

Cilt 39

Sayı 2

Antibiyotik ve Kemoterapi
(ANKEM) Derneği

2025

Bulletin of Antimicrobial
Chemotheraphy

ANKEM DERGİSİ



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği
Society of Antimicrobial
Chemotherapy

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

Editörler Kurulu

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

Yardımcı Editörler

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

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

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

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

İÇİNDEKİLER

Contents

ARAŞTIRMALAR/RESEARCH ARTICLES

- **Kayseri Ceza İnfaz Kurumlarında Hepatit B, Hepatit C ve HIV Seropozitifliği: Kesitsel Bir Çalışma** 29
Hepatitis B, Hepatitis C and HIV Seropositivity in Kayseri Penal Prisons: A Cross-Sectional Study
Dr Nuri ÇAKIR, Prof Dr Mustafa Altay ATALAY
- **Candida albicans ve Candida dubliniensis Ayrımında Ksiloz Bazlı Agar Besiyerinin Değerlendirilmesi** 35
Evaluation of Xylose-Based Agar Medium in the Differentiation of Candida albicans and Candida dubliniensis
Yük Lis Mehmet Can ÇELİKZENCİR, Prof Dr Mustafa Altay ATALAY, Prof Dr A. Nedret KOÇ, Doç Dr Pınar SAĞIROĞLU, Uzm Dr Merve ERTÜRK MELEZ, Dr Nuri ÇAKIR
- **Yetişkin Yoğun Bakım Hastalarının Kan Kültürlerinde Üreyen Gram Negatif Bakteriler ve Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Escherichia coli ve Pseudomonas aeruginosa'nın Dört Yıllık Kümülatif Antibiyogram Verileri** 41
Gram Negative Bacteria Grown in Blood Cultures of Adult Intensive Care Patients and Four-Year Cumulative Antibigram Data of Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa
Uzm Dr Selda KÖMEÇ, Uzm Dr Mehmet Akif DURMUŞ
- **Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mantarların COVID-19 Pandemisi Öncesi ve Sonrası Dönemlerdeki Dağılımlarının Karşılaştırılması: Altı Yıllık Gözlemsel Bir Çalışma** 50
Comparison of the Distribution of Fungal Isolates from Blood Cultures Before and After the COVID-19 Pandemic: A Six-Year Observational Study
Arş Gör Fethiye ŞEVİK, Arş Gör Handenur ULUKAN, DrvRufig HASANLI, Arş Gör Sena ALGIN, Arş Gör Halil Furkan MARTLI, Dr Esra KILIÇ, Öğr Gör Sidre ERGANİŞ, Yrd Doç Dr Elif Ayça ŞAHİN, Prof Dr Gülelendam BOZDAYI, Prof Dr Özlem GÜZEL TUNÇCAN, Prof Dr Kayhan ÇAĞLAR, Prof Dr Ayşe KALKANCI



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği
Society of Antimicrobial
Chemotherapy

Yazışma Adresi /

Correspondence Address

ANKEM Dergisi
ANKEM Derneği Topkapı Mahallesi
Turgut Özal Millet Caddesi
No: 176 Daire 16
Kat: 5 Fatih / İSTANBUL

Tel: (0212) 219 93 39 / 40
Faks: (0212) 219 93 41

e-posta: ankem@ankemdernegi.org.tr

www.ankemdernegi.org.tr

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

Yayın türü; Yerel Süreli

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

ANKEM Dergisi Serbest Erişimli (Open Access) bir dergidir.

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

- **Üçüncü Basamak Bir Hastanede Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Etkeni Olarak İzole Edilen Non-Fermentatif Gram Negatif Basiller ve Antibiyotik Duyarlılıkları: Sekiz Yıllık Analiz**

60

Non-fermentative Gram Negative Bacilli Isolated as Agents of Bloodstream Infection in a Tertiary Hospital and Their Antibiotic Susceptibilities: An Eight Year Analysis

Prof Dr M. Esra KOÇOĞLU, Dr Öğr Üyesi Zafer HABİP, Dr Betül Naz KALYONCU TERZİ, Prof Dr Tuncer ÖZEKİNCİ

- **Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Takip Edilen HIV İle Yaşayan Bireylerin Kemik Mineral Yoğunluklarının Değerlendirilmesi**

70

Evaluation of bone mineral density of individuals living with HIV followed at Marmara University Pendik Training and Research Hospital

Doç Dr Buket ERTÜRK ŞENGEL, Dr Elif Nur YILMAZTÜRK, Buse BUZ YALUĞ, Prof Dr Elif TÜKENMEZ TİGEN, Doç Dr Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK, Prof Dr Uluhan SİLİ, Prof Dr Volkan KORTEN

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- **Türk Çocuğunda İlk Q Ateşi Endokarditi: Olgu Sunumu ve Literatür İncelemesi**

77

First Q Fever Endocarditis in a Turkish Child: Case Presentation and Literature Review

Uzm Dr Kevser Asena ÇAKAN BAŞERDEM, Uzm Dr Hatice KARAOĞLU ASRAK, Uzm Dr Şilem ÖZDEM ALATAŞ, Prof Dr Mustafa KIR, Prof Dr Suna ASILSOY, Prof Dr Nurşen BELET

DERLEME/REVIEW

- **Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımında Farmakovijilansın Önemi**

83

The Role of Pharmacovigilance in Promoting Rational Antibiotic Use in Children
Uzm Dr Ayça Pınar NAS, Prof Dr Anıl TAPISIZ

- **Prof. Dr. Bülent Gürler Hocamız Anısına**

III-IV

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

2025;39(1)'e
bakınız

KAYSERİ CEZA İNFAZ KURUMLARINDA HEPATİT B, HEPATİT C VE HIV SEROPOZİTİFLİĞİ: KESİTSEL BİR ÇALIŞMA

Nuri ÇAKIR¹, Mustafa Altay ATALAY²

N. Çakır: 0000-0002-9935-7397, M. A. Atalay: 0000-0003-4169-0637

¹Kayseri Bünyan Devlet Hastanesi, KAYSERİ

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Hükümlü ve tutuklu kişiler yaşadıkları çevre açısından fekal-oral, kan ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve tüberküloz açısından risk altındadır. Çalışmanın amacı, ceza infaz kurumlarındaki tutukluların ilk geliş genel sağlık taramaları sırasında incelenen kan örneklerinde HBV, HCV ve HIV serolojik analizlerini değerlendirmektir. Bu kesitsel çalışmada, Kayseri Ceza İnfaz Kurumu Kampüsü'nde 2023-2024 yılları arasında bulunan 4916 tutukluya ait serolojik veriler incelendi. Çalışma, tutukluların ilk gelişlerinde genel sağlık taraması kapsamında alınan serolojik test sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesiyle oluşturuldu. 415 tutuklunun kan sonuçları hastaların tıbbi kayıtlarından elde edildi. HbsAg kadın tutukluların %3.6'sında ve erkek tutukluların %1.7'sinde pozitifdir. Anti-HCV ve Anti-HIV değerleri pozitif olan kadın tutuklu bulunmamaktadır. Erkek tutuklularda Anti-HIV pozitifliği %0.3 olarak bulunmuştur. Yaşlara göre HbsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmamızda, cezaevlerine hükümlü kabulünde yapılan tarama sonucunda viral enfeksiyöz ajanların pozitiflik oranı bildirilmiştir. Cezaevleri bulaşıcı hastalıklar açısından riskli ortamlardır. Bu nedenle, çalışmamız mevcut hükümlülerin de sağlığını korumak amacıyla özellikle cezaevlerinde bulaşıcı hastalıklara yönelik tarama yapılması, sağlıklı kişilere aşı yapılması, hastalık tanısı konulan kişilerin tedavisi ve sağlıklı kişilerin kontaminasyonunun önlenmesi gerekliliğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Anti-HCV, Anti-HIV, HbsAg, Hükümlüler

ABSTRACT

Hepatitis B, Hepatitis C and HIV Seropositivity in Kayseri Penal Prisons: A Cross-Sectional Study

Convicts and detainees are at risk in terms of fecal-oral, blood and sexually transmitted diseases and tuberculosis due to the environment they live in. The aim of the study was to evaluate the HBV, HCV and HIV serological analyzes in blood samples examined during the first arrival general health screenings of detainees in penal institutions. In this cross-sectional study, serological data of 4916 detainees in Kayseri Penal Institution Campus between the years 2023-2024 were examined. The study was conducted by retrospectively examining the serological test results obtained within the scope of the general health screening of detainees upon their first arrival. The blood results of 415 detainees were obtained from the medical records of the patients. HbsAg was positive in 3.6% of female detainees and 1.7% of male detainees. There were no female detainees with positive Anti-HCV and Anti-HIV values. Anti-HIV positivity was found to be 0.3% in male detainees. No statistically significant difference was observed in HbsAg, Anti-HCV and Anti-HIV positivity according to age. In our study, the positivity rate of viral infectious agents was reported as a result of the screening performed on convict admissions to prisons. Prisons are risky environments in terms of infectious diseases. Therefore, our study once again demonstrates the necessity of screening for infectious diseases, vaccinating healthy people, treating people diagnosed with diseases, and preventing contamination of healthy people, especially in prisons, in order to protect the health of current prisoners.

Keywords: Anti-HCV, Anti-HIV, HbsAg, Prisoners

İletişim adresi: Nuri Çakır, Kayseri Bünyan Devlet Hastanesi, KAYSERİ

e-posta: nuricakir@gmail.com

Received/Geliş: 21.04.2025 Accepted/Kabul: 29.05.2025 Published Online/Online Yayın: 30.08.2025

Atıf/Cite as: Çakır N, Atalay MA. Kayseri ceza infaz kurumlarında Hepatit B, Hepatit C ve HIV seropozitifliği: kesitsel bir çalışma. ANKEM Derg. 2025;39(2):29-34.

GİRİŞ

Tutuklu ve hükümlü kişilerin yaşadıkları ortamlar açısından dışarıyla bağlantılarının olmaması, sınırlı aktiviteler, ailelerinden ve sosyal çevrelerinden uzakta, küçük ama kalabalık bir yerde yaşamaları, fiziksel, sosyal ve ruhsal sağlıkları açısından riskler ortaya koymaktadır⁽⁵⁾. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ceza infaz kurumlarındaki hükümlü ve tutukluların sağlık hizmetlerinden yararlanmalarına ilişkin standartlar belirlemiştir. Tüm sağlık hizmetlerine erişimin yanı sıra, bulaşıcı hastalıklarla ilgili hizmetler özel olarak belirtilmiştir⁽⁶⁾.

2023 yılında yayınlanan WHO raporuna göre, tüberküloz (TB), insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonlarının popülasyonunda artış olduğu belirtilmiştir. HIV ilk olarak 1980'lerde eşcinsel erkeklerde bağışıklık yetersizliklerinin ortaya çıkmasıyla keşfedilmiş ve neden olduğu hastalığa Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) adı verilmiştir^(1,4,8,13).

HIV bağışıklık sistemini zayıflatır ve beyaz kan hücrelerini etkiler. Bu durum kişinin bağışıklık sistemini bozarak kişiyi diğer enfeksiyonlara, kansere ve birçok hastalığa karşı savunmasız hale getirir. HIV, enfekte bir kişinin kan, anne sütü, meni ve vajinal sıvılar gibi vücut sıvıları yoluyla bulaşır. Ayrıca, bulaşma hamilelik sırasında plasenta yoluyla anneden bebeğe, doğum sırasında kan ve diğer vücut sıvıları yoluyla ve doğumdan sonra emzirme yoluyla da gerçekleşebilir⁽⁶⁾.

WHO, HIV'in şu ana kadar 40.4 milyon kişinin ölümüne neden olan ve dünya çapında giderek yayılmaya devam eden küresel bir halk sağlığı sorunu olduğuna dikkat çekmektedir. Ülkemizdeki yaygınlığı %0.014 olarak ifade edilmektedir, ancak bu verilerin gerçek enfekte kişi sayısını yansıtmadığı tahmin edilmektedir⁽⁶⁾. Transseksüeller, erkek erkeğe cinsel ilişkiye giren kişiler, intravenöz madde kullanıcıları, göçmenler ve mahkûmlar HIV enfeksiyonu için risk grubundadır. WHO raporlarında cezaevlerinde %2.6 oranında HIV enfeksiyonu olduğu yönünde veriler bulunmaktadır^(2,15).

Hapishanelerdeki bir diğer viral enfeksiyon grubu olan hepatit, bir grup karaciğer hastalığına neden olur. Hepatit B ve C en sık karşılaşılanlardır. Hepatit C virüsünden kaynaklanan karaciğer hastalığı Avrupa'da 14 milyon kişiyi etkiler. HCV'den kaynaklanan karaciğer sirozu, karaciğer kanseri de dahil olmak üzere akut veya kronik karaciğer hastalığına neden olan ciddi bir bulaşıcı hastalıktır. HCV'nin neden olduğu kronik hepatit C, karaciğer sirozu ve karaciğer kanseri ölümlerden sorumludur. HBV hastada yıllarca latent kalabilir ve karaciğer sirozu ve karaciğer kanseri geliştirme riski yüksektir⁽¹³⁾.

Asya ve Avrupa'da, HCV'nin bulaşma şekli büyük ölçüde kan ve/veya vücut sıvılarıyla temas eden şırıngalar ve kanüller gibi cihazların paylaşılması yoluyla gerçekleşir; bunlar intravenöz ilaçların kullanımı için gereklidir. Bunun dışında, yetersiz sterilize edilmiş tıbbi ekipman, taranmamış kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, cinsel ilişki, enfekte anneden bebeğe bulaşma ve dövme/"piercing" gibi cilt ile temas eden kirli iğneler gibi faktörler de bulaşmaya neden olur.

HBV, enfekte bir kişinin kanı, meni veya vücut sıvılarıyla temas yoluyla bulaşır. Doğumda veya çocukluk döneminde anneden bebeğe bulaşabilir. Vücuda ilaç enjekte etmek için kullanılan malzemelerin paylaşılması, dövme/"piercing"de kullanılan sterilize edilmemiş iğneler, kişisel hijyen malzemelerinin, jiletlerin ve kanla kirlenmiş manikür/pedikür malzemelerinin paylaşılması yoluyla bulaşabilir⁽¹³⁾. HCV'ye karşı koruma sağlayan bir aşı yoktur. Ancak antiviral tedaviler %95'in üzerinde fayda sağlar. Bu nedenle, temel koruma virüsü taşıyan kişilerle temastan kaçınmaktır. HBV için bir aşı vardır. Aşılama programları yüksek riskli bireylerden yeni doğan bebeklere kadar geniş yaş gruplarını kapsar⁽⁷⁾. Ancak, hapishaneler gibi ortak ve paylaşılan alanlarda temas riski oldukça yüksektir⁽¹⁸⁾.

Bu çalışma, cezaevlerindeki mahkûmların genel sağlık taramaları sırasında incelenen kan örneklerinde HIV, HCV ve HBV pozitifliğini retrospektif olarak belirlemeyi amaçlamıştır. Cezaevleriyle iş birliği içinde enfeksiyonu ve yayılımı önlemek amacıyla tanımlayıcı bir çalışma olarak planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel bir çalışma olarak Kayseri Ceza İnfaz Kurumu Kampüsü'nde bulunan 18 yaş üzeri 4916 tutukludan 2023-2024 yılları arasında hastanemizden seroloji için istemi yapılan 415 tutukluya ait verilerden oluşmaktadır. Popülasyonu bilinen, $\alpha = 0.05$ olan örnekleme yöntemine göre yapılan güç analizinde, çalışmanın gücü %95 olarak planlanmış ve çalışmanın en az 284 tutuklu ile yapılması yeterli olmakla birlikte, ulaşılabilen tutuklu sayısına göre 415 tutuklu çalışmaya dahil edilmiştir. Türkiye'de, tutuklular için HBV, HCV ve

HIV enfeksiyonu için venöz kan serolojik testleri rutin olarak yapılmaktadır. Bu çalışma, 2023-2024 yılları arasında cezaevine kabul edilen tutukluların ilk gelişlerinde genel sağlık taramasının bir parçası olarak alınan kan örneklerinin serolojik test sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesiyle oluşturulmuştur. Kurum yönetiminden resmi izinler alındıktan sonra, 415 tutuklunun kan testi sonuçları hastaların tıbbi kayıtlarından incelenmiştir. Tüm katılımcılar 18 yaş üstü erkek ve kadınlardan oluşmaktadır.

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi standartlarına uygun olarak yürütülmüştür. Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu çalışma protokolünü onaylamıştır (Tarih:10/12/2024, Karar no: 274). Bu çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiş ve çalışma için ek girişim yapılmamıştır. Bu nedenle muayeneden önce katılım için bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Serolojik veriler

HBsAg, anti-HCV ve HIV Ag/Ab'nin kombinasyonu için serolojik test sonuçları tıbbi kayıtlardan elde edildi. Testler için, katılımcılardan alınan 5 ml tam kan örneği biyokimya tüpünde 10 dakika boyunca 4.000 rpm'de santrifüj edildikten sonra ölçümler IMMULITE 2000 Xpi immünoassay sistemi hormon otoanalizörü (Siemens Healthcare Diagnostics) ile gerçekleştirilmiştir.

Serolojik belirteçler şu şekilde değerlendirilmiştir: Hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) pozitifliği, bireyde Hepatit B Virüsü (HBV) ile seyreden aktif bir enfeksiyonun varlığına işaret etmektedir. Hepatit B kor antijenine (HBcAg) yönelik antikorların (Anti-HBc) tespiti ise, normalde serumda bulunmayan ve enfekte hepatositler içerisinde eksprese edilen bu intraselüler antijenle immün sistemin teması sonucu gelişen seropozitiviteyi yansıtır. Geçirilmiş ve iyileşmeyle sonuçlanmış HBV enfeksiyonlarında, serolojik profil karakteristik olarak HBsAg negatifliği ve anti-HBc pozitifliği ile tanımlanır. Anti-HCV seropozitivitesi, HCV ile maruziyeti gösteren bir indikatör olup, akut, kronik ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırt edebilme yeteneğinden yoksundur. HIV antijen/antikor (Ag/Ab) kombinasyon testlerinde elde edilen pozitif bir sonuç, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonunun kesin tanısı için temel oluşturur.

İstatistiksel analizler

Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS 22.0 kullanıldı. Betimsel istatistiklerde Shapiro-Wilk, student t-testi ve Fisher'ın kesin testleri kullanıldı. P-değerleri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 415 tutuklunun kan testi sonuçları dahil edildi. Hastaların %13.3'ü kadın ve %86.75'i erkek tutuklulardı. En genç hasta 19 yaşında, en yaşlısı ise 69 yaşındaydı. Tüm tutukluların ortalama yaşı 34.13 ± 10.77 yılı. Katılımcıların temel özellikleri ve serolojik test sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Erkek tutukluların %0.3'ünde anti-HIV pozitifliği bulundu. Anti-HIV seviyeleri pozitif olan kadın tutuklu yoktu. HbsAg pozitifliği erkek tutukluların %1.7'sinde ve kadın tutukluların %3.6'sında bulundu. Anti-HCV pozitifliği erkek tutukluların %2.2'sinde ve kadın tutukluların %3.6'sında bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Tutukluların yaş, cinsiyet ve serolojik test sonuçları.

Parametre	Tutuklu sayısı (%)
Cinsiyet	
Kadın	55 (%13.25)
Erkek	360 (%86.75)
Ortalama yaş	34.13 ± 10.77*
HbsAg pozitif	
Kadın	2 (%3.6)
Erkek	6 (%1.7)
Anti-HCV pozitif	
Kadın	2 (%3.6)
Erkek	8 (%2.2)
Anti-HIV pozitif	
Kadın	0
Erkek	1 (%0.3)

*Students t- testi, ortalama ± SD.

Anti-HIV pozitifliği yaşa göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak Anti-HIV pozitifliği ileri yaşta daha yüksektir. Yaşlara göre HbsAg ve Anti-HCV pozitifliğinde de istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Tutukluların yaşlarına göre serolojik verileri.

	Tutuklu sayısı	Yaş, yıl*	P
HbsAg pozitif	8	33.9 ± 10.7	0.670
Anti-HCV pozitif	10	34.03 ± 10.7	0.627
Anti-HIV pozitif	1	37.8 ± 13.6	0.771

*Students t- testi, ortalama ± SD. P<0.05, istatistiksel olarak anlamlı.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, Kayseri Ceza İnfaz Kurumu'ndaki tutukluların HBV, HCV ve HIV tarama sonuçlarını değerlendirilmesidir. Araştırmanın yürütüldüğü cezaevi örneğinde olduğu gibi, yakın ortak kullanım ve kamusal yaşam alanları gibi yerlerde kalmak, fekal-oral yolla bulaşan hastalıklar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, tüberküloz, HBV/HCV enfeksiyonları ve AIDS için artan risklere neden olmaktadır⁽¹²⁾. Mahkûmların hapse girmeden önceki yaşam tercihleri olan uyuşturucu kullanımı, korunmasız cinsel ilişki ve dövme gibi faktörler, bulaşıcı hastalık riskini artıran nedenlerdir⁽⁹⁾. WHO 2022 Avrupa bölgesi verilerine göre, en sık görülen kan yoluyla bulaşan bulaşıcı hastalığın Hepatit C olduğu belirlenmiştir. Buna göre, HIV oranı %2.6, HBV oranı %1.2 ve HCV oranı %3.6'dır⁽¹⁷⁾.

2012'de bildirilen bir çalışmaya, Türkiye Kayseri kapalı cezaevinde %92.8'i erkek olan 628 mahkûm dahil edilmiştir⁽³⁾. HBsAg pozitiflik oranı %2.4, Anti-HCV pozitiflik oranı %0.5'tir. Tutukluların hiçbirinde HIV tespit edilmemiş ve tüm vakaların Hepatit A'ya karşı bağışık olduğu bulunmuştur. HBsAg pozitif vakaların hepsi ve Anti-HCV pozitif vakaların 2'si (%66.6) erkektir. HBsAg pozitif olanlar 20-44 yaş grubunda daha yaygındır. Ancak cinsiyete ve yaş grubuna göre hepatit insidansında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (p>0.05)⁽¹⁷⁾.

Ülkemizden bir diğer çalışma 2016 yılında Kahramanmaraş'ta yapılmış olup, 266 tutuklu ve hükümlü değerlendirilmiştir. Tutukluların %89.5'i erkek, %10.5'i kadındır. HBsAg pozitiflik oranı %2.6, Anti-HCV pozitifliği ise %17.7 olarak bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda Anti-HCV pozitifliği kadınlarda %3.6 erkeklerde ise %2.2 olarak bulunmuştur.

2017 yılında Türkiye Kahramanmaraş'ta yapılan diğer bir çalışmada 495 tutuklu arasında 3 HIV enfeksiyonlu erkek bulunmuş ve HIV enfeksiyonunun yaygınlığı %0.61 olarak bulunmuştur⁽¹⁶⁾.

2019 yılında Türkiye Buca F tipi cezaevi ve Türkiye Foça açık cezaevinde yapılan çalışmanın sonuçlarına göre, katılımcıların tamamı erkek ve yaş ortalaması 40'tır. 360 mahkûmdan 17'si (%4.7) HBsAg pozitifdir. Daha önce aşılanmış mahkûmların 33'ünde (%9.1) izole Anti-HBs pozitifdir. 2'sinde (%0.5) Anti-HCV pozitifdir. HBV ve HCV koenfeksiyonu tespit edilmemiştir⁽¹¹⁾.

2021 yılında Kayseri Ceza İnfaz Kurumunda 112 erkek hastadan oluşan bir popülasyonda yapılan çalışmada yaş ortalaması 32.28 ± 10.67 yıl olarak bulunmuştur. 2 mahkûmun HbsAg değerleri pozitif bulunmuştur (%1.8). Anti-HCV ve Anti-HIV verileri negatiftir⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda ise HbsAg pozitif kadın hasta oranı %3.6 iken, erkek hasta oranı %1.7 ve 1 HIV enfeksiyonlu erkek tespit edilmiştir (%0.3).

Sonuç olarak, bulaşıcı hastalıklar açısından cezaevleri, çok sayıda insanın kalabalık ve kapalı yerlerde, toplu yaşam tarzıyla bir arada yaşadığı riskli ortamlardır. Bazı tutuklu ve hükümlüler, özellikle genç tutuklular, uyuşturucu kullanımı, ortak şırınga kullanımı ve korunmasız cinsel ilişki gibi Hepatit B, C ve HIV enfeksiyonları açısından yüksek riskli davranışlara sahip oldukları için bulaşıcı hastalık açısından yüksek risk altındadırlar. Bu nedenle cezaevlerinde bu hastalıklara yönelik taramalar yapılması, hastalığı teşhis edilmemiş kişilere aşı yapılması, hastalığı teşhis edilenlerin tedavi edilmesi ve başkalarına bulaştırmalarını önlemek için eğitim verilmesi önemlidir.

Çalışmamızda ceza infaz kurumlarındaki tutukluların ilk gelişlerinde genel sağlık taramaları sırasında incelenen kan örneklerinde HBV, HCV ve HIV serolojik analizlerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı bulunmaktadır. Retrospektif olduğundan, talep edilen veriler yerine eldeki veriler üzerinden değerlendirme yapılabilirdi, HBV-DNA ve HCV-RNA verileri mevcut değildi ve mahkûmların uyuşturucu alışkanlıkları, aşı durumları veya riskli cinsel davranışları hakkında bilgi edinilemedi.

Türkiye'de HBV, HCV ve HIV prevalansını ve uyuşturucu/madde kötüye kullanımını belirlemek için mahkûmlarla geniş ölçekli prospektif çalışmalar yapılması gerekmektedir. Daha fazla katılımcıyla, detaylı sosyodemografik veriler elde edilerek prospektif olarak yürütülen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih:10/12/2024, Karar no: 274).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Kayseri City Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 10/12/2024, Decision no: 274).

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

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

KAYNAKLAR

1. Ay P, Karabey S. Is there a "hidden HIV/AIDS epidemic" in Turkey ? the gap between the numbers and facts. Marmara Medical Journal 2006;19(2):90-7.
2. AIDS Epidemic Update: Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2018. http://www.who.int/hiv/facts/en/epiupdate_en.pdf?ua=1.
3. Balci E, Turker K, Senol V, Gunay Osman. Screening Indicators of Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C and HIV infections in Prisoners Viral Hepatitis Journal 2012;18(2):64-7.
4. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983;220:868-71.
5. Condon L, Hek G, Harris F. A review of prison Health and its implications For primary care nursing in England and Wales: the reserch evidence. Journal of Clinical Nursing 2007;16(7):1201-09.
6. Enggist S, Møller L, Galea G, Udesen C. Prisons and health. World Health Organization. Regional Office for Europe, (2014).
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; (2021).
8. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. Science 2014;346:56-61.

9. Hunt DR, Saab S. Viral Hepatitis in incarcerated adults: a medical and public health concern. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1024-31.
10. Keten D, Ova ME, Keten HS, et al. The Prevalence of Hepatitis B and C Among Prisoners in Kahramanmaraş, Turkey. *Jundishapur J Microbiol.* 2016;9(2):315-19.
11. Kose S, Adar P, Gozaydin A, et al. Hepatitis B and Hepatitis C in prisons: a prevalence study. *Int J Prison Health.* 2019;15(2):162-7.
12. Leh SK. HIV infection in U.S. correctional systems: its effect on the community. *J Community Health Nurs.* 1999;16:53-63.
13. Nagra N, Kozarek RA, Burman BE. Therapeutic Advances in Viral Hepatitis A-E. *Adv Ther.* 2022;39(4):1524-52.
14. Özdemir ME, Akova İ, Gökçek H, Ceylan A. Hepatitis B-C and HIV Seropositivity and Risk Factors in Prisoners. *IGUSABDER* 2023;19:255-61.
15. Prisons and AIDS. UNAIDS Technical Update. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (2018).
16. Sahin AR, Sahin AM, Gunduz A, Aktemur A, Kes Uzun N. HIV Seropositivity in a Penal Institution in Turkey: A Cross-Sectional Study. *Klimik Derg.* 2018;31(2):132-34. Turkish.
17. Status report on prison health in the WHO European Region 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/365977>).
18. Thuener J. Hepatitis A and B Infections. *Prim Care.* 2017;44(4):621-29.

CANDIDA ALBICANS VE CANDIDA DUBLINIENSIS AYRIMINDA KSİLOZ BAZLI AGAR BESİYERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mehmet Can ÇELİKZENCİR, Mustafa Altay ATALAY, A. Nedret KOÇ, Pınar SAĞIROĞLU, Merve ERTÜRK MELEZ, Nuri ÇAKIR

M. C. Çelikzencir: 0009-0003-3464-4699, M. A. Atalay: 0000-0003-4169-0637 A. N. Koç: 0000-0002-1736-9707, P. Sağıroğlu: 0000-0001-6742-0200, M. Ertürk Melez: 0009-0005-3024-7877, N. Çakır: 0000-0002-9935-7397

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Candida dubliniensis, *Candida albicans* ile birçok fenotipik özelliği ortak olan patojenik bir *Candida* türüdür. Flukonazole karşı hızla direnç geliştirebilmesi açısından doğru olarak tanımlanması önem arz etmektedir. Bu iki türün doğru bir şekilde ayırt edilmesi için çeşitli fenotipik testler geliştirilmiş, ancak tek başına yeterlilikleri konusunda farklı görüşler bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, iki türün güvenilir bir şekilde ayırt edilmesi için ksiloz bazlı agar (XAM) besiyerinin kullanımının araştırılmasıdır. Çalışmada, 95 *C. albicans* ve 10 *C. dubliniensis* stok izolatu test edilmiştir. Tüm isolatlar XAM besiyerine inoküle edilmiş, 28°C’de inkübe edilmiş ve yedi güne kadar gözle görülür üreme açısından incelenmiştir. Flukonazol, vorikonazol, amfoterisin B ve kaspofungin için antifungal duyarlılık testleri gradient strip test yöntemi ile gerçekleştirilmiş ve European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) klinik sınır değerlere göre değerlendirilmiştir. Bu besiyerinde 95 *C. albicans* izolatu tümü 48 saatlik inkübasyonda üreme gösterirken, 10 *C. dubliniensis* izolatu hiçbir inkübasyon süresi yedi güne uzatıldığında bile gözle görülür üreme göstermemiştir. *C. dubliniensis* isolatlarının flukonazol için MİK aralığı 0.005-0.5 mg/L olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, XAM besiyerini, *C. dubliniensis*’in germ tüp pozitif isolatlardan ayırt edilmesinde, imkânı olmayan laboratuvarlarda tek başına etkin bir fenotipik yöntem olarak önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, Ksiloz bazlı agar, MALDI-TOF MS

ABSTRACT

Evaluation of Xylose-Based Agar Medium in the Differentiation of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*

Candida dubliniensis is a pathogenic *Candida* species that shares many phenotypic characteristics with *Candida albicans*. Accurate identification is important as it can rapidly develop resistance to fluconazole. Various phenotypic tests have been developed to accurately differentiate these two species, but different opinions have been reported on their adequacy alone. The aim of this study was to investigate the use of Xylose-based agar (XAM) medium for reliable differentiation of the two species. In the study, 95 *C. albicans* and 10 *C. dubliniensis* stock isolates were tested. All isolates were inoculated on XAM medium, incubated at 28°C and examined for visible growth for up to seven days. Antifungal susceptibility tests for fluconazole, voriconazole, amphotericin B and caspofungin were performed by gradient strip test method and evaluated according to the European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) clinical breakpoints. On this medium, all 95 *C. albicans* isolates showed growth after 48 hours of incubation, while none of the 10 *C. dubliniensis* isolates showed visible growth even when the incubation period was extended to seven days. The MIC range of *C. dubliniensis* isolates for

İletişim adresi: Mustafa Altay Atalay. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ
e-posta: altayatalay@gmail.com

Received/Geliş: 05.05.2025 Accepted/Kabul: 12.06.2025 Published Online/Online Yayın: 30.08.2025

Atıf/Cite as: Çelikzencir MC, Atalay MA, Koç AN, Sağıroğlu P, Ertürk Melez M, Çakır N. *Candida albicans* ve *Candida dubliniensis* ayrımında ksiloz bazlı agar besiyerinin değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2025;39(2):35-40.

fluconazole was 0.005-0.5 mg/L. In conclusion, we recommend XAM medium as an effective stand-alone phenotypic method for differentiating *C. dubliniensis* from germ tube positive isolates in laboratories without facilities.

Keywords: *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, xylose agar medium, MALDI-TOF MS

GİRİŞ

Candida türlerinin neden olduğu sistemik ve mukozal enfeksiyonların görülme sıklığı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. *Candida albicans*, *Candida* cinsinin en patojen türü ve derin ve yüzeysel kandidiyazın en yaygın nedeni olarak kabul edilir⁽¹⁾. Son yıllarda *Candida parapsilosis*, *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*), *Candida tropicalis*, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*), *Kluyveromyces marxianus* (*Candida kefir*) ve *Candida dubliniensis* gibi albicans-dışı *Candida* türlerinin insidansında artış olduğu bildirilmektedir^(3,10).

İlk olarak 1995 yılında Sullivan ve arkadaşları tarafından tanımlanan *C. dubliniensis*, en yaygın olarak AIDS hastalarında oral kandidoz etkeni olarak gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Ayrıca HIV negatif bireylerden alınan vajinal, fekal, akciğer, balgam ve kan örneklerinden de izole edilmiştir⁽¹²⁾. Tedavide yaygın olarak kullanılan bir antifungal ajan olan flukonazole karşı hızla direnç geliştirebilmesi açısından bu mantarın doğru olarak tanımlanması önem arz etmektedir⁽⁷⁾.

C. dubliniensis ve *C. albicans*, başta germ tüp ve klamidospore oluşturma olmak üzere benzer fenotipik özelliklere sahiptirler. Bu benzerlikler, özellikle klinik örneklerde iki tür arasında hızlı bir şekilde ayırım yapılmasını zorlaştırmakta ve *C. dubliniensis*'in prevalansının düşük olmasına yol açmaktadır⁽²⁾. *C. dubliniensis*'in epidemiyolojik rolünü ve klinik önemini değerlendirmek için, bu iki türün ayırt edilmesinde moleküler testler yerine rutin laboratuvarlarda kullanılabilecek güvenilir, maliyet etkin bir izolasyon besiyerine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, antifungal direnç açısından sorun teşkil edebilecek olan *C. dubliniensis* türlerinin, *C. albicans* türlerinden ayırımında maliyet etkin bir yöntem olan ksiloz bazlı agar (XAM) besiyerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri bünyesindeki poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitelerinden mantar enfeksiyonu şüphesiyle, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikoloji Laboratuvarı'na Ekim 2023- Nisan 2024 tarihleri arasında gönderilen klinik örneklerden izole edilen ve germ tüp testi, mısır unlu Tween 80 agarda (Becton Dickinson, ABD) klamidospore oluşumu ve CHROMagar *Candida* besiyerindeki koloni rengine göre *C. albicans* olarak tanımlanan, ancak ID32C sistemi (BioMérieux, Fransa) ile ayırımı yapılmış olan ve -80°C'de saklanan *C. albicans* (n=95) ve *C. dubliniensis* (n=10) suşları dahil edildi. Tüm suşlar matris destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS; Bruker, Almanya) sistemi ile yeniden tanımlandı. Referans suş olarak *C. albicans* ATCC 90028 suşu kullanıldı.

XAM Besiyeri Hazırlanması

Bileşiminde 6.7 g/L "yeast nitrojen base" (Pronadisa, İspanya), 20 g/L agar (Oxoid, İngiltere) bulunan besiyerine 10 g/L ksiloz (HiMedia, Hindistan) 1 L distile suda çözülür. Buhar sterilizatörüne konulan besiyeri, sterilizasyon işlemi sonrasında 45-50°C'ye kadar soğumaya bırakılır. Karışım, dispenser yardımıyla her biri 90 mm çaplı steril petri kaplarına 25'er ml döküldü. Hazırlanan besiyerleri çalışmada kullanılacağı zamana kadar buzdolabında (2-8°C'de) muhafaza edildi. Besiyeri sekize bölünerek germ tüp pozitif izolatlar inoküle edildi. Besiyerleri 30°C'de inkübe edilmiş ve beş güne kadar her gün üreme açısından kontrol edildi.

MALDI-TOF MS analizi

Taze kültürlerinden alınan koloniler 96 kuyucuklu paslanmaz çelik plaka üzerine sürüldü. Plaka üzerinde ekstraksiyon, her noktanın 1 µl %70'lik formik asit çözeltisi ile kaplanması ve numunelerin 5 dakika boyunca kurumaya bırakılmasıyla gerçekleştirildi. Daha sonra her bir numuneye 1 µl α-siyano-4-hidroksisünamik asit (CHCA) matriksi eklendi ve MALDI-TOF MS ile analiz öncesi havada kurutuldu. Kuruma sonrası plaka MALDI-TOF MS cihazına (Bruker Daltonik GmbH, Almanya) yüklendi. Spektrum analizi için Bruker Biotyper 3.1 yazılım

programı ve kütüphanesi (versiyon 4613) kullanıldı. Üretici firma talimatları doğrultusunda skoru ≥ 2.0 olan örnekler tür düzeyinde kabul edilebilir tanımlama, 1.7 ile 2.0 arasında olanlar cins düzeyinde başarılı tanımlamalar olarak yorumlandı. Skoru < 1.7 olan örnekler ise tür veya cins düzeyinde başarısız identifikasyon olarak kabul edildi. Kontrol suşu olarak *C. albicans* ATCC 90028 kullanıldı.

Antifungal Duyarlılık Testi

İzole edilen mayaların antifungal duyarlılıkları gradiyent strip test (Etest, BioMérieux, Fransa) yöntemi ile üreticinin önerileri doğrultusunda çalışıldı. Üreyen maya kolonileri %0.85 NaCl içinde süspansiyon edilerek, 0.5 McFarland bulanıklıkta süspansiyon hazırlandı. Steril bir çubuk süspansiyonuna daldırıldı ve fazla sıvı test tüpünün duvarına hafifçe bastırılarak uzaklaştırıldı ve %2 glukoz, MOPS ile tamponlanmış RPMI 1640 besiyeri (Liofilchem, İtalya) yüzeyini kapsayacak şekilde sürüldü. Antifungal duyarlılık için kullanılan flukonazol, vorikonazol, amfoterisin B ve kaspofungin antifungal ajanlarını içeren gradient test stripleri (BioMérieux E test, Fransa) besiyerinin yüzeyine uygun şekilde yerleştirildi ve 35°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlendi. Çalışmada, kontrol suşu olarak *C. albicans* ATCC 90028, *C. parapsilosis* ATCC 22019 kullanıldı⁽⁴⁾.

Çalışma için, Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 27.03.2024 tarih ve 2024/219 karar numarası ile etik onayı alındı.

BULGULAR

Çalışmamızda kullanılan 105 *Candida* izolatının %50.5'i (n= 53) kadın, %49.5'i (n=52) erkek hastalardan izole edilmiştir. Kadın hastaların yaş ortalaması 37 iken, erkek hastaların yaş ortalaması 53.3 olarak bulunmuştur. Doksan beş *C. albicans*, 10 *C. dubliniensis* izolatının elde edildiği klinik örnekler ve sayısı Tablo 1'de verilmiştir. İzolatların %31.4'ü (n=33) Enfeksiyon Hastalıkları, %24.8'i (n=26) Hematoloji-KİT Ünitesi, %20.9'u (n=22) Medikal Onkoloji, %6.7'si (n=7) Üroloji, %3.9'u (n=4) Nefroloji, %3.9'u (n=4) Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi (GCYBÜ), %2.8'i (n=3) Nöroloji, %2.8'i (n=3) İç Hastalıkları ve %2.8'i de (n=3) Göğüs Hastalıkları servislerinden gelmiştir. Hastaların çoğunu solid organ (%31.4) ve hematolojik maligniteli (%25.7) hastalar oluşturmıştır.

Tablo 1. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* ve *Candida dubliniensis* izolatlarının sayı ve yüzdeleri.

Örnek	<i>C. albicans</i> (n/%)	<i>C. dubliniensis</i> (n)
Apse	1/1.1	1
BAL	3/3.1	2
Balgam	4 /4.1	1
BOS	1/1.1	0
Diren yeri	2/2.1	0
Dil sürüntüsü	1/1.1	0
Doku	13/13.6	3
Göz	1/1.5	0
İdrar	3/3.1	0
Kan	28/29.3	2
Kateter ucu	7/7.4	0
Kist	1/1.1	0
MAS	1/1.1	0
Mayi	2/2.1	0
Nefrostomi	5 /5.2	0
PEG Çevresi	3/3.1	1
Periton	6/6.2	0
Perikard	1/1.1	0

Plasenta	1/1.1	0
Plevra	5/5.2	0
Vajinal Sürüntü	1/1.1	0
Yara yeri	2/2.1	0
Diğer	3/3.1	0
TOPLAM	95	10

BAL: Bronkoalveolar lavaj; BOS: Beyin omurilik sıvısı; MAS: Mide açlık sıvısı; PEG: Perkütan endoskopik gastrotomi

28°C'deki XAM besiyerinde, *C. albicans* 90028 referans suşu ve 95 *C. albicans* izolatının tamamı 48 saatlik inkübasyonda gözle görülür üreme göstermiştir. Buna karşılık, 10 *C. dubliniensis* izolatının hiçbir, inkübasyon süresi 7 güne kadar uzatılsa bile 28°C'de bu besiyerinde herhangi bir üreme göstermemiştir. Bu sonuçlar, XAM besiyerinin bu iki tür arasında %100'lük mutlak bir fenotipik ayrım sağladığını göstermektedir. Gözlemlenen bu kesin ve ikili (üreme varlığı/yokluğu) ayrım nedeniyle, bu spesifik bulgunun istatistiksel anlamlılığını belirlemek için çıkarımsal istatistiksel analizlere gerek duyulmamıştır.

C. albicans ve *C. dubliniensis* suşların flukonazol, vorikonazol, amfoterisin B ve kaspofungin için MİK aralıkları ortalama MİK ve MİK₅₀ değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan izolatların antifungal minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) aralıkları, ortalama MİK ve MİK₅₀ değerleri.

Antifungal Ajan	İzolat	MİK Aralığı (mg/L)	Ortalama MİK Değeri (mg/L)	MİK ₅₀ değeri (mg/L)
Amfoterisin B	<i>C. albicans</i>	0.02-0.75	0.05	0.032
	<i>C. dubliniensis</i>	0.002-0.064	0.01	0.002
Flukonazol	<i>C. albicans</i>	0.04-1	0.26	0.25
	<i>C. dubliniensis</i>	0.005-0.5	0.14	0.05
Vorikonazol	<i>C. albicans</i>	0.01-0.04	0.01	0.008
	<i>C. dubliniensis</i>	0.004-0.125	0.01	0.005
Kaspofungin	<i>C. albicans</i>	0.02-0.32	0.06	0.064
	<i>C. dubliniensis</i>	0.008-0.123	0.04	0.016

TARTIŞMA

Mantar enfeksiyonları, yeni patojenik türlerin ortaya çıkması ve antifungal ilaçlara karşı direncin artmasıyla giderek büyüyen bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir⁽⁵⁾. Kandidoza en sık neden olan tür *C. albicans*'tır; bununla birlikte daha az yaygın olmasına rağmen son yıllarda *C. dubliniensis* de fırsatçı patojen haline gelmiş olup, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde yüzeysel ve sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir⁽¹¹⁾. Bu maya, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan hastalarda oral enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bu türün tanımlanmasını özel kılan, flukonazol gibi yaygın olarak kullanılan antifungal ajana dirençli olma ihtimalidir. *C. albicans* ile fenotipik benzerlikleri nedeniyle tanımlamak zor olabilir, bu da uygun tedavinin gecikmesine neden olabilir⁽⁶⁾. Çalışmamızda 10 *C. dubliniensis* izolatının flukonazol MİK aralığı 0,005-0,5 mg/L olarak bulunmuştur.

C. albicans, α -metil-D-glukozid, β -glukozidaz ve bir karbon kaynağı olarak ksiloz kullanma yeteneği gösterirken, *C. dubliniensis* bu özellikleri taşımamaktadır. *C. albicans* hem 42°C'de hem de 45°C'de üreyebilirken, *C. dubliniensis* 42°C ve 45°C'de üremez ya da 42°C'de çok zayıf üreme gösterir. *C. albicans* ve *C. dubliniensis* ayırt etmek için birkaç fenotipik bazlı test geliştirilmiştir⁽¹³⁾. Jan ve ark.⁽⁸⁾; *C. dubliniensis*, *C. albicans* ayırımında en iyi yöntemi/yöntemleri bulmak için altın standart olarak polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemini kullanmışlar ve çeşitli fenotipik testleri değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, tuz tolerans testinin (48 saat), HiCrome *Candida* differential agar (HCDA) besiyerinde kolonin renginin (72 saat), sıcaklık tolerans testinin (48 saat), diskler kullanılarak ksiloz asimilasyonunun (72 saat) ve XAM besiyerinde üremenin (48 saat) sonuçlarının PCR-RFLP ile tamamen uyumlu olduğunu bildirmişlerdir ve *C. dubliniensis*'in rutin teşhisi için basit, güvenilir ve ucuz bir yöntem olarak HCDA

üzerinde koloni rengi ve XAM besiyerinde üreme yöntemlerinin kullanılmasını önermişlerdir. XAM besiyeri Khan ve ark.⁽⁹⁾ tarafından değerlendirilmiş ve onlar da bu yöntemi 96 saatlik inkübasyondan sonra %100 doğru bulmuşlardır. *C. dubliniensis* izolatlarının %5 kadarının ksilozu asimile edebildiği ve yanlışlıkla *C. albicans* olarak tanımlanabileceği de unutulmamalıdır⁽¹²⁾. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

MALDI-TOF MS, moleküler yöntemler ve ticari otomatize identifikasyon sistemleri bu iki türün ayrımını yapabilmektedir. Ancak, bu yöntemler ortalama mikoloji laboratuvarları için kolayca uygulanabilir ve maliyet etkin değildir. Bu bağlamda, bu çalışmada kullanılan XAM besiyeri, tek bir besiyerinde sekiz kadar izolat test edilebildiği ve üreme çıplak gözle değerlendirilebildiği için daha ucuzdur.

Çalışmamızda test edilen *C. dubliniensis* izolat sayısının (n=10) nispeten az olması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlayabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda daha fazla sayıda *C. dubliniensis* izolatı ile doğrulama yapılması, XAM besiyerinin bu iki türü ayırt etmedeki etkinliğine dair daha güçlü kanıtlar sağlayacaktır. Ayrıca, *C. dubliniensis* izolatlarında üremenin gözlenmemesi için yedi güne kadar inkübasyon süresinin gerekebilmesi, rutin laboratuvar iş akışları açısından bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Ancak, bu kısıtlılığa rağmen XAM besiyerinin 45°C'de üreme testine kıyasla önemli avantajları bulunmaktadır. 45°C'de üreme testi, iki türü ayırt etmede etkili olsa da, bu test için standart inkübasyon sıcaklığı olan 35-37°C'den farklı olarak ek bir 45°C'ye ayarlanmış etüv gerektirmesi nedeniyle laboratuvarlar için ek bir maliyet ve altyapı ihtiyacı doğurmaktadır.

Sonuç olarak, diğer fenotipik yöntemlerle karşılaştırıldığında, XAM besiyeri kullanımının, zaman kazandıran, basit ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğunu gözlemledik. Ayrıca, tek bir besiyeri üzerinde sekiz izolat kadar test edilebildiği ve üreme derecesinin gözle değerlendirilebilmesi nedeniyle daha az maliyetliydi. Bu nedenle, XAM besiyerini, *C. dubliniensis*'in germ tüp pozitif izolatlardan ayırt edilmesinde, kısıtlı imkânlarla sahip laboratuvarlarda tek başına etkin bir fenotipik yöntem olarak önermekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 27.03.2024 tarih ve 2024/219 karar numarası ile etik onayı alındı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Erciyes University Clinical Research Ethics Committee with decision number 2024/219 on March 27, 2024.

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

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

KAYNAKLAR

1. Albaina O, Sahand IH, Brusca MI, Sullivan DJ, Fernández de Larrinoa I, Moragues MD. Identification and characterization of nine atypical *Candida dubliniensis* clinical isolates. J Med Microbiol. 2015;64(Pt 2):147-56. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.078832-0>.
2. Ells R, Kock JL, Pohl CH. *Candida albicans* or *Candida dubliniensis*? Mycoses. 2011;54(1):1-16. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01759.x>.
3. Ergon MC, Doluca Dereli M, Ener B, Atalay MA, Koç AN, Çerikçioğlu N, Erturan Z, Aksaray S. Türkiye'de Altı Yıllık Zaman Dilimi İçerisinde Kan Kültürlerinden Soyutlanan Maya Mantarlarının Tür Dağılımı: Çok Merkezli Bir Çalışma. Mikrobiyol Bul. 2020;54(4):638-46. <https://doi.org/10.5578/mb.69837>.
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antifungal Agents: Breakpoint Tables for Interpretation of MICs. Version 11.0, 2024. Available from: <http://www.eucast.org/astoffungi/>. (Erişim tarihi 23.04.2025)
5. Gómez-Gaviria M, Baruch-Martínez DA, Mora-Montes HM. Exploring the Biology, Virulence, and General Aspects of *Candida dubliniensis*. Infect Drug Resist. 2024;21;17:5755-73. <https://doi.org/10.2147/IDR.S497862>.

6. Gutiérrez J, Morales P, González MA, Quindós G. *Candida dubliniensis*, a new fungal pathogen. *J Basic Microbiol.* 2002;42(3):207-27. [https://doi.org/ 10.1002/1521-4028\(200206\)42:3<207::AID-JOBM207>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1521-4028(200206)42:3<207::AID-JOBM207>3.0.CO;2-C).
7. Jan A, Bashir G, Altaf I, Fomda BA, Hamid S, Jan K. Evaluation of various phenotypic methods for differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*. *J Microbiol Methods.* 2022;193:106400. [https://doi.org:10.1016/j.mimet.2021.106400](https://doi.org/10.1016/j.mimet.2021.106400).
8. Jan A, Bashir G, Fomda BA, Khangsar DAU, Manzoor M, Kohli A, Reshi S, Suhail M, Choudhary S, Fatima A. Hypertonic xylose agar medium: A novel medium for differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*. *Indian J Med Microbiol.* 2017;35(4):518-21. [https://doi.org:10.4103/ijmm.IJMM_17_216](https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_17_216).
9. Khan Z, Ahmad S, Chandy R, Joseph L. A simple xylose-based agar medium for the differentiation of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;72(3):285-7. [https://doi.org: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.11.017](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.11.017).
10. Krcmery V, Barnes AJ. Non-*albicans* *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002;50(4):243-60. [https://doi.org:10.1053/jhin.2001.1151](https://doi.org/10.1053/jhin.2001.1151).
11. Moran GP, Coleman DC, Sullivan DJ. *Candida albicans* versus *Candida dubliniensis*: why is *C. albicans* more pathogenic? *Int J Microbiol.* 2012;2012:205921. [https://doi.org:10.1155/2012/205921](https://doi.org/10.1155/2012/205921).
12. Pincus DH, Coleman DC, Pruitt WR, Padhye AA, Salkin IF, Geimer M, Bassel A, Sullivan DJ, Clarke M, Hearn V. Rapid identification of *Candida dubliniensis* with commercial yeast identification systems. *J Clin Microbiol.* 1999;37(11):3533-9. [https://doi.org:10.1128/JCM](https://doi.org/10.1128/JCM).
13. Sullivan DJ, Moran GP, Pinjon E, et al. . Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *C. dubliniensis* and *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res.* 2004;4(4-5):369-76. [https://doi.org: 10.1016/S1567-1356\(03\)00240-X](https://doi.org/10.1016/S1567-1356(03)00240-X).
14. Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, Bennett DE, Coleman DC. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology.* 1995;141(Pt7):1507-21. [https://doi.org: 10.1099/13500872-141-7-1507](https://doi.org/10.1099/13500872-141-7-1507).

YETİŞKİN YOĞUN BAKIM HASTALARININ KAN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN GRAM NEGATİF BAKTERİLER VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, *ACINETOBACTER BAUMANNII*, *ESCHERICHIA COLI* VE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*'NIN DÖRT YILLIK KÜMÜLATİF ANTİBİYOGRAM VERİLERİ

Selda KÖMEÇ, Mehmet Akif DURMUŞ

S. Kömeç: 0000-0002-6726-0048, M. A. Durmuş: 0000-0002-3637-6451

Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İSTANBUL

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Antibiyotik direnci, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunudur ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından öncelikli mücadele edilmesi gereken bir konu olarak tanımlanmıştır. Özellikle Gram negatif bakterilerde görülen karbapenem direnci, tedavi seçeneklerini sınırlamakta ve mortaliteyi artırmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) enfeksiyon etkeni olan bakterilerin ve antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi, etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

Çalışmamızda, 1 Ocak 2021 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında yetişkin YBÜ'lerinden gönderilen kan kültürü örnekleri incelenmiştir. Bakteri tanımlaması MALDI-TOF MS yöntemiyle, antibiyogram testi ise Phoenix M50, mikrotüp dilüsyon ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Antibiyotik duyarlılık değerlendirmesi, "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) kriterlerine göre yapılmıştır.

En sık izole edilen Gram negatif bakteriler *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* (sırasıyla %23.7, %23.7, %15.6 ve %14.2) olarak tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direncinin yıllar içinde arttığı, *A. baumannii* izolatlarında ise çoklu ilaç direncinin yüksek olduğu gözlenmiştir. *E. coli* izolatlarında karbapenem ve amikasinine karşı yüksek duyarlılık saptanırken, sefalosporinlere karşı direnç dikkati çekmiştir. *P. aeruginosa* izolatlarında ise kolistine karşı yüksek duyarlılık gözlenmiştir.

Çalışmamız YBÜ hastalarında Gram negatif bakterilerin tür dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Elde edilen veriler, hastanede ampirik antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi, antibiyotik direncinin izlenmesi ve kontrol altına alınması için gereklidir. Sonuçlarımız ışığında, merkezimizde duyarlılık oranları en yüksek antimikrobiyal ajanlar olan kolistin veya amikasinin diğer antibiyotiklerle (meropenem, seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam gibi) kombine edilerek ampirik tedavi planlarına eklenmesi ve etken tanımlaması /duyarlılık çalışmaları sonrasında uygun tedavinin kesinleştirilmesinin uygun olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, kan kültürü, *Klebsiella pneumoniae*, kümülatif antibiyogram, *Pseudomonas aeruginosa*

İletişim adresi: Selda Kömeç. Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İSTANBUL
e-posta: seldakomec@gmail.com

Received/Geliş: 30.04.2025 Accepted/Kabul: 26.06.2025 Published Online/Online Yayın: 30.08.2025

Atıf/Cite as: Kömeç S, Durmuş MA. Yetişkin yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinde üreyen Gram negatif bakteriler ve *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın dört yıllık kümülatif antibiyogram verileri. ANKEM Derg. 2025;39(2):41-49.

ABSTRACT

Gram Negative Bacteria Grown in Blood Cultures of Adult Intensive Care Patients and Four-Year Cumulative Antibigram Data of *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotic resistance is a major global health issue that the World Health Organization has identified as a priority that requires urgent action. Carbapenem resistance, particularly in Gram-negative bacteria, limits treatment options and increases mortality rates. Therefore, identifying infectious bacteria and their antibiotic resistance profiles in intensive care units (ICUs) is crucial for developing effective treatment strategies.

Our study analyzed blood culture samples collected from adult ICUs between January 1, 2021, and December 31, 2024. Bacterial identification was conducted using the MALDI-TOF MS method, while antibiogram testing was performed using the Phoenix M50, microtube dilution, and Kirby-Bauer disk diffusion methods. Antibiotic susceptibility was assessed according to the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

The Gram negative bacteria most frequently isolated in our study were *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* (23.7%, 23.7%, 15.6% and 14.2% respectively). We observed that carbapenem resistance among *K. pneumoniae* isolates increased over the years, while multidrug resistance was notably high in *A. baumannii* isolates. *E. coli* isolates exhibited high susceptibility to carbapenems and amikacin, although resistance to cephalosporins was noted. *P. aeruginosa* isolates showed high susceptibility to colistin.

Our findings provide important insights into the species distribution and antibiotic resistance profiles of Gram negative bacteria in ICU patients. This data is essential for guiding empirical antibiotic treatment in hospitals and for the monitoring and control of antibiotic resistance. Based on our results, we believe it is advisable to combine colistin or amikacin—our center's most effective antimicrobial agents—with other antibiotics such as meropenem, ceftazidime, cefepime, and piperacillin-tazobactam. This combination should be included in empirical treatment plans, and we recommend confirming the appropriate treatment following agent identification and sensitivity studies.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, blood culture, cumulative antibiogram, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) antibiyotiklere dirençli bakterileri öncelikli kategoriler halinde sınıflandırmıştır. Yeni antibiyotiklerin araştırılması ve geliştirilmesi için kritik öncelikli patojenler olarak sıralananların tümü Gram negatif bakterilerdir ve bunlar arasında karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB), karbapeneme dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve karbapeneme dirençli ve üçüncü nesil (geniş spektrumlu) sefalosporine dirençli Enterobacterales yer almaktadır. Benzer şekilde, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, CRAB ve karbapeneme dirençli Enterobacterales'i (CRE) acil tehditler olarak görmektedir⁽¹⁰⁾.

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ), hastaların özellikleri, uzun yatış süreleri ve sık antibakteriyel kullanımı, antimikrobiyal direncin artmasına neden olmaktadır. Bu durum YBÜ'leri, antimikrobiyal direncin odak noktası haline getirmektedir. DSÖ'ye göre, sağlık sistemlerini iyileştirmenin önemli bir yolu, sağlık kuruluşlarında antimikrobiyal direnci azaltmaya yardımcı olan etkili bir antimikrobiyal yönetim uygulamasıdır⁽¹⁴⁾.

Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık test verisi, bir sağlık kurumunda, belirli bir zaman aralığında, belirli bir tür içindeki izolatların rutin olarak test edilen bir antimikrobiyal ajana duyarlı olma yüzdesini veren bir rapordur⁽³⁾. Sağlık kuruluşlarının yılda bir defa bu verileri hazırlamaları ve ilgili kliniklerle paylaşmaları önemlidir. Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) bakteriler ile gelişen enfeksiyonlar, tedavide yaşanan güçlükler nedeni ile mortalite ve morbiditede artışlara neden olmaktadır. Yerel ilaç direnci oranlarının bilinmesi, klinisyenlere deneyime dayalı (ampirik) antibiyotik seçiminde yardımcı olur. Ayrıca, kümülatif duyarlılık verileri zaman içinde dirençteki değişiklikleri izlemek, ilaca dirençli organizma sürveyansı yapmak ve hastane enfeksiyon önleme ve antimikrobiyal yönetim programları aracılığıyla gerekli tedbirleri almak için kullanılır.

Çalışmamızın amacı hastanemizin yetişkin yoğun bakım ünitelerinde 1 Ocak 2021 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında kan kültürlerinde en sık izole edilen Gram negatif bakteri türlerinin dağılımını ortaya koymak, en sık izole edilenlerden *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*'nin kümülatif antibiyogram verileri ile de ampirik tedavide kullanılabilecek seçenekleri sunmak ve yıllar içinde duyarlılık değişimlerini görmek.

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 2021 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında erişkin YBÜ'lerinden laboratuvarımıza gelen aerop kan kültürlerinde üreyen Gram negatif bakterilerin tanımlama ve antibiyogram sonuçları çalışmaya dahil edilmiştir. Kan kültürü şişelerinin inkübasyonu için Bactec FX (Beckton Dickinson, ABD) otomatize kan kültürü cihazı kullanılmıştır. Bakteri tanımlaması Matriks-destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyonu uçuş zamanı kütle spektrometresi ("Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry", MALDI-TOF MS) (BD Bruker 2021-2023, Zybion 2023-2024) ile yapılmıştır. Antibiyogram için Phoenix M50 (Beckton Dickinson-ABD), kolistin direnci için Thermo Fisher FR COL kiti kullanılmıştır. Seftazidim-avibaktam direnci Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır. Bütün antibiyogram değerlendirilmeleri kendi yılının European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterleri doğrultusunda yapılmıştır⁽⁸⁾.

Çalışmanın yapıldığı tarih aralığında yetişkin yoğun bakımlardan gelen kan kültür sonuçları laboratuvar işletim sisteminden filtrelenmiştir. Hastaların ilk gelen sonuçları dikkate alınırken tekrarlayan sonuçlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kümülatif antibiyotik verilerinin hazırlanmasında Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu Rehberi kullanılmıştır⁽³⁾.

İstatistiksel analizde kategorik veriler sayı ve yüzde ile verilmiştir. Raporda yer verilen her bakteri türü için antibiyotik duyarlılıklarının 2021 ve 2024 yılı içindeki değişimleri ki-kare testi ile incelenmiştir. P değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma süresince kan kültüründe üreyen bakteri sayıları yıllara göre Tablo 1' de verilmiştir. En sık izole edilen Gram negatif bakteri *K. pneumoniae* (%23.7) olarak saptanmıştır. Bunu *A. baumannii*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* (sırasıyla %23.7, %15.6 ve %14.2) izlemiştir. Yıllara göre kümülatif antibiyogram verileri *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* için sırasıyla Tablo 2, 3, 4 ve 5'te detaylandırılmıştır.

Tablo 1. Yıllara göre yoğun bakım ünitelerinde kan kültüründe etken kabul edilen Gram negatif bakteriler ve sayıları.

Mikroorganizma	2021 (n)	2022 (n)	2023 (n)	2024 (n)	Toplam	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	139	151	179	191	660	23.7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	150	199	172	138	659	23.7
<i>Escherichia coli</i>	76	102	110	146	434	15.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	71	111	110	103	395	14.2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	24	24	28	33	109	3.9
<i>Burkholderia cepacia</i> kompleks	1	0	63	22	86	3.1
<i>Proteus mirabilis</i>	14	18	21	23	76	2.7
<i>Enterobacter cloacae</i>	11	16	21	24	72	2.6
<i>Klebsiella</i> spp.	15	14	20	16	65	2.3
<i>Acinetobacter</i> spp.	14	18	20	12	64	2.3
<i>Serratia marcescens</i>	11	8	18	23	60	2.1
<i>Pseudomonas</i> spp.	5	9	7	1	22	0.8
<i>Morganella morganii</i>	1	5	7	9	22	0.8
<i>Enterobacter</i> spp.	2	5	3	4	14	0.5
<i>Providencia</i> spp.	4	3	1	4	12	0.4
<i>Salmonella</i> spp.	4	1	3	3	11	0.4
<i>Citrobacter freundii</i>	1	5	3	0	9	0.3
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	2	1	0	3	6	0.2
<i>Proteus vulgaris</i>	1	3	0	1	5	0.2
Toplam	475	582	676	653	2781	100

K. pneumoniae için karbapenem direncine bakıldığında 2021 yılında imipenem için %47, meropenem için %58 iken; 2024 yılında direnç oranlarının %65'in üzerine çıktığı görülmektedir. Ampisilin-sulbaktam, levofloksasin, siprofloksasin, sefazolin, sefepim, seftazidim, seftriakson ve sefuroksim duyarlılık oranları %20'nin altında kalmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarının antibiyogramlarına bakıldığında bütün antibiyotiklerin, yıllar içinde duyarlılıklarının azaldığı görülmüş ancak hepsinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kolistin ve seftazidim-avibaktam duyarlılıkları diğer antibiyotikler göre yüksek olduğu halde 2021 ve 2024 yılları kıyaslandığında duyarlılık oranlarında düşüş görülmüştür ($p=0.046$ ve 0.006 sırasıyla) (Tablo 2).

A. baumannii izolatlarına bakıldığında çoklu ilaç direnci varlığı olduğu ve yıllar içinde bu direncin devam ettiği izlenmiştir. *A. baumannii* için kolistin duyarlılıkları %87 ve %97 arasında izlenmekte ve 2021 ile 2024 arası duyarlılık oranlarında anlamlı değişim görülmemiştir ($p=0.460$) (Tablo 3).

E. coli için sefalosporinlere ve kinolonlara karşı yüksek direnç izlenirken (%40-75), imipenem, meropenem ve amikasin karşı %90 üzerinde duyarlılık saptanmıştır ve yıllar içinde düşüş izlenmemiştir. Piperasilin-tazobaktam duyarlılığı da ortalama %87 izlenirken 2021 yılına göre 2024 yılındaki düşüş anlamlı bulunmamıştır ($p=0.75$) (Tablo 4).

Tablo 2. Yetişkin yoğun bakım üniteleri kan kültüründe üreyen *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılık verileri.

<i>K. pneumoniae</i>	2021		2022		2023		2024		P değeri
	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	2021 ve 2024 kıyaslaması
Gentamisin	139/82	59	151/88	58	179/93	52	191/97	51	0.17
Amikasin	139/77	55	151/91	60	179/105	59	191/107	56	0.10
Ampisilin	139/0	0	151/0	0	179/0	0	191/0	0	-
Ampisilin-Sulbaktam	139/25	18	151/26	17	179/19	11	191/24	13	0.23
İmipenem	139/75	54	150/76	51	179/74	41	191/76	40	0.02
Meropenem	138/59	43	150/64	43	172/66	38	187/64	34	0.15
Ertapenem	139/47	34	151/54	36	179/49	27	191/56	29	0.45
Levofloksasin	137/38	28	151/50	33	179/31	17	191/41	21	0.24
Siprofloksasin	139/39	28	151/37	25	179/31	17	178/17	10	0.00
Trimetoprim-Sülfametoksazol	139/57	41	151/53	35	178/55	31	191/50	26	0.01
Piperasilin-Tazobaktam	139/44	32	151/52	34	179/37	21	191/43	23	0.08
Sefazolin	139/17	12	151/24	16	179/15	8	189/17	9	0.44
Sefepim	139/31	22	151/33	22	179/23	13	190/26	14	0.06
Seftazidim	139/30	22	151/29	19	179/23	13	191/26	1	0.08
Seftazidim-Avibaktam	31/31	100	133/124	93	175/153	87	173/133	77	0.01
Seftriakson	139/31	22	151/28	19	177/20	11	189/19	10	0.00
Sefuroksim	139/20	14	151/23	15	179/16	9	190/15	8	0.09
Kolistin	20/17	85	37/23	62	56/37	66	78/45	58	0.05

Tablo 3. Yetişkin yoğun bakım üniteleri kan kültüründe üreyen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılık verileri.

<i>Acinetobacter baumannii</i>	2021		2022		2023		2024		P değeri
	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	2021 ve 2024 kıyaslaması
Gentamisin	150/16	11	199/12	6	172/24	14	138/8	6	0.20
Amikasin	149/4	3	198/13	7	172/14	8	138/8	6	0.31
İmipenem	149/2	1	197/5	3	170/7	4	138/2	1	1.00
Meropenem	150/7	5	198/7	4	171/8	5	138/3	2	0.41
Levofloksasin	149/2	1	198/3	2	172/8	5	138/4	3	0.61
Siprofloksasin	150/2	1	199/5	3	172/9	5	138/4	3	0.61
Trimetoprim- Sülfametoksazol	150/17	11	199/10	5	172/24	14	138/12	9	0.59
Kolistin	52/45	87	142/137	97	128/121	95	119/109	92	0.47

Tablo 4. Yetişkin yoğun bakım üniteleri kan kültüründe üreyen *Escherichia coli* izolatlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılık verileri.

<i>Escherichia coli</i>	2021		2022		2023		2024		P değeri
	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	Çalışılan / Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	2021 ve 2024 kıyaslaması
Gentamisin	76/54	71	102/81	79	110/90	82	146/120	82	0.08
Amikasin	76/75	98	102/102	100	110/107	97	146/145	99	1.00
Ampisilin	76/14	18	102/17	17	110/15	14	146/25	17	0.96
Ampisilin-Sulbaktam	76/39	51	102/42	41	109/51	47	146/79	54	0.71
İmipenem	76/74	97	102/97	95	110/104	95	146/142	97	1.00
Meropenem	76/72	95	102/97	95	109/104	95	144/138	96	0.98
Ertapenem	76/69	91	101/90	89	110/93	85	146/133	91	1.00
Levofloksasin	76/29	38	102/40	39	110/52	47	146/74	51	0.10
Siprofloksasin	76/29	38	101/39	39	110/50	45	125/49	39	1.00
Trimetoprim- Sülfametoksazol	76/42	55	102/53	52	110/54	49	145/79	54	1.00
Piperasilin- Tazobaktam	76/67	88	102/82	80	110/106	96	146/125	86	0.75
Sefazolin	76/30	39	102/37	36	109/26	24	146/37	25	0.04
Sefepim	76/42	55	102/62	61	110/41	37	146/71	49	0.43
Seftazidim	76/40	53	102/60	59	110/38	35	146/66	45	0.36
Seftriakson	76/32	42	102/45	44	108/30	28	146/42	29	0.06
Sefuroksim	76/30	40	102/41	40	110/27	25	146/39	27	0.07

P. aeruginosa antibiyotik verileri incelendiğinde, sadece kolistin duyarlılıklarının %90 üzerinde olduğu görülmüştür. Amikasin, kolistinden sonra en yüksek duyarlılık oranına sahiptir (yıllara göre %71-83), 2021 ve 2024 kıyaslandığında da duyarlılık oranında anlamlı bir düşüş olmamıştır ($p=0.49$). İmipenem direncinin, meropenem direncinden biraz daha yüksek olduğu görülmüştür. Seftazidim-avibaktam duyarlılıkları da %56 ile %80 arasında değişkenlik gösterirken 2021 ve 2024 kıyaslamasında değişim anlamlı bulunmamıştır ($p=0.53$).

Tablo 5. Yetişkin yoğun bakım üniteleri kan kültüründe üreyen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılık verileri.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2021		2022		2023		2024		P değeri
	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	Çalışılan / Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	Çalışılan/ Duyarlı (n/n)	Duyarlı %	2021 ve 2024 kıyaslaması
Amikasin	71/59	83	111/79	71	109/79	73	103/80	78	0.49
İmipenem	71/34	48	109/52	48	110/49	45	103/55	53	0.58
Meropenem	71/44	62	101/56	55	101/50	50	87/55	61	1.00
Levofloksasin	68/26	38	110/49	45	101/51	47	103/66	64	0.00
Siprofloksasin	71/39	55	111/58	52	109/54	50	103/67	65	0.24
Piperasilin- Tazobaktam	71/41	58	111/66	59	110/61	56	102/60	59	1.00
Sefepim	71/36	51	111/64	58	110/57	52	103/58	56	0.57
Seftazidim	71/42	59	110/72	65	110/63	57	102/56	55	0.69
Seftazidim- Avibaktam	9/5	56	87/70	80	103/71	67	92/66	72	0.53
Kolistin	8/5	63	22/22	100	30/30	100	21/19	90	0.22

TARTIŞMA

Sağlık hizmeti kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarında, özellikle Gram negatif bakterilerin neden olduğu vakalarda, antibiyotik direnci genellikle yüksek oranlarda ortaya çıkmaktadır. Hastaların mevcut diğer sağlık problemleri ve hastane ortamında edinilen dirençli bakteriler nedeniyle, bu enfeksiyonlara hızla müdahale edilmesi hayati önem taşımaktadır. Bu yüzden, özellikle yoğun bakım ünitelerinde, hastanelerin antibiyotik direnç profillerini gösteren kümülatif antibiyogram verilerine hâkim olması, ampirik tedaviyi doğru yönlendirmede büyük rol oynamaktadır. Sonrasında, kültür sonuçlarına göre tedavinin daraltılması (de-eskalasyon), antibiyotik direncinin artmasını önlemek için etkili bir yöntem olarak uygulanmaktadır.

Çalışmamızda ise en sık izole edilen tür *K. pneumoniae*, sonra sırasıyla, *A. baumannii*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* olarak belirlenmiştir. Yapılan birçok çalışmada kan kültüründen izole edilen en sık üç Gram negatif bakterinin sırasıyla *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* olduğu belirtilmiştir^(4,6,16). Kaya ve ark. da⁽¹¹⁾ kan kültüründe benzer şekilde en sık saptanan Gram negatif bakterinin *E. coli* olduğunu ve bunu *A. baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'nın izlediğini belirtmişlerdir. Öner ve ark.⁽¹⁵⁾ ise izole edilen bakterilerin görülme sıklığını sırasıyla; *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* olarak tespit etmişlerdir. Alay ve ark.⁽²⁾ da yoğun bakım enfeksiyonlarından en sık izole edilen patojenin *Acinetobacter* türleri olduğunu yazmışlardır. Bu çalışmalara bakıldığında birçok çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak en sık saptanan etkenin *E. coli* olduğu görülmektedir.

K. pneumoniae için verilerimize baktığımızda, karbapenem direnci %60'ın üzerinde bulunmuştur. Seftazidim-avibaktam ve kolistin için duyarlılık oranları 2024 yılında sırasıyla %77 ve %58 olarak bulunurken, yıllar içinde duyarlılık oranlarında düşüş izlenmiştir. 2021 ve 2024 yılları kıyaslandığında duyarlılık oranlarındaki düşüş anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p= 0.046 ve 0.006). Kinolonların da duyarlılık oranlarında düşüş saptanırken, siprofloksasindeki düşüş anlamlı bulunmuştur. Amikasin duyarlılık oranları da %56 civarı saptanmıştır. Yürüyen ve ark.⁽²¹⁾ 2014-2016 yılları arasında *K. pneumoniae* için karbapenem duyarlılığını %50'nin altında, kolistin duyarlılığını da yıllar içinde %73 ile %80 arasında saptamışlardır. Atik ve ark.⁽⁴⁾ *Klebsiella* türlerinde de imipenem, meropenem ve kolistin direncini yüksek bulmuşlardır (%48, %38, %22 sırasıyla). *Klebsiella* spp. için en yüksek duyarlılık amikasinine karşı tespit edilmiştir. Dakorah ve ark.⁽⁷⁾ da amikasin duyarlılığını %91 olarak belirtmişlerdir. *K. pneumoniae* karbapenem direnç oranları ise çeşitli çalışmalarda %15-60 arası bildirilirken, bu çalışmalara sadece yoğun bakım hastalarında üreyen bakteriler değil ayrıca servis hastalarındaki üremeler de dahil edilmiştir^(1,6,12,15,16). Yoğun bakımda üreyen *K. pneumoniae* ayırımı yapılan çalışmalarda ise karbapenem direnci %40-75 arasında bulunmuştur^(5,9,17). Yoğun bakımlarda daha fazla direnç oranları görülmesi doğaldır. Bir çalışmada *K. pneumoniae* izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler sırasıyla seftazidim-avibaktam (%57), gentamisin (%51) ve amikasin (%40) olarak saptanmıştır⁽¹²⁾. Çeçen ve ark.⁽⁵⁾ *K. pneumoniae*'da da amoksisilin-klavulanat, amikasin, siprofloksasin, karbapenemler, piperasilin-tazobaktam ve

trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranlarında yıllar içinde düşüş saptamışlardır. İki yüz dokuz hastaneyi kapsayan bir çalışmada *K. pneumoniae* için en yüksek duyarlılık %78 oranı ile meropeneme karşı saptanmıştır⁽¹³⁾.

Vo ve ark.,⁽¹⁹⁾ 2008 ile 2018 arasını inceleyen çalışmalarında, *K. pneumoniae*'nin florokinolonlara duyarlılığının %5 arttığını ($p<0.05$) bildirilmiştir ancak karbapenemlerden bahsetmemişlerdir. Türkiye'deki çalışmalarına bakıldığında karbapenem direncinin yüksek olduğu, Seftazidim-avibaktam duyarlılıklarında da düşüş izlendiği görülmektedir. Bu iki antibiyotikten sonra aminoglikozid ve kinolon duyarlılıkları gelmektedir. Kolistin, çalışma yönteminin zorluğu nedeni ile, pek çok çalışmada bildirilmemiştir.

Çalışmamızda *A. baumannii* için kolistin duyarlılığının yıllar içinde %87 ile %96 arasında değiştiği ve 2021 yılına göre 2024 yılındaki izolatların duyarlılığının arttığı ancak bu değer anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0.47$). 2024 yılında karbapenemler ve trimetoprim-sülfametoksazol de dahil diğer antibiyotiklerin duyarlılık oranlarının %10'un altında kaldığı izlenmiştir. Uzun ve ark.⁽¹⁸⁾ yaptıkları çalışmada *A. baumannii* için en yüksek direnci %95 ile imipenem, en düşük direnci %20 ile kolistine karşı tespit etmişlerdir. Yine kendi hastanelerinde 9 sene önce yapılmış bir çalışma ile karşılaştırdıklarında, amikasin, siprofloksasin, imipenem ve meropenem için anlamlı bir direnç artışı ($p<0.005$) tespit ederlerken, trimetoprim-sülfametoksazol için ise direnç oranında düşüş ($p>0.005$) olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan iki çalışmada *A. baumannii* 'de kolistin direnci saptanmamış^(4,16), diğer iki çalışmada ise kolistin direnci *A. baumannii* için %21⁽¹¹⁾ ve %1⁽²¹⁾ olarak bulunmuştur. Yapılan birçok çalışmada karbapenem direnci yüksek (%68 ile %100 arası) saptanmıştır^(1,6,11,15,16,21). Trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılıkları da %13 ile %41 arasında izlenmiştir^(6,16,21). Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak *A. baumannii* izolatlarında karbapenemler başta olmak üzere yüksek direnç oranları izlenmektedir. Hala duyarlılığı en yüksek antibiyotik, kolistin saptanmaktadır.

E. coli için karbapenem ve amikasin duyarlılıklarını 4 yıl boyunca %90 üzerinde bulduk ancak hiçbir antibiyotikte yılla birlikte direnç oranlarında bir düşüş izlemedik. Yürüyen ve ark.⁽²¹⁾ *E. coli*'de karbapeneme duyarlılığını %90'nın üzerinde bulurlarken, yıllar içinde trimetoprim- sülfametoksazol duyarlılığının arttığını belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada *E. coli* izolatlarında imipenem ve meropenem direnci saptanmazken, sefalosporinlere karşı yüksek direnç saptanmıştır⁽⁴⁾. Yapılan beş çalışmada ise *E. coli* için karbapenem ve amikasin direnci %10'un altında kalmıştır^(1,5,6,15,16). Moise ve ark.,⁽¹³⁾ meropenem duyarlılığını %98 olarak bildirmişlerdir. Dakorah ve ark.,⁽⁷⁾ amikasin için %95 oranında duyarlılık bildirmişlerdir. Çeçen ve ark.⁽⁵⁾ çalışmalarında 2016-2019 arasında *E. coli* izolatlarında gentamisin ve karbapenem direnç oranlarında düşüş saptamışlardır. Bir çalışmada, 10 yıllık veri incelendiğinde *E. coli*'nin duyarlılığının seftriakson (%6), gentamisine (%4) ve florokinolonlara (%4) karşı azaldığı belirtilmiştir ($p<0.05$)⁽¹⁹⁾. Maalesef hatalı antibiyotik kullanım politikaları günden güne duyarlılık oranlarında düşüş ile karşımıza çıkmaktadır, buna karşılık da duyarlılık oranlarında artış, akılcı antibiyotik kullanımı nedeni ile gelişmekte olabilir.

Bu çalışmada, *P. aeruginosa* için 2024 yılında kolistin duyarlılığı %90 olarak saptanırken, amikasin ve seftazidim-avibaktam duyarlılıkları sırasıyla %78 ve %72 bulunmuştur. Meropenem duyarlılığı imipeneme göre daha yüksek olmakla beraber %61 seviyesinde kalmıştır. *P. aeruginosa*'da en az direnç birçok çalışmada amikasin (%2-16)^(5,6,15,16) ve karbapenemlere (%8-14)^(5,6,16) karşı saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ise karbapenem direnci %30-70 bulunmuştur^(9,13,15). Literatüre göre hastanemizde amikasin ve seftazidim-avibaktam direnci daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda özellikle ÇİD oranları yüksek olarak izlenmektedir. Bu açıdan çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakteri infeksiyonları klinik açıdan çok önemli olduğu kadar ekonomik açıdan yük getircidir. ÇİD olan Gram negatif bakteri infeksiyonları antibiyotik maliyetini, toplam maliyetleri ve YBÜ'nde kalış süresini artırmaktadır. Maliyet analizi yapılan bir çalışmada *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. ve *E. coli*'ye bağlı gelişen infeksiyonlardaki ÇİD varlığı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). ÇİD olan etkenlerle enfekte olan hastaların toplam maliyet ortalaması 32.954,4 ± 50.124,2 TL olarak hesaplanmış ve ÇİD'si bulunmayan gruptan anlamlı düzeyde yüksek ($p=0.015$) bulunmuştur⁽²⁾.

Wu ve ark.⁽²⁰⁾ yaptıkları bir çalışmada kısıtlı antibiyogram bildiriminin, kümülatif antibiyotik verilerini elde ederken yanıltıcı sonuçlara sebep olabileceğinden bahsetmişler ve bu verileri alırken tüm antibiyotik duyarlılık verisine ulaşılmasının bir yolunun bulunması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu sebeple verilerin kısıtlı bildirim yapılan klinik ekranlardan değil, mikrobiyoloji laboratuvarlarının tüm antibiyotikleri içeren ekranlarından alınması önemlidir.

Laboratuvar işleyişimiz içerisinde kan kültür şişesi pozitif sinyal verdiğinde Gram boyamasına bakılıp sonuca göre ilgili hekime "panik bildirim" yapılmaktadır. 4 yıllık veri göz önünde bulundurulduğunda Gram

boyamda Gram negatif basil bildirildiğinde %24 oranla *K. pneumoniae*, %24 oranla *A. baumannii*, %16 oranla *E. coli* ve %14 oranla *P. aeruginosa* olma ihtimali olduğu görülmektedir. *K. pneumoniae* için %90'nın üzerinde duyarlılık oranı bulunan antibiyotik saptanmamıştır. En yüksek duyarlılık oranları seftazidim-avibaktam (%76), kolistin (%58) ve amikasin (%56) için bulunmuştur. *A. baumannii* için yine 2024 yılına bakıldığında kolistin dışındaki tüm antibiyotiklerin duyarlılık oranları %10'un altında bulunmuş, kolistin için ise duyarlılık %92 olarak saptanmıştır. *E. coli* izolatlarında amikasin ve karbapenemlere karşı %90 üzeri duyarlılık oranları izlenmiştir. *P. aeruginosa*'ya bakıldığında ise sadece kolistin duyarlılığının %90 üzerine çıktığı, bu oranı sırasıyla amikasin (%77) ve seftazidim-avibaktamın (%72) izlediği görülmüştür. Klinisyene giden panik değerler ardından kültür işlemi sonucunda üreyen bakteriye ikinci günde antibiyogram çalışılmakta hasta raporu onaylanmaktadır. Böyle durumlarda klinisyenler, Gram boyama sonuçlarına dayanarak ampirik tedavi planları oluşturmaktadır. Çalışmamızın verileri ışığında, merkezimizde tek başına kullanımı önerilmeyen kolistine karşı direncin az rastlanması nedeniyle ile diğer antibiyotiklerle kombinasyonların ampirik tedavide rolü olabileceği düşünülmüştür. Benzer şekilde amikasin de tek başına kullanılmayan ama etkili bir antibiyotik olduğu için, amikasinli kombinasyonlar (örneğin meropenem, seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam gibi) ampirik tedavi rejimlerinde seçenek olabilir. Her merkez, güncel verilerine göre akılcı antibiyotik kullanım politikalarını belirlemelidir.

Etik Kurul Onayı: Bu retrospektif çalışma için Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan 25.05.2023 tarih ve 2023-203 sayılı onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Approval for this retrospective study was obtained from the Ethics Committee of Çam and Sakura City Hospital dated 25.05.2023 and numbered 2023-203.

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

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

KAYNAKLAR

1. Adaleti R, Kansak N, Aslan M, Aksaray S. Cumulative antibiogram test results of isolated microorganisms from blood culture samples at haydarpasa numune training and research hospital. Haydarpasa Numune Med J. 2021;61(1):71. <https://doi.org/10.5578/flora.20219915>
2. Alay H, Yılmaz S, Kesmez Can F. Yoğun Bakım Ünitelerinde Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonlarında Çoklu İlaç Direnci ve Maliyet Analizi: Retrospektif Çalışma. Flora. 2021;26(1). <https://doi.org/10.5578/flora.20219915>
3. Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu Rehberi. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği (KLİMUD). 1. baskı. Gülay Z, editör. Ankara; 2019. <https://www.klimud.org/uploads/content/Antibiyotik%20Duyarl%C4%B1%C4%B1k%20Verilerinin%20Analizi%20ve%20Sunumu%20Rehberi.pdf#page=37.10> (Erişim Tarihi 5.4.2025)
4. Atik TK, Özel Y, Yılmaz U, Ünlü M, Ünlü GV. Kan kültürlerinden soyutlanan bakterilerin tanımlanması ve antimikrobiyal direnç oranlarının saptanması. ANKEM Derg. 2021;35(2):53-62. <https://doi.org/10.5222/ankem.2021.053>
5. Çeçen N, Duran H, Atik TK. Kan kültüründen izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranları. Turk Hij Den Biyol Derg, 2022;79(3):451-60. <https://doi.org/10.55057TurkHijyen.2022.57983>
6. Çekin ZK, Behçet M, Avcıoğlu F, Afşar Y, Şentürk E, Kurtoğlu M. Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Direnç Profillerinin İncelenmesi. Sağlık Bil Değer. 2023;13(1):80-6. <https://doi.org/10.33631/sabd.1133713>
7. Dakorah MP, Agyare E, Acolatse JEE, Akafity G, Stelling J, Chalker VJ, et al. Utilising cumulative antibiogram data to enhance antibiotic stewardship capacity in the Cape Coast Teaching Hospital, Ghana. Antimicrob Resist In. 2022;11(1):122. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01160-5>
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. EUCAST. 2024 https://www.eucast.org/clinical_breakpoints. (Erişim Tarihi 29.04.2025)

9. Gürbüz M, Türkeul Şen E, Demir C, Esen B. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Yatan Hasta Kümülatif Antibiyotik Duyarlılık Raporu (2020). Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2021;51(4):382-92. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.68442>
10. Kanj SS, Bassetti M, Kiratisin P, Rodrigues C, Villegas MV, Yu Y, et al. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Int J Antimicrob Agents. 2022;60(3):106633. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106633>
11. Kaya E, Kaya H, Öztürk C. Antibiotic susceptibilities and microorganisms isolated from blood cultures of inpatients in a secondary state hospital in Türkiye. Cukurova Med J. 2025;50(1):1-10. <https://doi.org/10.17826/cumj.1548878>
12. Mermutluoğlu Ç, Çiftçi EZ, Özcan N, Dayan S. Klinik Örneklerden İzole Edilen Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* Suşlarında Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması: Kapsamlı Bir Sağlık Kuruluşunda Dört Yıllık Analiz. Van Tıp Derg. 2023;30(4). <https://doi.org/10.5505/vtd.2023.78972>
13. Moise PA, Gonzalez M, Alekseeva I, Lopez D, Akrich B, DeRyke CA, et al. Collective assessment of antimicrobial susceptibility among the most common Gram-negative respiratory pathogens driving therapy in the ICU. JAC Antimicrob Resist. 2021;3(1). <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa129>
14. Negm EM, Elgharabawy ES, Badran SG, Raafat AON, Soliman ST, Mahmoud HM, et al. Analysis of cumulative antibiogram reports in intensive care units at an Egyptian University Hospital. J Infect Public Health. 2023;16(8):1220-9. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.05.032>
15. Öner SZ, Kaleli İ, Demir M, Çalışkan A, Mete E, Şenol H. Kan Kültüründen İzole Edilen Gram Negatif Çomaklar ve Antimikrobiyal Direnç. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;274. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2024.56823>
16. Şafak B, Kılınç O. 2010-2015 Yılları Arasında Kan Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Klimik Derg. 2016;29(2). <https://doi.org/10.5152/kd.2016.15>
17. Samlioğlu P, Yılmaz N. Kan kültüründen izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerinin kümülatif antimikrobiyal duyarlılık verilerinin değerlendirilmesi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2024;25(3):277-80. <https://doi.org/10.18229/kocatepetip.1225951>
18. Uzuner N, Çelik M, Kangül H. *Acinetobacter baumannii*'nin Bazı Antibiyotiklere Karşı Direnç Oranları: 2018 ve 2006 Yılları Sonuçlarının Karşılaştırılması. ANKEM Derg. 2020;34(3):99-104. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.099>
19. Vo QT, Klevens RM, Bolstorff B, Barton K, Cumming M, Blumenthal JA, et al. Utilization of cumulative antibiograms for public health surveillance: Trends in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* susceptibility, Massachusetts, 2008–2018. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021;42(2):169-75. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.395>
20. Wu H, Lutgring JD, McDonald LC, Webb A, Fields V, Blum L, et al. Selective and Cascade Reporting of Antimicrobial Susceptibility Testing Results and Its Impact on Antimicrobial Resistance Surveillance—National Healthcare Safety Network, April 2020 to March 2021. Microbiol Spectr. 2023;11(2):e01646-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01646-22>
21. Yürüyen C, Daldaban Dinçer Ş, Yanılmaz Ö, Boz ES, Aksaray S. Yoğun bakım ünitelerinde kümülatif antibiyogram ile antibiyotik direncinin izlenmesi. Mikrobiyol Bul. 2018;52(4):329-39. <https://doi.org/10.5578/mb.67408>

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN MANTARLARIN COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİ VE SONRASI DÖNEMLERDEKİ DAĞILIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI: ALTI YILLIK GÖZLEMSEL BİR ÇALIŞMA

Fethiye ŞEVİK¹, Handenur ULUKAN¹, Rufig HASANLI¹, Sena ALGIN¹, Halil Furkan MARTLI¹, Esra KILIÇ¹, Sidre ERGANİŞ¹, Elif Ayça ŞAHİN¹, Gülendam BOZDAYI², Özlem GÜZEL TUNÇCAN³, Kayhan ÇAĞLAR¹, Ayşe KALKANCI¹

F. Şevik: 0009-0005-1544-934X, H. Ulukan: 0000-0002-3208-9746, R. Hasanlı: 0009-0008-8753-3147, S. Algin: 0000-0002-7323-6319, H. F. Martlı: 0000-0002-9696-8539, E. Kılıç: 0000-0001-5917-9007, S. Erganiş: 0000-0002-8068-796X, E. A. Şahin: 0000-0002-2215-2756, G. Bozdayı: 0000-0002-6036-6819, Ö. Güzel Tunçcan: 0000-0003-1611-0725, K. Çağlar: 0000-0001-7257-6453, A. Kalkancı: 0000-0003-0961-7325

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Bilim Dalı, ANKARA

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Kandidemilerde etken tür dağılımında ve antifungal duyarlılık durumundaki değişimler, hastalarda prognozu etkileyebilmektedir. Bu çalışma, COVID-19 pandemisi öncesi (2016-2019) ve sonrası (2020-2024) dönemlerde kan kültürlerinden izole edilen mantar türlerinin dağılımlarını ve antifungal duyarlılıklarını karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2016-2024 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mantar türleri değerlendirilmiştir. Kan kültürleri COVID-19 öncesi ve COVID-19 sonrası dönemde BACT/ALERT® 3D cihazında inkübe edilmiştir. Üreyen mantarların tanımlanmasında pandemiden önce fenotipik yöntemler (ID32C) kullanılırken, pandemi sonrası dönemde VITEK® MS (MALDI-TOF MS) sisteminden yararlanılmıştır. Antifungal duyarlılık testleri CLSI M27-A3 mikrodilüsyon referans yöntemiyle yapılmıştır. Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde 2016-2019 ve 2020-2024 dönemlerinde alınan toplam 148734 kan kültürünün analizi yapılmıştır. COVID-19 öncesi dönemde pozitif kültür oranı %16 (8397/53835) ve mantar pozitifliği %5 (391/8397) iken, pandemi sonrası dönemde bu oranlar sırasıyla %17 (16.572/94.899) ve %5 (845/16.572) olarak saptanmıştır. En sık izole edilen dört tür her iki dönemde *Candida albicans* (%40→%39), *Nakaseomyces glabratus* (%19→%18), *Candida parapsilosis* (%14→%23) ve *Candida tropicalis* (%9→%7) olmuş, *C. parapsilosis*'teki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.011$). $MİK_{90}$ değerleri esas alındığında flukonazol için *C. tropicalis*'te ($4 \rightarrow 8 \mu\text{g/ml}$), vorikonazol için *N. glabratus* ve *C. tropicalis*'te (sırasıyla $0.25 \rightarrow 2$ ve $0.25 \rightarrow 4 \mu\text{g/ml}$), amfoterisin B için ise *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'te ($0.25 \rightarrow 1 \mu\text{g/ml}$) artış izlenmiştir. Bu bulgular, bazı türlerde antifungal duyarlılığın azaldığını ve dikkatli izlenmesi gerektiğini göstermektedir. Pandemi öncesi ve sonrası dönemde etken dağılımlarında sınırlı farklılıklar izlenmiş, antifungal direnç açısından dikkat çekici artışlar gözlemlenmiştir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının düzenli aralıklarla tür ve duyarlılık dağılımlarını değerlendirmesi önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: antifungal duyarlılık, *Candida*, COVID-19, fungemi, kan kültürü

İletişim adresi: Ayşe Kalkancı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
e-posta: aysekalkanci@email.com

Received/Geliş: 01.07.2025 Accepted/Kabul: 26.07.2025 Published Online/Online Yayın: 30.08.2025

*41. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. Sözlü sunum No. SS099 (13-17 Kasım 2024, Antalya)

Atıf/Cite as: Şevik F, Ulukan H, Hasanlı R, Algin S, Martlı HF, Kılıç E, Erganiş S, Şahin EA, Bozdayı G, Güzel Tunçcan Ö, Çağlar K, Kalkancı A. Kan kültürlerinden izole edilen mantarların COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerdeki dağılımlarının karşılaştırılması: Altı yıllık gözlemsel bir çalışma. ANKEM Derg. 2025;39(2):50-59.

ABSTRACT

Comparison of the Distribution of Fungal Isolates from Blood Cultures Before and After the COVID-19 Pandemic: A Six-Year Observational Study

Changes in the distribution of causative species and antifungal susceptibility in candidiasis might affect prognosis in patients. This study aims to compare the distribution and antifungal susceptibility of fungal species isolated from blood cultures before (2016-2019) and after (2020-2024) the COVID-19 pandemic.

In the study, fungal species isolated from blood cultures between 2016 and 2024 at the Medical Microbiology Laboratory of Gazi University Faculty of Medicine were evaluated. Blood cultures were incubated on the BACT/ALERT® 3D device during the pre-COVID-19 and post-COVID-19 periods. Phenotypic methods (ID32C) were used to identify the growing fungi before the pandemic, while the VITEK® MS (MALDI-TOF MS) system was used in the post-pandemic period. Antifungal susceptibility tests were performed using the CLSI M27-A3 microdilution reference method.

*A total of 148734 blood cultures collected at Gazi University Hospital between 2016-2019 and 2020-2024 were analyzed. In the pre-COVID-19 period, the positive culture rate was 16% (8397/53835) and the fungal positivity rate was 5% (391/8397), while in the post-pandemic period, these rates were 17% (16,572/94,899) and 5% (845/16,572), respectively. The four most frequently isolated species in both periods were *Candida albicans* (40% → 39%), *Nakaseomyces glabratus* (19% → 18%), *Candida parapsilosis* (14% → 23%), and *Candida tropicalis* (9% → 7%), with the increase in *C. parapsilosis* being statistically significant ($p=0.011$). Based on MIC₉₀ values, increase was detected for fluconazole in *C. tropicalis* (4→8 µg/ml), voriconazole in *N. glabratus* and *C. tropicalis* (0.25→2 and 0.25→4 µg/ml, respectively), and amphotericin B in *C. albicans* and *C. parapsilosis* (0.25→1 µg/ml). These findings indicate that antifungal susceptibility has decreased in some species and requires careful monitoring. Limited differences were observed in the distribution of pathogens before and after the pandemic, but notable increases in antifungal resistance were observed. It is recommended that clinical microbiology laboratories regularly evaluate species and susceptibility distributions.*

Keywords: antifungal susceptibility, blood culture, *Candida*, COVID-19, fungemia

GİRİŞ

Fungemiler, özellikle yoğun bakım ünitelerinde izlenen ve başta *Candida* türleri olmak üzere fırsatçı maya ve küflerin neden olduğu invaziv mantar enfeksiyonlarıdır. Bu enfeksiyonlar, immünsüpresif durumlar, uzamış hastanede yatış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter varlığı ve yoğun bakım tedavileri gibi risk faktörleri ile ilişkilidir. Kan dolaşımında mantarların izole edilmesiyle tanımlanan kandidemiler, sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar arasında artan bir sorun oluşturmaktadır^(10,33).

Pandemi öncesi dönemde tüm dünyada ve ülkemizde benzer fungemi oranları bildirilmiştir^(27,37). *Candida albicans* en sık izole edilen tür konumundayken, *Nakaseomyces glabratus* (eski adı: *Candida glabrata*), *Candida parapsilosis* ve *Candida tropicalis* gibi non-*albicans* türler giderek artan sıklıkla bildirilmeye başlanmıştır. Son on yıl içinde ortaya çıkan *Candidozyma auris* (eski adı: *Candida auris*), çok ilaca dirençli yapısı ve salgın potansiyeli nedeniyle fungemilerin epidemiyolojisini dramatik biçimde etkilemiştir⁽³¹⁾. COVID-19 pandemisiyle birlikte invaziv fungal enfeksiyonlarda keskin bir artış yaşanmıştır. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı immün disfonksiyon, steroid ve immünsüpresif ajan kullanımı, mekanik ventilasyon gibi faktörler, *Candida*, *Aspergillus* ve *Mucorales* türlerinin neden olduğu sekonder invaziv enfeksiyonların önünü açmıştır^(24,36). Bazı merkezlerde COVID-19 öncesinde %10-15 oranında saptanan kandidemi oranları, pandemi döneminde %25'lere ulaşmıştır^(8,20,15,18,25). Ayrıca, flukonazole dirençli *C. parapsilosis* suşları ve çoklu antifungal dirençli *C. auris* gibi türlerin daha sık izole edilmesi, antifungal yönetimi karmaşık hale getirmiştir^(1,26).

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda COVID-19 pandemisi öncesi (2016-2019) ve sonrası (2020-2024) dönemlerde kan kültürlerinden izole edilen mantar türlerinin dağılımlarının ve antifungal duyarlılık profillerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda, pandemi sürecinin mantar tür dağılımı ve antifungal duyarlılık üzerine etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif tanımlayıcı çalışma arşiv verileri üzerinden yürütülmüş, çalışma için Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 18.04.2025, Karar No: 061). Gazi

Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2016–2024 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mantar türlerinin verilerinin değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma iki döneme ayrılmıştır: COVID-19 pandemisi öncesi dönem (Ocak 2016 – Aralık 2019) ve pandemi sonrası dönem (Ocak 2020 – Aralık 2024). Hastaların verilerini toplamak için hastaların elektronik tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. İncelenen veriler COVID-19 öncesi ve COVID-19 sonrası dönem olarak sınıflandırılmıştır. Kan kültürleri COVID-19 öncesi ve COVID-19 sonrası dönemde BACT/ALERT® 3D (BioMérieux, Marcy L'Étoile, Fransa) cihazında en az beş gün inkübe edilmiştir. Sinyal veren kan kültürleri gram boyama ile değerlendirildikten sonra kanlı, EMB ve SDA agarlara ekimi yapılmıştır. Ekim yapılan petriler 36°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. *Candida* ve diğer mayaların tür tanımlaması; COVID-19 öncesi dönemde ID32C karbonhidrat asimilasyon testi (BioMérieux, Marcy L'Étoile, Fransa) ve çimlenme borusu, mısır unlu Tween 80 agarda üreme morfolojisi gibi diğer fenotipik tanımlama yöntemleri kullanılarak; COVID-19 sonrası dönemde VITEK® MS (BioMérieux, Marcy L'Étoile, Fransa) cihazı ile yapılmıştır. Antifungal duyarlılık testleri COVID-19 öncesi dönemde amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol ve itraconazol için, COVID-19 sonrası dönemde amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, kaspofungin-anidulafungin için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 kılavuzu referans mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

Çalışmamızda aynı hastanın aynı epizodundaki tekrarlayan mantar üremeleri değerlendirmeye alınmamıştır. Her hasta için yalnızca ilk izolat çalışmaya dahil edilmiştir. Böylece aynı enfeksiyon epizoduna ait mükerrer izolasyonların, tür dağılımı ve antifungal duyarlılık analizlerini yanıltıcı biçimde etkilemesi önlenmiştir. Bununla birlikte, aynı hastada farklı zamanlarda izole edilen mantar türleri, eğer klinik ve mikrobiyolojik açıdan yeni bir enfeksiyon epizodu olarak değerlendirilmişse çalışmaya dahil edilmiştir. Farklı epizod tanımı, hastanın önceki epizoda antifungal tedavi almasına rağmen aradan en az 14 gün geçmesi, yeni bir klinik tablo ile başvurusu ve izole edilen mantar türünün veya antifungal duyarlılık profilinin önceki epizottan farklılık göstermesi (örneğin tür değişimi veya MİK değerinde anlamlı artış) kriterlerine dayanmıştır. Hastaların üreyen mantar türü ve antifungal duyarlılık sonucu verileri Microsoft Excel uygulaması kullanılarak kategorize edilmiştir. Bu veriler daha sonra istatistik analiz için kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Farklı dönemlerde izole edilen mantar türlerinin dağılımlarındaki değişimi değerlendirmek amacıyla Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Analiz, 2016–2019 ve 2020–2024 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen başlıca 11 maya türüne ait gözlem sıklıkları üzerinden gerçekleştirilmiştir. Beklenen frekanslar ve gözlenen değerler karşılaştırılarak istatistiksel anlamlılık sınanmış, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Ki-kare testi sonucunda iki dönem arasında tür dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark araştırılmıştır ($\chi^2=48.09$, $sd=10$, $p < 0.001$).

Hangi türlerin bu farka anlamlı katkı sağladığını belirlemek amacıyla standardize edilmiş Pearson artık değerleri ("Standardized Pearson Residuals", SPR) hesaplanmıştır. Her tür için beklenen ve gözlenen değerler arasındaki fark, varyans ile normalize edilerek yorumlanmıştır. SPR için |2| üzerindeki mutlak değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. SPR, gözlenen ("observed") ve beklenen ("expected") frekanslar arasındaki farkın anlamlılığını değerlendirmek, özellikle kontenjans tablolarındaki hücre katkılarının büyüklüğünü görmek için kullanılmıştır. SPR > 2 ise, o hücredeki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Pozitif değer gözlenen frekansın beklenenden fazla, negatif değer ise beklenenden az olduğu anlamındadır.

Ayrıca, iki dönem arasındaki tür dağılımlarında gözlenen farkların hangi türlerden kaynaklandığını belirlemek amacıyla hücre düzeyinde katkı analizi yapılmış, bunun için de SPR hesaplanmıştır. Bu ölçütte her bir hücre için gözlenen değer ile beklenen değer farkı beklenen değer kareköküne bölünmüş ve ilgili hücrenin toplam Ki-kare istatistiğine olan katkısı incelenmiştir. SPR mutlak değeri 2'nin üzerinde ise, o hücredeki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu yöntemle, genel farklılığın ötesinde hangi türlerin epidemiyolojik değişime en çok katkı sağladığı belirlenmiştir.

BULGULAR

1. İki dönemin tür dağılımlarının karşılaştırma sonuçları

Çalışmada 2016-2019 döneminde toplam 53835 kan kültürü alınmış, bunların 8397'sinde (%16) üreme saptanmıştır. Bu pozitif kültürlerin 391'inde (%5) mantar üremesi görülmüştür. 2020-2024 döneminde ise 94899 kan kültürünün 16572'si pozitif (%18) bulunmuş ve 845'inde (%5) mantar izole edilmiştir. İki dönem

arasında toplam kültür pozitifliği oranı karşılaştırıldığında elde edilen $p=2.43 \times 10^{-20}$ ($p < 0.001$) sonucu "istatistiksel olarak" farkın tesadüfi olmadığını göstermiştir. Ancak, mantar üreme oranındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.136$). İki dönem arasında pozitif kültür oranındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı çıkmasının temel sebebi, sayıları 53835 ve 94899'e ulaşan çok büyük iki grubun söz konusu olmasıdır. Standart hata küçük olduğu için, burada olduğu gibi, büyük örneklemelerde küçük farklar bile istatistiksel olarak anlamlı çıkabilmektedir. Bu farkın klinik olarak anlamlı olup olmadığı ayrı bir değerlendirme gerektirmektedir.

Her iki dönemde de en sık izole edilen türler *C. albicans* (%40 → %39), *N. glabratus* (%19 → %18), *C. parapsilosis* (%14 → %23) ve *C. tropicalis* (%9 → %7) olmuştur. COVID-19 pandemisi öncesi (2016-2019) ve sonrası (2020-2024) dönemler arasında en sık izole edilen dört türün iki dönem arasındaki dağılım farkı incelenmiş, Ki-kare (χ^2) değeri 11.10, serbestlik derecesi (df) 3, p-değeri 0.0112 bulunmuştur. Bu verilere göre, dört önemli türün dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Pandemi döneminde *C. parapsilosis* izolatlarında anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p = 0.011$). Ayrıca *Pichia kudriavzevii* (eski adı: *Candida krusei*) ve *Trichosporon* türlerinde de anlamlı artış izlenmiştir. *C. auris* yalnızca pandemi sonrası dönemde bir kez (%0.1) izole edilmiştir.

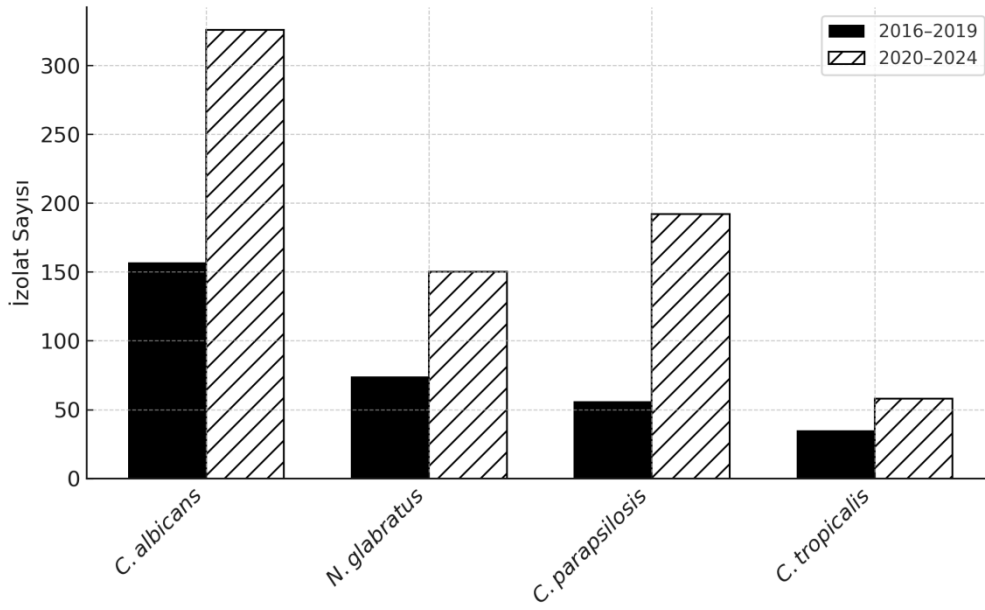
Standardize edilmiş SPR analizine göre *C. parapsilosis*, 2020–2024 döneminde beklenenden daha yüksek oranda izole edilmiştir (SPR = 1.54). Bu değer istatistiksel anlamlılık eşiği olan |2|'nin altında kalmakla birlikte, dört tür arasında en yüksek katkı değerine sahip olması nedeniyle genel farkın ortaya çıkmasında en belirgin katkısı sağlayan tür olarak öne çıkmıştır.

Tüm türlerin dağılımı Tablo 1'de verilmektedir. Bu sonuçlar, pandemi sonrası dönemde *C. parapsilosis* türünde olası bir epidemiyolojik değişim olduğunu düşündürmekte, özellikle bu türün flukonazol direnci ile ilişkilendirilen kümelenme risklerinin dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. İki döneme ait en sık görülen ilk dört türün dağılımı Şekil 1'de görselleştirilmiştir.

Tablo 1. Pandemi öncesi ve sonrası dönemde kan kültürleri, üremelerin ve izole edilen mantarların dağılımı.

Bulgular	Pandemi öncesi 2016–2019 (n, %)	Pandemi sonrası 2020–2024 (n, %)	p değeri*
Toplam kan kültürü sayısı	53835	94899	—
Üreme olan kan kültürü sayısı	8397 (%16)	16572 (%18)	<0.001*
Mantar üreyen kan kültürü sayısı	391 (%5)	845 (%5)	0.136
Kan kültüründe üreyen mantarlar			
<i>Candida albicans</i>	157 (%40)	326 (%39)	0.642
<i>Nakaseomyces glabratus</i> (<i>Candida glabrata</i>)	74 (%19)	150 (%18)	0.675
<i>Candida parapsilosis</i>	56 (%14)	192 (%23)	0.001*
<i>Candida tropicalis</i>	35 (%9)	58 (%7)	0.239
<i>Kluyveromyces marxianus</i> (<i>Candida kefyr</i>)	18 (%5)	25 (%3)	0.193
<i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>)	9 (%3)	40 (%5)	0.060
<i>Trichosporon species</i>	7 (%2)	24 (%3)	0.367
<i>Clavispora lusitaniae</i> (<i>Candida lusitaniae</i>)	3 (%1)	10 (%2)	0.713
Diğer <i>Candida</i> türleri	32 (%9)	16 (%2)	<0.001*
<i>Candida inconspicua</i>	0	3 (%1)	0.577
<i>Candida auris</i>	0	1 (%1)	1.000

p değerleri Pearson Ki-kare testi ile hesaplanmıştır. Anlamlı bulunan sonuçlar kalın yazılmış ve yıldız ile belirtilmiştir (: $p < 0.05$).



Şekil 1. En sık görülen ilk dört türün dağılımı açısından iki dönemin karşılaştırılması.

SPR analizine göre, tür dağılımındaki istatistiksel farkın en belirgin kaynağı *C. parapsilosis* olmuştur. Bu türün 2020-2024 döneminde beklenenden daha yüksek oranda izole edildiği ve pandemi sonrası dönemde ön plana çıktığı izlenmiştir (SPR=1.54). Buna karşın, *C. albicans*, *N. glabratus* ve *C. tropicalis* türlerinin oranlarında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (SPR değerleri |2|'nin altında kalmıştır). Bu analize ait sonuçlar Tablo 2'de verilmektedir.

Tablo 2. En sık görülen ilk dört tür dağılımının standardize Pearson artık (SPR) analizi sonuçları.

Tür	SPR değerleri	
	2016–2019	2020–2024
<i>Candida albicans</i>	0.71	-0.47
<i>Nakaseomyces glabratus (Candida glabrata)</i>	0.62	-0.42
<i>Candida parapsilosis</i>	-2.31	1.54
<i>Candida tropicalis</i>	1.20	-0.80

2. Antifungal Duyarlılık Sonuçları

Toplamda dört farklı türe ait izolatlar, 2016-2019 (pandemi öncesi) ve 2020-2024 (pandemi sonrası) dönemlerinde antifungal ilaçlara karşı duyarlılık açısından karşılaştırılmıştır. Her bir antifungal için MİK aralıkları, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri değerlendirilmiştir (Tablo 3).

C. albicans izolatlarında pandemi öncesi ve sonrası dönemlerdeki antifungal duyarlılık karşılaştırıldığında, amfoterisin B için MİK₅₀ değerinin de 0.12'den 0.25 µg/ml'ye, MİK₉₀ değerinin 0.25 µg/ml'den 1 µg/ml'ye 4 kat artışı duyarlılığın azaldığını düşündürmüştü, klinik olarak minimal ama yönsel bir direnç artışı izlenimi vermiştir. Flukonazol için pandemi öncesi MİK₉₀ değeri 4 µg/ml iken, pandemi sonrası 2 µg/ml olarak saptanmıştır.

N. glabratus izolatlarında pandemi öncesi ve sonrası antifungal duyarlılık incelenmiş, flukonazol MİK₉₀ değerinin her iki dönemde sabit kaldığı; ancak MİK₅₀ değerinin 2 µg/ml'den 8 µg/ml'ye yükseldiği görülmüştür. Vorikonazol MİK₉₀ değeri 0.25 µg/ml'den 2 µg/ml'ye, amfoterisin B MİK₉₀ değeri ise 0.5 µg/ml'den 1 µg/ml'ye yükselmiştir. Değerler, bu tür için düşük duyarlılık eğiliminin devam ettiğini göstermiştir.

C. parapsilosis izolatlarında amfoterisin B için pandemi öncesi MİK₅₀/MİK₉₀ değerleri 0.06/0.25 µg/ml iken pandemi sonrası bu değerler 0.5/1 µg/ml'ye yükselmiştir. Beklenmeyen bir durum olarak, flukonazol için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerinde azalma (sırasıyla 4→2 µg/ml ve 16→8 µg/ml) gözlenmiştir. Bu nadir ve tartışılması gereken bir durumdur.

C. tropicalis izolatlarında flukonazol ve amfoterisin B için $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri pandemi sonrasında artmıştır. Ancak, dikkati vorikonazol $MİK_{90}$ değerindeki 16 kat artış ($0.25 \rightarrow 4 \mu g/ml$) çekmiş, tedavi başarısızlığı riski oluşturabileceği öngörülmüştür. Ancak, bu değişikliklerin hiçbirisi istatistiksel açıdan anlamlı farklı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Genel olarak, duyarlılık karşılaştırması sırasında özellikle bazı türlerde yoğunlaşan antifungal $MİK_{90}$ değerlerinde artışlar gözlenmiştir. Bu durum azalan duyarlılığa işaret etmektedir. En belirgin duyarlılık azalışı *C. tropicalis*'te gözlemlenmiştir. *C. albicans*'ta ve *C. parapsilosis*'te ise amfoterisin B duyarlılığı azalmış görülmektedir. Anidulafungin, tüm türlerde düşük $MİK$ değerleriyle en güvenilir antifungal ajan olarak öne çıkmış ancak pandemi öncesi izolatlar test edilmediği için dönem karşılaştırması yapılamamıştır. İki dönemde de en sık izole edilen dört türe ait pandemi öncesi ve sonrası elde edilen $MİK$ değerleri Tablo 3'te görülmektedir. Bu bulgulara göre, flukonazol $MİK$ değerlerinin özellikle pandemi sonrası dönemde *Candida* türlerinde artma eğilimi gösterdiği, dolayısıyla antifungal duyarlılıkta azalma olduğu görülmektedir.

Tablo 3. Pandemi öncesi ve sonrasındaki kandidemilerde en sık izole edilen dört türe ait minimum inhibitör konsantrasyon ($MİK$) aralığı, $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri ($\mu g/ml$).

2016-2019						2020-2024					
Türler		AMB	FLU	VORI	ITRA	Türler		AMB	FLU	VORI	ANI
<i>C. albicans</i> (n=147)	$MİK$	0.03 - 1	0.06 - 16	0.06 - 4	0.03 - 2	<i>C. albicans</i> (n=247)	$MİK$	0.03 - 2	0.12 - 16	0.12 - 4	0.03 - 4
	aralığı						aralığı				
	$MİK_{50}$	0.12	0.25	0.12	0.06		$MİK_{50}$	0.25	0.25	0.12	0.12
<i>N. glabratus</i> (n=73)	$MİK_{90}$	0.25	4	0.25	0.12	<i>C. parapsilosis</i> (n=147)	$MİK_{90}$	1	2	0.25	0.25
	$MİK$	0.03 - 4	0.25 - 32	0.12 - 8	0.03 - 2		$MİK$	0.03 - 2	0.25 - 16	0.12 - 2	0.12 - 2
	aralığı						aralığı				
<i>C. parapsilosis</i> (n=45)	$MİK_{50}$	0.25	2	0.12	0.06	<i>N. glabratus</i> (n=100)	$MİK_{50}$	0.5	2	0.12	0.25
	$MİK_{90}$	0.5	16	0.25	0.12		$MİK_{90}$	1	8	0.25	0.5
	$MİK$	0.03 - 0.5	0.25 - 32	0.12 - 0.5	0.03 - 0.25		$MİK$	0.03 - 4	0.25 - 32	0.12 - 8	0.12 - 8
<i>C. tropicalis</i> (n=35)	aralığı					<i>C. tropicalis</i> (n=49)	aralığı				
	$MİK_{50}$	0.06	4	0.12	0.03		$MİK_{50}$	0.12	8	0.25	0.12
	$MİK_{90}$	0.25	16	0.5	0.06		$MİK_{90}$	1	16	2	0.25
<i>C. tropicalis</i> (n=35)	$MİK$	0.03 - 1	0.06 - 16	0.06 - 4	0.03 - 1	<i>C. tropicalis</i> (n=49)	$MİK$	0.03 - 2	0.25 - 16	0.12 - 8	0.12 - 4
	aralığı						aralığı				
	$MİK_{50}$	0.12	0.25	0.12	0.06		$MİK_{50}$	0.25	2	0.12	0.12
<i>C. tropicalis</i> (n=35)	$MİK_{90}$	0.25	4	0.25	0.12		$MİK_{90}$	1	8	4	1

AMB: Amfoterisin B, FLU: Flukonazol, VORI: Vorikonazol, ITRA: Itrakonazol, ANI: Anidulafungin

TARTIŞMA

Fungemiler, özellikle yoğun bakımda takip edilen, invaziv girişim uygulanan ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ciddi mortaliteyle seyreden nozokomiyal enfeksiyonlardır⁽⁹⁾. Türkiye'de yapılan çalışmalarda, *Candida* türlerinin nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları içinde en sık izole edilen fungal patojen olduğu bildirilmiştir⁽²⁾. Şanlı ve ark.'nın⁽²⁹⁾ 2015-2019 yılları arasında nöroloji yoğun bakım ünitesinde yürüttüğü retrospektif analizde, kandidemi gelişen hastalarda en sık izole edilen türün *C. albicans* olduğu; ancak non-albicans türlerin (özellikle *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* -*N. glabratus*) artış eğiliminde olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, Eren ve ark.⁽¹²⁾ çalışmalarında *C. albicans* (%11.83), *C. parapsilosis* (%10.39) ve *C. glabrata*-*N. glabratus*'u (%10.39) en sık izole edilen türler olarak rapor etmişlerdir. Çalışmalarında *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık testleri sonucunda *N. glabratus* flukonazol için, *C. parapsilosis* ise kaspofungin için riskli tür olarak gösterilmiştir. Bu bulgular, Türkiye'deki hastane ortamlarında tür dağılımı ve direnç paternlerinin dikkatle izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Pandemi süreci, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de fungemilerin sıklığını ve tür dağılımını etkilemiştir⁽³²⁾. Bizim bu çalışmamızda, pandemi sonrası dönemde pozitif kan kültürü oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiş olsa da (%15.6'dan %17.5'e, $p<0.001$), bu farkın klinik açıdan anlamlılığı sınırlı olabilir. Zira çok büyük örneklem büyüklüğü, küçük oransal farkların da istatistiksel olarak anlamlı çıkmasına yol açmaktadır. Bu nedenle yorum yapılırken istatistiksel anlamlılık ile klinik anlam arasındaki fark göz önünde bulundurulmalıdır. En sık izole edilen dört ana tür olan *C. albicans*, *N. glabratus*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*

için yapılan karşılaştırmalı analizde, COVID-19 pandemisi öncesi (2016–2019) ve sonrası (2020–2024) dönemler arasında tür dağılımlarında anlamlı fark saptanmıştır ($\chi^2=11.10$, $sd=3$, $p=0.011$). SPR analizine göre, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde en belirgin kaynağı *C. parapsilosis* olmuştur. Bu türün 2020–2024 döneminde beklenenden daha yüksek oranda izole edildiği ve pandemi sonrası dönemde ön plana çıktığı izlenmiştir (SPR=1.54). Buna karşın, *C. albicans*, *N. glabratus* ve *C. tropicalis* türlerinde belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (SPR<|2|). Bu sonuçlar, pandemi sonrası dönemde *C. parapsilosis* türünde olası bir epidemiyolojik değişim olduğunu düşündürmüştür, özellikle bu türün flukonazol direnci ile ilişkilendirilen kümelenme risklerinin dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymuştur^(6,23,30). *C. parapsilosis*, özellikle kateter ilişkili fungemilerde, total parenteral beslenme alan hastalarda ve yeni doğan yoğun bakım ünitelerinde öne çıkan bir türdür. Diğer *Candida* türlerinden farklı olarak biyofilm oluşturma kapasitesi nispeten düşüktür, ancak plastik yüzeylere tutunma yeteneği yüksektir ve eller yoluyla bulaşma eğilimi belirgindir. Pandemi süresince sağlık personeli sayısının azalması, el hijyenine uyumda azalma ve yoğun hasta yükü gibi faktörler, *C. parapsilosis* gibi çevresel bulaşı ön planda olan türlerin yayılımını kolaylaştırmış olabilir. Ayrıca, pandemi öncesine göre daha uzun süreli kateter kullanımı ve artan parenteral nutrisyon ihtiyacı da bu türün izolasyon oranlarında artışa katkı sunmuş olabilir^(25,26).

Çalışmamızda pandemi öncesi ve sonrası dönemde farklı tür tanımlama sistemlerinin kullanılması (ID32C vs. MALDI-TOF MS), özellikle nadir türlerin tanımlanmasında tanısal duyarlılık farkı yaratabileceğinden, elde edilen bazı tür frekanslarını etkilemiş olabileceği bir kısıtlılık olarak kayıt edilmelidir. Ancak; çalışmamızda hem pandemi öncesi hem de sonrası dönemde en sık izole edilen türler *C. albicans*, *N. glabratus*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* olarak benzer kalmıştır. Bu dört ana türün tanımlanmasında hem ID32C hem de MALDI-TOF MS yönteminin yüksek özgüllük ve duyarlılık ile doğru tanı sağladığı bilinmektedir⁽²⁴⁾. Dolayısıyla, temel bulgularımızı etkileyebilecek sistematik bir yanılma riski düşük olarak değerlendirilmiştir.

Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de antifungal direnç önemli bir sorun haline gelmiştir. Türkiye kaynaklı çalışmalarda, ekinokandinlere karşı *C. glabrata* suşlarında azalan duyarlılık ve azol grubu antifungallere karşı *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* gibi türlerde artan direnç bildirilmektedir. Bu direnç paterni, ampirik antifungal tedavi stratejilerinin yeniden değerlendirilmesini gerektirmektedir⁽⁵⁾. Çalışmamızda, *C. parapsilosis* izolatlarında flukonazol MİK₉₀ değerinin pandemi sonrası dönemde 16 µg/ml'den 8 µg/ml'ye düşmesi, literatürde sık rastlanmayan bir bulgudur. Bu durumun çeşitli olası nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle, pandemi sonrası dönemde izole edilen *C. parapsilosis* suşlarının genetik açıdan daha duyarlı alt klonlara ait olması ya da direnç genlerini taşıyan baskın bir klonun azalması söz konusu olabilir. Ayrıca enfeksiyon kontrol önlemlerinde yaşanan değişikliklerin flukonazol maruziyeti altında farklı popülasyon baskılamaları oluşturmaları da olasıdır. Öte yandan, laboratuvar ortamındaki teknik varyasyonlar ya da flukonazol stok çözeltisi ve test koşullarına dair küçük farklılıklar da sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle, bu değişimin klinik yansımalarının ve epidemiyolojik sürdürülebilirliğinin daha ileri çalışmalarda moleküler tiplendirme ve klonal analiz yöntemleriyle desteklenmesi gerekmektedir.

COVID-19 pandemisi, kandidemi insidansını küresel ölçekte değiştirmiştir. Szekely ve ark.⁽²⁸⁾ tarafından bildirilen Avrupa çok merkezli veriler, COVID-19 pandemisi sırasında kandidemi oranlarının belirgin şekilde arttığını, özellikle yoğun bakımlarda *C. auris* gibi dirençli türlerin salgınlar oluşturduğunu ortaya koymuştur. Bazı merkezlerde de pandemi döneminde flukonazol dirençli *C. parapsilosis* kümelenmeleri tanımlanmış ve bu durum enfeksiyon kontrol önlemlerinin gözden geçirilmesini zorunlu kılmıştır^(13,21).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda immün disfonksiyon, yoğun antibiyotik kullanımı, invaziv girişimler ve kortikosteroid tedavisi kandidemiler için önemli risk faktörleri haline gelmiştir^(11,14,22). Enfeksiyon kontrol önlemlerinin her dönemde sektöre uğraması, kişisel koruyucu ekipman yetersizliği ve el hijyeni uyumundaki azalma, *Candida* enfeksiyonlarının yayılımını kolaylaştırmıştır. Ayrıca antibiyotiklerin geniş spektrumlu ve yaygın kullanımı, mikrobiyota üzerinde olumsuz etkiler yaratarak fırsatçı fungal enfeksiyonların önünü açmıştır^(3,16).

Antifungal direnç açısından değerlendirildiğinde, özellikle *C. auris*'in çok ilaca dirençli profili, hem tedavi seçeneklerini kısıtlamakta hem de hastane kaynaklı salgınlara neden olmaktadır. 2020 sonrası artan şekilde bildirilen *C. auris* izolatlarında yüksek düzeyde ekinokandin direnci gözlenmiştir ve bu durum, yerel sürveyans ve genotiplendirme çalışmalarının gerekliliğini ortaya koymaktadır^(7,34).

Türkiye'den bildirilen ve kandidemi olgularında antifungal duyarlılığı değerlendiren ilk çok merkezli çalışma 1997-2017 arasındaki dönemi değerlendirmiştir. Bu çalışmada flukonazol direnci *C. parapsilosis* için

%7.7, *C. glabrata* için ise %0.9 olarak bildirilmiş; ayrıca ekinokandin direnci saptanmamıştır. Ancak bazı merkezlerde *C. parapsilosis* izolatlarında flukonazol direncinin %47.1'e kadar çıktığı gözlenmiştir⁽⁴⁾. Bizim çalışmamızda ise pandemi sonrası dönemde *C. parapsilosis* izolatlarında anlamlı artış ($p=0.011$) izlenmiş ve amfoterisin B için $MİK_{90}$ değeri 0.25'ten 1 µg/ml'ye yükselmiştir. Flukonazol için $MİK_{50}/MİK_{90}$ değerlerinde düşüş olsa da bu durum, önceki verilerle birlikte ele alındığında, pandemi sonrası dönemdeki antifungal kullanım, enfeksiyon kontrol pratikleri ve klonal yayılım olasılıklarının antifungal duyarlılık paternlerinde değişim oluşturabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, Türkiye verileri; kandidemilerin tür dağılımında non-albicans suşların yükselişe geçtiğini, antifungal direnç oranlarının arttığını ve COVID-19 pandemisinin hem sıklık hem de etken yönünden belirgin bir kırılma noktası oluşturduğunu göstermektedir. Bu durum, enfeksiyon kontrol uygulamaları ile birlikte, tür düzeyinde tanı ve antifungal duyarlılık testlerinin rutin hale getirilmesini zorunlu kılmaktadır^(17,35).

Bu bulgular ışığında, COVID-19 pandemisinin merkezimizde kandidemi epidemiyolojisini belirgin biçimde değiştirdiği söylenebilir⁽¹⁹⁾. Türkiye'de yapılan çalışmalar, küresel eğilimlerle paralellik göstermekte; artan non-albicans tür dağılımı, antifungal direnç paternleri ve enfeksiyon kontrolünde yaşanan zorluklar ön plana çıkmaktadır. Bu veriler, ülkemizde sürekli süreyansın, hızlı tanı yöntemlerinin ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliğinin artırılmasının önemini vurgulamaktadır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 18.04.2025, Karar No: 061).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study has been approved by the Gazi University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 18.04.2025, Decision No: 061).

Conflict of Interest: The authors have revealed no conflicts of interest.

Financial Support: No financial support has been received for the project.

KAYNAKLAR

1. Abdoli A, Falahi S, Kenarkoobi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. Clin Exp Med. 2022; 22: 327-46. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00751-7>
2. Alkan Çeviker S, Günel Ö, Kılış SS, Köksal E, Tahmaz A. Üçüncü basamak hastanede sağlık hizmeti ile ilişkili kandidemilerin epidemiyolojisi ve mikrobiyolojik özellikleri: Tek merkez deneyimi. Muğla Sıtkı Koçman Üni Tıp Derg. 2020;7(1):12-7.
3. Alwazze MJ, Alnimr A, Al Nassri SA, Alwarthan SM, Alhajri M, AlShehail BM, Almubarak M, Alghamdi NS, Wali HA. Microbiological trends and mortality risk factors of central line-associated bloodstream infections in an academic medical center 2015–2020. Antimicrob Resist Infect Control. 2023;12:128. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01338-5>
4. Arikan-Akdaglı S, Gülmez D, Doğan Ö, Çerikçiöğlu N, Doluca Dereli M, Birinci A, Yıldırım ŞT, Ener B, Öz Y, Metin DY, Hilmioğlu-Polat S, Kalkancı A, Koç N, Erturan Z, Fındık D. First multicentre report of in vitro resistance rates in candidaemia isolates in Turkey. J Glob Antimicrob Resist. 2019;18:230-4. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.04.003>
5. Beder D, Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Kan kültürlerinde tespit edilen Candida izolatlarının dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2020;34(3):77-85. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.077>
6. Bektaş AD, Yasa EO, Habip Z, Koçoğlu E. Çocuklarda invaziv kandida enfeksiyonlarında risk faktörlerinin değerlendirilmesi. J Pediatr Inf. 2023;17(3):147-55. <https://doi.org/10.5578/ced.20239714>
7. Bays DJ, Jenkins EN, Lyman M, Chiller T, Strong N, Ostrosky-Zeichner L, Hoenigl M, Pappas PG, Thompson III GR. Epidemiology of invasive candidiasis. Clin Epidemiol. 2024;16:549-66. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S459600>

8. Brandt FP, Sawazaki JA, Cavalcante RS. Epidemiology of candidemia during COVID-19 pandemic era in a teaching hospital: A non-concurrent cohort study. *Med Mycol.* 2024;62(7):myae069. <https://doi.org/10.1093/mmy/myae069>
9. Çiçek-Kolak Ç, Erman-Daloğlu A, Özhak B, Ögünç D, Günseren F. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde izlenen yetişkin hastalarda kandidemi epidemiyolojisi, Candida türlerinin antifungal duyarlılıkları ve mortalite üzerine etkileri. *Klimik Derg.* 2019;32(3):250-8. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.71>
10. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(7):e428-e438. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00692-8)
11. Erdal B, Keskin B, Altıntaş N, Kiraz N. COVID-19 hastalarında sekonder enfeksiyonlar ve literatürün gözden geçirilmesi: Üniversite hastanesinde yapılan retrospektif bir çalışma. *ANKEM Derg.* 2022;36(2):64-73. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1163275>
12. Eren E, Sav H, Beştepe Dursun Z. Araştırma hastanesinde yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan izole edilen Candida türlerinin epidemiyolojisi ve antifungal duyarlılığı. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2022;79(1):93-102. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2022.34356>
13. Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, Cunha C, Oliverio M, Goldman GH, et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat Microbiol.* 2022;7:1127-40. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01172-2>
14. Kangabam N, Nethravathy V. An overview of opportunistic fungal infections associated with COVID-19. *3 Biotech.* 2023;13:231. <https://doi.org/10.1007/s13205-023-03648-2>
15. Lin GL, Chang PH, Lee IK, Chen YC, Lee CH. Clinical characteristics and outcomes of patients with candidemia during the COVID-19 pandemic: Insights from experience in the Omicron era. *J Microbiol Immunol Infect.* 2024;57(5):812-21. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2024.07.014>
16. Lutufyo TE, Qin W, Chen X. Central line associated bloodstream infection in adult intensive care unit population -Changes in epidemiology, diagnosis, prevention, and addition of new technologies. *Advan Infect Dis.* 2022;12:252-80. <https://doi.org/10.4236/aid.2022.122022>
17. Maffezzoli P, Kestler M, Burillo A, Corcione S, De Rosa FG, Muñoz P, Bouza E. Diagnostic and prognostic value of time to positivity in blood cultures. An opinion paper. *Rev Esp Quimioter.* 2025;38(1):8-20. <https://doi.org/10.37201/req/094.2024>
18. Macauley P, Epelbaum O. Epidemiology and mycology of candidaemia in non-oncological medical intensive care unit patients in a tertiary center in the United States. *Mycoses.* 2021;64(6):634-40. <https://doi.org/10.1111/myc.13258>
19. Najafzadeh MJ, Shaban T, Zarrinfar H, Sedaghat A, Hosseini Kargar N, Berenji F, Jalali M, Lackner M, James JE, Ilkit M, Lass-Flörl C. COVID-19 associated candidemia: From a shift in fungal epidemiology to a rise in azole drug resistance. *Med Mycol.* 2024;62(4):myae031. <https://doi.org/10.1093/mmy/myae031>
20. Ntziora F, Giannitsioti E. Bloodstream infections in the era of the COVID-19 pandemic: Changing epidemiology of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *J Intensive Med.* 2024;4(3):269-80. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2023.12.004>
21. Öner P, Öner F, Aytaç Ö, Şenol FF, Arı N, Çağlar H, Aşçı Toraman Z. COVID-19 tanılı hastalardan izole edilen Candida türleri ve antifungal duyarlılıklarının pandemi öncesi dönem ile karşılaştırılması. *Harran Üni Tıp Fak Derg.* 2023;20(1):31-8. <https://doi.org/10.35440/hutfd.1134599>
22. Ozalp O, Komec S, Unsel M, Gunduz A, Altuntas Aydın O. Analysis of candidemia cases in a city hospital during the COVID-19 pandemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024;28(6):2558-68. https://doi.org/10.26355/eurrev_202403_35762
23. Özdemir K, Kocaoğlu C, Sayın Kutlu S, Ergin Ç, Kutlu M. Epidemiology, risk factors and mortality of candidemia: case-control study. *FLORA.* 2020;25(2):206-12. <https://doi.org/10.5578/flora.68736>
24. Parsons MG, Diekema DJ. What is new in fungal infections?. *Mod Pathol.* 2023;36(6):100187. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100187>
25. Sargın-Altunok E, Batırel A, Ersöz Z, Akay-Güven D, Öztürk-Aydemir S. COVID-19, santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon riskini artırıyor mu? *KLiMiK Derg.* 2022;35(3):191-5. <https://doi.org/10.36519/kd.2022.4272>

26. Siopi M, Georgiou PC, Paranos P, Beredaki MI, Tarpatzi A, Kalogeropoulou E, Damianidou S, Vasilakopoulou A, Karakosta P, Pournaras S, Meletiadis J. Increase in candidemia cases and emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* and *C. auris* isolates in a tertiary care academic hospital during the COVID-19 pandemic, Greece, 2020 to 2023. *Euro Surveill.* 2024;29(29):2300661. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.29.2300661>.
27. Solmaz N, Kuşcu F, Candevir A, Kömür S, Kurtaran B, İnal AS, Ertürk D, Kibar F, Taşova Y. Üçüncü basamak bir hastanede kandidemi epidemiyolojisi ve mortalite risk faktörlerinin değerlendirilmesi: 11 yıllık retrospektif bir çalışma. *FLORA* 2025;30(1):79-90. <https://doi.org/10.5578/flora.2025011322>
28. Szekely J, Rakchang W, Rattanaphan P, Kositpantawong N. Fluconazole and echinocandin resistance of *Candida* species in invasive candidiasis at a university hospital during pre-COVID-19 and the COVID-19 outbreak. *Epidemiol Infect.* 2023;151:e146. <https://doi.org/10.1017/S0950268823001346.6>
29. Şanlı K, Mart Kömürcü SZ, Şahin AS. Kan kültürlerinde üretilen yoğun bakım ünitesi hastalarında *Candida* epidemiyolojisi ve antifungal direnç değişiminin incelenmesi, 2015-2019. *Dicle Med J.* 2021;48(4):796-805. <https://doi.org/10.5798/dicletip.1037792>
30. Tepe D, Aksoy F, Yılmaz G, Tosun İ, Özkaya E, Kaya S. Fungemia due to rare yeasts other than *Candida*: 10 years of single-center experience. *Med J Infect Microb Antimicrob.* 2023;12:9. <https://doi.org/10.4274/mjima.galenos.2023.2022.92023;12:9>
31. Tsai CS, Lee SS, Chen WC, Tseng CH, Lee NY, Chen PL, Li MC, Syue LS, Lo CL, Ko WC, Hung YP. COVID-19-associated candidiasis and the emerging concern of *Candida auris* infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023;56(4):672-9. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.12.002>.
32. Uyar C, Yıldız E, Genç Ö, Ak Ö, Koçak E, Alkan S, Balci C, Korkmaz P, Özatağ DM, Aslan H. Evaluation of candidemia risk factors and *Candida* species distribution in intensive care units among patients with and without COVID-19. *Saudi Med J.* 2024;45(6):606-16. <https://doi.org/10.15537/smj.2024.45.6.20240102>.
33. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(4):1027-53. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.08.002>
34. Shin SU, Bae S, Cho D, Lee A, Jeong HS, Hwang S, Kim S, Kim M, Kim SE, Kim UJ, Kang SJ, Park KH, Chang HH, Jung SI. Comparison of clinical characteristics and outcomes in candidaemia patients with and without COVID-19: a multicentre retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):1473. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-10373-5>.
35. Orosz L, Burián K. The "COVID effect" in culture-based clinical microbiology: Changes induced by COVID-19 pandemic in a Hungarian tertiary care center. *J Infect Public Health.* 2024;17(7):102453. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.05.041>
36. Wiederhold NP. Emerging fungal infections: New species, new names, and antifungal resistance. *Clin Chem.* 2021;68(1):83-90. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab217>
37. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309-17. <https://doi.org/10.1086/421946>.

ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR HASTANEDE KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONU ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN NON-FERMENTATİF GRAM NEGATİF BASİLLER VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI: SEKİZ YILLIK ANALİZ

M. Esra KOÇOĞLU, Zafer HABİP, Betül Naz KALYONCU TERZİ, Tuncer ÖZEKİNCİ

M. E. Koçoğlu: 0000-0002-2860-1794, Z. Habip: 0000-0002-9624-7790, B. N. Kalyoncu: 0000-0003-0347-1732, T. Özekinci: 0000-0003-3475-660X

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Non-fermentatif Gram negatif bakteriler, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli etkenleri arasında yer almakta ve artan antibiyotik dirençleri nedeniyle tedavi zorlukları oluşturmaktadır. Bu çalışmada, üçüncü basamak bir hastanede sekiz yıllık dönemde kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen non-fermentatif Gram negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri değerlendirildi.

Bu retrospektif kesitsel çalışmada, 2016-2023 yılları arasında hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarına kabul edilen kan kültürü örnekleri analiz edildi. BacT/ALERT 3D sistemi kullanılarak üreme saptanan kan örneklerinden izole edilen bakteriler otomatize sistemlerle (VITEK2 Compact ve VITEK MS) tanımlandı. Antibiyotik duyarlılıkları EUCAST ve CLSI kriterlerine göre değerlendirildi. Tekrarlayan isolatlar dışlandı; <30 örnekle türler istatistiksel analizden çıkarıldı.

Sekiz yıllık sürede toplam 132904 kan kültürü örneğinin %20'sinde üreme gözlemlendi ve 1974'ünde (%7.4) non-fermentatif Gram negatif bakteri saptandı. Bunların %61.1'i yoğun bakım ünitelerinden gönderilen örneklerden elde edildi. En sık izole edilen bakteriler Acinetobacter baumannii (%41.4), Pseudomonas aeruginosa (%29.6) ve Stenotrophomonas maltophilia (%13.1) idi. A. baumannii isolatları başta karbapenemler (%93.7 imipenem direnci), piperasilin/tazobaktam ve siprofloksasin olmak üzere birçok antibiyotiğe yüksek oranda direnç saptandı. P. aeruginosa isolatları ise daha düşük direnç profili sergiledi. S. maltophilia suşlarında seftazidime karşı direnç %40 oranında olup trimetoprim/sülfametoksazol ve levofloksasin direnç oranları daha düşük seviyede saptandı.

Yerel direnç verilerinin sürekli izlenmesi ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesi, enfeksiyonların etkili yönetimi için kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada A. baumannii suşlarında gözlenen yüksek antibiyotik direnç oranları özellikle endişe vericidir.

Anahtar kelimeler: Acinetobacter baumannii, antibiyotik direnci, kan dolaşımı enfeksiyonu, non-fermentatif bakteriler, Pseudomonas aeruginosa

ABSTRACT

Non-fermentative Gram Negative Bacilli Isolated as Agents of Bloodstream Infection in a Tertiary Hospital and Their Antibiotic Susceptibilities: An Eight Year Analysis

Non-fermentative Gram-negative bacteria are among the significant pathogens of bloodstream infections, especially in immunocompromised patients, and pose therapeutic challenges due to increasing antibiotic resistance. This study evaluated the distribution and antibiotic resistance profiles of non-fermentative Gram-negative bacteria isolated as causative agents of bloodstream infections over an eight-year period in a tertiary care hospital.

İletişim adresi: M. Esra Koçoğlu. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
e-posta: kocogluesra@yahoo.com

Received/Geliş: 22.06.2025 Accepted/Kabul: 14.08.2025 Published Online/Online Yayın: 30.08.2025

Atıf/Cite as: Koçoğlu ME, Habip Z, Kalyoncu Terzi BN, Özekinci T. Üçüncü basamak bir hastanede kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen non-fermentatif Gram negatif basiller ve antibiyotik duyarlılıkları: Sekiz yıllık analiz. ANKEM Derg. 2025;39(2):60-69.

In this retrospective cross-sectional study, blood culture samples submitted to our hospital's microbiology laboratory between 2016 and 2023 were analyzed. Bacteria isolated from blood samples that grew using the Bact/ALERT 3D system were identified using automated systems (VITEK2 Compact and VITEK MS). Antibiotic susceptibilities were assessed according to EUCAST and CLSI guidelines. Repeated isolates were excluded, and species with fewer than 30 isolates were omitted from statistical analysis.

*Over the eight-year period, growth was detected in 20% of the total of 132904 blood culture samples. and 1974 (7.4%) of them yielded non-fermentative Gram-negative bacteria. Of these, 61.1% were obtained specimens sent from intensive care units. The most frequently isolated bacteria were *Acinetobacter baumannii* (41.4%), *Pseudomonas aeruginosa* (29.6%), and *Stenotrophomonas maltophilia* (13.1%). *A. baumannii* isolates exhibited high resistance to multiple antibiotics, notably carbapenems (93.7% imipenem resistance), piperacillin/tazobactam, and ciprofloxacin. In contrast, *P. aeruginosa* isolates displayed a lower resistance profile. Among *S. maltophilia* strains, resistance to ceftazidime was 40%, while resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole and levofloxacin remained lower.*

*Continuous monitoring of local resistance data, and the development of rational antibiotic use policies are critically important for the effective management of infections. The high antibiotic resistance rates observed in *A. baumannii* strains in this study are particularly worrisome.*

Keywords: *Acinetobacter baumannii, antibiotic resistance, bloodstream infection, non-fermentative bacteria, Pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Kan dolaşımı enfeksiyonları, antimikrobiyal ajanlar ve sepsis yönetimindeki ilerlemelere rağmen yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Mortalite oranları, edinildiği yere (toplum ya da hastane kaynaklı), komorbid bir durumun eşlik etmesine, coğrafi bölgeye, etken mikroorganizmaya ve antimikrobiyal direnç durumuna göre değişiklik göstermektedir. Gram negatif bakteriler kan dolaşımı enfeksiyonlarında yaygın olarak gözlenen etkenlerdir. *Escherichia coli*, genellikle dünya çapında kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan en yaygın Gram negatif patojendir. *E. coli* dışındaki Gram negatif basil kaynaklı bakteriyemilerde daha yüksek mortalite oranları rapor edilebilmektedir^(16,17). Hastane ortamında edinilen, doğal ortamda yaygın bulunan ve farklı antimikrobiyal direnç paternine sahip olan non-fermentatif Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde ciddi sorun oluşturmaktadır. Kan dolaşımı enfeksiyonlarında etkenin kısa sürede tanımlanması ve uygun tedavinin başlanması hayati öneme sahiptir. Ancak, kültür örneğinin alınması ile antibiyotik duyarlılığın raporlanması arasındaki doğal gecikmeye ek olarak mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç profillerinin artması/değişmesi ampirik tedavi seçimini zorlaştırmaktadır⁽¹⁸⁾. Antibiyotik direnç oranlarının artması, bakteriyemi tedavisinde kullanılacak antibiyotik seçeneklerini sınırlamakla beraber tedavinin başarısız olmasına, mortalite ve morbiditenin artmasına, hastanede kalım süresinin uzamasına ve sağlık hizmetlerinde maliyet artışına neden olmaktadır. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların türü ve antibiyotik direnç oranı hastaneler arasında farklılık göstermektedir⁽¹²⁾. Antibiyotik direnç profillerinin düzenli izlendiği merkezlerde elde edilen veriler, ampirik tedavi seçiminde ciddi katkı sunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hem hastanemizde takip edilen hastaların yönetimine katkı sağlamak hem de ulusal verilerimize katkı sağlamak için hastanemiz kan kültürlerinden izole edilen non-fermentatif bakterilerin dağılımının belirlenmesi ve antibiyotik direnç paternlerinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2016-2023 yılları arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli kliniklerdeki hastalara ait kan kültürü örneklerinden izole edilen Gram negatif non-fermentatif bakteriler dahil edilmiştir. Kan kültürü örnekleri Bact/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kan kültür sistemine yüklenmiş ve beş günlük inkübasyon sürecinde pozitif üreme sinyali alınan tüm örneklerin önce Gram boyamaları yapılarak değerlendirilmiş ve ardından %5 koyun kanlı agar (bioMérieux, Fransa), çikolata agar (bioMérieux, Fransa) ve kromojenik agar (CHROMID, CPS, bioMérieux, Fransa) besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Ekim yapılan besiyerleri 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Kültürde üreyen bakteriler Gram boyama, oksidaz testi gibi konvansiyonel testlerle değerlendirildikten sonra identifikasyonları ve antibiyotik duyarlılık testleri için otomatize sistemler (VITEK2 Compact, bioMérieux- Fransa ve VITEK MS, bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Karbapenem direnci saptanan izolatlarda, gradient test (bioMérieux, Fransa)

kullanılarak doğrulama yapılmıştır. Seftazidim/avibaktam duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle, kolistin duyarlılık testi sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle (Sensititre; Thermo Fisher, USA) araştırılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları EUCAST önerilerine göre değerlendirilmiştir⁽¹¹⁾. EUCAST önerisi olmayan antibiyotiklerinin yorumları tüm yıllarda CLSI önerileri doğrultusunda yorumlanmıştır⁽⁶⁾. Kliniklere göre yetişkin ve çocuk hastaların kan kültürlerinden üreyen non-fermentatif Gram negatif basiller ve antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları listelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen yıllarda kan kültürlerinden üreyen non-fermentatif Gram negatif basiller ve antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları hastanemiz arşivinden sağlanmıştır. Aynı hastaya ait tekrarlayan örnekler çalışmadan çıkarılmıştır ve tekrarlayan örneklerin laboratuvara gönderilen ilk izolatları çalışmaya alınmıştır. Otuzdan az numunesi olan tür izolatları, istatistiksel yanlışlıklara yol açabileceğinden analiz edilmemiştir⁽⁷⁾. Verilerin elde edildiği dönemlerde antibiyotik duyarlılık testlerinde ve identifikasyonda kalite kontrol suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına 01 Ocak 2016-31 Aralık 2023 tarihleri arasında kabul edilen 132.904 kan kültürü örneğinin 26.580'inde (%20).üreme olmuştur. Üreme olan örneklerin 1974'ünde non-fermentatif Gram negatif bakteri izole edilmiştir. Üreme saptanan hastaların %82.6'sı (n=1630) erişkin hasta grubundadır. Laboratuvarımızda non-fermentatif Gram negatif basil olarak izole edilen kan kültürlerinin çoğunluğu (%61.1) yoğun bakım ünitelerinden gönderilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete, hasta grubuna ve kliniklere göre dağılımları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların kan kültürlerinden etken olarak izole edilen non-fermentatif Gram negatif basillerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Çocuk n (%)	Erişkin n (%)	Toplam n (%)
Kadın	197 (10.0)	764 (38.7)	961 (48.7)
Erkek	147 (7.4)	866 (43.9)	1013 (51.3)
Toplam	344 (17.4)	1630 (82.6)	1974 (100.0)

Tablo 2. Hastaların kan kültürlerinden etken olarak izole edilen non-fermentatif Gram negatif basillerin cinsiyete ve kliniklere göre dağılımı.

Klinik	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
Cerrahi Bilimler	100 (5.1)	138 (7.0)	238 (12.1)
Dahili Bilimler	245 (12.4)	285 (14.4)	530 (26.8)
YBÜ	616 (31.2)	590 (29.9)	1206 (61.1)
Toplam	961 (48.7)	1013 (51.3)	1974 (100.0)

Çalışma döneminde kan kültürlerinden etken olarak izole edilen non-fermentatif Gram negatif basillerin yıllara ve kliniklere göre dağılımı Tablo 3 ve 4'te verilmiştir. *Acinetobacter baumannii* izole edilen bakteriler içinde en sık oranda (%41.4) tespit edilirken, *P. aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* sırasıyla %29.6 ve %13.1 olarak en sık görülen ikinci ve üçüncü bakteri olmuştur.

Tablo 3. Kan kültürlerinden etken olarak izole edilen non-fermentatif Gram negatif basillerin yıllara göre dağılımı (n).

Bakteri Adı	2016-2017 n	2018-2019 n	2020-2021 n	2022-2023 n	Toplam n (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	318	195	181	124	818 (41.4)
<i>Acinetobacter pittii</i>	0	12	42	9	63 (3.2)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	5	11	10	18	44 (2.2)
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	4	6	3	16 (0.8)
<i>Acinetobacter junii</i>	3	2	4	2	11 (0.6)
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	3	0	4	1	8 (0.4)
<i>Acinetobacter radioresistens</i>	0	2	5	0	7 (0.4)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	0	1	0	0	1 (0.1)
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	0	0	0	1	1 (0.1)
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	0	1	0	0	1 (0.1)
<i>Acinetobacter gyllenbergii</i>	0	0	0	1	1 (0.1)
<i>Acinetobacter ursingii</i>	0	1	0	0	1 (0.1)
<i>Burkholderia cepacia</i> grup	0	3	6	4	13 (0.7)
<i>Burkholderia contaminans</i>	0	0	4	1	5 (0.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	241	120	98	125	584 (20.6)
<i>Pseudomonas putida</i>	5	8	25	6	44 (2.2)
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	5	2	6	13	26 (1.3)
<i>Pseudomonas luteola</i>	1	3	1	7	12 (0.6)
<i>Pseudomonas</i> spp.	3	3	2	1	9 (0.5)
<i>Pseudomonas oryzae</i>	2	3	2	1	8 (0.4)
<i>Pseudomonas mendocina</i>	0	3	0	2	5 (0.3)
<i>Pseudomonas oleovorans</i>	0	0	1	2	3 (0.2)
<i>Pseudomonas mosselii</i>	0	0	0	2	2 (0.1)
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	1	0	0	2 (0.1)
<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	0	1	0	0	1 (0.1)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	20	29	194	16	259 (13.1)
<i>Achromobacter denitrificans</i>	4	6	5	2	17 (0.9)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0	2	0	0	2 (0.1)
<i>Myroides</i> spp	0	1	0	0	1 (0.1)
<i>Ralstonia</i> spp.	0	0	6	3	9 (0.5)
Toplam	614	414	602	344	1974 (100.0)

Tablo 4. Kan kültürlerinden etken olarak izole edilen non-fermentatif Gram negatif basillerin kliniklere göre dağılımı.

Bakteri Adı	Cerrahi Bilimler n	Dahili Bilimler n	YBÜ n	Toplam n (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	101	149	568	818 (41.4)
<i>Acinetobacter pittii</i>	3	11	49	63 (3.2)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	6	30	8	44 (2.2)
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	9	6	16 (0.8)
<i>Acinetobacter junii</i>	1	7	3	11 (0.6)
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	1	1	6	8 (0.4)
<i>Acinetobacter radioresistens</i>	2	1	4	7 (0.4)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	0	0	1 (0.1)
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	0	1	0	1 (0.1)
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	0	1	0	1 (0.1)
<i>Acinetobacter gyllenbergii</i>	0	1	0	1 (0.1)
<i>Acinetobacter ursingii</i>	0	1	0	1 (0.1)
<i>Burkholderia cepacia</i> group	1	3	9	13 (0.7)
<i>Burkholderia contaminans</i>	0	1	4	5 (0.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	102	194	288	584 (29.6)
<i>Pseudomonas putida</i>	1	10	33	44 (2.2)
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	2	20	4	26 (1.3)
<i>Pseudomonas luteola</i>	0	9	3	12 (0.6)
<i>Pseudomonas</i> spp.	0	2	7	9 (0.5)
<i>Pseudomonas oryzae</i>	0	3	5	8 (0.4)
<i>Pseudomonas mendocina</i>	0	2	3	5 (0.3)
<i>Pseudomonas oleovorans</i>	0	0	3	3 (0.2)
<i>Pseudomonas mosselii</i>	0	0	2	2 (0.1)
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	0	1	1	2 (0.1)
<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	0	1	0	1 (0.1)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10	60	189	259 (13.1)
<i>Achromobacter denitrificans</i>	4	6	7	17 (0.9)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0	1	1	2 (0.1)
<i>Myroides</i> spp	0	0	1	1 (0.1)
<i>Ralstonia</i> spp.	0	2	7	9 (0.5)
Toplam	236	527	1211	1974 (100.0)

Kan kültürlerinden en sık saptanan etkenler olan *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia*'nın direnç oranlarının servislere ve hasta gruplarına göre dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Kan kültürlerinden izole edilen non-fermentatif Gram negatif bakterilerin servislere ve yaş gruplarına göre direnç oranları (%).

Mikroorganizma	Antibiyotik	Çocuk		Erişkin	
		Servis	YBÜ	Servis	YBÜ
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Amikasin	31.3	70.7	48.8	73.0
	Gentamisin	36.7	58.8	50.0	73.6
	İmipenem	56.0	87.8	85.3	93.7
	Levofloksasin	61.1	74.0	66.2	89.0
	Meropenem	50.0	90.0	87.6	92.6
	Piperasilin/Tazobaktam	56.7	86.4	87.7	93.6
	Seftazidim	43.5	82.7	84.9	93.2
	Siprofloksasin	51.5	90.3	87.8	93.4
	Trimetoprim/Sülfametoksazol	33.3	67.9	57.6	76.9
	Kolistin*	0.0	0.0	0.0	0.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amikasin	21.8	24.4	18.3	26.8
	Aztreonam	43.9	26.8	30.7	39.7
	Gentamisin	12.9	18.4	20.7	30.0
	İmipenem	42.9	25.0	29.9	42.0
	Levofloksasin	47.2	20.0	32.2	46.0
	Meropenem	27.3	22.4	24.0	35.4
	Piperasilin/Tazobaktam	48.9	30.4	33.3	45.0
	Sefepim	39.1	22.7	25.6	36.0
	Seftazidim	38.3	15.6	33.5	37.0
	Siprofloksasin	31.2	14.0	34.4	38.8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Seftazidim/avibaktam **	5.5	2.8	25.0	19.4
	Levofloksasin	-	-	-	2.0
	Seftazidim***	25.0	-	57.1	40.0
	Trimetoprim/Sülfametoksazol	8.3	-	4.3	2.8

*2020 ve 2023 yılları arasında yapılan mikrodilüsyon sonuçlarını kapsar.

**2022-2023 yıllarında yapılan duyarlılık testlerini kapsar.

****S. maltophilia* intrinsik dirençli kabul edildiğinden sonuçlar tedavi yönlendirme amaçlı değildir.

Çocuk yoğun bakım ünitesinde izole edilen *A. baumannii* suşlarının en dirençli olduğu antibiyotik siprofloksasin (%90.3) iken, erişkin YBÜ'nde izole edilenlerin %93.7'si imipeneme dirençli bulunmuştur. Çocuk YBÜ'nde yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının en dirençli olduğu antibiyotik %30.4 oranla piperasilin/tazobaktam, erişkin YBÜ'nde izole edilenlerin en dirençli olduğu antibiyotiğin levofloksasin (%46) olduğu saptanmıştır. *S. maltophilia* suşlarında ise hem erişkin hem de çocuk hasta grubunda en dirençli antibiyotiğin seftazidim olduğu tespit edilmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen non-fermentatif Gram negatif bakterilerin servislere ve yaş gruplarına göre direnç oranları Tablo 5'te ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.

TARTIŞMA

Kan dolaşımı enfeksiyonu, bakteri ve mantarlar da dahil olmak üzere patojen mikroorganizmaların kan dolaşımına sızmasıyla karakterize edilen ciddi bir sistemik bulaşıcı hastalıktır. Hastanede yatan hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Gram negatif patojenlerin neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonlar, %15-29 aralığında yüksek ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir⁽¹⁾. Enfeksiyon etkenlerinin ve etken mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç oranlarının tespit edilmesi hasta yönetiminde klinisyene ampirik tedaviye başlamak için rehberlik edebilir. Sepsis şüpheli hastaların hızı ve etkili tedavisi mortalite oranlarında azalmaya katkı sağlayabilir⁽¹²⁾.

Çalışmamızda, sekiz yıllık dönemde en fazla non-fermentatif bakteri izole edilen yer (%61.1) yoğun bakım üniteleri iken, dahili ve cerrahi bilimlere ait servislerde non-fermentatif bakteri izolasyon oranı sırasıyla %26.8 ve %12.1 olmuştur. Hastanemizde çalışma döneminde kan kültürlerinde üreme oranı %20 olarak tespit edilmiştir. Üreme oranımızı hastaların yoğunluğunun YBÜ hastası olması ve/veya immün süpresyon, diyabet gibi komorbid bir duruma sahip olması etkilemiş olabilir. Non-fermentatif etkenler içinde en sık izole edilenler *A. baumannii* (%41.4), *P. aeruginosa* (%29.6) ve *S. Maltophilia*'dır (%13.1). Ülkemizde yapılan çalışmaların bir kısmında benzer şekilde en sık izole edilen non-fermentatif mikroorganizma *A. baumannii* (%60.4 ve %45) iken, diğerlerinde *P. aeruginosa*'nın (%33.6 ve %50) izole edildiği raporlanmıştır^(5,12,23,24). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda kan dolaşımı enfeksiyonundan sorumlu tutulan non-fermentatif mikroorganizmanın *P. aeruginosa* olduğu çalışmaların yanında, *A. baumannii* olduğunu raporlayan çalışmalar da bulunmaktadır^(9,10,16,18).

A. baumannii, sıklıkla sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlara neden olabilen yaygın bir patojendir. Bu mikroorganizma, antimikrobiyal direncinin kapsamı ve hastane salgınlarına neden olma eğilimi nedeniyle son zamanlarda sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların başlıca nedenlerinden biri olarak ortaya çıkmıştır⁽²²⁾. Hastanede yatan hastalardan izole edilen suşların direnç profillerinin bilinmesi hasta yönetimine önemli ölçüde rehberlik edebilmektedir.

Son yıllardaki çalışmalar ve raporlar, *A. baumannii*'de karbapeneme karşı gelişen direnç artışını çarpıcı bir şekilde göstermektedir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada kandan izole edilen *A. baumannii* suşları için karbapenem direncinin %37 olduğu bildirilirken, İtalya'da yapılan çalışmada meropenem direncinin %96.6 bulunduğu bildirilmiştir^(9,10). Küresel bir analizde 2016 ile 2018 yılları arasında tanımlanan 4320 *A. baumannii* izolatının meropeneme direnci %67 bulunmuştur⁽²²⁾. Türkiye'den 70 laboratuvarın verilerinin gönderildiği Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDS) 2022 ve 2023 raporunda ülkemizden izole edilen *Acinetobacter* spp. izolatlarında karbapenemlere %91 oranında direnç saptanmıştır⁽²⁷⁾. Ülkemizde kan kültürlerinden izole edilen non-fermentatif bakterilerin direnç paternlerinin araştırıldığı çalışmalarda *A. baumannii* suşlarının imipenem için direnç oranları %68.4 ile %95.4 aralığında raporlanırken meropenem için direnç aralığı %73.7-93.4 olarak raporlanmıştır^(5, 8,12,19,24). Çalışmamızda *A. baumannii* karbapenem direnç oranının ülkemiz son yıl verileri ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

A. baumannii suşlarının kinolon grubu antibiyotiklere direnç oranı ülkemizde %74.3 ile %94.5 arasında bildirilmiştir^(8,12,19,24,27). Hindistan'da yapılan iki çalışmada %6.2 ile %48 oranında kinolon direnci bulunurken ve İtalya'da yapılan bir çalışmada ise direnç oranı %98.5 olarak bildirilmiştir^(9,10,21). Seifert ve ark.ları⁽²²⁾ *A. baumannii* izolatlarında levofloksasin için küresel direnç oranının %71.4 olduğunu raporlamışlardır. Hastanemizde YBÜ hastalarında siprofloksasin direnci %90'ın ve levofloksasin direnci de %80'in üzerindedir.

A. baumannii suşlarının piperasilin/tazobaktam direnç oranları ülkemizde yapılan iki çalışmada %86.6 ve %94.5 olarak bildirilmiştir^(5,12). Hindistan kaynaklı çalışmalarda piperasilin/tazobaktam direnç oranı %26.4 ve %40, Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada piperasilin/tazobaktam direnci %60.6 oranında bildirilmiştir^(9,18,21). Çalışmamızda *A. baumannii* izolatlarında %81.1 olan piperasilin/tazobaktam direnci, ülkemizde yapılan çalışmaların verilerinden görece düşük olmakla birlikte, diğer ülkelerin direnç oranlarından yüksek bulunmuştur.

A. baumannii'nin neden olduğu enfeksiyonlarda kombinasyon tedavilerinde aminoglikozidler yer alabilmektedir. İtalya'da yapılan çalışmada⁽¹⁰⁾ amikasin ve gentamisin direnç oranları %96.2 ve 95.1 olarak raporlanmıştır. Global ve bölgesel verilerin paylaşıldığı çalışmada amikasin direnç oranının en yüksek görüldüğü bölge Latin Amerika (%72) iken, global amikasin direnç oranı %57 olarak bildirilmiştir⁽²²⁾. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 2022 raporunda *Acinetobacter* spp. izolatları için amikasine %81 oranında, 2023 raporunda %85 oranında direnç bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde amikasin ve gentamisin direnç oranlarının farklı (sırasıyla %33-76.9 ve %59-86) olduğu gözlenmiştir^(5,8,12,19,24). Bu veriler, aminoglikozid grubu antibiyotiklere ait direnç oranları merkezden merkeze değişiklik göstermekle birlikte, son yıllarda bakteride aminoglikozidlerde direnç artışını çarpıcı bir şekilde göstermektedir. Bizim çalışmamızda aminoglikozid grubu antibiyotiklerden amikasin direnç oranı %56, gentamisin direnç oranı %54.8 olarak bulunmuştur. Bu bulgularla, kandan izole etmiş olduğumuz *A. baumannii* suşları için en etkili antibiyotik grubunun aminoglikozidler olduğu görülmüştür.

P. aeruginosa'nın etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde antipseudomonal sefalosporinler, beta-laktamaz inhibitörü içeren penisilinler, monobaktam ve karbapenemler ile kinolon grubu

antibiyotikler kullanılmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalara göre kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının piperasilin/tazobaktam direnç oranı %11.4 ile %53 arasında görülmekte, yurt dışında yapılan çalışmalarda bu oran %17 ile %32 arasında değişmektedir^(5,8-10,12,18,19,21,24,26). Bu çalışmada da, ülkemiz son yıl verileri ile uyumlu olarak, piperasilin/tazobaktam %39.4 oranında direnç tespit edilmiştir.

Seftazidim ve sefepim *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında ilk tercih edilen sefalosporinlerdendir. *P. aeruginosa* suşlarının seftazidim direnç oranları yurtiçi çalışmalarda %11.7 ile %38.8, sefepim direnç oranları %10.2 ile %45 arasında bulunmuştur^(5,8,12,19,24,26,27). Yurtdışı çalışmalarda ise seftazidim ve sefepim direnç oranları sırasıyla %13.6 ile %43.6 ve sefepim %14.5 ve %51.3 arasında bulunmuştur^(9,10,18,21). Çalışmamızdaki seftazidim ve sefepim direnç oranları literatür verileriyle uyumludur.

Çalışmamızda *P. aeruginosa*'da aztreonam direnç oranı %35.3 bulunmuştur. Kandan izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında Gür ve ark.⁽¹²⁾ %39.3, Sarwat ve ark.⁽²¹⁾ %53.8 aztreonam direnci bildirmişlerdir.

P. aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemler sıklıkla tercih edilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa*'da karbapenemlere direnç %9.1 ile %42 arasında raporlanmıştır^(5,8,12,19,23,24,26,27). Bu oranların yurt dışı çalışmalarda da benzer şekilde %7.7 ile %45.8 arasında olduğu görülmektedir^(9,10,18,21). Bu çalışmada da, ülkemiz son yıl verileri ile uyumlu olarak, imipenem %35 ve meropenem %27.3 direnç saptanmıştır.

P. aeruginosa enfeksiyonlarında kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin ve levofloksasin başarıyla kullanılmaktadır. Yurt içi çalışmalarda kinolon direnç oranları %14.3 ile %49 arasında bildirilmiştir^(5,8,12,19,24,26,27). Yurt dışı çalışmalarda siprofloksasin direnç oranları %10.3 ile %43.3 aralığında bildirilmiştir^(9,10,18,21). Çalışmamızdan elde etmiş olduğumuz kinolon grubu antibiyotikler için direnç oranlarımız yurt içi ve yurt dışı literatür verileri ile uyumludur.

S. maltophilia enfeksiyonları, bakterinin birçok antibiyotiğe doğal dirençli olması nedeniyle tedavisi güç enfeksiyonlardır⁽²⁵⁾. *S. maltophilia*'da ilk tedavi seçeneklerinden biri olan trimetoprim/sülfametoksazol direnç, ülkemizde 2019-2023 yılları arasında yapılan çalışmalarda %1.3 ile %11.4 aralığında bulunmuştur^(2,4,12,13,23). Etiyopya'daki bir referans hastanesinde febril kanser hastalarında kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan patojenler ve direnç profilinin incelendiği çalışmada %17 olguda *S. maltophilia* görülmüş; olgularda kinolon direnci saptanmamış ve trimetoprim/sülfametoksazol direnç oranı %40 olarak bulunurken seftriakson direnci %80 raporlanmıştır⁽³⁾. 2018-2023 yılları arasında Avrupa, Latin Amerika ve Asya-Pasifik bölgesinden toplanan *S. maltophilia* suşlarının değerlendirildiği çalışmada dolaşım sistemi enfeksiyonu etkeni olan izolatların %3'ünün trimetoprim/sülfametoksazol dirençli olduğu, %15.8'inin levofloksasin dirençli olduğu raporlanmıştır⁽²⁰⁾. Japonya, Tayland ve Hindistan merkezli çalışmalarda trimetoprim/sülfametoksazole %20 ve seftazidime $\geq$ 60 direnç bulunmuştur^(14,15). Ülkemizde *S. maltophilia*'da levofloksasin direnci saptanmayan çalışmalar olduğu gibi %15'e kadar levofloksasin direnci bildirilmiştir^(2,4,12). Arabacı ve ark.⁽²⁾ %48'lik kısmını kan kültürlerinin oluşturduğu çalışmalarında izole ettikleri *S. maltophilia* suşlarında %70 oranında seftazidim direnci saptamışlardır. Bu çalışmada %3.7 trimetoprim/sülfametoksazol direnci, %2 levofloksasin direnci ve %40 seftazidim direnci saptanmış, oranlar literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda *S. maltophilia* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları arasında seftazidim verileri de yer almıştır. *S. maltophilia*'nın doğal direnç mekanizmaları nedeniyle seftazidime karşı intrinsik olarak dirençli olduğu bilinmektedir ve bu nedenle rehberlerinde bu ajanın test edilmesi önerilmemektedir⁽⁶⁾. Ancak laboratuvarımızda kullanılan otomatize sistemin (VITEK-2) standart test panelinde yer alması nedeniyle seftazidim için elde edilen sonuçlar da analiz edilmiştir. Bu sonuçlar yalnızca gözlemsel amaçla sunulmuştur ve klinik tedavi önerisi ya da kararını yönlendirme amacı taşımamaktadır.

Sonuç olarak hastanemizde sekiz yıllık dönemde bakteriyemi yapan ve enfeksiyon etkeni olan non-fermentatif Gram negatif basillerin en fazla YBÜ'den izole edildiği ve en sık etkenin *A. baumannii* olduğu ve *P. aeruginosa*'nın ikinci sıklıkla izole edildiği görülmüştür. *P. aeruginosa* izolatları antibiyotiklere daha duyarlı bir profil çizerken *A. baumannii* izolatlarının test edilen antibiyotiklerin çoğuna dirençli olması kaygı vericidir. Bu aşamada akılcı antibiyotik kullanımı insanlık için önemli bir fırsattır. Her hastanenin etken mikroorganizma sıklığı ve direnç profili farklı olabileceği için merkezlerin kendi direnç profillerini düzenli olarak takip etmeleri non-fermentatif Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların başarıyla yönetimi için önemlidir. Bu, gereksiz antibiyotik kullanımını ve ilaca dirençli suşların gelişmesini de engelleyecektir. Her hastane kendi kan dolaşımı enfeksiyonu etkenlerini ve antibiyotik duyarlılık profilini düzenli olarak takip etmelidir. Böylece hem enfeksiyon kontrolü hem de ampirik tedavi politikalarının belirlenmesi mümkün olabilecektir.

Etik Kurul Onayı: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu Kararı (Karar No: 2025/10-01, Karar Tarihi: 11.06.2025) ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Approved by Istanbul Medeniyet University Non-Interventional Health Research Ethics Committee Decision (Decision No: 2025/10-01, Decision Date: 11.06.2025).

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

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

KAYNAKLAR

1. Al-Hasan M. N., Eckel-Passow J. E., Baddour L. M. Impact of Healthcare-Associated Acquisition on Community-Onset Gram-Negative Bloodstream Infection: A Population-Based Study: Healthcare-Associated Gram-Negative BSI. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(6):1163-71.
2. Arabacı, Ç., Yanılmaz, Ö., Uzun, B. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 2019;33(2):58-64.
3. Arega B, Woldeamanuel Y, Adane K, Sherif AA, Asrat D. Microbial spectrum and drug-resistance profile of isolates causing bloodstream infections in febrile cancer patients at a referral hospital in Addis Ababa, Ethiopia. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1511-9.
4. Arslan GK, Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Sınırlı antibiyotik seçeneği olan *stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonlarında antibiyotik direnç profili, *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2021;51(4):334-40.
5. Ateş F, Çiftçi N, Tuncer İ, Türk Dağı H. Kan Kültürlerinden Soyutlanan Non- Fermentatif Bakterilerin Dağılımlarının ve Antibiyotik Duyarlılık Oranlarının İncelenmesi *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2018;48(1):66-71.
6. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fourth informational supplement update. CLSI document M100-S24. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne:PA, (2014).
7. CLSI. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data. 5th ed. CLSI guideline M39. PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; (2022).
8. Çeken N, Duran H, Kula Atik T. Kan kültüründen izole edilen Gram negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranları. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2022;79(3):451-60.
9. Deb M, Asha RS, Anitha TK. Non-fermenting Gram negative bacilli isolated from blood and their in vitro sensitivity pattern in a tertiary care hospital. *International Journal of Health Sciences*. 2022;6(S5):7367-75.
10. Della Rocca MT, Panetta V, Durante A, et al. Pathogens distribution and antimicrobial resistance pattern of blood stream infections in Southern Italian hospital, 2016-2021 surveillance. *New Microbiol*. 2023;46(1):29-36.
11. EUCAST. Clinical breakpoints and dosing of antibiotic. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints. (erişim tarihi: 19.05.2025)
12. Gür H, Hazirolan G. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Non-fermentatif Gram Negatif Bakterilerin Dağılımının ve Antibiyotik Duyarlılık Profillerinin Belirlenmesi. *ANKEM Derg*. 2019;33(2):49-57.
13. Kalaycı Çekin Z, Behçet M, Avcioglu F, Afşar Y, Şentürk E, Kurtoğlu M. Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Direnç Profillerinin İncelenmesi. *SABD*. 2023;13(1):80-6.
14. Kosai K, Yamagishi Y, Hashinaga K, et al. Multicenter surveillance of the epidemiology of Gram-negative bacteremia in Japan. *J Infect Chemother*. 2020;26(3):193-8. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.11.003>
15. Kumar H, Kaur N, Kumar N, Chauhan J, Bala R, Chauhan S. Achieving pre-eminence of antimicrobial resistance among non-fermenting Gram-negative bacilli causing septicemia in intensive care units: A single center study of a tertiary care hospital. *Germs*. 2023;13(2):108-20.

16. Mischnik A, Baltus H, Walker SV et al. Gram-negative bloodstream infections in six German university hospitals, 2016-2020: clinical and microbiological features. *Infection*. 2025;53(2):625-33.
17. Mun SJ, Kim SH, Kim HT et al. The epidemiology of bloodstream infection contributing to mortality: the difference between community-acquired, healthcare-associated, and hospital-acquired infections. *BMC Infect Dis*. 2022;22:336.
18. Ndzabandzaba S, Mothibi L, Von Knorring N. Non-fermenter Gram-negative bacilli at a tertiary hospital, South Africa. *S Afr J Infect Dis*. 2023;38(1):a538.
19. Öner SZ, Kaleli İ, Demir M, Çalışkan A, Mete E, Şenol H. Kan kültüründen izole edilen Gram negatif çomaklar ve antimikrobiyal direnç. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2024;54(4):274-81.
20. Sader HS, Mendes RE, Doyle TB, Winkler ML, Castanheira M. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from Europe, Asia, and Latin America (2018-2023). *Int J Infect Dis*. 2025;153:107803.
21. Sarwat T, Yousuf M, Khan AS, Kakru DK, Dutta R. Prevalence and antibioGram of non-fermenting Gram-negative bacilli in blood stream infections: Study in a tertiary care centre, Western Uttar Pradesh, India. *Trop Doct*. 2021;51(3):322-5.
22. Seifert H, Blondeau J, Lucaßen K, Utt EA. Global update on the in vitro activity of tigecycline and comparators against isolates of *Acinetobacter baumannii* and rates of resistant phenotypes (2016-2018). *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;31:82-89.
23. Sığ AK, Çetin Duran A, Kula Atik T, Özen N, Irmak O. Non-Fermenting Gram-Negative Isolates as Infecting Agents and Antibiotic Resistance: Three-Year Data. *OTJHS*. December 2022;7(4):538-45.
24. Tanrıverdi Çaycı Y., Karacan G., Gür Vural D., Bilgin K., Birinci A. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Non-fermentatif Gram Negatif Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Durumları, *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2021;5(1):44-9.
25. Taşçılar MO, Habip Z, Özekinci T, Koçoğlu ME. Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antimikrobiyal direnci açısından incelenmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2020;50(1):44-8.
26. Uğur M, Genç S. Three Year Resistance Profile of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Intensive Care Units. *Türk J Intensive Care*. 2019;17(3):130-7.
27. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans (UAMDS) Ağı 2022-2023 Yıllık Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı. Mart 2025. Ankara

MARMARA ÜNİVERSİTESİ PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE TAKİP EDİLEN HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Buket ERTÜRK ŞENGEL¹, Elif Nur YILMAZTÜRK¹, Buse BUZ YALUĞ², Elif TÜKENMEZ TİGEN¹, Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK¹, Uluhan SİLİ¹, Volkan KORTEN¹

B. Ertürk Şengel: 0000-0003-2182-4693, E. N. Yilmaztürk: 0009-0002-3889-7039, B. Buz Yaluğ: 0000-0002-4451-6143, E. Tükenmez Tigen: 0000-0003-2027-4116, D. Yağcı Çağlayık: 0000-0003-3473-8073, U. Sili: 0000-0002-9939-9298, V. Korten: 0000-0002-9991-814X

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²Boğaziçi Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İSTANBUL

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Antiretroviral tedavilerin (ART) etkin şekilde kullanılmasıyla Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile yaşayan bireylerin yaşam süreleri uzamaktadır. Hem ilerleyen yaş hem HIV hem de ART'lerin kemik sağlığı üzerine olumsuz etkileri gündeme gelmektedir. Bu çalışmada 1 Ocak 2013 ile 1 Mayıs 2024 tarihleri arasında kliniğimizde takipli HIV ile enfekte, ≥ 18 yaş, ≥ 50 yaş erkek, postmenapozal kadın ve <40 yaş menapozu girmiş kadınlar çalışmaya dahil edildi. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) sonuçları, kullandıkları ART'ler ve süreleri tarandı. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, Ki-kare ve Wilcoxon "signed-rank" testleri kullanıldı. Kriterlere uyan toplam 263 HIV ile enfekte bireyin 220'sinin en az bir KMY ölçümü mevcuttu. KMY 116 (%52) kişide normal, 84 (%38) kişide osteopenik ve 20 (%9) kişide osteoporotik olarak değerlendirildi. KMY normal tespit edilenlerin tenofovir alafenamid (TAF) kullanım süresi ortalama 10 ay iken, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) kullanım süreleri ortalama 39 ay idi. Osteopeni/osteoporoz tespit edilenlerin TAF ve TDF kullanım süreleri sırasıyla ortalama 8 ve 32 ay olarak bulundu. En az bir kez KMY ölçümü yapılmış HIV ile yaşayan bireylerin %48'inde osteopeni ya da osteoporoz tespit edildiğini saptadık. Bu durum KMY taramasında rehberlerin önerilerine uyulmasındaki önemi göz önüne çıkarmaktadır.

Anahtar kelimeler: İnsan immün yetmezlik virüsü, HIV, Kemik mineral yoğunluğu, Osteopeni, Osteoporoz

ABSTRACT

Evaluation of bone mineral density of individuals living with HIV followed at Marmara University Pendik Training and Research Hospital

With the effective use of antiretroviral therapies (ART), the life expectancy of individuals living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) is increasing. The negative effects of both advancing age, HIV, and ART on bone health are becoming a current issue. HIV-infected men aged ≥ 18 years, men aged ≥ 50 years, postmenopausal women, and women aged <40 years who have entered menopause who were followed up in our clinic between January 1, 2013 and May 1, 2024 were included in this study. Their bone mineral density (BMD) results, ARTs they were using, and duration were screened. The conformity of the data to normal distribution of the data was assessed using the Shapiro-Wilk test, and Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, Chi-square, and Wilcoxon signed-rank tests were used for inter- and intra-group comparisons. Of the 263

İletişim adresi: Buket Ertürk Şengel. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
e-posta: besengel@gmail.com

Received/Geliş: 09.07.2025 Accepted/Kabul: 06.08.2025 Published Online/Online Yayın: 30.08.2025

Atıf/Cite as: Ertürk Şengel B, Yilmaztürk EN, Buz Yaluğ B, Tükenmez Tigen E, Yağcı Çağlayık D, Sili U, Korten V. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen HIV ile yaşayan bireylerin kemik mineral yoğunluklarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2025;39(2):70-76.

HIV-infected individuals who met the criteria, 220 had at least one BMD measurement. BMD was evaluated as normal in 116 (52%), osteopenic in 84 (38%), and osteoporotic in 20 (9%) individuals. While the average duration of tenofovir alafenamide (TAF) use in those with normal BMD was 10 months, the average duration of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) use was 39 months. The average duration of TAF and TDF use in those with osteopenia/osteoporosis was found to be 8 and 32 months, respectively. We found that 48% of individuals living with HIV who had at least one BMD measurement had osteopenia or osteoporosis. This situation highlights the importance of following the recommendations of the guidelines in BMD screening.

Keywords: Human immunodeficiency virus, HIV, Bone mineral density, Osteopenia, Osteoporosis

GİRİŞ

Antiretroviral tedavinin (ART) geliştirilmesiyle, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte bireylerin yaşam süresi her geçen gün artmaktadır. Yaşam süresi uzadıkça kardiyovasküler, pulmoner, metabolik, neoplastik, kemik metabolizması ve santral sinir sistemi kaynaklı birçok metabolik sorunun da görülme sıklığı artış gözlenmektedir. Bu sorunlar HIV'in kendisi, immün disfonksiyon/disregülasyon, kronik immün aktivasyon/inflamasyon ve ART'ye bağlı olarak ortaya çıkabilirler⁽²⁴⁾.

Daha önce yapılan çalışmalarda hiç ART almamış bireylerde kemik mineral yoğunluğu (KMY) kaybının gösterilmesi HIV'in kemik metabolizmasına direk etkisinin olabileceğini göstermektedir^(4,21). Yapılan çalışmalarda bu hastalarda kemik mineral yoğunluğu kaybına bağlı avasküler nekroz, kalça kırığı ve vertebra kırığı olguları tespit edilmesi de bu sonuçları desteklemiştir⁽²⁰⁾.

HIV, monosit ve makrofajlardan köken alan osteoklastları direk ya da enfekte T hücreleri yoluyla etkiler^(8,19). Tat, nef, vpr, rev gibi viral proteinler ile osteoklastogenez uyarılırken osteoblastların HIV ile direk enfekte olduğu gösterilememiştir^(7,15). Sadece dolaşımdaki bazı HIV viral proteinlerinin osteoblast farklılaşması ve fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir^(1,5,7,10,11). Ancak, ART başlanması ile de yıkım sürecinin önüne geçilmemektedir. ART ile HIV replikasyonu baskılanır ve immün yeniden yapılanma olur⁽¹³⁾. İmmün yeniden yapılanma ile osteoklastogenez uyarılır⁽¹⁸⁾. Sonuçta proinflamatuvar sitokinler artar ve bu durum ne yazık ki kemik kaybı ile sonuçlanır⁽¹⁴⁾. HIV ile yaşayan bireylerde immün yeniden yapılanmanın derecesi ile kemik kaybının derecesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır⁽¹⁶⁾. Tüm bu veriler KMY izleminin önemini bir kez daha göz önüne çıkarmaktadır.

Çalışmamızda hastanemizde takip ve tedavi edilen HIV ile yaşayan bireylerin KMY ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma tek merkezli, kesitsel olarak tasarlandı. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, klinikte takipli HIV ile enfekte hastaların klinik ve laboratuvar verileri, takip dosyalarından ve hastanenin otomasyon sisteminden 1 Ocak 2013-1 Mayıs 2024 tarihleri arası için tarandı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; I. HIV ile enfekte olmak, II. ≥ 18 yaş, III. ≥ 50 yaş erkek, IV. Postmenapozal kadın, V. <40 yaş menapoz girmiş kadınlar ve hariç tutulma kriterleri; I. <18 yaş, II. Premenapozal kadın, III. <40 yaş erkek olarak belirlendi.

Dahil edilen hastaların; yaş, cinsiyet, kilo, VKİ (vücut kitle indeksi), komorbiditeleri, cinsel tercihi, HIV testi yapılma nedeni, HIV tanısı, ART başlanma yaşı, tercih edilen ART rejimi ve kullanım süreleri, takip durumu, sigara ve alkol gibi alışkanlıkları, D vitamini, kalsiyum ve bifosfonat kullanım durumları ile önceden yapılmış KMY ölçümleri kaydedildi.

Tedavilerinde tenofovir alafenamid içeren rejim alanlar TAF, tenofovir disoproksil fumarat içeren rejim alanlar ise TDF grupları olarak alındı.

Hasta dosya ve otomasyon sisteminden elde edilen KMY raporlarından L1-4 vertebra, femur boyun, femur total bölgelerindeki KMY değerleri, T skorları kaydedildi. WHO kriterlerine uygun olarak KMY ölçüm sonuçları T skoru -1 SD ve üzerinde ise "normal", -1 SD ile $-2,5$ SD arasında ise "düşük kemik kütlesi (osteopeni)", $-2,5$ SD ve altında ise "osteoporoz" olarak değerlendirildi⁽¹⁷⁾. En az bir KMY ölçümü bulunanlar, herhangi bir zamanda osteopeni tespit edilmişse osteopeni, osteoporoz tespit edilmişse osteoporoz olarak kabul edildi. Osteopeni ve osteoporoz tespit edilmemiş hastalar 'normal' grubuna dahil edildi. Osteopeni ve

osteoporoz tespit edilene kadarki ART kullanım süreleri hesaplandı. KMY normal saptanan hastaların ise yapılan son KMY ölçümüne kadarki ART kullanım süreleri hesaplandı.

Çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı (09.2023.525).

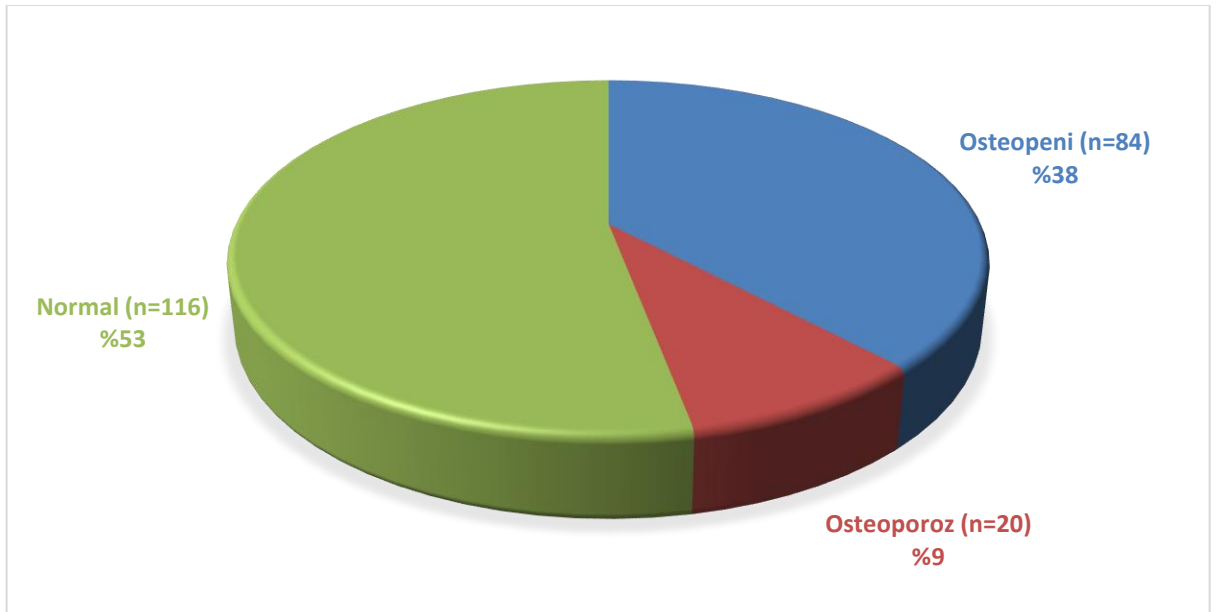
İstatistiksel Analiz

İlaç kullanım sürelerinin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen veriler için gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi, ilaç tipi dağılımı karşılaştırmalarında Ki-kare testi, grup içi ilaç karşılaştırmalarında ise Wilcoxon "signed-rank" testi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS yazılımı ile yapıldı ve anlamlı değer olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda toplam 1198 dosya tarandı ve dahil edilen 263 hasta dahil edilme kriterlerini karşıladı. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak verildi.

En az bir KMY ölçümü olan hasta sayısı 220 idi. Bunların 45'inde (%20.5) iki KMY ölçümü, 143'ünde (%65) bir KMY ölçümü bulunmaktaydı. Hastaların osteoporoz açısından WHO kriterlerine göre⁽²³⁾ değerlendirilme sonuçları Şekil 1'de özetlendi ve hastaların %47'sinde kemik kaybı tespit edildi. KMY normal tespit edilen hastaların TAF kullanım süresi ortalama 10 ay iken, TDF kullanım süreleri ortalama 39 ay olarak bulundu. Osteopeni ya da osteoporoz tespit edilen hastaların TAF ve TDF kullanım süreleri sırasıyla ortalama 8 ve 32 ay idi. İlaç kullanım süreleri değerlendirildiğinde verilerin normal dağılım göstermediği belirlendi. KMY normal olan grup için TAF kullanım süresi TDF kullanım süresine göre daha kısa bulundu ($p < 0.05$). Benzer şekilde, osteopeni ve osteoporoz gruplarının birleşik analizinde de TAF kullanım süresi, TDF kullanım süresinden daha kısa olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Osteoporoz grubunda TDF kullanım süresi, diğer gruplara kıyasla daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Ayrıca, hastaların yalnızca TAF veya yalnızca TDF kullanma durumlarına göre normal, osteopeni ve osteoporoz gruplarının dağılımı analiz edildi ve ilaç kullanım tiplerine göre hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).



Şekil 1. En az bir KMY olan hastaların WHO kriterlerine göre sınıflandırılması (n=220).

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri (n:263).

Özellik	
Yaş (yıl)*	59.6±7.1 [49-95]*
Cinsiyet [n (%)]	
Erkek	242 (%92)
Kadın	21 (%8)
Takip durumu [n (%)]	
Takibe devam ediyor	211 (%80)
Başka merkezde takibe girmiş	28 (%11)
Takibi bırakmış	6 (%2)
Vefat	18 (%7)
Kilo (kg)*	77.4±12.6 [49-120]*
VKİ (kg/m ²)*	25.8±4.2 [17-39]*
HIV enfeksiyonu tespit edilme yaşı (yıl)*	49.1±9 [24-81]*
ART başlanma yaşı (yıl)*	50.4±8.3 [24-81]*
HIV bulaş yolu [n (%)]	
Heteroseksüel	128 (%49)
Biseksüel-Homoseksüel	64 (%24)
Bilinmiyor	71 (%27)
HIV testi yapılma sebebi [n (%)]	
Hastalık nedeni ile araştırma	148 (%56)
Kendi isteği ile	39 (%15)
Kurum isteği ile (girişimsel işlem öncesi. iş yeri. evlilik. kan bağısı)	65 (%25)
Bilinmiyor	11 (%4)
HIV tanısı ile ART başlanmasına kadar geçen süre (ay)*	15±37.6 [0-251]*
Kronik hastalık varlığı [n (%)]	163 (%62)
Ailede kırık öyküsü [n (%)]	
Var	13 (%5)
Yok, bilinmiyor	240 (%91)
Sigara kullanımı [n (%)]	153 (%58)
Alkol kullanımı [n (%)]	64 (%24)
D vitamini desteği [n (%)]	169 (%64)
Kalsiyum desteği [n (%)]	10 (%4)
Bifosfonat kullanımı [n (%)]	11 (%4)

*ortalama±standart sapma [min-maks.]

TARTIŞMA

Osteopeni, osteoporoz ve bunlara bağlı kırıklar, HIV ile yaşayan bireylerin hem yaşam kalitesini bozmakta hem de ekonomik olarak ciddi yük getirmektedir. Türkiye'deki osteoporoz ve kırık yüküne ilişkin açıklanan rapor verilerine göre 2019 yılında osteoporozla bağlı kırık sayısı 255 bin ve osteoporoz ile ilişkili sağlık harcamalarının 455 milyon Amerikan doları olduğu tahmin edilmektedir. Kırık görülen hastalarda beraberinde üretkenlik kaybı da olmaktadır ve bu maliyetin de 103 milyon Amerikan doları olduğu tahmin edilmektedir⁽²²⁾. Rehberlerin önerileri doğrultusunda riskli grupların taranarak gerekli müdahalelerin erken yapılması büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda kliniğimizde takip edildikleri süre içerisinde en az bir kez KMY ölçümü yapılmış HIV ile yaşayan bireyleri değerlendirdiğimizde %48'inde osteopeni ya da osteoporoz tespit edildiğini görülmüştür. Bu oran, rehberlerin önerilerine göre tarama yapıldığında erken müdahale ile birçok komplikasyonun önüne geçilebileceğini göstermektedir.

HIV ile yaşayan bireylerde ART'nin osteopeni ve osteoporoz prevalansları üzerine etkisinin değerlendirildiği bir meta analizde, dahil edilen 884 HIV ile yaşayan bireyin %67'sinde azalmış KMY ve bunların da %15 inde osteoporoz olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı kontroller ve HIV ile yaşayan bireyler karşılaştırıldığında, HIV ile yaşayan bireylerde osteoporoz prevalansında 3 kattan fazla artış bulunmuştur⁽³⁾.

Osteoklastik aktivite dolayısıyla, KMY üzerine sadece HIV'in değil ART rejimlerinin de etkisi önem arz etmektedir. Çalışmamızda KMY normal bireyler ile osteopeni ya da osteoporoz tespit edilenler arasında aldıkları ART rejimleri ve ortalama süreleri arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada 3251 TDF içeren ART rejimi alan hasta değerlendirilmiş; TDF kullanım süresi arttıkça kemik kırılma riskinin, özellikle <60 yaş erkeklerde arttığı gösterilmiştir. Bu çalışma ≥ 5 yıl TDF kullanan hastalarda kırık riskinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirilmesi gerektiği görüşünü savunmuştur⁽¹²⁾.

Ayrıca Hansen ve ark.'nın⁽⁹⁾ yaptığı prospektif randomize kontrollü bir çalışmada ART başladıktan sonra ilk 24-48 haftada hızlı bir KMY düşüşü görüldüğü, sonrasında bu düşüşün stabilize olduğu gösterilmiştir. Benzer çalışmalar da kemik kaybındaki bu geçici hızlanmanın immün yeniden yapılanma ile ilişkili olduğu görüşünü desteklemiştir⁽¹⁷⁾.

Önceki çalışmalarla D vitamini düzeyi optimize edilmiş bireylerde KMY kaybının daha az olduğu anlaşılmıştır. EACS rehberine göre, HIV ile yaşayan bireyler arasında düşük KMY veya kırık öyküsü olanlar, yüksek kırık riski taşıyanlar ve D vitamini yetersizlik riski olanlar (koyu ten, malabsorbsiyon, güneş ışığı maruziyeti yetersiz olması, kronik böbrek yetmezliği ve proteaz inhibitörü kullanımı) için D vitamini düzeylerinin ölçülmesi ve replasman tedavisinin yapılması önerilmektedir⁽⁶⁾. KMY kaybını azalttığı için ART ile beraber kalsiyum ve D vitamini takviyesi başlangıçta tercih edilebilmektedir⁽²⁾.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle retrospektif bir çalışma olması nedeniyle sadece KMY ölçümü olan hastalar dahil edilebilmiştir. KMY'de osteopeni ya da osteoporoz tespit edilen bireylere bu sebepten tedavi başlanıp başlanmadığı konusunda veri sunulamamıştır. Sadece D vitamini, kalsiyum ve bifosfonat kullanım öyküleri olup olmadığı verisi paylaşılabilmıştır. Kullanılan ART rejimi ve süresinin KMY'ye etkisinin tam olarak değerlendirilmesi için daha çok sayıda birey ve kullandıkları ART'lerinin randomize edilerek değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca KMY'ye etki edebilecek ART dışı ilaçlar retrospektif olarak taranamamıştır. Test istem kısıtlılığı nedeniyle ART başlangıcı ve D vitamini düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak HIV'in osteoblastik/osteoklastik aktivite üzerine etkisi, ART'lerin kemik üzerine etkileri ve bu bireylerin yaşam sürelerinin uzaması da göz önüne alındığında KMY taramasında rehberlere uyum oldukça önem arz etmektedir. Aksi halde osteopeni, osteoporoz ve buna bağlı kırıklar yaşam kalitesini bozmakta, ekonomik olarak da ciddi bir yük getirmektedir. Çalışmamızda sunulan veriler, rehberlere uyumun önemini vurgulamaktadır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (09.2023.525).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study has been approved by the Marmara University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (09.2023.525).

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

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

KAYNAKLAR

1. Beaupere C, Garcia M, Larghero J, Fève B, Capeau J, Lagathu C. The HIV proteins T at and Nef promote human bone marrow mesenchymal stem cell senescence and alter osteoblastic differentiation. *Aging cell* 2015; 14: 534-46. <https://doi.org/10.1111/ace1.12308>
2. Biver E. Osteoporosis and HIV Infection. *Calcif Tissue Int* 2022; 110: 624-40. <https://doi.org/10.1007/s00223-022-00946-4>
3. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165-74. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32801022eb>
4. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1917-23. <https://doi.org/10.1097/00002030-200309050-00010>
5. Cotter EJ, Ip HSM, Powderly WG, Doran PP. Mechanism of HIV protein induced modulation of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 1-12. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-33>
6. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines 2021. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf)
7. Gibellini D, De Crignis E, Ponti C, Cimatti L, Borderi M, Tschon M et al. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNF α activation. *J Med Virol* 2008; 80: 1507-14. <https://doi.org/10.1002/jmv.21266>
8. Gohda J, Ma Y, Huang Y, Zhang Y, Gu L, Han Y et al. HIV-1 replicates in human osteoclasts and enhances their differentiation in vitro. *Retrovirology* 2015; 12: 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0139-7>
9. Hansen A, Obel N, Nielsen H, Pedersen C, Gerstoft J. Bone mineral density changes in protease inhibitor-sparing vs. nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing highly active antiretroviral therapy: data from a randomized trial*. *HIV Medicine* 2011; 12: 157-65. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2010.00864.x>
10. Imamichi H, Dewar RL, Adelsberger JW, Rehm CA, O'doherty U, Paxinos EE et al. Defective HIV-1 proviruses produce novel protein-coding RNA species in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016; 113: 8783-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1609057113>
11. Imamichi H, Smith M, Adelsberger JW, Izumi T, Scrimieri F, Sherman BT et al. Defective HIV-1 proviruses produce viral proteins. *PNAS* 2020; 117: 3704-10. <https://doi.org/10.1073/pnas.1917876117>
12. Komatsu A, Ikeda A, Kikuchi A, Minami C, Tan M, Matsushita S. Osteoporosis-related fractures in HIV-infected patients receiving long-term tenofovir disoproxil fumarate: an observational cohort study. *Drug Saf* 2018; 41: 843-8. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0665-z>
13. Mayer KH, Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1159-66. <https://doi.org/10.1086/383034>
14. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases* 2010; 10: 251-61. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70026-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70026-8)
15. Nacher M, Serrano S, Gonzalez A, Hernández A, Mariñoso ML, Vilella R et al. Osteoblasts in HIV-infected patients: HIV-1 infection and cell function. *AIDS* 2001; 15: 2239-43. <https://doi.org/10.1097/00002030-200111230-00004>

16. Ofotokun I, Titanji K, Vunnava A, Roser-Page S, Vikulina T, Villinger F et al. Antiretroviral therapy induces a rapid increase in bone resorption that is positively associated with the magnitude of immune reconstitution in HIV infection. *AIDS* 2016; 30: 405. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000918>
17. Ofotokun I, Titanji K, Vikulina T, Roser-Page S, Yamaguchi M, Zayzafoon M et al. Role of T-cell reconstitution in HIV-1 antiretroviral therapy-induced bone loss. *Nat Commun* 2015; 6: 8282. <https://doi.org/10.1038/ncomms9282>
18. Ponzetti M, Rucci N. Updates on osteoimmunology: What's new on the cross-talk between bone and immune system. *Front Endocrinol* 2019; 10: 236. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00236>
19. Raynaud-Messina B, Bracq L, Dupont M, Souriant S, Usmani SM, Proag A et al. Bone degradation machinery of osteoclasts: An HIV-1 target that contributes to bone loss. *PNAS* 2018; 115: E2556-E65. <https://doi.org/10.1073/pnas.1713370115>
20. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, Yarasheski KE. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: F63-F7. <https://doi.org/10.1097/00002030-200003100-00005>
21. Teichmann J, Stephan E, Lange U, Discher T, Friese G, Lohmeyer J et al. Osteopenia in HIV-infected women prior to highly active antiretroviral therapy. *J Infect* 2003; 46: 221-7. <https://doi.org/10.1053/jinf.2002.1109>
22. Türkiye Kemik Sağlığı Uzmanları IOFI. Türkiye’de kırıkları önlemek için çözümler. https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2023-08/2022_country_profile_turkey_turkish_final.pdf. (Erişim tarihi Mart 2023)
23. World Health Organization. (1998). Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/42088>
24. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002; 288: 222-35. <https://doi.org/10.1001/jama.288.2.222>

TÜRK ÇOCUĞUNDA İLK Q ATEŞİ ENDOKARDİTİ: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR İNCELEMESİ

Kevser Asena ÇAKAN BAŞERDEM¹, Hatice KARAOĞLU ASRAK², Şilem ÖZDEM ALATAŞ³, Mustafa KIR⁴, Suna ASILSOY⁵, Nurşen BELET³

K. A. Çakan Başerdem: 0000-0003-0913-6775, H. Karaoğlu Asrak: 0000-0002-4300-3311,
Ş. Özdem Alataş: 0000-0002-2662-5039, M. Kir: 0000-0003-2542-876X, S. Asilsoy: 0000-0002-4235-0995,
N. Belet: 0000-0002-1513-1797

¹ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, SAKARYA

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, DİYARBAKIR

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İZMİR

⁴ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, İZMİR

⁵ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı, İZMİR

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Q ateşi endokarditi çocuklarda nadiren bildirilmektedir. Burada pediatrik bir hastada nadir bir Q ateşi endokarditi olgusu ve üç yıllık takibi sunulmuştur.

Nedeni bilinmeyen ateş ve belirgin splenomegali ile başvuran, özgeçmişinde konjenital kalp hastalığı ve pulmoner protez kapak replasmanı bulunan hastada, indirekt immüno Floresan testi ile C. burnetii enfeksiyonu saptandı. C. burnetii tanısı konulan hastada, uzun süreli doksisisiklin ve hidroksiklorokin kombinasyon tedavisi sonrası dalak boyutları tamamen geriledi ve relaps gelişmedi.

Nedeni bilinmeyen ateş tanısı ile başvuran, konjenital kalp hastalığı olan, protez kapaklı çocuklarda ülkemizde de Q ateşi endokarditi düşünülmeli ve en kısa sürede tanı için serolojik testler gönderilmelidir. Q ateşi endokarditi, tanı konulmadığında yüksek mortaliteye sahip olduğundan, erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Tedavi sonrası relaps oranları yüksek olması nedeniyle hastaların takip süresi uzun tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Coxiella, endokardit, Q ateşi

ABSTRACT

First Q Fever Endocarditis in a Turkish Child: Case Presentation and Literature Review

Q fever endocarditis is rarely reported in children. Here, we present a rare case of Q fever endocarditis in a pediatric patient, along with a three-year follow-up.

A patient with a history of congenital heart disease and pulmonary prosthetic valve replacement presented with fever of unknown origin and marked splenomegaly. Indirect immunofluorescence assay detected Coxiella burnetii infection. Following the diagnosis of C. burnetii infection, the patient received long-term combination therapy with doxycycline and hydroxychloroquine, resulting in complete regression of splenomegaly and no relapse during follow-up.

İletişim adresi: Kevser Asena Çakan Başerdem. Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi, SAKARYA
e-posta: asenacakan.kac@gmail.com

Received/Geliş: 25.05.2025 Accepted/Kabul: 11.08.2025 Published Online/Online Yayın: 30.08.2025

Atıf/Cite as: Çakan Başerdem KA, Karaoğlu H, Alataş ŞÖ, Kır M, Asilsoy S, Belet N. Türk çocuğunda ilk Q ateşi endokarditi: Olgu sunumu ve literatür incelemesi. ANKEM Derg. 2025;39(2):77-82.

In children presenting with fever of unknown origin who have congenital heart disease and prosthetic valves, Q fever endocarditis should also be considered in our country, and serological tests should be promptly performed for early diagnosis. Q fever endocarditis carries a high mortality risk if left undiagnosed, making early diagnosis and treatment crucial. Since relapse rates are high after treatment, long-term follow-up of patients is essential.

Keywords: *Coxiella, endocarditis, Q fever*

GİRİŞ

Q ateşi gram-negatif, zorunlu hücre içi bir bakteri olan *Coxiella burnetii*'ye bağlı tüm dünyada yaygın zoonotik bir hastalıktır. Hastalığın akut ve kronik formları mevcuttur. Çocuklarda Q ateşi nadiren bildirilmektedir. Akut enfeksiyon sıklıkla asemptomatiktir, semptomatik olarak en sık grip benzeri hastalık, pnömoni veya hepatite neden olur. Akut Q ateşinin non-spesifik prezentasyonu çocuklarda tanıyı güçleştirir, fakat tedavi edilmeyen Q ateşi ciddi komplikasyonlara neden olan kronik enfeksiyonlara neden olabilir. Kronik enfeksiyon en sık endokardit olmak üzere, damar grefti enfeksiyonları ve osteomyelite yol açar. Özellikle kalp kapak hastalığı ve immün yetmezliği olan çocuklarda akut Q ateşi sonrası endokardit riski yüksektir. Hastalığın hem akut hem de kronik formu nedeni bilinmeyen ateş olarak ortaya çıkabilir^(1,5,12). Endokardit olguları da çocuk yaş grubunda ender görülmektedir ve sıklığı 0.43–0.69 vaka/100000 çocuk-yıl olarak tespit edilmiştir⁽¹⁷⁾.

Bu yazıda, nedeni bilinmeyen ateş ile başvuran ve özgeçmişinde konjenital kalp hastalığı ile pulmoner kapak replasmanı bulunan nadir bir pediatrik Q ateşi endokarditi olgusu sunulmuştur.

OLGU

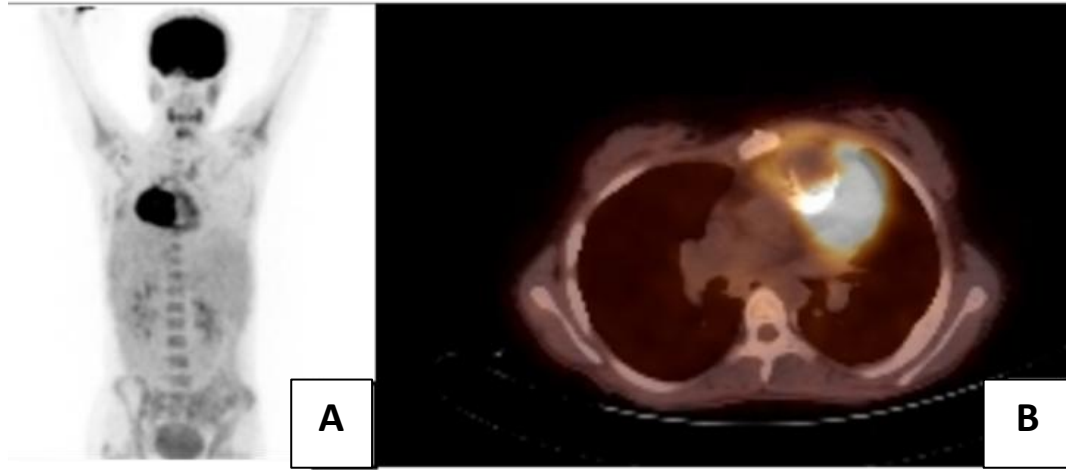
Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşayan 13 yaşında kız hastanın üç ay önce başlayan ateş, halsizlik ve solukluk yakınmaları ile başvurduğu sağlık kuruluşunda yapılan tetkiklerinde anemi, hepatosplenomegali saptanması sonrası talasemi major ön tanısı aldığı, eritrosit süspansiyonu verildiği ve izleme alındığı öğrenildi. Öyküsünde 4 aylıkken ventriküler septal defekt (VSD) ve pulmoner “binding” ameliyatı, 9 yaşında ise pulmoner kapak replasmanı yapıldığı görüldü. Kırsal bölgede yaşamasına rağmen, aşısız yavru kediyle teması dışında hayvan teması yoktu.

Fizik muayenesinde ateş, solukluk mevcuttu. Oskültasyonda 3/6 sistolik üfürüm ve protez kapak klik sesi duyuldu. Palpasyonda karaciğer kot altı 4 cm ve dalak inguinal bölgeye kadar palpe ediliyordu.

Laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı 3.600/mm³, hemoglobin 7.9 g/dL, trombosit sayısı 115000/mm³, CRP 44.3 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 47 mm/saat olarak saptandı. Ayrıca hipoalbuminemi, direkt Coombs testi pozitifliği, hipergamaglobulinemi ve LDH yüksekliği mevcuttu.

Nedeni bilinmeyen ateşe yönelik yapılan incelemelerde, transtorasik ekokardiyografi (EKO) ile endokardit düşündürecek lezyon saptanmadı. Alınan üç set kan kültüründe üreme olmadı. Etiyolojiye yönelik bakılan serolojik testlerinde Epstein-Barr virüsü (EBV) VCA IgM ve IgG pozitif, EBNA ise negatif bulundu. Hastada akut EBV enfeksiyonunu dışlamak amacıyla istenen EBV-DNA PCR sonucu negatifti. Bu nedenle akut EBV enfeksiyonu düşünülmedi. Diğer nedeni bilinmeyen ateş etyolojisine yönelik yapılan sitomegalovirüs, *Toxoplasma* ve *Brucella* serolojik testleri ise negatif sonuçlandı. Ayırıcı tanıda malarya ve visseral layşmanyazis düşünülmedi. Bu nedenle yapılan kan ince ve kalın damla yaymalarında *Plasmodium* ve diğer parazitler negatif bulundu. Visseral layşmanyazis şüphesiyle yapılan kemik iliği aspirasyonunda, *Leishmania* yönünden inceleme negatif sonuçlandı ve amastigot formlar izlenmedi. Kemik iliğinde blast hücresi saptanmadı; ancak plazma hücrelerinde artış mevcuttu. Ayrıca yapılan ek laboratuvar testlerinde C3 ve C4 düzeylerinde düşüklük, romatoid faktör (RF) de ise pozitiflik saptandı. Takipte, hastanın alt ekstremitelerinde peteşiyal döküntüler gelişti, trombositopenisi derinleşti ve dalak boyutlarında artış tespit edildi. Peteşi olması nedeni ile cilt biyopsisi yapıldı. Hastanın mevcut bulguları gözden geçirildiğinde; protez kalp kapağı öyküsü, C3 ve C4 düşüklüğü ile RF pozitifliği bulunması nedeniyle, hasta infektif endokardit açısından EKO ile tekrar değerlendirildi ve sonuç normal olarak değerlendirildi. EKO normal olmasına rağmen ateşi ve klinik semptomları devam eden hastaya endokardit tanısını dışlayabilmek için kardiyak PET/BT çekildi ve kalpte artmış F-18 FDG tutulumu (Şekil 1-A, B) izlendi. Bu

nedenle kültür negatif endokardit etiyolojisi düşünülerek, *C. burnetii* ve *Bartonella henselae* açısından serolojik testleri ve kemik iliğinden *C. burnetii* PCR incelemesi gönderildi. Serolojik testler; *C. burnetii* Faz 1 IgG titresi 1/65.536, Faz 2 IgM titresi 1/1.536, Faz 2 IgG titresi 1/524.288 ve *B. henselae* IgG titresi 1/512 olarak sonuçlandı. Kemik iliğinden yapılan *C. burnetii* PCR incelemesi negatif bulundu. Peteşiyal döküntülerden yapılan cilt biyopsisi, patolojik olarak infektif endokarditin immünolojik fenomeni olarak değerlendirildi. Hasta, yatışının 25. gününde mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile tekrar değerlendirilerek kronik Q ateşi endokarditi tanısı aldı. Oral doksisisiklin 2×100 mg ve hidroksiklorokin 3×200 mg tedavisi başlandı. Bu tedavilerin yan etkileri açısından yakın takibe alındı. Tedavinin 1. haftasında dalak boyutlarında gerileme izlendi. Tedavinin 10. gününde ateşi düşen dalak boyutları gerileyen, klinik bulguları stabil olan hasta taburcu edildi.



Şekil 1. A-B: PET-BT görüntülemesinde sağ ve sol ventrikülde diffüz tarzda artmış F-18 FDG tutulumu.

Serolojik parametreler (Tablo 1) ve ilaç yan etkileri özellikle kardiyak ve retinal yan etkiler açısından düzenli olarak yakın takip edildi. Kardiyovasküler cerrahi tarafından da izlenen hastada, kapak replasmanına gerek duyulmadı. Tedavinin 12. ayında splenomegalinin tamamen kaybolduğu görüldü. Takibinin 3. yılında serolojilerinde negatifleşme olması nedeni ile tedavisi sonlandırıldı. Hastanın takip süreci devam etmekte olup herhangi bir relaps gelişmedi.

Tablo 1. Q ateşi endokarditli hastanın seri serolojik izlemi (titre).

Tarih	Faz I IgG	Faz II IgM	Faz II Ig G
17.2.2021	1/65.536	1/1.536	1/524.288
24.5.2021	1/65.536	1/384	1/131.072
31.7.2021	1/65.536	1/192	1/65.536
8.11.2021	1/16.384	1/96	1/65.536
1.2.2022	1/16.384	1/24	1/131.072
5.8.2022	1/1.024	Negatif	1/1.024
23.3.2023	1/4.096	Çalışılmadı	Çalışılmadı
18.10.2023	1/8.192	Negatif	1/32.768
8.3.2024	1/4096	Negatif	1/16.384

TARTIŞMA

Çocuklarda Q ateşi endokarditi oldukça nadir görülmektedir. Ülkemizde akut Q ateşi endemiktir ve 1948'de Ankara, 2013'te Yalova'da saptanmıştır. Hastalığın kronik formu nadirdir ve son yıllarda tanımlanmıştır^(8,9,13,15). Ülkemizden ilk kronik Q ateşi endokarditi erişkin vakaları 2016-2017 yıllarında bildirilmiştir^(14,15). Yazımızda ülkemizden ilk pediatrik kronik Q ateşi endokarditi olgusu bildirilmiş ve uzun dönem takip ve tedavisi sunulmuştur.

Q ateşi zoonotik bir enfeksiyon olup çiftlik hayvanları, kedi, köpek, kemirgenler, balıklar ve artropod benzeri hayvanlarla insanları enfekte edebilmektedir^(1,12). Vakamızda net bir bulaş yolu bulunamamış olup, mikroorganizmanın kediden ya da enfekte aerosollerden bulaşmış olabileceği düşünülmüştür. Akut Q ateşi olan hastaların %1-2'sinde yıllar sonra kronik Q ateşi gelişebilir. Çocuklarda bu durum farklı kliniklere yol açabilir ve bağışıklığı baskılanmış veya kalp kapak hastalığı olan çocuklar kronik Q ateşi ve özellikle endokardit açısından risk altındadır. Akut Q ateşi geçiren ve valvüler hastalığı olan hastalar tedavi edilmezse %40 endokardit gelişmesi riski taşımaktadır^(1,4,5). Hastamızda altta yatan kalp kapak hastalığı olmasının endokardit riskini arttırdığını düşünülmüştür.

Q ateşi endokarditinde klinik bulgular, olgumuzda da olduğu gibi, nonspesifiktir. Konstitüsyonel semptomlar, kardiyak belirtiler, splenomegali, hepatomegali ve döküntü görülebilir. Laboratuvar bulguları arasında anemi, trombositopeni, ESH artışı, hipergamaglobulinemi, otoantikör pozitifliği ve Coombs testi pozitifliği bulunur⁽¹⁶⁾. *C. burnetii* endokarditinde kalp kapak enfeksiyonları EKO ile sıkça gözden kaçabilmektedir^(2,4,5,6,12). EKO ile enfeksiyon odağı saptanamadığında, 18F-florodeoksiglukoz (18F-FDG) PET/BT görüntüleme yöntemi kullanılabilir. Endokardit tanısı için revize Duke kriterlerinde, pozitif *Coxiella* PCR, faz I antijenlerine karşı yüksek antikor titresi veya kardiyak PET/BT'de pozitif bulgu saptanması yer almaktadır⁽⁶⁾. Q ateşi tanısında serolojik testler ve PCR kullanılmaktadır. Serolojik testlerin doğru yorumlanması, akut veya kronik Q ateşi endokarditi tanısında büyük önem taşır. Q ateşi tanısında indirekt floresan antikor testi altın standart olarak kabul edilir. Kronik Q ateşi tanısı, yüksek Faz I IgG titresi ($\geq 1:1024$) ile birlikte tanımlanabilir bir *C. burnetii* enfeksiyon odağının varlığı ile konulur. Bazen Q ateşinde, Epstein-Barr virüsü (EBV) ve *Bartonella* ile genellikle çapraz reaksiyona bağlı yalancı serolojik pozitiflikler görülebilir⁽¹⁶⁾. Vakamızda EBV ve *Bartonella* seroloji pozitifliğinin de çapraz reaksiyona sekonder olduğunu düşünülmüş ve hastadan alınan kan örneğinde EBV-PCR sonucu negatif bulunmuştur. Dokularda *C. burnetii*'nin saptanması kronik Q ateşi tanısını doğrulayabilir. Ancak Q ateşine bağlı endokarditli hastalarda PCR sonuçları %66'ya kadar negatif olabilmektedir⁽¹⁶⁾. Olgumuzda ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni, hipergamaglobülinemi, pozitif Coombs testi, CRP ve ESH düzeylerinde artış ve normal EKO sonucu saptanmıştır. Kardiyak PET/BT'de artmış kardiyak FDG tutulumu izlenmesi üzerine kültür negatif endokardit düşünülerek *C. burnetii* için serolojik test gönderilmiş ve bunun sonuçları ile Q ateşi endokarditi tanısı konulmuştur.

Literatürde çocuklarda Q ateşi endokarditi nadir bildirilmiştir. Literatürde 2002'de 1966-2001 arasında beş çocukta Q ateşi endokarditi bildiren bir çalışma ve Libya ve Tunus'ta persistan ateş, anemi ve hepatosplenomegali ile başvuran iki konjenital kalp hastasında gelişen, hipersplenizm nedeniyle splenektomi yapılmış vakalar bildirilmiştir^(7,11). Fransa, Kuveyt, İsrail ve Portekiz'den 2014-2019 yılları arasında çocuklarda 13 Q ateşi endokarditi vakası bildirilmiş, bunların 12'sinde kalp kapak defekti olduğu, 11'ine kapak değişimi ve/veya kondüit yerleştirme uygulandığı görülmüştür⁽⁴⁾. Yunanistan'da 2020'de 2 yaşında VSD tanılı bir hastada Q ateşi endokarditi ve sekonder septik emboli bildirilmiştir⁽³⁾. Altta yatan kardiyak hastalığı bulunan olgularda, Q ateşi endokarditi nadir görülse de mutlaka akılda tutulmalıdır. Hastamızda hipersplenizm ile birlikte ağır trombositopeni bulunması ve klinik durumunun stabil olmaması nedeniyle splenektomi düşünülmüştür. Ancak Q ateşi endokarditi tanısı konularak tedaviye başlanması ardından, dalak boyutlarında küçülme ve klinik ile laboratuvar bulgularında düzelme izlendiği için splenektomi uygulanmamıştır.

Hastalığın klinik bulgularının nonspesifik olması nedeniyle, tanı kısa sürede konulamamakta ve tanı süresi ortalama 12 ay olarak belirtilmektedir. Hastamız belirtiler başladıktan 3 ay sona kurumumuza başvurmuş ve 25. günde tanı almıştır. Literatüre bakıldığında ortalama tanı süresinden kısa sürede tanı koymamızın hastalığın tedavi ve takibi açısından önem taşıdığı görüşündeyiz. Q ateşi endokarditi tedavi edilmediğinde ölümcüldür ve uygun tedaviye rağmen %10-24 mortalite bildirilmektedir^(2,4,5,11). Bu nedenle erken tanı önemlidir.

Çocuklarda kronik Q ateşi tedavisi için sınırlı veriler bulunmaktadır. Erişkin Q ateşi endokarditinde önerilen tedavi, doğal kapak enfeksiyonları için en az 18 ay, protez kapaklar için 24 ay boyunca doksisisiklin ve hidrosiklorokin kombinasyon tedavisi olup çocuklar için net kaynak yoktur⁽²⁾. Q ateşi endokardit olgularında aylık serolojik testlerle tedaviye bağlı Faz I IgG düşüşünün izlenmesi ve tedavinin IgA ve IgG antikorları titresi 1:200'ün altına düşene kadar sürdürülmesi önerilmektedir. Klinik semptomları düzelen ve ≥18 ay uygun tedavi alan, ancak Faz I IgG ≥1:1024 olan hastaların tedaviye devam etmelerinin faydalı olmadığı bildirilmiştir. Endokarditli hastalarda, klinik hastalık progresyonu olmayan ve serolojik testlerde kür düşünülmeyen vakalarda, faz I IgG ve IgA titrelerinde dört kat azalma ile faz II IgM'in negatif olması olumlu bir prognostik gösterge olarak kabul edilir. Uygun tedaviye rağmen relapslar görülebilir; bu nedenle hastalar tedavi sonrası en az beş yıl serolojik olarak izlenmelidir^(1,2,4,5). Hastamızda klinik düzelme ve faz I IgG titrelerinde belirgin azalma ile faz II IgM'in negatif olması nedeniyle tedavi 3. yılda sonlandırıldı ve takibe alındı. Takip sırasında tedavi ilaçlarına bağlı yan etki gözlenmedi ve relaps gelişmedi.

Sonuç olarak, nedeni bilinmeyen ateşle başvuran konjenital kalp hastalığı ve protez kapaklı çocuklarda Q ateşi endokarditi mutlaka akılda tutulmalıdır. Endemik bölgelerde özellikle düşünülmesi gereken bu hastalıkta, hızlı tanı ve tedavi kritik öneme sahiptir.

Etik Kurul Onayı: Olgunun yayınlanabilmesi için aileden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Informed consent was obtained from the patient's family for publication of the case.

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

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

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics. Q fever (Coxiella burnetii infection). In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, editors. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; p. 617-9, (2021).
2. Anderson A, Bijlmer H, Fournier P-E, et al. Diagnosis and management of Q fever-United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. MMWR Recomm Rep. 2013;62(RR-03):1-30.
3. Bitsori M, Galanakis E, Maraki S, et al. Case report: a case of endocarditis and embolic stroke in a child, suggestive of acute Q fever infection. Am J Trop Med Hyg. 2020;103(4):1435-7.
4. Cherry CC, Kersh GJ. Pediatric Q fever. Curr Infect Dis Rep. 2020;22(2):7.
5. Delsing CE, Warris A, Bleeker-Rovers CP. Q fever: still more queries than answers. In: Curtis N, Finn A, Pollard AJ, editors. Hot Topics in Infection and Immunity in Children VIII (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 719). p. 133-43, New York: Springer; (2011).
6. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, et al. From Q fever to Coxiella burnetii infection: a paradigm change. Clin Microbiol Rev. 2017;30(1):115-90. doi:10.1128/CMR.00045-16.
7. Fowler VG Jr, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke–International Society for Cardiovascular Infectious Diseases criteria for infective endocarditis: updating the modified Duke criteria. Clin Infect Dis. 2023;77(4):518–526. doi:10.1093/cid/ciad195.
8. Günel Ö, Barut Ş, Ayan M, Kılıç S, Duygu F. Akut ateş yakınmasıyla başvuran hastalarda Coxiella burnetii ve Brucella seropozitifliğinin araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2013;47(2):265-72.
9. Karagul MS, Malal ME, Akar K. Seroprevalence of Q fever in sheep and goats from the Marmara region, Turkey. J Vet Res. 2019;63(4):527-32. doi:10.2478/jvetres-2019-0078.
10. Laufer D, Lew PD, Oberhansli I, Cox JN, Longson M. Chronic massive Q fever endocarditis with splenomegaly in childhood. J Pediatr. 1986;108(4):535-9.

11. Maltezou HC, Raoult D. Q fever in children. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(11):686-91. doi:10.1016/S1473-3099(02)00440-1.
12. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet*. 2006;367(9511):679-88. doi:10.1016/S0140-6736(06)68266-4.
13. Payzin S. Epidemiological investigations on Q fever in Turkey. *Bull World Health Organ*. 1953;9:553-8.
14. Şimşek YS, Özbek E, Başaran S, Çelebi B, Yılmaz E, Başaran M, et al. The first case of chronic Q fever endocarditis and aortitis from Turkey: a 5-year infection before diagnosis with drain in sternum. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(10):814-6. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2016.7329.
15. Tunçer G, Kılıç S, Başaran S, Erdem S, Şimşek Yavuz S, Eraksoy H. Lenfoproliferatif hastalıklarla karışan bir kronik Q ateşi endokarditi olgusu. *Mikrobiyol Bul*. 2021;55(4):642-7.
16. Vardi A, Konikoff F, Yedgar S, et al. Immunological arousal during acute Q-fever infection. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(5):725-30. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03496.x. [Eski sıra: 11]
17. Vicent L, Luna R, Martínez-Sellés M. Pediatric infective endocarditis: a literature review. *J Clin Med*. 2022;11(11):3217. doi:10.3390/jcm11113217.

ÇOCUKLARDA AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMINDA FARMAKOVİJİLANSIN ÖNEMİ

Ayça Pınar NAS, Anıl TAPISIZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA
A. P. Nas: 0000-0001-8447-9968, A. Tapısız: 0000-0002-6897-8297

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Çocukluk çağında antibiyotik kullanımı yaygın olmakla birlikte, uygunsuz ve gereksiz reçetelenmesi, sadece bireysel düzeyde advers ilaç reaksiyonları (AİR) ve tedavi başarısızlıklarına neden olmakla kalmamakta, aynı zamanda toplum genelinde antimikrobiyal direnç gelişimini hızlandırarak ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Farmakovijilans, çocuklarda ilaç güvenliliğinin sağlanması, AİR'lerin erken saptanması ve direnç gelişiminin önlenmesinde kritik bir role sahiptir. Pediatrik popülasyonda farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar nedeniyle antibiyotiklere bağlı AİR riski erişkinlere kıyasla daha yüksektir. Farmakovijilans verileri, tedavi rehberlerinin güncellenmesine katkı sağlayarak akılcı antibiyotik kullanımını desteklerken, sağlık profesyonellerinin farkındalığını artırarak gereksiz antibiyotik reçetelenmesini azaltmaktadır. Farmakovijilans uygulamaları; advers reaksiyonların erken tanımlanmasına, antibiyotiklerin güvenlik profillerinin sürekli olarak izlenmesine, direnç paternlerinin belirlenmesine ve böylece tedavi rehberlerinin güncellenmesine katkıda bulunmaktadır. Türkiye'de farmakovijilans faaliyetleri Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) tarafından yürütülmekte olup, pediatrik hasta grubunda AİR bildirimi oranları hala istenilen düzeye ulaşamamaktadır. Bu nedenle pediatristlerin, aile hekimlerinin ve yardımcı sağlık personelinin farmakovijilans konusundaki farkındalığının artırılması; raporlama alışkanlıklarının teşvik edilmesi, düzenli eğitim programlarının uygulanması ve klinik pratikte farmakovijilansın aktif olarak kullanılması, çocuklarda akılcı antibiyotik kullanımının yaygınlaştırılmasında ve antimikrobiyal direnç sorunlarının önlenmesine de önemli katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: advers ilaç reaksiyonu, akılcı antibiyotik kullanımı, farmakovijilans, pediatri, rasyonel ilaç kullanımı

ABSTRACT

The Role of Pharmacovigilance in Promoting Rational Antibiotic Use in Children

Although antibiotic use is widespread in childhood, inappropriate and unnecessary prescribing not only results in adverse drug reactions (ADRs) and therapeutic failures at the individual level but also accelerates the development of antimicrobial resistance, thereby posing a significant public health challenge. Pharmacovigilance plays a pivotal role in ensuring medication safety in pediatric populations by enabling the early detection of ADRs and preventing the emergence of antimicrobial resistance. Owing to pharmacokinetic and pharmacodynamic differences, children are at a higher risk of antibiotic-associated ADRs compared to adults. Pharmacovigilance-generated data contribute to the continuous updating of clinical guidelines, supporting rational antibiotic use, and enhancing healthcare professionals' awareness, thereby reducing unwarranted antibiotic prescriptions. Moreover, pharmacovigilance practices facilitate the timely identification of adverse reactions, the ongoing monitoring of antibiotic safety profiles, and the characterization of resistance patterns, ultimately informing evidence-based therapeutic recommendations. In Türkiye, pharmacovigilance activities are coordinated by the Turkish Pharmacovigilance Centre; however, ADR reporting rates in pediatric populations remain suboptimal. Therefore, improving healthcare professionals' awareness, particularly among pediatricians and family physicians, fostering routine

İletişim adresi: Ayça Pınar Nas. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA
e-posta: nasayca@gmail.com

Received/Geliş: 28.07.2025 Accepted/Kabul: 12.08.2025 Published Online/Online Yayın: 30.08.2025

Atıf/Cite as: Nas AP, Tapısız A. Çocuklarda akılcı antibiyotik kullanımında farmakovijilansın önemi. ANKEM Derg. 2025;39(2):83-93.

ADR reporting, integrating regular training programs, and promoting the active incorporation of pharmacovigilance into clinical practice are essential strategies to advance rational antibiotic use in children and mitigate the growing threat of antimicrobial resistance.

Keywords: Adverse drug reactions, antimicrobial drugs, pharmacovigilance, paediatrics, rational antibiotic use

GİRİŞ

Çocukluk çağında antibiyotikler enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubunu oluşturmakta olup, gelişmekte olan immün sistem ve yüksek enfeksiyon insidansı nedeniyle pediatrik popülasyonda geniş bir kullanım alanına sahiptir⁽²³⁾. Ancak çocukluk çağında antibiyotiklerin uygunsuz ve gereksiz kullanımı, hem antimikrobiyal direnç gelişimi ve advers ilaç reaksiyonları gibi ciddi sorunlara, hem de tedavi maliyetlerinde artışa neden olmaktadır^(10,32). DSÖ tarafından hastaların klinik gereksinimlerine en uygun ilacın, uygun dozda, yeterli sürede ve en düşük maliyetle kullanılmadı akılcı antibiyotik kullanımı olarak tanımlanmaktadır⁽³⁹⁾. Bu süreçte farmakovijilans çocuk hastalarda ilaç güvenliğinin sağlanması ve direnç gelişimin önlenmesi açısından kritik bir role sahiptir⁽³⁷⁾. Akılcı antibiyotik kullanımının desteklenmesi ve güvenlik profilinin izlenmesi için etkili bir farmakovijilans sistemi gereklidir. Bu derlemede çocuklarda akılcı antibiyotik kullanımında farmakovijilansın önemi literatür ışığında tartışılmıştır.

GENEL BİLGİLER VE TANIMLAR

1. Farmakovijilans

Dünyada ve Türkiye’de farmakovijilansın tarihçesi

Dünyada ilaçlara bağlı gelişen istenmeyen etkilerin fark edilmesi ile birlikte farmakovijilans alanındaki ilk adımlar atılmıştır. “Talidomid Faciası” olarak bilinen ve 1961 yılında meydana gelen olay, bu sürecin en önemli dönüm noktalarından biridir. Avrupa ülkelerinde gebelikte bulantı ve kusmayı önlemek amacıyla kullanılan talidomid nedeniyle binlerce bebek fkomeli ile doğmuştur. Bu olayın küresel etkileri advers ilaç reaksiyonları ile ilgili çalışmaların başlamasına zemin hazırlamıştır.

Farmakovijilans çalışmalarının küresel düzeye taşınması sonucunda, 1968 yılında DSÖ tarafından İsveç’in Uppsala kentinde Uppsala İlaç İzleme Merkezi (Uppsala Monitoring Centre-UMC) kurulmuş ve faaliyete başlamıştır. Programa üye ülke sayısı yıllar içerisinde artış göstermiş, Türkiye ise 1987 yılında 28. üye ülke olarak bu programa dahil olmuştur⁽²⁸⁾. Yıllar içinde raporlama oranında belirgin bir artış olmasına rağmen, Türkiye hala diğer ülkelerin ortalamasının altında kalmaktadır⁽⁵⁾.

Türkiye’de farmakovijilans faaliyetleri, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) bünyesinde yer alan TÜFAM tarafından yürütülmektedir. TÜFAM’ın temel sorumlulukları; ilaçların güvenli kullanımını sağlamak amacıyla advers reaksiyonların ve yarar/risk dengelerinin sistematik şekilde izlenmesi, bu konuda bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, ilgili paydaşlarla iletişimin sağlanması ve ilaçların yol açabileceği zararların en aza indirilmesine yönelik gerekli önlemlerin alınmasıdır⁽²⁷⁾. TÜFAM ayrıca uluslararası kuruluşlar ile bilgi paylaşımını gerçekleştirmektedir.

Farmakovijilans tanımı

Farmakovijilans; advers reaksiyonların ve ilaçla ilişkili olası sorunların saptanması, analiz edilmesi, tanımlanması ve engellenmesine yönelik yürütülen faaliyetler bilimsel faaliyetlerin tümünü kapsamaktadır⁽²⁴⁾. DSÖ farmakovijilansın temel hedefinin ilaçların akılcı ve güvenli kullanımını desteklemek olduğunu özellikle belirtmektedir⁽³⁵⁾.

TÜFAM’a göre farmakovijilans; günlük klinik uygulamalarda ilaçların güvenliğiyle ilgili verilerin toplanması, ilaç kullanımında karşılaşılan sorunların izlenmesi, nedenlerinin saptanması, tanımlanması, araştırılması, kayıt altına alınması, kamuoyuna duyurulması ve gerekli önlemlerin alınması süreçlerini kapsamaktadır⁽²⁹⁾.

Farmakovijilans sistemi ile ilişkili tanımlar

Farmakovijilans sistemine ilişkin tanımlamalar, 'İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, Modül I – Advers İlaç Reaksiyonlarının Yönetimi ve Bildirimi'nde tanımlandığı şekilde aşağıda özetlenmiştir⁽²⁹⁾:

- **Advers ilaç reaksiyonu (advers etki):** Bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevabı ifade eder. Bu tanım sadece ilacın ruhsat şartları içerisinde kullanımı değil; ruhsat dışı kullanım, doz aşımı, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, ilaç kullanım hataları ve mesleki maruziyet de kapsar⁽²⁹⁾.
- **Advers olay (advers deneyim):** Bir ilacın uygulanmasının ardından oluşan istenmeyen bir durum olarak tanımlanır. Nedensel bir ilişkinin bulunması şart değildir, ancak olayın ilaç uygulamasıyla zamansal olarak uyumlu olması beklenir⁽⁸⁾.
- **Beklenmeyen advers ilaç reaksiyonu:** İlacın kısa ürün bilgileri kapsamında beklenen nitelik, şiddet veya sonlanımla örtüşmeyen advers reaksiyonlardır⁽²⁹⁾.
- **Bireysel olgu güvenlilik raporu (BOGR):** Belirli bir zaman diliminde, tek bir hastada bir ilaçla ilişkili olarak gelişen bir veya birden fazla şüpheli advers reaksiyonun raporlanmasını içeren advers ilaç reaksiyonu bildirimidir. Geçerli bir rapor; kimliği doğrulanabilen en az bir bildirim yapan kişiyi, tanımlanabilir bir hastayı, en az bir şüpheli advers reaksiyonu ve bir şüpheli ilacı içermelidir⁽²⁹⁾.
- **Birincil kaynak:** Şüpheli advers reaksiyon hakkında bilgi alınan ve bildirim yapan kişidir⁽²⁹⁾.
- **Ciddi advers ilaç reaksiyonu:** Ölüm, yaşamı tehdit eden durumlar, hastaneye yatış veya hastanede kalış süresinin uzaması, kalıcı ya da ciddi düzeyde sakatlık veya iş göremezlik ile doğumsal anomali ya da malformasyona yol açan advers reaksiyonlar bu gruba dâhildir. Bir olgunun ciddiyetinin değerlendirilmesinde, advers reaksiyonun ortaya çıktığı dönemdeki klinik özellikler ve sonuçlar göz önünde bulundurulmalıdır⁽²⁹⁾.
- **Doz aşımı:** Her bir uygulamada ya da toplam kümülatif dozda, ilacın onaylanmış kısa ürün bilgileri kapsamında önerilen maksimum dozun aşılması durumudur⁽²⁹⁾.
- **Farmakovijilans irtibat noktası:** Çalıştığı sağlık kurumunda advers ilaç reaksiyonlarının raporlanmasını koordine eden, farmakovijilans verilerinin toplanmasından sorumlu olan ve gerektiğinde eğitim ile bilgilendirme faaliyetlerini organize eden yetkili kişi ya da birimdir⁽⁸⁾.
- **İlaç Suistimali:** İlaçların kasıtlı olarak sürekli veya aralıklı şekilde aşırı kullanılması ve bu duruma zararlı fiziksel veya psikolojik etkilerin eşlik etmesidir⁽²⁹⁾.
- **Kötüye kullanım:** İlacın onaylı ürün bilgilerine aykırı olarak kasıtlı ve uygunsuz bir şekilde kullanılmasıdır⁽²⁹⁾.
- **Mesleki maruziyet:** İlacın, mesleki ya da mesleki olmayan herhangi bir iş veya görev nedeniyle bireyin maruziyetine yol açtığı durumu ifade eder⁽²⁹⁾.
- **Nedensellik:** Advers reaksiyon, advers olay ile şüpheli bir ilaç arasında makul düzeyde bir nedensellik olasılığının varlığını ifade eder. Advers olaydan farklı olarak, advers reaksiyon, ilacın söz konusu duruma neden olmuş olabileceğine dair bir nedensellik şüphesinin bulunmasıyla tanımlanır. TÜFAM bildirim kriterlerine göre ise, bir olay spontan şekilde raporlanmışsa, nedensellik bilinmiyor ya da belirtilmemiş olsa dahi advers reaksiyon olarak değerlendirilir.
- **Risk:** İlacın kalitesi, güvenliliği veya etkililiğiyle ilişkili; hastanın sağlığını, halk sağlığını veya çevreyi tehdit eden her türlü riski ifade eder⁽²⁹⁾.
- **Spontan bildirim:** Rutin ilaç kullanımı sırasında gelişen şüpheli advers reaksiyonun, sağlık çalışanı tarafından ruhsat sahibine veya kuruma herhangi bir talep olmadan bildirilmesidir⁽²⁹⁾.
- **Sinyal:** Gözlemler ve deneyler de dâhil olmak üzere çeşitli kaynaklardan elde edilen ve bir müdahale ile bir veya birden fazla olay arasında yeni bir nedensellik ilişkisi olasılığını ya da bilinen bir ilişkinin farklı bir boyut kazandığını düşündüren, doğrulama gerektiren bilgilerdir. Bir olayın 'sinyal' olarak değerlendirilmesi, olayın ciddiyetine ve bildirimin niteliğine bağlı olmakla birlikte genellikle birden fazla raporun varlığını gerektirir^(8, 29).
- **Yan etki:** Genellikle advers etki teriminin yerine yanlışlıkla kullanılan ve terminolojik karışıklıklara neden olabilen bir ifadedir. Bu nedenle ilaç güvenliği alanında kullanım sıklığı giderek azalmaktadır. Hastada tedavi sürecinde, önerilen tedavi dozlarında, hedef etkiye ilave olarak oluşabilecek amaçlanmamış diğer etkilerdir⁽⁸⁾.

Farmakovijilansın hedefleri

Farmakovijilans, şüphelenilen advers olayların sıklığını ve insidansını belirlemeyi, advers olay ile şüpheli ilaç arasında nedensellik ilişkisini ortaya koymayı ve advers olayın şiddetini değerlendirmeyi amaçlayan bir bilim dalıdır⁽²⁶⁾. Farmakovijilansın temel hedefleri DSÖ tarafından şu şekilde tanımlanmaktadır:

- Advers etkiler ile ilaç etkileşimlerinin mümkün olan en erken dönemde saptanması
- Advers etkilerin görülme sıklığının belirlenmesi
- Advers etkilerin altında yatan nedenlerin ve ilişkili risk faktörlerinin tanımlanması
- Akılcı ilaç kullanımının teşvik edilmesi ve ilaç seçiminde fayda-risk dengesinin optimize edilmesine katkı sağlanması
- İlacın istenmeyen zararlı etkilerinin en aza indirilmesi ve tedaviden elde edilen yararın en üst düzeye çıkarılması
- İlaç kullanımına ilişkin güvenlik sorunlarının tespit edilmesi ve elde edilen verilerin uygun şekilde açıklanması
- Farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyonlarının önemi konusunda sağlık çalışanlarının farkındalığının artırılması, düzenli eğitimlerin teşvik edilmesi ve halkla etkin iletişimin sağlanması
- İlaç mevzuatının iyileştirilerek ilaçların güvenli, etkili ve maliyet-etkin bir şekilde kullanımının desteklenmesi.

2. Akılcı İlaç Kullanımı

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre akılcı ilaç kullanımı, hastaların klinik ihtiyaçlarına en uygun ilacın, doğru dozda, yeterli sürede ve kendileri ile toplum açısından en düşük maliyetle kullanılmasını ifade etmektedir⁽³⁴⁾. Akılcı ilaç kullanımının temel aşamaları; doğru tanının konulması, hastalığın prognozuna uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi, en uygun tedavinin tercih edilmesi, tedaviye ilişkin olası risklerin değerlendirilerek en aza indirilmesi ve maliyet etkinlik analizinin yapılmasını kapsamaktadır. Dünya genelinde reçetelerin yarısından fazlası akılcı olmayan şekilde düzenlenmekte ve satılmakta; hastaların yaklaşık yarısı ilaçları doğru kullanmamaktadır⁽³⁸⁾. Bu durum, ilaçların istenmeyen etkilerinin artmasına ve önemli bir halk sağlığı sorunu oluşmasına yol açmaktadır. Uygunsuz ilaç kullanımı, hastaneye yatış oranlarında ve buna bağlı mortalite ile morbiditede belirgin artışlara neden olmaktadır^(13,15).

Akılcı ilaç kullanımının en önemli kriterlerinden biri olan uygunluk ve güvenilirlik, AİR ile yakından ilişkilidir. Hastaya uygun olmayan ilaç seçimi, AİR gelişim riskini artırarak hafif reaksiyonlardan ölümcül sonuçlara kadar uzanabilen geniş bir klinik tabloya yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalar hastane başvurularının %3-4'ünün advers ilaç reaksiyonları nedeni ile olduğunu göstermekte^(1,11,22) ve Avrupa'da her yıl yaklaşık 197.000 ölümün AİR'e bağlı olduğu bildirilmektedir⁽⁹⁾. Bu nedenle ilaç seçiminin akılcı ilaç kullanım kriterlerine uygun yapılması, yalnızca tedavinin etkinliği açısından değil, AİR sıklığının azaltılması bakımından da büyük önem taşımaktadır.

Akılcı ilaç kullanımının gereklerine uyulmaması, akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK) olarak tanımlanır ve günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. AOİK'in en yaygın nedenleri arasında; gereksiz çoklu ilaç kullanımı, endikasyon dışı reçeteleme, etkinliği kanıtlanmış ilaçlar yerine maliyeti daha yüksek yeni ilaçların tercih edilmesi, hastaların kendi kendine ilaç kullanması ve fazla ilaç talebinde ısrarcı olmaları yer almaktadır^(3,4). Bu durum; tedavi etkinliğinin azalması, AİR sıklığının artması, antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç gelişimi ve hem birey hem de toplum için artan ekonomik yük gibi ciddi sonuçlara yol açmaktadır.

Antimikrobiyal direnç günümüzde küresel bir sağlık sorunudur ve dünya genelinde yılda yaklaşık 700.000 ölümden sorumlu tutulmaktadır⁽¹⁸⁾. Direncin kontrol altına alınmasında en önemli stratejilerden biri akılcı ilaç kullanımının sağlanmasıdır. Ancak toplumun bu konudaki bilgi eksikliği sürecin yönetimini güçleştirmektedir. Antimikrobiyal direnç gelişimini sınırlandırmak ve akılcı ilaç kullanımını etkili biçimde sürdürebilmek için; hekimler, hemşireler, eczacılar ve diğer sağlık çalışanları gibi sorumluluğu olan paydaşlarla birlikte, toplumun ve hastaların akılcı ilaç kullanımı konusunda bilinçlendirilmesi son derece önemlidir⁽²¹⁾. Almanya'da yapılan prospektif bir çalışmada, çoklu ilaç kullanan iki hasta grubunun dokuz yıl arayla karşılaştırılması sonucunda AİR insidansının belirgin şekilde azaldığı saptanmış ve bu durum, akılcı ilaç kullanımının yaygınlaşması ile hekimlerin AİR konusundaki farkındalığının artmasına bağlanmıştır⁽¹⁹⁾.

Antimikrobiyal ilaçların uygunsuz kullanımının yalnızca bireysel düzeyde değil, toplumsal ölçekte de ciddi etkiler doğurduğu göz ardı edilmemelidir. Akılcı ilaç kullanımının benimsenmesi ve yaygınlaştırılması sayesinde,

özellikle antimikrobiyal direnç gelişimi önemli ölçüde azaltılabilir ve bu halk sağlığı sorununun önüne geçilebilir.

3. Advers ilaç Reaksiyonları

DSÖ advers ilaç reaksiyonunu; hastalıktan korunma, bir hastalığın tanısı ya da tedavisi veya fizyolojik bir fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi ya da değiştirilmesi amacıyla, kabul edilen terapötik dozlarda kullanılan bir beşeri tıbbi ürünün yol açtığı zararlı ve istenmeyen etki olarak tanımlamaktadır. AİR; ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmamış bir yanıt şeklinde kabul edilmekte olup, yanıt terimi ilaca ve advers olaya ilişkin en az bir nedensellik olasılığını ifade etmektedir⁽⁷⁾.

Advers ilaç reaksiyonu sınıflandırması

AİR görülme sıklığı, ciddiyeti ve tipi açısından farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır⁽³⁶⁾. Görülme sıklığına göre sınıflandırma Tablo 1’de özetlenmiştir:

Tablo 3. Advers ilaç reaksiyonlarının görülme sıklığına göre sınıflandırılması.

Reaksiyon sınıf adı	Görülme sıklığı
Çok yaygın	≥ %10
Yaygın	%1 - %10
Yaygın olmayan	%0,1 - %1
Seyrek	%0,01 - %0,1
Çok seyrek	< %0,01

Tiplerine göre AİR’ler 7 ana grupta sınıflandırılmaktadır (Tablo 2)^(7,36).

- **Tip A (Augmented/ Artırılmış):** Bu tip reaksiyonlar, normal dozlarda kullanılan bir ilacın farmakolojik etkisinin artışı şeklinde değerlendirilebilir. Genellikle doza bağımlı olarak gelişen ve öngörülebilir nitelikteki bu advers reaksiyonlar, advers etkilerin yaklaşık %80’ini oluşturmakta ve mortalite oranı genellikle düşüktür. İlaç dozunun ayarlanması ya da eşlik eden tedavilerin yeniden değerlendirilmesi ile yönetilebilir. Varfarine bağlı gelişen kanama, opioid kullanımına bağlı solunum depresyonu ya da digoksin toksisitesi bu gruba örnek olarak gösterilebilir.
- **Tip B (Bizarre/Beklenmeyen):** Farmakolojik olarak öngörülemeyen ve doza bağımlı olmayan reaksiyonlardır. Düşük dozlarda bile ortaya çıkabildiğinden ciddi seyredebilir ve genellikle tekrar kullanımından kaçınılmalıdır. Penisilin kullanımı sonrası gelişen anafilaksi ya da klozapin ile ilişkili agranülositoz bu gruba örnek gösterilebilir.
- **Tip C (Chronic/Kronik):** Doz ve zaman ilişkili, genellikle uzun süreli kullanım sonrası ortaya çıkan kümülatif advers etkiler bu grupta yer alır. Bu tip reaksiyonların ilaçla ilişkilendirilmeleri zordur ve genellikle istatistiksel analiz gerektirir. Bu nedenle “istatistiksel reaksiyonlar” adı da verilir. Uzun süre tolbutamid kullanan diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite oranındaki artış, bu gruba örnek olarak gösterilebilir.
- **Tip D (Delayed/Gecikmiş):** İlacın kesilmesinden veya kullanımından belirli bir süre sonra ortaya çıkan, genellikle doza bağımlı advers etkilerdir. Gecikmiş tip reaksiyonlar olduklarından tespit edilmesi zordur. Nöroleptik ilaçların uzun süreli kullanımı sonrası gelişen tardiv diskinezi, bu gruba örnek olarak gösterilebilir.
- **Tip E (End of use/Kesim ilişkili):** İlacın ani kesilmesine bağlı olarak gelişir. Genellikle ilaç dozu kademeli olarak azaltılarak önlenebilir. Opioid yoksunluk sendromu ve beta blokör kesilmesine bağlı miyokardiyal iskemi bu gruba örnek olarak gösterilebilir.
- **Tip F (Failure/Başarısızlık):** Tedavi başarısızlığı ile ilişkilidir ve genellikle doza bağımlı ya da ilaç etkileşimlerinden kaynaklanabilir. Bu durumda dozun artırılması veya eşlik eden tedavilerin yeniden düzenlenmesi gerekebilir. Oral kontraseptif dozunun spesifik enzim indükleyicileri ile birlikte kullanıldığında yetersiz kalması ve buna bağlı kontraseptif etkinliğin azalması bu gruba örnek olarak gösterilebilir.
- **Tip G (Genetic/Genetik):** Genetik kökenli advers etkileri kapsamaktadır.

Tablo 4. Advers ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması⁽⁷⁾.

Tipi	Özellikleri	Örnekler	Yönetim
Tip A: Doz bağımlı	• Yaygındır • Düşük mortalite • İlacın farmakolojik etkisi ile ilişkilidir • Öngörülebilir	• Digoksin toksisitesi • SSRI'lara bağlı serotonin sendromu • Trisiklik antidepresanların antikolinergik etkileri	• Dozu azaltılmalı veya kesilmeli • Eşlik eden tedavilerin etkilerini göz önünde bulundurulmalı
Tip B: Doz bağımsız	• Nadirdir • Yüksek mortalite • İlacın farmakolojik etkisi ile ilişkili değildir • Öngörülemez	• Penisilin hipersensitivitesi • Akut porfiri • Malign hipertermi	• Tekrar kullanımından kaçınılmalı
Tip C: Doz bağımlı ve zaman ilişkili	• Nadirdir • Kümülatif doz ile ilişkilidir	• Kortikosteroidler tarafından hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın baskılanması	• Dozu azaltılmalı veya kesilmeli; çekilme semptomları uzayabilir
Tip D: Zaman ilişkili	• Nadirdir • Genellikle doz bağımlıdır • İlacın kullanımından sonra belirginleşir	• Teratojenler (dietilstilbestrol ile vajinal adenokarsinom) • Nöroleptiklere bağlı tardiv diskinezi	• Genellikle inatçıdır
Tip E: Çekilme	• Nadirdir • İlacın kesilmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkar	• Opiyatların çekilme sendromu • Beta blokör çekilmesine bağlı miyokardiyal iskemi	• Tekrar başlayıp, doz ayarı yaparak yavaşça azaltılmalı
Tip F: Beklenmedik tedavi başarısızlığı	• Yaygındır • Doz bağımlıdır • Genellikle ilaç etkileşimlerinden kaynaklanır	• Spesifik enzim indükleyicileriyle birlikte kullanıldığında oral kontraseptif dozunun yetersiz kalması	• Doz artışı düşünülmeli • Eşlik eden tedavilerin etkileri düşünülmeli

SSRI: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

Advers ilaç reaksiyonları ciddiyetine göre şu şekilde sınıflandırılır⁽³⁶⁾:

- **Minör AİR:** Herhangi bir tedavi ya da antidot gerektirmeyen ve hastanede kalış süresini uzatmayan advers reaksiyonlardır.
- **Orta AİR:** İlaç tedavisinde değişiklik ya da özel bir tedavi gerektiren veya hastanede yatışı en az bir gün uzatan advers reaksiyonlardır.
- **Ciddi AİR:** Yaşamı tehdit eden, geri dönüşsüz ya da kalıcı hasarlara yol açabilen advers reaksiyonlardır.
- **Ölümcül AİR:** Doğrudan ya da dolaylı olarak hastanın ölümüne neden olan advers reaksiyonlardır.

Advers olayların değerlendirilmesi ve nedensellik kavramı

Hastanede yatarak izlenen bir hastanın tedavi sürecinde ortaya çıkabilecek her türlü amaçlanmayan ve zararlı advers olayların değerlendirilmesinde, hastanın mevcut kullandığı uzun süreli ilaçlar, bitkisel ürünler ve yeni başlanan ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır. AİR'lerin doğru şekilde tespit edilmesi, yalnızca hastanın güvenliğinin sağlanması açısından değil, tedavinin etkinliğinin sürdürülebilmesi için de büyük önem taşımaktadır.

Advers ilaç reaksiyonları çoğunlukla bir şüphe düzeyinde değerlendirilir; bu nedenle ortaya çıkan her advers olay için kesin olarak “ilaçla ilişkilidir” ya da “ilaçla ilgisi yoktur” şeklinde net bir yargıya varmak çoğu zaman mümkün değildir ve bu yaklaşım metodolojik olarak da doğru değildir. Bir istenmeyen olay ile şüpheli ilacın ilişkisini her zaman kesin olarak kanıtlamak mümkün olmasa da, olası ilişkiyi değerlendirmek amacıyla nedensellik değerlendirmesi yapılması önerilmektedir⁽²⁶⁾. Bu amaçla literatürde farklı yöntemler geliştirilmiş olup, en yaygın kullanılanlar arasında Naranjo Olasılık Ölçeği ve DSÖ Nedensellik Değerlendirme Ölçeği yer almaktadır^(2,6).

Literatürdeki nedensellik değerlendirme yöntemlerinin her birinde kendine özgü avantaj ve sınırlılıklar bulunmaktadır. Standart AİR değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesindeki temel amaç, advers reaksiyonlar ile şüpheli ilaçlar arasındaki ilişkiyi güvenilir, tekrarlanabilir ve bilimsel olarak onaylanmış yöntemlerle ortaya koymaktır. Bu amaçla en sık kullanılan yöntemler arasında Naranjo Olasılık Ölçeği⁽¹⁷⁾, DSÖ Nedensellik Değerlendirme Ölçeği⁽³¹⁾, Austin Bradford-Hill Kriterleri⁽²⁰⁾, Bayes teoremine dayanan nedensellik sınıflaması-Bayes Advers Reaksiyonlar Tanı Aracı (BARDI)⁽¹⁶⁾ yer almaktadır. Literatürde tüm dünyada standart olarak kabul edilen tek bir ölçek henüz bulunmamakla birlikte, klinik uygulamalarda ve araştırmalarda en yaygın kullanılan yöntemlerin DSÖ Nedensellik Değerlendirme Ölçeği ile Naranjo Olasılık Ölçeği olduğu bildirilmektedir⁽¹²⁾.

Objektif bir nedensellik değerlendirmesi dört temel ilkeden oluşur⁽²⁵⁾:

- *Zamansal uygunluğun değerlendirilmesi*: İlaç kullanımı ile advers reaksiyonun ortaya çıkışı arasında geçen sürenin anlamlı olup olmadığının incelenmesi.
- *Sataşmayı-Karşılaşmayı kaldırma (Dechallenge)*: Advers reaksiyona neden olduğundan şüphelenilen ilacın kesilmesiyle reaksiyonun ortadan kalkıp kalkmadığının değerlendirilmesi.
- *Tekrar sataşma-karşılaşma (Rechallenge)*: Şüpheli ilacın yeniden uygulanması durumunda aynı advers reaksiyonun tekrar ortaya çıkıp çıkmadığının gözlemlenmesi.
- *Karıştırıcı faktörlerin değerlendirilmesi*: Reaksiyonun, hastanın mevcut klinik durumu veya birlikte kullanılan ilaçların bilinen özellikleri ile makul şekilde açıklanıp açıklanamayacağının araştırılması.

Dünya sağlık örgütü nedensellik sınıflaması

DSÖ tarafından önerilen nedensellik kategorileri, literatürde en yaygın kabul gören sınıflamalardan biridir ve UMC tarafından uluslararası ilaç izleme programına katılan ülkeler için geliştirilmiştir. İlaça bağlı advers olayların değerlendirilmesinde kullanılan nedensellik kriterleri Tablo 3'te sunulmuştur^(14,31).

Tablo 5. DSÖ-UMC nedensellik kategorileri⁽³¹⁾.

Sınıflandırma	Kriterler
Kesin (Certain)	• Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormallliği ile ilaç alımı arasında mantıklı/ geçerli zamansal ilişki vardır • Başka hastalık veya diğer ilaçlarla açıklanamaz • İlacın çekilmesi/kesilmesi ile mantıklı klinik yanıt alınır • Olay farmakolojik veya fenomenolojik olarak kesin kanıtlanmıştır • Gerekirse tekrar maruziyet (sataşma/ rechallenge) ile aynı bulguların ortaya çıkıp çıkmayacağı konusunda tekrar değerlendirilir
Olası/olabilir (Probable/Likely)	• Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormallliği ile ilaç alımı arasında açıklanabilir/kabul edilebilir bir zaman ilişkisi vardır • Hastalığa veya diğer ilaçlara bağlanabilmesi olası değildir • İlacın çekilmesi/kesilmesi ile makul klinik yanıt alınır • Tekrar sataşma (rechallenge) gerekli değildir
Mümkün/olanaklı (Possible)	• Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormallliği ile ilaç alımı arasında açıklanabilir/kabul edilebilir bir zaman ilişkisi vardır • Başka hastalık ve diğer ilaçlar ile açıklanabilir • İlacın kesilmesi ile beklenen düzelme ile ilgili bilgi yetersiz veya belirsizdir

Olasılık dışı (Unlikely)	- Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormalliği ile ilaç alımı arasındaki zamanın uygunsuz/ uyumsuzdur (ancak imkânsız değil) - Başka hastalık veya diğer ilaçlar ile mantıklı/makul olarak açıklanabilir
Koşullu/ sınıflanmamış (Conditional/Unclassified)	- Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormalliği vardır - Ancak uygun değerlendirme için daha fazla veri veya muayene bulgusu gereklidir
Değerlendirilemez/ sınıflandırılmaz (Unassessable / Unclassifiable)	- Advers reaksiyona işaret eden bildirim vardır - Ancak yetersiz bilgi, verilerin desteklenemez veya doğrulanamaz olması nedeni ile değerlendirilemez

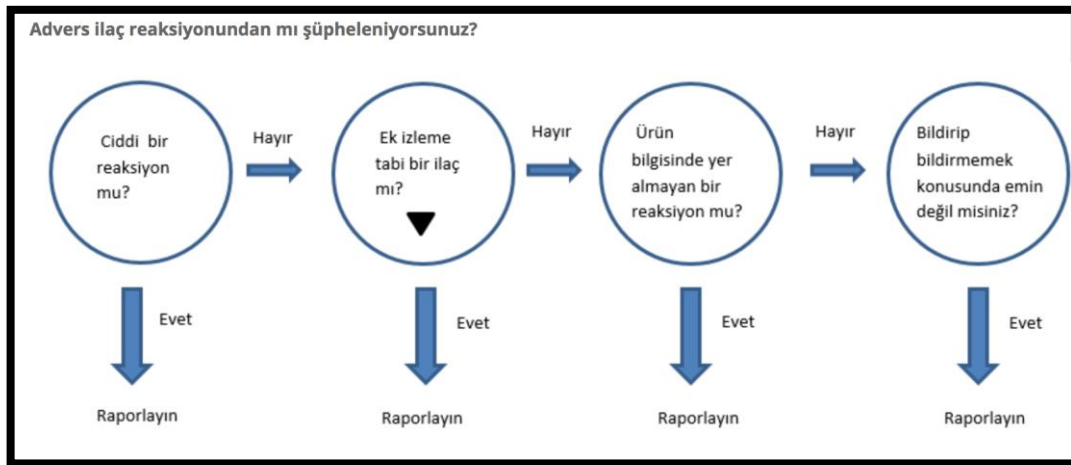
Uppsala ilaç izleme merkezi

Uppsala İlaç İzleme Merkezi, 1978 yılında İsveç'in Uppsala kentinde kurulmuş, bağımsız, kâr amacı gütmeyen ve uluslararası düzeyde hizmet veren bir bilimsel araştırma merkezidir. DSÖ'nün Uluslararası İlaç İzleme Programı için resmi işbirliği merkezi (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring) olarak görev yapmakta ve farmakovijilans biliminin uygulanması yoluyla ilaçların risk ve faydalarını değerlendirerek daha güvenli ilaç kullanımını teşvik etmeyi amaçlamaktadır⁽³⁰⁾. Bu program, ilaçların olumsuz etkilerine ilişkin verileri uluslararası birçok kaynaktan toplayarak, ilaçlara bağlı potansiyel risklerin gözden kaçırılmamasını sağlamaktadır. DSÖ'nün küresel farmakovijilans ağına teknik ve bilimsel faaliyetlerini yürüten merkez, ilaç güvenliğini izleyen ulusal sistemlerin geliştirilmesi ve güçlendirilmesinde önemli bir rol üstlenmektedir.

Günümüzde pek çok ülkede ilaçların güvenliği ve kullanımının izlenmesine yönelik etkin ve iyi yapılandırılmış sistemler mevcuttur. UMC bu ulusal merkezler için standart raporlama sistemleri ve ortak bir veri tabanı oluşturmuş, ülkeler arası hızlı bilgi paylaşımını ve sinyal tespitini destekleyerek farmakovijilansın küresel ölçekte yaygınlaşmasına katkıda bulunmuştur. 2020 yılı itibarı ile 136 ülke UMC'ye tam üye olarak katılmıştır. Türkiye ise bu programa 1987 yılında 28. üye ülke olarak dahil olmuştur⁽³³⁾.

Türkiye'de mevcut sistem ve AİR bildirimi

Türkiye'de advers olayların toplanması, analiz edilmesi ve değerlendirilmesine yönelik ulusal farmakovijilans faaliyetleri TÜFAM tarafından yürütülmektedir. Advers reaksiyon bildirimi yapılması için ilacın reaksiyona neden olduğunun kesin olarak kanıtlanması gerekmez; şüphelenilmesi bildirim için yeterlidir. Ciddi advers reaksiyonlar, pediatrik ve geriatrik hasta grubunda ortaya çıkan reaksiyonlar, gebelik ve emzirme döneminde ilaç kullanımına bağlı gelişen advers reaksiyonlar, ek izleme gerektiren (ters siyah üçgen simgesi taşıyan) ilaçlarla ilişkili reaksiyonlar ve ürün prospektüsünde yer almayan reaksiyonlar özellikle raporlanmalıdır (Şekil 1)⁽²⁷⁾.



Şekil 1. TÜFAM bildirim şeması.

Advers ilaç reaksiyonlarının bildirimi TÜFAM Advers İlaç Reaksiyonu Bildirim Formu kullanılarak yapılmaktadır. Bildirim yalnızca sağlık profesyonelleri ve ruhsat sahipleri tarafından değil, aynı zamanda hastalar tarafından da gerçekleştirilebilmektedir. TÜFAM'a ulaşan bildirimlerde eksiklik ya da ek bilgi gereksinimi söz konusu olduğunda, bildirimi yapan kişi ile iletişime geçilerek eksikliklerin tamamlanması sağlanır. Bildirim sonrasında TÜFAM tarafından, advers ilaç reaksiyonu ile bildirilen ilaç arasındaki nedensellik değerlendirilir. Bu aşamada incelenen advers reaksiyonun daha önce raporlanıp raporlanmadığı ve ilacın kısa ürün bilgisi (KÜB) içerisinde yer alıp almadığı kontrol edilir. KÜB'de bulunmayan advers reaksiyonlar açısından, TÜFAM ve DSÖ-UMC veri tabanları ile diğer uluslararası bilgi kaynakları taranarak benzer olguların varlığı değerlendirilir.

Advers reaksiyonla ilgili nedensellik değerlendirmesinin ardından, ilaca bağlı olduğu düşünülen reaksiyon TÜFAM veri tabanına kaydedilir ve sinyal analizi yapılmak üzere DSÖ-UMC veri tabanına iletilir⁽²⁷⁾. Elde edilen sinyaller doğrultusunda yarar-risk analizi gerçekleştirilerek; doz değişikliği, uygulama yolunun değiştirilmesi, KÜB'e uyarı eklenmesi, ilacın ruhsatının yeniden değerlendirilmesi, hatta ruhsatın iptali veya ilacın piyasadan toplatılması gibi önlemler alınabilmektedir.

SONUÇ

Çocuklarda akılcı antibiyotik kullanımı, yalnızca doğru tanı ve uygun tedavi seçimi ile değil, etkin, sürdürülebilir ve yaygın farmakovijilans uygulamaları ile desteklendiğinde anlamlı şekilde başarıya ulaşabilir. Farmakovijilans; advers reaksiyonların erken saptanması, pediatrik güvenilirlik profilinin oluşturulması ve antimikrobiyal direnç gelişiminin önlenmesinde temel bir bileşen olarak öne çıkmaktadır. Ancak Türkiye’de pediatrik popülasyonda farmakovijilans raporlama oranları halen istenilen düzeye ulaşmamıştır. Bu nedenle pediatriklerin, aile hekimlerinin ve diğer sağlık çalışanlarının farmakovijilans konusundaki farkındalıklarının artırılması, raporlama kültürünün güçlendirilmesi ve düzenli eğitim programlarının uygulanması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca düzenli eğitimler, raporlama süreçlerinin kolaylaştırılması ve teşvik edici politikaların hayata geçirilmesi, yalnızca pediatrik ilaç güvenliğini değil, aynı zamanda gelecekteki antimikrobiyal direnç tehdidinin azaltılmasını da sağlayacaktır. Bu nedenle farmakovijilansın pediatrik pratiğe entegrasyonu, çocuk sağlığını korumanın ve antimikrobiyal direncin önlenmesinin temel basamaklarından biri olarak görülmelidir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

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

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

KAYNAKLAR

1. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PS, Hansen EH. Global patterns of adverse drug reactions over a decade. *Drug Saf.* 2012;35(12):1171-82. [http://doi.org/\[https://doi.org/10.1007/BF03262002\]](http://doi.org/[https://doi.org/10.1007/BF03262002])
2. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Drug Saf.* 2008;31(1):21-37.
3. Akici A, Kalaca S, Ugurlu MU, Oktay S. Prescribing habits of general practitioners in the treatment of childhood respiratory-tract infections. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(3):211-6. [http://doi.org/\[https://doi.org/10.1007/s00228-004-0749-9\]](http://doi.org/[https://doi.org/10.1007/s00228-004-0749-9])
4. Ambwani S, Mathur A. Chapter–2 Rational Drug Use. *Health Adm.* 2006;19(1):5-7.
5. Aydıncarahalıoğlu ND, Aykaç E, Atalan Ö, Demir N, Hayran M. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by consumers in comparison with healthcare professionals in Turkey from 2014 to 2016. *Pharm Med.* 2018;32(5):353-64. [http://doi.org/\[https://doi.org/10.1007/s40290-018-0244-8\]](http://doi.org/[https://doi.org/10.1007/s40290-018-0244-8])

6. Edwards IR. Considerations on causality in pharmacovigilance. *Int J Risk Saf Med*. 2012;24(1):41-54. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.3233/JRS-2012-0552\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.3233/JRS-2012-0552])
7. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9])
8. Farmakovijilans Derneği. Tanımlar Sözlüğü [Erişim tarihi: 24.07.2025]. Erişim adresi: <http://www.farmakovijilansdernegi.org/icerik.php?id=108>
9. Hadi MA, Neoh CF, Zin RM, Elrggal ME, Cheema E. Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integr Pharm Res Pract*. 2017;6:91. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.2147/IPRP.S105881\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.2147/IPRP.S105881])
10. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(3):167-75. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70027-X\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70027-X])
11. Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):5. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1186/s12913-019-4651-7\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1186/s12913-019-4651-7])
12. Kumar AP, Bhoopathi D, Sunkara H, Chalasani SH. An Overview of Various Scales Used in Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2020;12(5):1-5. [http://doi.org/\[http://dx.doi.org/10.22159/ijpps.2020v12i5.37209.\]](http://doi.org/[http://dx.doi.org/10.22159/ijpps.2020v12i5.37209.])
13. Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Bégaud B. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(6):458-62. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1067/mcp.2001.116145\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1067/mcp.2001.116145])
14. Meyboom R, Royer R. Causality classification at pharmacovigilance centres in the European Community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1992;1(2):87-97. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1002/pds.2630010207\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1002/pds.2630010207])
15. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlin A, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11(1):65-72. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1002/pds.667\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1002/pds.667])
16. Nahler G. Bayesian adverse reaction diagnostic instrument (BARDI). *Dictionary of Pharmaceutical Medicine*: Springer; 2009. p.13-4. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1007/978-3-211-89836-9_109\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1007/978-3-211-89836-9_109])
17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1038/clpt.1981.154\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1038/clpt.1981.154])
18. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance. (2019).
19. Oehme A-K, Rashed AN, Hefele B, Wong IC, Rascher W, Neubert A. Adverse drug reactions in hospitalised children in Germany are decreasing: results of a nine year cohort-based comparison. *PLoS One*. 2012;7(9):e44349. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1371/journal.pone.0044349\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1371/journal.pone.0044349])
20. Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology. *Drug Saf*. 2002;25(6):467-71. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.2165/00002018-200225060-00012\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.2165/00002018-200225060-00012])
21. Slama TG, Amin A, Brunton SA, et al. A clinician's guide to the appropriate and accurate use of antibiotics: the Council for Appropriate and Rational Antibiotic Therapy (CARAT) criteria. *Am J Med*. 2005;118(S7A):1S-6S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.05.007>
22. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res*. 2014;14(1):125. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1186/1472-6963-14-125\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1186/1472-6963-14-125])
23. Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ*. 2008;337:a2245. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1136/bmj.a2245\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1136/bmj.a2245])
24. Toklu HZ, Uysal MK. The knowledge and attitude of the Turkish community pharmacists toward pharmacovigilance in the Kadikoy district of Istanbul. *Pharm World Sci*. 2008;30(5):556-62. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1007/s11096-008-9209-4\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1007/s11096-008-9209-4])

25. Turner WM. The Food and Drug Administration algorithm: special workshop—regulatory. *Drug Inf J*. 1984;18(3-4):259-66. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1177/009286158401800311\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1177/009286158401800311])
26. Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi. Farmakovijilansın Önemi. Ankara: Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi; (2007).
27. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Advers ilaç reaksiyonları hakkında genel bilgiler [Erişim tarihi: 24.07.2025]. Erişim adresi: <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/18>
28. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Resmi Gazete No: 28973 2014 [Erişim tarihi: 24.07.2025]. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/04/20140415-6.htm>
29. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu Modül I – Advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi ve bildirimi 2014 [Erişim tarihi: 24.07.2025]. Erişim adresi: <https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/Farmakovijilans/%C4%B0FU%20Mod%C3%BCI%20I.pdf>
30. Uppsala Monitoring Centre. What is UMC? [Erişim tarihi: 20.07.2025]. Erişim adresi: <https://www.who-umc.org/about-us/who-we-are/>
31. Uppsala Monitoring Centre. WHO causality assessment [Erişim tarihi: 20.07.2025]. Erişim adresi: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOCausality_assessment.pdf
32. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):e242-53. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1097/INF.0b013e318286c612\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1097/INF.0b013e318286c612])
33. World Health Organization. Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring [Erişim tarihi: 10.07.2025]. Erişim adresi: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/who-programme-members/>
34. World Health Organization. Rational use; a major global problem Geneva: WHO; [Erişim tarihi: 24.07.2025]. Erişim adresi: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/medicines-selection-ip-and-affordability/medicines-policy/rational-use>
35. World Health Organization. Conference of experts on the rational use of drugs;1985 Nov 25-29. Nairobi, Kenya: WHO; (1985).
36. World Health Organization. International monitoring of adverse reactions to drugs adverse reaction terminology. Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; (1989).
37. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO; (2002).
38. World Health Organization. Antimicrobial resistance: a threat to global health security. rational use of medicines by prescribers and patients. Geneva: WHO; (2005).
39. World Health Organization. The pursuit of responsible use of medicines: Sharing and learning from country experiences. Geneva: WHO; (2012).

PROF. DR. BÜLENT GÜRLER HOCAMIZ ANISINA



ANKEM Derneği Başkanı ve 40. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi'nin Onursal Başkanı, Türk Mikrobiyoloji camiasının duayen ismi Prof. Dr. Bülent Gürler hocamızı 40. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi'nden çok kısa bir süre sonra beklenmedik olarak kaybetmenin derin üzüntüsü içindeyiz.

Prof. Dr. Bülent Gürler, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda 43 yıllık verimli bir hizmet sonrasında 2017'de emekli olmuştu. Ülkemizde yaptığı çalışmalar ve yetiştirdiği sayısız öğrenci ile mikrobiyoloji alanına büyük katkıları olan hocamız, eğitici hayatına özel bir üniversitede ders vererek sürdürmekteydi. Bilimsel derneklerde de büyük emeği bulunan sevgili hocamız, uzun yıllardır ANKEM Derneği Başkanlığını yürütmekteydi. DAS Derneği'nde kurucu üye olarak yer almıştı ve onursal başkanı olarak destek vermeye devam etmekteydi. Ayrıca Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yönetim kurulu üyesi olarak görev yapmıştı.

Sayın Prof. Dr. Bülent Gürler ülkemizde mikrobiyoloji camiasına son derece önemli katkılarda bulunmakla kalmayıp, bütün çalışma hayatı boyunca multidisipliner yaklaşıma son derece önem vermiş ve kendinden sonra gelen kuşaklara ekip çalışması kültürünü aşılamıştır. Bilimsel kişiliği, babacan tavrı, hayata her koşulda pozitif bakabilme becerisi, aramızdan ayrıldığı güne kadar hiç kaybetmediği üretme motivasyonu ile onu tanıyanların kalplerinde derin izler bıraktı.

Kendisine Allah'tan rahmet, başta eşi değerli hocamız Prof. Dr. Nezahat Gürler ve ailesi olmak üzere tüm Mikrobiyoloji ve ANKEM camiasına başsağlığı diliyoruz.

ANKEM Dergisi Editörler Kurulu

Prof. Dr. Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ

Prof. Dr. Sebahat AKSARAY

Prof. Dr. Selda HANÇERLİ TÖRÜN

Prof. Dr. Tutku SOYER

Doç. Dr. Esra KAZAK

