Şafak B, Kılınç O. 2010-2015 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klinik Derg.* 2016;29(2):60-4. <https://doi.org/10.5152/kd.2016.15>
21. Şay Coşkun US. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2018;32(2):45-52. <https://doi.org/10.5222/ankem.2018.045>
22. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2017;74(4):269-78. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2017.94899>
23. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 2016 Yıllık Raporu.
24. Vena A, Muñoz P, Alcalá L, et al. Are incidence and epidemiology of anaerobic bacteremia really changing? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(8):1621-9. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2397-7>
25. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. *ANKEM Derg.* 2010;24(1):12-9.