

Cilt 34

Sayı 1

Antibiyotik ve Kemoterapi
(ANKEM) Derneği

2020

Bulletin of Antimicrobial
Chemotherapy

ANKEM

DERGİSİ

İçindekiler

Contents

Sayfa (page)

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

Sahibi / Owner

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

Editör / Editor

Prof. Dr. Derya AYDIN

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Doç. Dr.
Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ
Uzm. Dr.
D. Bahar AKGÜN KARAPINAR

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Prof. Dr. Derya AYDIN
ANKEM Derneği
Topkapı Mahallesi Turgut Özal
Millet Caddesi No: 176 Daire 16
Kat: 5 Fatih / İSTANBUL
Tel: (0212) 219 93 39 / 40
Faks: (0212) 219 93 41
e-posta: ankem@ankemdernegi.org.tr
www.ankemdernegi.org.tr

- **Solunum yolu virüsleri: Aşı ile korunabilen grip aramızda** 1-5
Respiratory viruses: Vaccine preventable influenza is among us
Uzm Dr Uğur ÖNAL, Asist Dr Deniz AKYOL, Uzm Dr Ayşe UYAN ÖNAL,
Asist Dr Cansu BULUT, Asist Dr Damla AKDAĞ, Asist Dr Çiğdem YILDIRIM,
Uzm Dr Günay GULİYEVA, Prof Dr Candan ÇİÇEK, Uzm Dr Erkan KISMALI,
Doç Dr Ebru SEZER, Prof Dr Oğuz Reşat SİPAHİ
- **Üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir merkezde sağlık çalışanlarının influenza aşısına yaklaşımı, aşılama oranları ve nozokomiyal influenza sıklığı** 6-12
Health workers' attitudes toward influenza vaccine, vaccination rates, and incidence of Nosocomial influenza in a tertiary care center
Uzm Dr Aslı HAYKIR SOLAY, Araş Gör Dr Hanife UZAR, Doç Dr Ali ACAR,
Dr Fatma ESER, Dr Zehra Gül DUMAN, Prof Dr İrfan ŞENCAN, Dr Deniz YÜCE
- **Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014-2018 yılları arasındaki kronik hepatit C prevalansı, genotip dağılımı ve tedavi yanıtları** 13-17
Chronic hepatitis C prevalence, genotype distribution and treatment responses at Marmara University Pendik Training and Research Hospital between 2014-2018
Yrd Doç Dr Buket ERTÜRK ŞENGEL, Asist Dr Tuğçe BAŞARI,
Doç Dr Elif TÜKENMEZ TİGEN, Uzm Dr Rabia CAN SARINOĞLU, Uzm Dr Barış CAN,
Doç Dr Uluhan SİLİ, Prof Dr Volkan KORTEN

Hazırlık ve Baskı:



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

Yılda 1. sayı Nisan, 2. sayı Ağustos, 3.
sayı Aralık olmak üzere üç sayı (dört ayda
bir) yayınlanır.

ISSN 1301 - 3114
e-ISSN 2667 - 7652

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.
www.ankemderneği.org.tr

- **Haemophilus influenzae** suşlarının antibiyotik duyarlılık profillerinin ve beta-laktamaz aktivitesinin araştırılması 18-24

Investigation of antibiotic susceptibility profiles and beta-lactamase activity of Haemophilus influenzae isolates

Uzm Mol Bio MSc Hazal GÜR, Doç Dr Gülşen HAZIROLAN

DERLEME / REVIEW

- **Covid-19 pandemisi: Genel bir bakış** 25-31

Covid-19 pandemic: An overview

Dr Öğr Üyesi Ceylan POLAT

- **35. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi'nin Erteleme Duyurusu** III

- **ANKEM Dergisi Yazım Kuralları** IV-V

Editorial Rules of Bulletin of ANKEM

Solunum Yolu Virüsleri: Aşı ile Korunabilen Grip Aramızda*

Respiratory Viruses: Vaccine Preventable Influenza Is Among Us

Uğur Önal ©
Deniz Akyol ©
Ayşe Uyan Önal ©
Cansu Bulut ©
Damla Akdağ ©
Çiğdem Yıldırım ©
Günel Guliyeva ©
Candan Çiçek ©
Erkan Kısmalı ©
Ebru Sezer ©
Oğuz Reşat Sipahi ©

Öz

Solunum yolu virüsleri özellikle yaşlı ve çocuklarda olmak üzere önemli mortalite ve morbidite nedeni olabilen akut solunum yolu enfeksiyonları olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu yazıda, bir üçüncü basamak eğitim araştırma üniversite hastanesi olan kurumumuzda akut solunum yolu enfeksiyonlarında solunum yolu virüslerinin rolü ile birlikte oseltamivir tedavisinin etkinliği, grip aşılmasının önemini incelemek amaçlanmıştır. Toplam 103 hasta çalışmaya alınmıştır. Olguların 76'sında viral etken saptanmış (Rhinovirüs (25), Influenza A (23), Influenza B (14), Parainfluenza tip 1-2-3-4 (7), Bocavirus (6), Coronavirus (6), Adenovirüs (3), RSV-A(2), RSV-B(2), MPV (3)), olguların 15 tanesinde polimeraz zincir reaksiyonu ile birden fazla virüs tespit edilmiştir. Influenza aşısı olma oranı toplamda % 3.15 olarak saptanmıştır. Toplam sekiz hastada (% 7.7) mortalite gözlenmiş, iki olguda birden fazla virüs olmak üzere olguların beşinde Influenza [Influenza A (3) ve Influenza B (2)], ikisinde Bocavirus ve ikisinde de Rhinovirus pozitif saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirisi Influenza aşısı olmamıştır. Tedavi başlanmış olan 27/51 (% 52,9) hastada Influenza A/B pozitifliği belirlenmiştir. Oseltamivir tedavisi başlanmış olanlarla başlanmamış olanlar arasında mortalite oranlarındaki fark anlamlı (7/51'ye karşı 1/52, p=0,031) olarak daha yüksek bulunmuştur. Mortalite saptanan sekiz hastanın dördünde oseltamivir tedavisine, semptomların ortaya çıkmasından 48 saat sonra başlandığı görülmüştür. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerine göre dört puan alan toplam on hastalık grupta mortalite anlamlı olarak daha fazla kaydedilmiştir (7/10 vs 1/93, p=0,000). Solunum yolu virüsleri, akut solunum yolu enfeksiyonlarında etken olarak sık karşımıza çıkmakla beraber özellikle aşı ile önlenebilen Influenza virüs tip A ve B başta olmak üzere bu etkenler ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedirler. Bu nedenle özellikle risk grubunda bulunan kişilerin aşılama ile korunması hayati önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: influenza, oseltamivir, pnömoni, solunum yolu virüsleri

ABSTRACT

Viruses are important causative agents for acute respiratory infections which can cause significant morbidity and mortality, especially in elderly and infants. In this report, we aimed to evaluate the epidemiology of cases with acute viral respiratory infection in terms of mortality and effecting variables as well as the efficacy of oseltamivir treatment and influenza vaccination in a tertiary-care educational hospital. There were a total of 103 patients. Viral etiology was elucidated in 76 cases and, in 15 out of 76 cases, more than one virus were positive by polymerase chain reaction [(Rhinovirus (25), Influenza A (23), Influenza B (14), Parainfluenza type 1-2-3-4 (7), Bocavirus (6), Coronavirus (6), Adenovirus (3), RSV-A(2), RSV-B(2), MPV (3) respectively]. The influenza vaccination rate was 3.15 %. The mortality was seen in eight (7.7 %) cases (unvaccinated for influenza and more than one virus were detected in two cases) whose viral etiologies were Influenza [Influenza A (3) ve Influenza B (2)], Bocavirus (2) and Rhinovirus (2). Overall, empirical oseltamivir treatment was given 27 out of 50 (52.9 %) cases was positive for Influenza A or B. The mortality rate was significantly lower in the group given oseltamivir (7/51 vs 1/52, p=0.031). In four out of eight mortal cases, oseltamivir treatment could be initiated after the 48 hours of the onset of the symptoms. Mortality rate was significantly higher in the group of 10 patients whose systemic inflammatory response syndrome point were recorded as four (7/10 vs 1/93, p=0,000). Respiratory viruses are frequently seen as a pathogen of acute respiratory infections. Vaccine-preventable Influenza viruses A/B and the others can cause significant mortality and morbidity. Hence, influenza vaccination has vital importance, especially in the high-risk group of patients.

Keywords: influenza, oseltamivir, pneumonia, respiratory viruses

Geliş/Received: 20 Haziran/June 2019
Kabul/Accepted: 13 Ocak/January 2019
Basım/Published: 30 Nisan/April 2020

Atf/Cite as: Önal U, Akyol D, Uyan Önal A, ve ark. Solunum yolu virüsleri: Aşı ile korunabilen grip aramızda, ANKEM Derg. 2020;34(1):1-5

Uğur Önal
TC Sağlık Bakanlığı
Kastamonu Devlet Hastanesi
Kastamonu - Türkiye
uonal05@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6194-3254

D. Akyol 0000-0002-1644-6248
C. Bulut 0000-0003-3296-9230
D. Akdağ 0000-0003-1700-7578
Ç. Yıldırım 0000-0002-0153-3373
G. Guliyeva 0000-0002-1887-3075
O. R. Sipahi 0000-0002-1243-2746
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye
C. Çiçek 0000-0002-3486-8305
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye
A. Uyan Ünal 0000-0001-6615-2662
TC Sağlık Bakanlığı
Kastamonu Devlet Hastanesi
Kastamonu - Türkiye
E. Kısmalı 0000-0001-8003-0522
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye
E. Sezer 0000-0002-6900-3539
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye

GİRİŞ

Solunum yolu virüsleri özellikle yaşlı ve çocuklarda olmak üzere önemli mortalite ve morbidite nedeni olabilen akut solunum yolu enfeksiyonları olarak karşımıza çıkabilmektedir^(2,6,9,12,13). Yaş grupları ve mevsimsel farklılıklar gibi değişkenler solunum yolu virüslerinin görülme sıklığı açısından dağılımını etkilemektedir^(2,6,13). Günümüzde çoklu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli tetkiklerin kullanılmasının yaygınlaşması ile solunum yolu enfeksiyonlarında etken saptanma oranlarında da artış görülmektedir⁽¹⁵⁾. Bu yazıda, bir üçüncü basamak eğitim araştırma üniversite hastanesi olan kurumumuzda akut solunum yolu enfeksiyonlarında solunum yolu virüslerinin rolü ile birlikte oseltamivir tedavisinin etkinliğini ve grip aşılmasının önemini incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, ateş yüksekliği, baş ağrısı, nefes darlığı, balgam ve burun tıkanıklığı gibi akut solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan ve enfeksiyon hastalıkları konsültan hekimleri tarafından Eylül 2016-Mart 2018 tarihleri arasında değerlendirilip, burun veya boğaz sürüntü örnekleri gönderilmiş hastalar retrospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Hastalar ilk değerlendirme sonrası 72. saat, 14. gün ve 1. ay olmak üzere tekrar değerlendirilmiştir. Mikrobiyolojik tanı yöntemi olarak Respiratory Syncytial virus (RSV) tip A ve B, Influenza virüs tip A ve B, Parainfluenza virüs 1-2-3-4, Adenovirus, Coronavirus, Enterovirus, Rhinovirus, Human Metapneumovirus (hMPV) ve Bocavirus'u saptamak üzere gerçek zamanlı çoklu PCR yöntemi (Seeplex RV15 ACE Detection ve Anyplex II RV16 Detection Seegene, Güney Kore) kullanılmıştır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterleri ise vücut sıcaklığının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması, kalp hızının $>90/\text{dk}$ olması, solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ olması ve beyaz küre sayımı $>12,000/\text{mm}^3$ veya $<4,000/\text{mm}^3$ olması olarak kabul edilmiştir. Mortalite oranları hesaplanırken tüm

nedenlere bağlı ölümler değerlendirilmiştir.

Etik kurul onayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 08/01/2020 tarih ve 20-1T/55 karar numarası olmak üzere alınmıştır. Çalışmamız Dünya Tıp Birliği tarafından kabul edilen Helsinki Bildirgesindeki etik standartlara uygun olarak yapılmıştır.

İstatistik analizde kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırılmış olup $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 103 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların ortalama yaşı 50.47 ± 19.27 yıl olarak saptanmış ve % 55.3'ünün kadın olduğu gözlenmiştir. Altta yatan durumlar ve sayıları Tablo'da verilmiştir. Hastaların 30'unun (30/103, % 29,1) 65 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür.

Tablo. Altta yatan durumlar.

Altta yatan durum	n
Malignite	20*
Hipertansiyon	7
Diyabetes mellitus	6
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	4
Gebelik	4
Kalp Yetmezliği	4
Böbrek Nakli	4
Koroner Arter Hastalığı	3
Kombine değişken immün yetmezlik	2

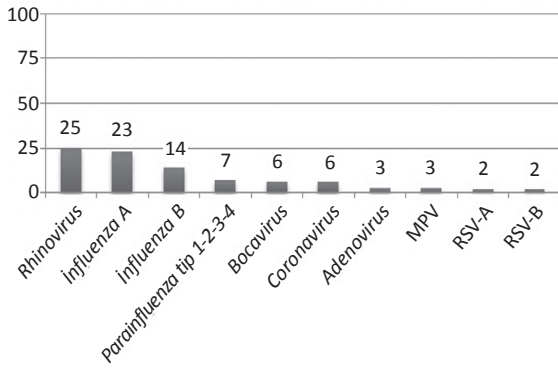
* altı solid organ, 14 hematolojik

Semptomlar sırası ile ateş (% 73,8), kuru öksürük (% 72,8), kas-eklem ağrısı (% 58,3), boğaz ağrısı (% 45,6), balgam (% 38,8), nefes darlığı (% 36,9), burun akıntısı (% 27,2) ve baş ağrısı (% 20,4) olarak kaydedilmiştir.

Fizik bakıda ral ve ronküs sırası ile % 36,9 ve % 11,7 olarak olguda gözlenmiştir. Ortalama CRP, lökosit sayısı, trombosit sayısı ve prokalsitonin düzeyi sırası ile $8,65 \pm 9,22 \text{ mg/dl}$, $9,256 \pm 6,140/\text{mm}^3$, $234,121 \pm 125,437/\text{mm}^3$ ve $1,20 \pm 1,88 \text{ } \mu\text{g/L}$ olarak saptanmıştır. Ortalama lenfosit ve monosit yüzdeleri sırası ile % 17,43±% 11,04 ve % 8,6±% 6,3 olarak

kaydedilmiştir. Ön-arka akciğer direkt grafisinde infiltrasyon olguların % 37,9'unda görülmüştür.

Olguların 76'sında viral etken saptanmış olup [Rhinovirüs ⁽²⁵⁾, Influenza virüs tip A ⁽²³⁾, Influenza virüs tip B (14), Parainfluenza virüs tip 1-2-3-4 (7), Bocavirus (6), Coronavirus (6), Adenovirus (3), RSV-A(2), RSV-B(2), hMPV (3)], 15 hastada birden fazla virüs tespit edilmiştir (Şekil). Hematolojik malignitesi olan toplam 14 hastanın % 35,7'sinde Rhinovirus pozitifliği saptanmıştır. Viral etken saptanmış olan toplam 76 hastadan kontrol amaçlı altısından tekrar örnek gönderilmiş olup bir hasta dışında (Rhinovirus saptanmış olan) gönderilen örneklerde negatiflik saptanmıştır.



Şekil. Akut solunum yolu enfeksiyonlarında viral etkenler (n).

Influenza aşısı olma oranı toplamda % 3,15 olarak saptanmış; aşı olanlardan iki hastada, olmayanlardan ise 33 hastada Influenza virüs A/B pozitifliği görülmüştür. Toplam sekiz hastada (% 7,7) mortalite saptanmış, iki olguda birden fazla virüs olmak üzere olguların beşinde Influenza virüs [Influenza virüs tip A (3) ve Influenza virüs tip B (2)] ve ikisinde Bocavirus ve ikisinde de Rhinovirus pozitif saptanmıştır. Mortal seyreden olguların hiçbiri influenza aşısı olmamıştır. Mortalite oranı 65 yaş ve üzeri toplam 30 hastada % 10 oranında saptanmıştır. Influenza virüs A/B pozitifliği saptanan toplam 37 hastalık alt grupta ise mortalite oranı % 21,4 olarak kaydedilmiştir. Yoğun bakımda takip edilenler ile yoğun bakım yatışı olmayanlar arasında mortalite

açısından anlamlı farklılık saptanmış, (8/21 vs 0/82, p=0,000) mortalite saptanan sekiz olgunun hepsinde yoğun bakım takibi süresince mortalite gelişmiştir.

Oseltamivir tedavisi ampirik olarak toplam 51/103 (% 49,5) hastaya başlanmış olup tedavi başlanmış olan 27/51 (% 52,9) hastada Influenza A/B pozitif olarak saptanmıştır. Oseltamivir tedavisi başlanmış olanlarla başlanmamış olanlar arasında mortalite oranları (7/51 vs 1/52, p=0,031) olarak belirlenmiştir. Mortalite gözlenen sekiz hastanın dördünde oseltamivir tedavisinin semptomların ortaya çıkmasından 48 saat sonra başlanabildiği görülmüştür.

Influenza virüs A/B pozitif saptanan toplam otuz yedi hastalık alt grup incelendiğinde ise oseltamivir tedavisi ilk 48 saat içinde başlanan toplam on dört hastanın birinde mortalite görülmesine karşılık tedavi 48 saat sonra başlanabilen on üç hastanın dördünde mortalite saptanmıştır (1/14 vs 4/13, p=0,165). Bu alt grupta oseltamivir hiç başlanmamış olan 10 hastada ise mortalite gözlenmemiştir (0/10 vs 5/27; p=0,295).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerine göre dört puan alan toplam on hastalık grupta mortalite anlamlı olarak daha fazla kaydedildi (7/10 vs 1/93, p=0,000).

TARTIŞMA

Sıklıkla akut solunum yolu enfeksiyonları etkenleri olarak toplum sağlığı açısından önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan solunum yolu virüsleri, yaş grupları göz önüne alındığında çocuklarda ve erişkinlerde farklı sıklıklarda karşımıza çıkabilmekte olup çocuklarda ağırlık olarak daha çok RSV, erişkinlerde ise Influenza virüsleri saptanmaktadır^(3,4). Çalışmamızda sadece erişkin hastaların değerlendirilmesi üzerine RSV sıklığındaki düşüklük bu nedene bağlanmakla beraber dikkat çeken diğer sonuç ise Influenza virüslerinden (A/B) sonra en sık

Rhinoviruslar'ın saptanmış olmasıdır. Altta yatan yandaş hastalıkların da solunum yolu virüslerinin görülme sıklığı açısından önemli olabileceği düşünülmekte olup Han ve ark.'nın⁽⁸⁾ yapmış oldukları çalışmada hematolojik maligniteli hastalığı olan kişilerde en sık etken olarak Rhinovirus saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hematolojik malignitesi olan toplam 14 hastanın % 35,7'sinde Rhinovirus pozitifliği saptanmış olup, Rhinovirus sıklığındaki bu yüksekliğin sebeplerinden birisinin de en sık altta yatan hastalık olarak malignitelerin (14 hematolojik malignite) görülmesi düşünülebilir. Kim ve ark.'nın⁽⁹⁾ Güney Kore'den yapmış oldukları çalışmada ciddi pnömonisi bulunan ve polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılan toplam 69/515 hastada gönderilen örneklerde virüs pozitifliği saptanmış olup laboratuvar verileri incelendiğinde pozitiflik saptanan olgularda CRP değeri ortalama 15,3 mg/dL, trombosit sayısı <200,000/mm³ toplam 57 hasta (% 82,6) ve lökosit sayısı 4,000/mm³ altında toplam 15 (% 21,7) hasta kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda da, ortalama CRP, lökosit ve trombosit değerleri sırası ile 8,65±9,22 mg/dl, 9,256±6,140/mm³, 234,121±125,437/mm³ olup viral enfeksiyonlarda lökopeni, trombositopeni ve CRP yüksekliğinin görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Ahmad Hamidi ve ark.'nın⁽¹⁾ ülkemizden yapmış oldukları kesitsel nokta prevalans çalışmasında 251 yatan hasta anket ile değerlendirilmiş, olguların influenza aşısı olma oranları % 8,6 bulunmuştur. Benzer şekilde Demirdöğen ve ark.⁽⁵⁾ da toplum kökenli pnömoni tanısı ile yatırılan toplam 466 hastada influenza aşısı olma oranını % 6 gibi çok düşük bir oranda saptanmışlardır. Bizim çalışmamızda ise bu oran sadece % 3,15 olarak tespit edilmiş, koruyucu hekimlik kapsamında bu oranın yükseltilmesi amacıyla etkin çalışmaların yapılması gerekliliği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda özellikle mortalite saptanan sekiz olgunun beşinde Influenza virüsü tespit edilmiş olması ve bu olguların grip aşısı olmamış olmaları aşılamanın önemini göz önüne koymaktadır. Özellikle

gebelerde grip aşısının öncelikli olarak yapılması önerilmekte olup⁽⁷⁾ çalışmamızda dört grip aşısı olmamış gebe hastanın bulunması dikkat çekici olarak değerlendirilmiştir.

Muthuri ve ark.⁽¹¹⁾ 78 çalışmanın irdeledikleri bir meta analizde Influenza A/H1N1 açısından takip edilen 29,234 hastayı değerlendirmiş, tedavi başlangıç zamanından bağımsız olarak nöraminidaz inhibitör tedavisinin başlanmasının mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğunu saptamışlardır. Lytras ve ark.⁽¹⁰⁾ 1330 influenza tanısı doğrulanmış yoğun bakım hastasını incelemiş, influenza virüs A/H3N2 alt suşunda semptomların başlangıcından sonraki ilk 48 saatlik dönemde oseltamivir tedavisinin başlanmasının mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğunu; ancak, Influenza virüs A/H1N1 ve influenza virüs B için ise bu sonuca varılmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda influenza virüs A/B pozitif saptanan toplam otuz yedi hastalık alt grup incelendiğinde, oseltamivir tedavisi ilk 48 saat içinde başlanan hastalarda mortalite oranı daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu durumda olgu sayısının az olmasının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak retrospektif değerlendirme yapılabilmemiş olması, influenza suşlarının alt tiplendirmelerinin yapılamamış olması, oseltamivir direncinin çalışılmaması ve influenza açısından hızlı tanı testlerinin kullanılamaması sayılabilir. Buna karşı yalnızca mikrobiyolojik tanı verilerinin değil, klinik, tedavi ve klinik sonuç verilerini de içermesi çalışmamızın avantajlarıdır.

Sonuç olarak; özellikle kronik böbrek ve kalp hastalığı, kronik nörolojik hastalığı, malignitesi olan hasta grupları ile birlikte 65 yaş ve üzeri olgularda Influenza A ile gelişen solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı yüksek fatalite saptanmış, risk grubunda yer alan bu hastaların koruyucu hekimlik kapsamında aşılantıları hayati önem arz ettikleri tekrar

vurgulanmıştır⁽¹⁴⁾. Ek olarak influenza tanısı veya şüphesi bulunan olgulara ilk 48 saat içerisinde oseltamivir tedavisinin başlanması da mortaliteye etkisinin önemli olduğu düşünülmüştür.

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 08/01/2020 tarih ve 20-1T/55 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received from Ege University Faculty of Medicine, dated 08/01/2020 and numbered 20-1T / 55.

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

KAYNAKLAR

1. Ahmad Hamidi A, Gelmez Taş B, Gündüz A, et al. Immunization rates of pneumococcal, influenza and tetanus vaccines and knowledge and attitudes of adult patients who receive inpatient treatment at hospital: point prevalence study. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(11):2649-53. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1489187>
2. Bayrakdar F, Altaş AB, Korukluoğlu G. Solunum yolu virüslerinin 2009-2012 yılları arasında ülkemizdeki mevsimsel dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2013;43(2):56-66. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2013.056>
3. Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, et al. Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses in patients with acute respiratory tract infections, 2002-2014. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(2):188-200. <https://doi.org/10.5578/mb.9024>
4. De Conto F, Conversano F, Medici MC, et al. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infection in a 3-year hospital-based survey in Northern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019; pii: S0732-8893(19)30053-7. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.01.008>
5. Demirdogen Cetinoglu E, Uzaslan E, Sayiner A, et al. Pneumococcal and influenza vaccination status of hospitalized adults with community acquired pneumonia and the effects of vaccination on clinical presentation. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):2072-7. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1339851>
6. Gökçe Ş, Kurugöl Z, Koturoğlu G, Çiçek C, Aslan A. Etiology, seasonality, and clinical features of viral respiratory tract infections in children hospitalized with acute bronchiolitis: a single-center study. *Glob Pediatr Health*. 2017;4:1-7. <https://doi.org/10.1177/2333794X17714378>
7. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the advisory committee on immunization practices—United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67(3):1-20. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6703a1>
8. Han SB, Shin JA, Kim SK, et al. Respiratory viral infections in children and adolescents with hematological malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1): e2019006. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2019.006>
9. Kim HJ, Choi SM, Lee J, et al. Respiratory virus of severe pneumonia in South Korea: prevalence and clinical implications. *PLoS One* 2018;13(6): e0198902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198902>
10. Lytras T, Mouratidou E, Andreopoulou A, Bonovas S, Tsiodras S. Effect of early oseltamivir treatment on mortality in critically ill patients with different types of influenza: a multi-season cohort study. *Clin Infect Dis*. 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz101>
11. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):395-404. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70041-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70041-4)
12. Radovanovic D, Sotgiu G, Jankovic M, et al. An international perspective on hospitalized patients with viral community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2019;60:54-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.10.020>
13. Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Alt solunum yolu enfeksiyonunda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları. *J Pediatr Inf*. 2012;6(3):84-9
14. Tekin S, Keske S, Alan S, et al. Predictors of Fatality in Influenza A Virus Subtypes Infection among inpatients in 2015-2016 season. *Int J Infect Dis*. 2019;81:6-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.005>
15. Wabe N, Li L, Lindeman R, et al. Impact of rapid molecular diagnostic testing of respiratory viruses on outcomes of adults hospitalised with respiratory illness: a multicentre quasi-experimental study. *J Clin Microbiol*. 2018;57(4):e01727-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01727-18>

Üçüncü Basamak Sağlık Hizmeti Veren Bir Merkezde Sağlık Çalışanlarının İnfluenza Aşısına Yaklaşımı, Aşılama Oranları ve Nozokomiyal İnfluenza Sıklığı

Aslı Haykır Solay ©
Hanife Uzar ©
Ali Acar ©
Fatma Eser ©
Zehra Gül Duman ©
İrfan Şencan ©
Deniz Yüce ©

Health Workers' Attitudes Toward Influenza Vaccine, Vaccination Rates, and Incidence of Nosocomial Influenza in a Tertiary Care Center

Öz

Sağlık personelinin influenza aşısı ile aşılama ile kişinin hastalanması ve iş gücü kaybı önenebilir. Aynı zamanda personelin bakım verdiği hastalara bulaş da öneneceği için nozokomiyal influenza (NI) sıklığına da etkiler. Çalışmamızda hastanemizdeki sağlık personelinin influenza aşısına karşı tutumları ve aynı dönemde hastanemizde görülen NI olgularının irdelenmesi amaçlanmıştır.

7-17 Ocak 2019 tarihlerinde hastanemiz sağlık çalışanları ile yüz yüze görüşülerek anket formu doldurulmuştur. Aynı zamanda 01 Ekim 2018- 01 Haziran 2019 tarihleri arasında hastanemizde yatan ve influenza benzeri hastalık bulguları olan hastaların dosyaları incelenerek NI olguları irdelenmiştir.

Anket, hasta bakımında aktif olarak çalışan 637 sağlık personeline uygulanmıştır. Katılımcıların % 62 (n=393)'si kadın olup yaş ortalamaları 35,32 (±9,8) yıl olduğu görülmüştür. 2018-2019 influenza sezonunda aşı olan 66 (% 10,4) kişi bulunmaktadır. Doktorların % 13,8 (33/240)'lik aşılama oranı ile uyumu en yüksek grup olduğu görülmüştür. Aşılamanın en sık nedeninin aşının koruduğuna inanmama (% 28,6) olduğu görülmektedir. 2018-2019 influenza sezonunda hastanemizde yatan ve influenza benzeri hastalık tanısı ile nazofaringeal sürüntü alınan 59 hastanın dosyası incelenmiştir. Bunlardan 19'u (% 32,2) ise NI olarak değerlendirilmiştir. Dokuzunda pnömoni gelişmiştir. Üç hasta (% 15,7) influenza pnömonisi sonrası kaybedilmiştir. On dokuz hastanın yalnızca üçünde etken PCR ile izole edilmiştir. (H3N2; n=2, H1N1; n=1). Vefat eden üç hastanın birinde etkenin H3N2 olduğu görülmüştür.

Sağlık çalışanları tarafından influenza hastalığı, bulaştırıcılığı önemsenmemekte ve aşıya güvenilmemektedir. Farkındalığı arttırmak için etkin eğitim yöntemleri kullanılmalıdır. İstenilen aşılama oranlarına ulaşamadığında ise sağlık çalışanlarının zorunlu aşılama konusunda değerlendirmeler yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: aşı, influenza, nozokomiyal, sağlık çalışanı

ABSTRACT

Influenza vaccination of health care personnel can prevent illness and loss of labour. It also prevents the transmission from personnel to patients, thus lowering the incidence of nosocomial influenza (NI). In this study, we examined the attitudes of health care personnel in our hospital toward the influenza vaccine and investigated cases of NI documented in our hospital during the same period.

A questionnaire was completed via face-to-face interviews with health workers in our hospital between January 7-17, 2019. The records of patients who were admitted to our hospital and had signs of the influenza-like disease between October 1, 2018, and June 1, 2019, were reviewed, and cases of NI were analysed.

The questionnaire was administered to 637 health workers actively working in patient care. Sixty-two percent (n=393) of the participants were female, and the mean age was 35.32 (±9.8) years. Of the 637 respondents, 66 (10.4 %) were vaccinated in the 2018-2019 influenza season. Doctors showed the highest vaccination rate, with 13.8 % (33/240). The most common reason cited for not getting vaccinated was not believing that the vaccine was protective (28.6 %). We examined the files of 59 patients who were admitted to our hospital during the 2018-2019 influenza season and from whom nasopharyngeal swabs were obtained due to a diagnosis of influenza-like disease. Of these, 19 (32.2 %) were NI. Nine of those patients developed pneumonia, and three patients (15.7 %) died as a result of influenza-pneumonia. A causative agent could be isolated by PCR in only three patients of the 19 patients (H3N2 in 2 patients, H1N1 in 1 patient). H3N2 was identified as the causative agent in 1 of the three patients who died.

Health workers do not give importance to the contagiousness of influenza and do not trust the vaccine. Effective training methods should be used to raise awareness. If desired vaccination rates are not reached, the possibility of mandatory influenza vaccination for health care personnel should be investigated.

Keywords: health-care professional, influenza, nosocomial, vaccine

Geliş/Received: 17 Ekim/September 2019
Kabul/Accepted: 03 Şubat/February 2019
Basım/Published: 30 Nisan/April 2020

Atf/Cite as: Haykır Solay A, Uzar H, Acar A, Eser F, Gül Z, Şencan İ ve ark. Üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir merkezde sağlık çalışanlarının influenza aşısına yaklaşımı, aşılama oranları ve nozokomiyal influenza sıklığı. ANKEM Derg. 2020;34(1):6-12.

Aslı Haykır Solay

Dışkapı Yıdırım Beyazıt EAH
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Ankara - Türkiye
✉ aahaykir@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-1326-9776

H. Uzar 0000-0003-4358-5777

A. Acar 0000-0003-2008-5112

F. Eser 0000-0002-0282-6346

Z. Gül Duman 0000-0002-3762-4533

İ. Şencan 0000-0003-0465-5090

D. Yüce 0000-0003-0725-5447

Dışkapı Yıdırım Beyazıt EAH
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Ankara - Türkiye

GİRİŞ

İnfluenza virüsü her yıl salgınlara neden olmaktadır. Hastane kaynaklı olanlar tüm olguların % 20'sini oluşturmaktadır⁽²¹⁾. Sağlık çalışanları klinik belirtileri olmadan da virüsü taşıyarak hastalara bulaştırabilmektedir⁽²²⁾. Virüs ile karşılaşan bireylerin çoğu sekelsiz iyileşmektedir. Fakat yaşlılar, küçük çocuklar, gebeler ve kronik hastalığı olanlarda şiddetli hastalığa, hatta ölümlere neden olabilmektedir. Risk altında olan bu bireylerin influenzadan korunması için en etkili yol her yıl aşılınmalarıdır. Sağlık çalışanlarının aşılınması ile, çalışanın kendi sağlığını korumasının yanı sıra sağlık hizmeti verilen hastalara bulaş da engellemektedir⁽¹⁰⁾. Ancak sağlık çalışanlarının aşıya uyumunun oldukça düşük olduğuna dair veriler mevcuttur. Bununla ilişkili olarak çalışanlarda asemptomatik taşıyıcılık ve influenza virus enfeksiyonu sıklığında artış, sonrasında hastanede yatan hastalarda nozokomiyal influenza (Nİ) görülmektedir. Nİ salgınları özellikle komorbiditesi olan hastalar olduğu için ağır klinik tablo ile ilişkilendirilmektedir⁽¹²⁾. Bu çalışma hastanemizde yatan hastalarda gelişen Nİ olgularını değerlendirmek, aynı zaman dilimi içerisinde sağlık çalışanlarındaki aşılama oranı ve aşı ret nedenlerini tespit etmek amacıyla planlanmıştır. Aşılınmama nedenlerinin ortaya konularak buna yönelik geliştirilecek stratejilerle aşılama oranının artırılmasına yönelik politikaların belirlenmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca Nİ olgularının değerlendirilmesi, sağlık çalışanlarının neden aşılınması gerekliliğini yeniden vurgulayacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 7-17 Ocak 2019 tarihlerinde bir eğitim araştırma hastanesinde yapılan tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. Sağlık çalışanları ile yüz yüze görüşülerek anket formu doldurulmuştur. Bu ankette çalışanın yaşı, cinsiyeti, mesleği, kronik hastalık varlığı, grip olduğunda bakım verdiği hastalara bulaşacağını bilip bilmediği, daha önceki sezonlarda

ve son influenza sezonunda aşı olup olmadığı, aşı olmadıysa nedeni sorulmuştur. Ankete katılan çalışanların demografik özellikleri ile aşılama oranları arasındaki ilişki, aşı olmayanların aşı ret nedenleri irdelenmiştir. Hayatı boyunca hiç influenza aşısı olmamış olanlar grup 1, daha önceki sezonlarda aşı olduğu halde 2018-19 sezonunda aşılınmayı reddedenler grup 2 olarak tanımlanmıştır. Katılımcılardan, kendisinin aşığı reddetmesine neden olan her sebebi işaretlemesi istenmiştir.

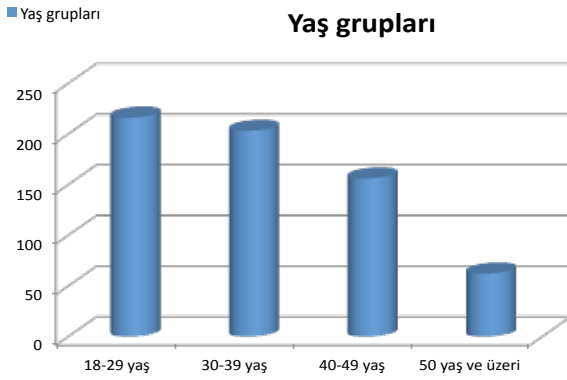
01 Ekim 2018-01 Haziran 2019 tarihleri arasında hastanemizde yatan ve influenza benzeri hastalık bulguları olması nedeniyle orofaringeal ya da nazofaringeal sürüntü örneği alınan hastaların dosyası incelenmiştir. Örnekler Transystem Steril Transport Swab ile alınarak Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Referans Laboratuvarına iletilmiş; burada polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile influenza virüsü aranmıştır. Hastaneye yatışından 72 saat ve sonrasında gelişen influenza benzeri hastalık bulguları olan hastalar Nİ olarak değerlendirilmiştir. Bu tanıma uyan hastaların yaşı, cinsiyeti, mevcut olan kronik hastalığı, pnömoni varlığı, orofaringeal ya da nazofaringeal sürüntü örneği sonucu ve tedavi yanıtı kaydedilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin analizinde Pearson X² korelasyon ve Fisher'in kesin testleri kullanılmıştır. İki den fazla grupların ortalamaları arasındaki fark ANNOVA ile değerlendirilmiştir.

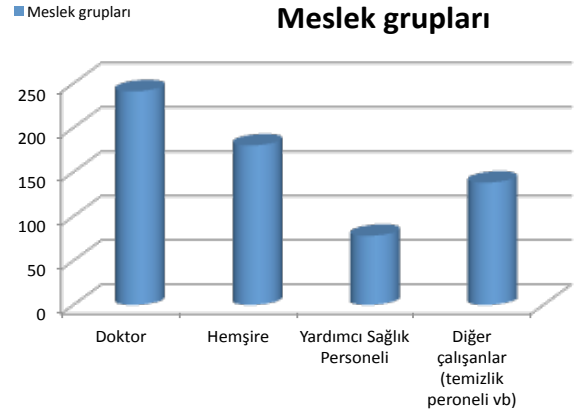
Çalışmanın yapılması için yerel etik kuruldan onay alınmıştır.

BULGULAR

Hastanemizde, hasta bakımında çalışan 2044 kişiden 637'sine ulaşıp sözlü onay alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların % 62 (n=393)'si kadın olup yaş ortalamaları 35,32 (±9,8) yıl olduğu



Şekil 1. Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının yaş gruplarına göre dağılımı.



Şekil 2. Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının meslek gruplarına göre dağılımı.

Tablo 1. Ankete katılan çalışanların demografik özellikleri ve aşılama oranları.

	Aşı olan (n=66)	Aşı olmayan (n=571)	Toplam (n=637)	P
Erkek	30	214	244	0,21
Kadın	36	357	393	0,03
Doktor	33 (%13.75)	207	240	
Diğer sağlık personeli	33	364	397	
Hemşire	11 (%6.1)	169	180	
Yardımcı sağlık personeli	7 (%8.9)	72	79	
Diğer	15 (%10.8)	123	138	
Yaş				
<29	23	193	216	0,86
≥30	43	378	421	
18-29	23	193	216	0,557
30-39	17	186	203	
40-49	17	139	156	
>50	9	53	62	
Mesleki süre				
<10	43	325	368	0,2
≥11	23	246	269	
0-10	43	325	368	0,063
11-20	9	142	151	
21-30	9	81	90	
>31	5	23	28	
Kronik hastalık				
Yok	55	491	546	0,55
Var	11	80	91	
DM	4	7	11	
KAH	0	1	1	
KOAHA	1	1	2	
Diğer	6	71	77	
Daha önce aşı olan	61 (% 21)	221	282	0,000
Olmayan	5 (%1)	350	355	

*DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

görülmüştür. Yaş grupları ve mesleklerine göre dağılımlar sırasıyla Şekil 1 ve 2'de verilmektedir. Mesleki deneyimleri 11,35 (±9,6) yıl olan katılımcıların % 85,7 (n=546)'sinde herhangi bir kronik hastalık

bulunmamaktadır. Kronik hastalığı olan grupta en sık diabetes mellitus (% 14) görülmektedir. Bütün katılımcılar grip olduğunda bakım verdiği hastalara bulaşabileceğini bilmektedir.

Tablo 2. Aşı reddi nedenleri ve önceki yıllarda aşı olduğu halde bu yıl aşı olmayanların ret nedenlerinin karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=350)		Grup 2 (n=221)		p
	n	%	n	%	
Kendisine grip virüsünün bulaşmayacağını düşünme	83	23,4	33	15,3	0,020
Aşı olunca grip olduğunu düşünme	25	7,0	58	26,9	<0,001
Aşının koruyuculuğuna inanmama	121	34,1	59	27,3	0,091
Aşının yan etkilerinden korkma	68	19,2	35	16,2	0,374
Enjeksiyondan korkma	22	6,2	7	3,2	0,119
Aşı üreticilerine güvenmeme	34	9,6	17	7,9	0,488
Kendisine hiç anlatılmaması	34	9,6	19	8,8	0,755
Sağlıklı bireylere gerekli olmadığını düşünme	69	19,4	33	15,3	0,208
Zaman bulamama	13	3,7	25	11,6	<0,001

*Grup 1: Hayatı boyunca hiç influenza aşısı olmamış olanlar.

*Grup 2: Daha önceki sezonlarda aşı olduğu halde 2018-19 sezonunda aşılanmamış olanlar

*Her katılımcı, kendisinin aşığı reddetmesine neden olan birden fazla nedeni işaretleyebildi.

Hastanemizde, 2018-2019 influenza sezonunda, tüm çalışanların % 12,2'sine (n=250), ankete katılanların % 10,4'üne (n=66) influenza aşısı yapıldığı görülmektedir. Ankete katılan grupta doktorların % 13,8 (33/240)'lik aşılanma oranı ile uyumu en yüksek grup olduğu görülmektedir. Doktor dışı sağlık çalışanının aşılanması ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p=0,03). Aşı olan 66 çalışandan 43 (% 68,2)'ü mesleğinin ilk 10 yılı içerisinde olup bu fark yüksek olsa da aşılanmayı reddeden grupla birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır (p=0,02) (Tablo 1).

Katılımcıların 282 (% 44,1)'si daha önceki yıllarda aşı olduğunu, fakat bunlardan sadece 61 (% 21)'i bu yıl da aşılandığını belirtmektedir.

Aşı ret nedenleri arasında aşının koruduğuna inanmama birinci sırada (% 28,6) yer almaktadır. Önceki sezonlarda aşı oldu halde 2018-19 sezonunda aşılanmayanlarda ise aşının koruduğuna inanmama (% 27,3) ve aşı olduğunda grip olduğunu düşünme (% 26,9) en sık aşılanmama nedenleri arasındadır. Gruplar karşılaştırıldığında grup 2'de aşı olduğunda grip olduğuna inanma ve zaman bulamama gerekçeleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 2).

Sağlık çalışanlarının 2018-2019 influenza

dönemi öncesi aşılanma oranlarının düşük olduğunun görülmesi üzerine, aynı sezonda hastanemizde görülen Nİ olgularının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Hastanemizde yatan ve influenza benzeri hastalık tanısı ile nazofaringeal sürüntü alınan 59 hastanın dosyası incelenmiştir. Bunlardan 40'ı toplum kökenli influenza, 19'u (% 32,2) ise Nİ olduğu görülmüştür. Nİ tanısı konulan bu 19 hastanın 14'ünün erkek, yaş ortalamalarının ise 53,3 olduğu görülmektedir. Yalnızca üçünde etken PCR ile izole edilmiştir (H3N2; n=2, H1N1; n=1). On dokuz hastanın dokuzunda pnömoni geliştiği görülmüştür. Bu dokuz hastanın üçü (% 15,7) ALL, akciğer kanseri ve kronik böbrek yetmezliği tanıları ile takip edilmekteyken influenza pnömonisi sonrası kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Sağlığın korunabilmesi ve bulaşıcı hastalıkların yayılımının önlenmesi konusunda yürütülen en önemli halk sağlığı uygulamalarından biri aşı çalışmalarıdır. İnfluenza tüm dünyada morbidite, mortalite ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Hastane kaynaklı olan salgınlarda mortalite oranı artmaktadır. Sağlık çalışanları asemptomatik olsa da virüsü hastalara bulaştırabilirdiği için her yıl influenza aşısı uygulanması önerilmektedir. Sağlık çalışanlarının aşılanması, onları influenza enfeksiyonuna karşı koruyarak iş gücü kaybını önlediği gibi virusun hastalara ve diğer sağlık çalışanlarına bulaşarak

hastalık yükünün artmasının önüne geçilmesini sağlamaktadır⁽¹⁰⁾. Fakat tüm dünyada hedeflenen aşılama düzeyine ulaşma konusunda sıkıntılar yaşanmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sağlık çalışanlarının aşılama oranı % 4,3-18,4 arasında bildirilmektedir^(18,20,22). Bu oran iki çalışmada daha yüksektir (% 30,6-34,6)^(9,24). Pandemi döneminde ise aşılama oranının yükseldiği (% 30,4-56,4) görülmektedir^(1,4,11,17,23). Bizim çalışmamızda da ülkemiz verilerine benzer olarak, % 10,4 aşılama oranına ulaşılabildiği görülmektedir.

Diğer ülkelerde de hedeflenen aşı oranlarına ulaşamadığı bildirilmekle beraber ülkemize benzer sonuçların yanı sıra % 90 aşılama oranlarına ulaşıldığı bildirilen bölgeler de bulunmaktadır. Yunanistan'da sağlık çalışanlarının aşılama oranları ülkemizdeki sonuçlarla benzerdir. Maltezou ve ark.'nın⁽¹⁵⁾ çalışmasında sağlık bakanlığı tarafından oluşturulan aşı yönlendirme komitesinin çalışması ile aşılama oranının % 10,9'dan % 24,9'a çıktığı bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. Portekiz'de ise pandemi döneminde ulaşılabilen aşılama oranı % 38 civarında bildirilmektedir⁽⁵⁾. Almanya'dan bildirilen bir çalışmada bu oran % 40,5'tir⁽³⁾. İtalya'da yapılan çalışmada sağlık çalışanlarına uzman doktor tarafından verilen, standardize edilmiş bir eğitimle % 31 olan aşılama oranı ancak % 42'ye çıkarılabildiği bildirilmektedir⁽⁶⁾. Japonya'da pandemi döneminde sağlık çalışanlarının % 84,7 oranında aşılandığı bildirilmektedir⁽¹³⁾. Amerika'da sağlık çalışanlarının influenza aşısı olma oranı ortalama olarak % 40 iken zorunlu hale getirilerek oranın % 98'e çıkması sağlandığı, böylelikle salgınların daha kolay kontrol altına alınabildiği bildirilmektedir. Bu nedenle Helena ve ark.⁽¹⁶⁾ derlemesinde morbidite ve mortalitesi yüksek olan aşı ile önlenabilir hastalıklarda aşılamanın zorunlu olması gerektiğini savunmaktadır. Deni ve ark.⁽⁷⁾ da derlemelerinde eğitimin önemini vurgulamakla beraber yüksek riskli gruba hizmet veren çalışanların zorunlu aşılama oranları gerektiği üzerinde durmaktadırlar. Ülkemizde influenza aşısı tüm risk grupları için önerilmektedir; zorunlu değildir. Bu nedenle, sağlık çalışanlarının

aşılmasında pandemi dönemlerinde dahi hedeflenen düzeye ulaşamamaktadır⁽¹¹⁾.

Meslek gruplarına göre değerlendirildiğinde doktorların aşılama oranı sıklıkla hemşirelerden ve yardımcı sağlık personelinin yüksek bulunduğu bildirilmektedir^(1,4,11,22,24). Daha az sayıda çalışmada ise doktorlarla yardımcı sağlık personeli arasında aşılama oranları arasında fark bulunmamaktadır^(9,19). Bizim çalışmamızda da doktorlarda aşılama oranı diğer sağlık çalışanlarından yüksek bulunmuştur.

Anket çalışmalarında belirtildiği üzere sağlık çalışanlarının influenza aşısı olmama nedenleri arasında aşının gerekliliğine inanmama, aşı olduğunda grip olduğunu düşünme, yan etkilerinden korkma, aşının koruyuculuğuna inanmama, zaman ayıramama en sık nedenler olarak belirtilmektedir^(9,17,22). Bizim çalışmamızda da en sık neden olarak aşının koruyuculuğuna inanmama, kendisine grip virüsünün bulaşmayacağını düşünme, aşının yan etkilerinden korkma, sağlıklı bireylere gerekli olmadığını düşünme gibi nedenlerle aşı yaptırılmadığı görülmektedir.

Sağlık çalışanlarının solunum yolu patojenleri ile karşılaşma ihtimali yüksektir. Hastalık riski sadece kendileri için değil tüm bakım verdikleri hastalar için de yüksektir. Bu nedenle sağlık çalışanlarının influenza aşısı olma oranları Ni sıklığını etkiler⁽⁷⁾. Ni sıklığı 2011 ve 2013 yıllarında yayımlanan çalışmalarda %2-4,3 bildirilmektedir⁽¹⁴⁾. Huzly ve ark.'nın⁽¹²⁾ 2014 yılında yayımladığı çalışmasında bu oran % 20'dir. Eibah ve ark.'nın⁽⁸⁾ yaptığı çalışmada Ni tanımı moleküler bazlı tiplendirme yöntemi ile konulmuş olup oran % 24 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Ni tanısı klinik olarak konuldu ve olgularının oranı % 32,2 ile literatürden yüksek olarak bulunmuştur.

Ni olguları toplum kökenli olanlardan farklılık gösterir. Yaş ortalamaları daha yüksektir ve malignite, immünsüpresyon, solid organ alıcısı olmak gibi komorbid hastalıkları vardır. Ölüm oranı % 9 olarak

bildirilmektedir⁽¹²⁾. Bizim çalışmamızda da Nİ olgularında yaş ortalaması daha yüksekti ve hepsinde komorbid hastalık vardı. Mortalite oranı ise % 15,7 idi. Sağlık çalışanlarının aşılama oranı ile hastalık yükü azaltılabilir ve böylelikle komorbiditesi olan bu hastalarda mortalite için yeni risk faktörü eklenmesinin önüne geçilebilir.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de aşı karşıtlarının sayısı artmaktadır. Ülkemizde zorunlu olarak yapılan çocukluk çağı aşılarına dahi 2010 yılından sonra retler başlamış olup bu oran giderek artmaktadır. Aşı karşıtları tarafından aşı içerisinde bulunan maddelerin otizm gibi hastalıklara neden olduğu, aşı firmalarının güvenilir olmadığı; ticari kaygıların ön planda olduğu söylenerek spekülasyonlar yapılmaktadır⁽²⁾. Bir çok platformda söz sahibi olan bu insanlar -sağlık çalışanları dahil- tüm toplumu etkilemektedir. Aşılama ile ilgili yapılan hizmet içi eğitimlere katılım az olduğu gibi birebir yapılan eğitimlerle de aşılama oranının istenilen düzeye getirilemediği ve hatta bakış açısının dahi değiştirilemediği görülmektedir. Bu nedenlerle kritik hasta bakımında görevli olan çalışanların aşılama oranının zorunlu hale getirilmelidir. Böylelikle; kritik hastaların mortalite için ilave bir risk faktörü ortadan kaldırılabilir. Ayrıca, aşı eğitimi için daha etkin yöntemler bulunmalı, medya gibi popüler olan daha etkin araçlar da kullanılmalıdır. İstenilen aşılama oranlarına ulaşılmadığında ise tüm sağlık çalışanlarının zorunlu aşılama konusunda değerlendirmeler yapılmalıdır.

Etik Kurul Onayı: S.B.Ü. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (12.11.2018/56-08).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: S.B.Ü. The approval of Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Ethics Committee was obtained (12.11.2018 / 56-08).

Conflict of Interest: No conflict of interest has been reported by the authors.

KAYNAKLAR

1. Arda B, Durusoy R, Yamazhan T, et al. Did the pandemic have an impact on influenza vaccination attitude? A survey among health care workers. *BMC Infect Dis.* 2011;11(1):87. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-87>
2. Bozkurt HB. Aşı Reddine genel bir bakış ve literatürün gözden geçirilmesi. *Kafkas Tıp Bilimleri Derg.* 2018;8(1):71-6.
3. Brandt C, Rabenau HF, Wicker S. Attitudes of influenza-vaccinated health care workers toward masks to prevent nosocomial transmission of influenza. *Influenza and other respiratory viruses.* 2011;5(1):61-6. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2010.00174.x>
4. Budak S, Acar A, Karacaer Z, et al. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'ndeki sağlık çalışanlarının pandemik influenza A/H1N1 aşılama ve aşıya bağlı yan etkiler. *Türk Hij ve Den Biyol Derg.* 2011;68(4):185.
5. Costa JT, Silva R, Tavares M, Nienhaus A. High effectiveness of pandemic influenza A (H1N1) vaccination in healthcare workers from a Portuguese hospital. *Int Arch Occup Environ Health.* 2012;85(7):747-52. <https://doi.org/10.1007/s00420-011-0714-8>
6. Costantino C, Restivo V, Gaglio V, et al. Effectiveness of an educational intervention on seasonal influenza vaccination campaign adherence among healthcare workers of the Palermo University Hospital, Italy. *Ann Ig.* 2019;31(1):35-44.
7. Dini G, Toletone A, Sticchi L, Orsi A, Bragazzi NL, Durando P. Influenza vaccination in healthcare workers: a comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(3):772-89. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1348442>
8. Eibach D, Casalegno JS, Bouscambert M, et al. Routes of transmission during a nosocomial influenza A (H3N2) outbreak among geriatric patients and healthcare workers. *J Hosp Infect.*

- 2014;86(3):188-93.
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.11.009>
9. Erbay AK, Baştuğ A, Aktaş D, et al. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde sağlık çalışanlarının influenza aşısına karşı tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Flora*. 2007;12(3):141-7.
 10. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 influenza season. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67(3):1.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6703a1>
 11. Gürbüz Y, Tütüncü EE, Şencan İ, ve ark. İnfluenza A (H1N1) 2009 pandemisinde hastane çalışanlarının grip aşısına yaklaşımlarının araştırılması. *Pamukkale Tıp Derg*. 2013;6(1):12-7.
<https://doi.org/10.5505/ptd.2013.07078>
 12. Huzly D, Kurz S, Ebner W, Dettenkofer M, Panning M. Characterisation of nosocomial and community-acquired influenza in a large university hospital during two consecutive influenza seasons. *J Clin Virol*. 2015;73:47-51.
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.10.016>
 13. Igari H, Watanabe A, Chiba H, et al. Effectiveness and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine in healthcare workers at a university hospital in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64(3):177-82.
 14. Macesic N, Kotsimbos TC, Kelly P, Cheng AC. Hospital-acquired influenza in an Australian sentinel surveillance system. *Med J Aust*. 2013;198(7):370-2.
<https://doi.org/10.5694/mja12.11687>
 15. Maltezou HC, Keterelos P, Protopappa K, Dounias G. Seasonal influenza vaccination in healthcare personnel in Greece: 3-year report. *Future Microbiol*. 2019;14(9s):55-8.
<https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0266>
 16. Maltezou HC, Theodoridou K, Ledda C, Rapisarda V, Theodoridou M. Vaccination of healthcare workers: is mandatory vaccination needed? *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(1):5-13.
<https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1552141>
 17. Ormen B, Türker N, Vardar İ. Hastane personeline pandemik influenza A (H1N1) aşı uygulamasının ardından aşılama hakkındaki görüşler ve ggzlenen yan etkiler. *Mikrobiyol Bul*. 2012;46(1):57-64.
 18. Öncel EK, Büyükcam A, Cengiz AB, Kara A, Ceyhan M, Doğan BG. Hekim ve hemşire dışındaki hastane personelinin mevsimsel grip aşısı ile ilgili bazı bilgilerinin, görüşlerinin ve tutumlarının değerlendirilmesi. *J Pediatr Inf*. 2015;9(2):68-75.
<https://doi.org/10.5152/ced.2015.2009>
 19. Özkaya Parlakay A, Abdulmumin A, Kara A. Pandemik influenza salgını öncesinde sağlık personelinin pandemik grip aşısı ile ilgili görüşleri. *J Pediatr Inf*. 2012;6(2):37-9.
 20. Polat HH, Yalçın AN, Öncel S. Influenza vaccination; Rates, knowledge and the attitudes of physicians in a university hospital. *Turkiye Klin J Med Sci*. 2010;30(1):48-53.
<https://doi.org/10.5336/medsci.2008-8117>
 21. Prevention Strategies for Seasonal Influenza in Healthcare Settings. Centers for Disease Control and Prevention.
<https://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm>. (Erişim tarihi: 22.08.2019).
 22. Sarı T, Temoçin F, Köse H. Sağlık çalışanlarının influenza aşısına yaklaşımları. *Klimik Derg*. 2017;30(2):59-63.
<https://doi.org/10.5152/kd.2017.15>
 23. Sevencan F, Ertem M, Özçullu N, Dorman V, Kubat NK. The evaluation of the opinions and attitudes of healthcare personnel of the province Diyarbakir against influenza A (H1N1) and the vaccination. *Hum Vaccin*. 2011;7(9):945-51.
<https://doi.org/10.4161/hv.7.9.16368>
 24. Ulusoy E, Arıkan D. Çocuk ünitesinde çalışan sağlık bakım personelinin grip aşısı oranları. *Turkiye Klinikleri J Nurs Sci*. 2010;2:11-5.

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014-2018 Yılları Arasındaki Kronik Hepatit C Prevalansı, Genotip Dağılımı ve Tedavi Yanıtları

Buket Ertürk Şengel ©
Tuğçe Başarı ©
Elif Tükenmez Tigen ©
Rabia Can Sarınoğlu ©
Barış Can ©
Uluhan Sili ©
Volkan Korten ©

Chronic Hepatitis C Prevalence, Genotype Distribution and Treatment Responses at Marmara University Pendik Training and Research Hospital Between 2014-2018

ÖZ

Hepatit C dünyada yaygın olarak görülen ve mortaliteye neden olabilen ciddi bir hastalıktır. Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalarda anti-HCV seropozitiflik sıklığının ve kronik viral hepatit C (HCV) tanısı konarak tedavi verilen hastaların genotip dağılımları ile tedavi başarılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada retrospektif olarak Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında anti-HCV istemi yapılan serum örnekleri taranmıştır. Reaktif bulunan örneklerin HCV RNA pozitiflikleri ile genotip dağılımları ve kronik HCV tanısı ile tedavi verilen hastaların kalıcı viral yanıt başarı oranları değerlendirilmiştir. Total 76,413 hastadan 100,100 serum örneğinde anti-HCV istemi yapılmış ve 1,808 (% 2,36) hastada pozitif bulunmuştur. Bu hastaların 1,286'sında (% 71) HCV RNA bakılmış ve 291 (% 23) hastada pozitif saptanmıştır. HCV RNA tespit edilen hastalarda 129'una (% 44) hastanemizde kronik HCV tanısı ile tedavi verilmiştir. En sık genotip 1b saptanmış olup, tedavi sonrası 24'üncü haftada kalıcı viral yanıt hastaların % 87'sinde elde edilmiştir. Sonuç olarak antiviral tedavi ile virolojik başarı oranları yüz güldürücü olsa da halen tanı ve tedavi alması gereken ancak tespit edilemeyen hasta sayısı da oldukça yüksektir.

Anahtar kelimeler: anti-Hepatit C virüs antikorları, genotip, kronik hepatit C, prevalans

ABSTRACT

Hepatitis C is a serious disease that is common in the world and may cause mortality. In this study, we aimed to determine frequency of HCV antibody, genotype distribution and treatment successes of the patients who were received treatment for chronic viral hepatitis C (HCV) in Marmara University Pendik Training and Research Hospital. Between January 2014 and December 2018, serum samples with HCV antibody requests were screened. HCV RNA test results and genotype distribution of reactive samples were evaluated. Permanent virologic response rates of patients receiving treatment are shown. HCV antibody was requested in 100,100 serum samples from 76,413 patients and was found positive in 1,808 (2,36 %) patients. HCV RNA test was performed in 1286 (71 %) reactive samples. HCV RNA was positive in 291 (23 %) of 1286 HCV antibody positive samples. Of those HCV RNA positive patients, 44 % were given treatment for HCV in the hospital. The most common genotype was 1b. Sustained virologic response at 24 weeks after the end of treatment was achieved in 87 % of patients. Although the virological success rates with antiviral treatment are satisfactory, the number of patients who still need to be diagnosed and eligible for treatment is quite high.

Keywords: anti-Hepatitis C virus antibodies, chronic hepatitis C, genotype, prevalence

Geliş/Received: 10 Mart/March 2020
Kabul/Accepted: 22 Nisan/April 2020
Basım/Published: 30 Nisan/April 2020

Atıf/Cite as: Ertürk Şengel B, Başarı T, Tükenmez Tigen E, Can Sarınoğlu R, Can B, Sili U, Korten V. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014-2018 yılları arasındaki kronik hepatit C prevalansı, genotip dağılımı ve tedavi yanıtları. ANKEM Derg. 2020;34(1):13-7.

Buket Ertürk Şengel
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İstanbul - Türkiye
✉ besengel@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2182-4693

T. Başarı 0000-0003-4450-7279
E. T. Tigen 0000-0003-2027-4116
R. C. Sarınoğlu 0000-0001-9222-8659
B. Can 0000-0002-1966-4240
U. Sili 0000-0002-9939-9298
V. Korten 0000-0002-9991-814X
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Hepatit C virüsü, tüm dünyada kronik karaciğer hastalıklarının en önemli nedenlerinden biridir ve yaygın morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır⁽¹⁴⁾. Bulaş kan ve kan ürünleri, damar içi ilaç kullanımı, cinsel temas, perinatal veya nosokomiyal yolla olabilmektedir⁽⁵⁾. Enfekte olan kişilerin % 15-25'inde yaşamı tehdit etmeyen akut hastalık meydana gelir ve tedaviye gerek kalmadan altı ay içinde virüsün klirensi gerçekleşir. Bu hastaların çoğu asemptomatik olup, akut karaciğer yetmezliği riski <% 1'dir⁽⁷⁾. Enfekte kişilerin % 50-90'ında ise enfekte olunan yaş, cinsiyet, HIV koenfeksiyonu olup olmaması gibi konak faktörlerine bağlı olarak kronik HCV enfeksiyonu gelişir. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda 20 yıl içinde siroz gelişme riski % 15 ila % 30 arasındadır^(7,17). HCV enfeksiyonunu tedavi ederek, ki bu sayede bulaşın da önüne geçilerek, siroz, hepatik yetmezlik, hepatoselüler kanser (HSK) ve mortalitenin önüne geçilebilir. Bu nedenle kronik HCV enfeksiyonu tespit edilen kişilerde tedaviyle kalıcı viral yanıtın sağlanması oldukça önemlidir.

Çalışmamızda hastanemize yatarak veya ayakta başvuran hastalardan alınan serum örneklerinde HCV antikor seroprevalansı, kronik HCV enfeksiyonu tanısı konarak tedavi verilen hastaların genotip dağılımı ve tedavi başarısını değerlendirmek hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan veya ayakta başvuran ≥ 18 yaş hastaların anti-HCV çalışılması için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen serum örnekleri retrospektif olarak taranmış ve reaktif bulunan örnekler değerlendirmeye alınmıştır. Anti-HCV antikor tayini kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik (CMIA) yöntemi ile (Architech Anti HCV, Abbott Laboratories, ABD) gerçekleştirilmiş

ve çıkan sonuçların indeks değeri [COI (cut-off indeks)] kaydedilmiştir. Anti-HCV reaktifliği saptanan örnekler aynı yöntem ile iki kez tekrar edilmiştir, üç çalışmadan ikisinde reaktiflik saptanması halinde tekrarlayan reaktivite olarak kaydedilmiştir. Bu hastalardan, HCV RNA çalışılması için gönderilen plazma örneklerinin sonuçları değerlendirilmiştir. Plazma örneklerinde HCV RNA varlığı nükleik asit ekstraksiyonu ve kantitatif gerçek zamanlı PCR yöntemi (COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test, v2.0, Roche Diagnostics, Almanya) ile çalışılmıştır.

HCV RNA pozitif tespit edilen ve kronik HCV tanısı ile tedavi verilen hastaların genotip dağılımları ve tedavi sonrası 24. haftada kalıcı viral yanıt oranları değerlendirilmiştir. Ekim 2017 tarihine kadar HCV genotip tayini gerçek zamanlı PCR yöntemi ile Abbott Real Time HCV Genotype II sisteminde (Abbott Laboratories, ABD) çalışılmış olup, örnekler HCV genotip 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 1a, 1b açısından taranmıştır. Bu yöntemde HCV genotipinin saptanabilmesi için gerekli HCV RNA düzeyi >500 IU/mL'dir. Ekim 2017 tarihinden sonra ise gerçek zamanlı PCR yöntemi ile Bosphore HCV Genotyping Kiti V3 ile Montania 4896 cihazında (Anatolia Tanı ve Biyoteknoloji ürünleri, Türkiye) çalışılmıştır, örneklerde HCV genotip 1a, 1b, 2, 3, 4, 5a ve 6 araştırılmıştır. Bu yöntemde HCV genotipinin saptanabilmesi için gerekli HCV RNA düzeyi >100 IU/mL'dir.

Tüm testler üretici firmaların önerilerine göre çalışılmıştır.

İstatistik

Çalışmamız retrospektif ve tanımlayıcıdır. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart deviasyon (SD), kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Prevalans hesabı 2014-2018 yılları arasında başvuran ve anti-HCV tetkiki istenen örneklerden tekrarlayan hastalar çıkarılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Beş yıllık süre içinde toplam 76.413 hastadan alınan 100,100 serum örneğinde HCV antikorları çalışılmıştır. Tekrarlayan istemler çıkarıldığında % 2,36 hasta (1,808/76,413) anti-HCV pozitif bulunmuştur. Bu hastaların % 71'inden (1,286/1,808) alınan serum örneklerinde HCV RNA çalışılmış ve % 23'ünde (291/1,286) pozitif bulunmuştur. Yüz yirmi dokuz (% 44) kişiye kronik HCV tanısı ile hastanemizde tedavi verilmiştir. Direk etkili antiviral (DEA) tedavi alan hasta sayısı 110 (% 85) ve pegile interferon alfa 2b içeren rejim alan hasta sayısı 19 (% 15) olarak tespit edilmiştir. Otuz hastaya komorbiditeleri, yaş veya dönemin biyopsi koşullarını karşılamadığı için tedavi verilememiştir. Yüz otuz iki hastanın ise hastanemize tekrar başvurmamış olduğu tespit edilmiştir. Tedavi alan hastaların % 60'ı kadın ve yaş ortalaması 54,7 yıl \pm 14,9 olarak bulunmuştur. En sık genotip 1b (% 69) tespit edilmiştir. Genotip dağılımları Tablo 1'de özetlenmiştir. Beş hastanın genotipi belirlenememiştir. Tedavi verilen hastaların % 87'sinde (112 hasta) tedavi sonrası 24'üncü haftada kalıcı viral yanıt sağlanmıştır. Bir hasta tedavisi sürerken komorbiditeleri nedeniyle kaybedilmiş, altı hasta takipten çıkmış, dokuz hastada virolojik başarısızlık görülmüştür. Virolojik başarısızlık görülen hastaların altısı DEA (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir + ribavirin, sofosbuvir + ledipasvir + ribavirin, glekaprevir + pibrentasvir), üçü pegile interferon alfa 2b (+ ribavirin) içeren tedavi rejimi almıştır.

Tablo 1. Genotip dağılımı.

Genotip	n	(%)
1b	89	(68)
1a	10	(8)
Karışık - total	10	(8)
1a+1b	6	
2+3	2	
1a+3	1	
1b+4	1	
3	7	(5)
Belli olmayan	5	(4)
1 (a ve b dışı)	4	(3)
2	2	(<1)
4	2	(<1)

TARTIŞMA

HCV enfeksiyonu tüm dünyada görülen ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Temas öncesi korunmaya yönelik aşı yoktur ve temas sonrası bulaş gösterilmeden profilaksi amacıyla antiviral tedavi önerilmemektedir⁽⁷⁾. Bulaş olduktan sonra ise kronik enfeksiyon riski yüksektir ve hastalar genellikle rastlantısal olarak ya da siroz, hepatoselüler kanser, karaciğer yetmezliği gibi geç dönem komplikasyonları ile karşımıza çıkabilmektedir. Bu nedenle tanısı ve tedavisi oldukça önem arz etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2015 yılında 71 milyon kişinin kronik HCV ile enfekte olduğu ve 399,000 kişinin ise HCV enfeksiyonuna bağlı siroz ve hepatoselüler kanser nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir^(6,17). Dünyada farklı coğrafi bölgelerde HCV prevalansı % 0,5-2,5 arasında bulunmuştur⁽¹⁷⁾.

Ülkemizde ise HCV prevalansını net olarak gösteren bir kayıt sistemi yoktur. Ancak genellikle belirli bölgeleri veya kan donörleri, gebeler, damardan ilaç kullananlar, mahkumlar ve hemodiyaliz hastaları gibi belli risk gruplarını içeren birçok çalışma yapılmıştır^(1,3,10,11,18). Genel popülasyondaki prevalansı belirlemek amacıyla yapılan birkaç çalışmada ise, anti-HCV pozitifliği % 0,4-1,5 arasında bulunmuştur^(15,16). Tozun ve ark. 23 şehirde 5,460 gönüllüyü içeren bir çalışmada anti-HCV seropozitifliğini % 1 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda % 2,36 olarak yüksek bulunmasının nedeni, örneklerin sadece hastaneye başvuran ve daha riskli hastalardan alınmış olması olabilir. Dore ve ark.⁽⁴⁾ matematiksel bir modelleme çalışmasında HCV enfeksiyonunun tahmini tanı oranını % 16, tahmini tedavi oranını ise % 0,8 olarak göstermişlerdir.

Küresel viremi prevalansı düşüktür ve % 1,1 (% 0,9-1,4) olarak belirtilmektedir⁽⁸⁾. Mann ve ark.'nın⁽¹²⁾ yaptığı çalışmada ülkemizi Kuzey Afrika/ Ortadoğu bölgesi içindeki ülkeler arasında gösterilmiş

ve bu bölgenin prevalans ortalamasını orta düzeyde (% 3,6) bulunmuştur. Bu oranın ülkemiz için yüksek olduğu, veri kısıtlılıkları nedeniyle gerçek prevalansı yansıtmadığı düşünülmektedir⁽²⁾.

Dünya genelinde en yaygın olarak görülen genotip 1'dir ve tüm HCV olgularının % 46,2'sini oluşturmaktadır. Genotip 1 içinde subtipi belirlenebilenlerin ise % 31'i genotip 1a, % 68'i genotip 1b'dir. İkinci en sık görülen tip ise genotip 3'tür (% 30,1) ve genotip 2, 4 ve 6 tüm vakaların % 22,8'ini oluşturur. En nadir görülen tip ise < % 1 oranla genotip 5'tir⁽¹³⁾. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada da en sık genotip 1 olmakla beraber, ikinci genotip 3 ve ardından genotip 2 ve 4 izlemektedir. Genotip 1 olgularının da büyük kısmını 1b oluşturmaktadır^(9,16). Bizim sonuçlarımız da ülkemiz verileri ile paralellik göstermektedir.

HCV enfeksiyonunun neden olduğu karaciğer hasarı minimal histolojik değişikliklerden yaygın fibroze, siroza ve hatta HSK'e kadar değişkenlik gösterebilir. Ancak kalıcı viral yanıtın sağlanmasıyla fibrozis gerileyebilir ve karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon gibi komplikasyonlar azalabilir⁽⁵⁾. Kronik HCV klasik tedavisinde pegile interferon alfa+ribavirini takiben DEA'lerin kullanıma girmesiyle tedavi yan etkisi azalmış, virolojik başarı oranları artmıştır. Bizim çalışmamızda da kronik HCV tanısıyla hastaların sadece % 44'üne tedavi verilmiş olmasına rağmen bu hastaların % 87'sinde kalıcı viral yanıt sağlanmıştır. Tedavide % 85 oranında DEA kullanıldığı görülmüştür.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. İlk olarak, birçok merkezde olduğu gibi hastanemizde de operasyon öncesi tarama, kan bağışında bulunma, sağlık çalışanı yaralanması, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gibi birçok nedenle hastalardan viral serolojik tetkikler istenmektedir. Retrospektif olarak değerlendirdiğimiz örnekler karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik nedeniyle araştırılmakta olan veya defalarca kan transfüzyonu

almış hastaları da içermektedir. Verilerimiz genel popülasyonu tam olarak yansıtmamaktadır. İkincisi, anti-HCV negatif bulunan örneklerin ne kadarında HCV RNA pozitifliği (akut enfeksiyon) olduğu değerlendirilememiştir. Üçüncü olarak, anti-HCV pozitif ve HCV RNA negatif bulunan hastaların daha önce tedavi alıp almadıkları değerlendirilememiştir. Dördüncü olarak, anti-HCV pozitif gelen hastaların % 34'ünden (622/1,808) hastanemizde HCV RNA testi çalışılmamış olduğu görülmüştür. Altıncı kısıtlılık, çalışma retrospektif olduğundan karışık tip genotip saptanan örnekler tekrar edilmiş ancak RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) ve dizi analizi gibi referans yöntemlerle doğrulaması yapılamamıştır. Son olarak hem anti-HCV, hem de HCV RNA pozitif tespit edilen kronik HCV hastalarının takipleri tam olarak yapılamamış ve % 45'inin (132/291) tedavi gereksinimi değerlendirilememiştir.

Açıkça görülmektedir ki, ülkemizde halen tanı ve tedaviye erişim yeterli oranda değildir. Türkiye genelini yansıtacak daha kapsamlı prevalans çalışmalarına gereksinim vardır.

Etik Kurul Onayı: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır. (09.2020.336)

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Approval of Clinical Research Ethics Committee of Marmara University Faculty of Medicine was obtained. (09.2020.336)



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

KAYNAKLAR

1. Altuglu I, Tanyeri S, Zeytinoglu A, Altintoprak AE. HBsAg, Anti-HCV and Anti-HIV seroprevalance among drug users: a retrospective assessment. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2019;56(3):186-90.

- <https://doi.org/10.29399/npa.23505>
2. Aygen B, Demirturk N, Turker N, Asan A, Eraksoy H, Gurbuz Y, Inan D ve ark. Kronik Hepatit C virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşma raporu-2017 güncellemesi. *Klimik Derg.* 2017;30(Özel Sayı 1):2-36.
 3. Cinar Tanriverdi E, Ozkurt Z, Goktug Kadioglu B, et al. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and HIV in pregnant women from Eastern Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(3):260-5. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17634>
 4. Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward). *J Viral Hepat.* 2014;21(Suppl 1):1-4. <https://doi.org/10.1111/jvh.12253>
 5. European Association for the Study of the Liver (EASL), EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461-511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
 6. European Union HCVC. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(5):325-36. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30045-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30045-6)
 7. Ghany MG, Morgan TR, Panel A-IHCG. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020;71(2):686-721. <https://doi.org/10.1002/hep.31060>
 8. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(Suppl 1):S45-57. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027>
 9. Gürbüz Y TN, Tütüncü EE, Tekin S, Aygen B, Demirtürk N, Kınıklı S ve ark. Evaluation of dual therapy in real life setting in treatment-naive Turkish patients with HCV infection: a multicenter, retrospective study. *Balkan Med J.* 2016;33(1):18-26. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2015.15859>
 10. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023 Ankara: Sağlık Bakanlığı [erişim 30 Ocak 2019] 2018 [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_TR.pdf
 11. Kose S, Adar P, Gozaydin A, Kuzucu L, Akkoclu G. hepatitis B and hepatitis C in prisons: a prevalence study. *Int J Prison Health.* 2019;15(2):162-7. <https://doi.org/10.1108/IJPH-01-2018-0004>
 12. Manns MP, Buti M, Gane E, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3(7):17006. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.6>
 13. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015;61(1):77-87. <https://doi.org/10.1002/hep.27259>
 14. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7824-40. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7824>
 15. Tosun S. Epidemiology of viral hepatitis in Turkey: a meta-analysis of all published papers. "Tabak F, Tosun S (eds). *Viral hepatitis 2013*, s.27-9, İstanbul, Tip Publisher. (2013).
 16. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(11):1020-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028>
 17. WHO. Global Hepatitis Report 2017 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=2CCDA0EB027C189AAAF87CC2A8C38D6?sequence=1>.
 18. Yildiz SM, Candevir A, Kibar F, et al. Hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus and syphilis frequency among blood donors: a single center study. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(3):308-14. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2015.05.022>

Haemophilus influenzae Suşlarının Antibiyotik Duyarlılık Profillerinin ve Beta-Laktamaz Aktivitesinin Araştırılması

Hazal Gür 
Gülşen Hazırolan 

Investigation of Antibiotic Susceptibility Profiles and Beta-Lactamase Activity of Haemophilus influenzae Isolates

Öz

Haemophilus influenzae solunum yolu enfeksiyonlarına ve invaziv enfeksiyonlara neden olabilen önemli Gram negatif bakteriyel patojenlerden biridir.

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ocak 2018-Ağustos 2019 tarihleri arasında invaziv/invaziv olmayan çeşitli klinik olgulardan izole edilen 480 *H.influenzae* suşunun antibiyotik duyarlılık profilleri ve β-laktamaz üretimi retrospektif olarak araştırılmıştır. Suşlar matris lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) ile tanımlanmış ve *in vitro* antibiyotik duyarlılık testleri *Haemophilus Test besiyeri* ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2018 dokümanı referans alınarak disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testlerinde amoksisilin-klavulanat, ampisilin, meropenem, piperasilin-tazobaktam, rifampin, sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, siprofloksasin, tetrasiklin ve trimetoprim-sülfametoksazol test edilmiştir. İzolatların β-laktamaz üretimi nitrosefin diski kullanılarak araştırılmıştır.

Suşlar için test edilen antibiyotikler arasında en yüksek direnç oranları sırasıyla trimetoprim-sülfametoksazol (% 30,4) ve ampisilinde (% 16,2) tespit edilmiştir. Suşların % 7,9'u β-laktamaz negatif ampisilin dirençli (BLNAR), % 8,3'ü β-laktamaz pozitif ampisilin dirençli (BLPAR), % 1,9'u ise β-laktamaz pozitif amoksisilin/klavulanata dirençli (BLPACR) olarak saptanmıştır.

H.influenzae suşlarında antibiyotik direnç oranları merkezler arasında değişiklik göstermekte olup, bu suşlarda ampisilin direnç ve BLNAR oranları gittikçe artmaktadır. Çalışmamızda *H.influenzae* suşlarında yüksek oranda ampisiline dirençli ve BLNAR köken tespit edilmiştir. Sonuçlarımız *H.influenzae* enfeksiyonlarında hastalara uygulanacak uygun antibiyotik tedavisini yönlendirmesi açısından merkezlerin düzenli olarak epidemiyolojik verilerini takip etmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: ampisilin, beta-laktamaz, BLNAR, BLPAR, *H.influenzae*

ABSTRACT

Haemophilus influenzae is one of the important Gram negative bacterial pathogens which can cause respiratory infections and invasive infections.

In this study, antibiotic susceptibility profiles and β-lactamase activity of 480 *H.influenzae* isolates isolated from different invasive/noninvasive clinical cases in the Central Microbiology Laboratory of Hacettepe University Medical Faculty Hospital between January 2018 and August 2019 were investigated retrospectively. Isolates were identified by using matrix-mediated laser desorption ionization flight time mass spectrometry (MALDI-TOF MS) and antibiotic susceptibility tests were performed with disk diffusion method using *Haemophilus Test Medium*, according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2018 guidelines. Antibiotic susceptibility against amoxicillin-clavulanate, ampicillin, meropenem, piperacillin-tazobactam, rifampin, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime, ciprofloxacin, tetracycline and trimethoprim-sulfamethoxazole were tested. The β-lactamase production of isolates was investigated by using nitrocefin disk.

The highest resistance rates for isolates among tested antibiotics were detected respectively against trimethoprim-sulfamethoxazole (30,4 %) and ampicillin (16,2 %). In addition, it was found that of the isolates 7,9 % were β-lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) origin, 8,3 % were β-lactamase positive ampicillin resistant (BLPAR) origin, and 1,9 % were β-lactamase positive amoxicillin / clavulanate resistant (BLPACR).

Antibiotic resistance rates in *H.influenzae* isolates vary between centers and ampicillin resistance and BLNAR rates are progressively increasing. In our study, high rates of ampicillin resistance and BLNAR origin were detected in *H.influenzae* isolates. Our results suggest that centers should follow epidemiological data regularly in order to guide appropriate antibiotic treatment to be applied to patients in *H.influenzae* infections.

Keywords: ampicillin, beta-lactamase, BLNAR, BLPAR, *H.influenzae*

Geliş/Received: 30 Mart/March 2020

Kabul/Accepted: 04 Mayıs/May 2020

Basım/Published: 30 Nisan/April 2020

Atf/Cite as: Gür H, Hazırolan G. *Haemophilus influenzae* suşlarının antibiyotik duyarlılık profillerinin ve beta-laktamaz aktivitesinin araştırılması. ANKEM Derg. 2020;34(1):18-24.

Hazal Gür

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Morfoloji Binası 3. Kat
Ankara - Türkiye

 hazalgurr@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0064-9021

G. Hazırolan 0000-0003-4546-9729

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Morfoloji Binası 3. Kat
Ankara - Türkiye

GİRİŞ

Haemophilus influenzae sağlıklı bireylerin nazofarinks ve orofarinkslerinde, nadir olarak da burun, konjonktiva ve genital sistemde kolonize olabilen Gram negatif bir bakteridir^(4,17,21). Ayrıca, kronik solunum yolu enfeksiyonlarından menenjit, bakteriyemi gibi invaziv enfeksiyonlara kadar farklı enfeksiyonlara neden olabilen bir patojendir⁽²¹⁾.

Günümüzde *H.influenzae*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda ve bu enfeksiyonların tedavisinde başlıca kullanılan antibiyotik olan ampisiline dirençte artışlar olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁾. β -laktam antibiyotikler *H.influenzae* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilk seçenek antibiyotiklerdir ve *H.influenzae* β -laktam antibiyotiklere β -laktamaz üreterek, penisilin bağlayan proteinlerinde (PBP) değişiklikler yaparak direnç geliştirebilmektedir^(3,6,29). *H.influenzae* suşlarının ampisilin duyarlılık profili ve direnç oranları değişkendir. Zaman içinde ampisiline dirençli suşlarda β -laktamaz üreten (BLPAR) ve β -laktamaz üretmeyen (BLNAR) kökenler ortaya çıkmıştır⁽²⁹⁾. Bu suşların özelliklerinin farklı olması nedeniyle *H.influenzae*'da ampisilin duyarlılığının yanı sıra BLPAR ve BLNAR köken oranlarının da takip edilmesi önemlidir⁽²⁹⁾.

Çalışmamızın amacı, merkezimizde izole edilen *H.influenzae* suşlarının antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi, β -laktamaz üretimlerinin araştırılması ve ampirik tedavi seçimine katkıda bulunulmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2018-Ağustos 2019 tarihleri arasında gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *H.influenzae* suşları retrospektif olarak dahil edilmiştir. Her hastadan tek izolat çalışmaya alınmıştır. Bu suşların antibiyotik duyarlılık profilleri ve β -laktamaz üretimi

değerlendirilmiştir.

İzolatlar stok besiyerlerinden alınarak çikolata agarda 37°C'de CO₂'li etüvde üretilmiştir. Tanımlama Gram boyama sonrasında matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi ([MALDI-TOF MS, (Bruker Daltonics, Almanya)] ile gerçekleştirilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2018 rehberine göre yapılmıştır⁽⁷⁾. Amoksisilin-klavulanat, ampisilin, meropenem, piperasilin-tazobaktam, rifampin, sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, siprofloksasin, tetrasiklin ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) duyarlılıkları *Haemophilus* Test besiyerinde disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Ampisilin direnci tespit ettiğimiz suşlarımızın β -laktamaz aktivitesi ise kromojenik nitrosetin diski (Becton Dickinson and Company, Sparks, ABD) kullanılarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda antibiyotik duyarlılık testlerinde ve identifikasyonda kalite kontrol suşu olarak *H.influenzae* ATCC 49766 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma süresince 480 *H.influenzae* suşu izole edilmiştir. *H.influenzae* izole edilen örneklerin sayıları ve kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. *H.influenzae* suşlarının erişkin ve pediatri kliniklerinde en fazla balgam örneklerinden izole edildiği tespit edilmiştir.

Tablo 1. *H.influenzae* izole edilen örnek sayıları ve kliniklere göre dağılımı.

Örnek	Çocuk (n)	Erişkin (n)	Toplam n (%)
Bronkoalveoler lavaj	29	12	41 (8,5)
Balgam	188	208	396 (82,5)
Derin trakeal aspirat	0	24	24 (5,0)
Püy	4	4	8 (1,7)
Kan	2	6	8 (1,7)
Peritoneal sıvı	0	1	1 (0,2)
Vajen sürüntüsü	1	0	1 (0,2)
Konjonktiva	0	1	1 (0,2)

Tablo 2. H. influenzae suşlarının antibiyotik direnç oranları.

Test edilen antibiyotikler	Direnç oranları % (dirençli suş sayısı/ test edilen suş sayısı)
Amoksisilin-klavulanat	4,8 (23/480)
Ampisilin	16,2 (78/480)
Meropenem	0 (0/480)
Piperasilin-tazobaktam	0 (0/480)
Rifampin	0,2 (1/480)
Sefotaksim	0 (0/480)
Seftazidim	0 (0/480)
Seftriakson	0 (0/480)
Sefuroksim	3,7 (18/480)
Siprofloksasin	1,0 (5/480)
Tetrasiklin	6,2 (30/480)
Trimetoprim-sülfametoksazol	30,4 (146/480)

Suşların antibiyotik direnç oranları Tablo 2’de özetlenmiştir. Suşlarımızda en yüksek direnç oranları TMP-SMX (% 30,4) ve ampisiline (% 16,2) karşı saptanmıştır. Meropenem, piperasilin-tazobaktam, sefotaksim, seftazidim ve seftriaksona direnç saptanmamıştır.

β -laktamaz üretimi sadece ampisiline direnç saptanan 78 *H.influenzae* suşunda araştırılmış, 40 suş BLPAR ve 38 suş BLNAR olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 480 *H.influenzae* suşunda BLNAR ve BLPAR oranları sırası ile % 7,9 ve % 8,3 olarak tespit edilmiştir. Ek olarak BLPAR suşların (n=40) dokuz tanesinde β -laktamaz pozitif amoksisilin/klavulanat dirençli (BLPACR) köken tespit edilmiştir. BLPACR kökeni çalışmaya dahil edilen 480 suşta % 1,9 oranında saptanmıştır. BLNAR ve BLPAR

köken izolatların antibiyotik duyarlılık profilleri Tablo 3’te sunulmuştur.

TARTIŞMA

H.influenzae, dünya çapında önemli morbidite ve mortaliteye neden olan toplum kökenli bir patojendir⁽²⁶⁾. *H.influenzae* suşlarında tedavide primer olarak tercih edilen başta ampisilin ve amoksisilin-klavulanat olmak üzere beta laktam antibiyotiklere direnç yaygınlaşmaktadır⁽²⁶⁾. Tedavide primer olarak tercih edilen beta laktam antibiyotiklere direncin yüksek prevalansı, dünya çapında bu patojenin neden olduğu enfeksiyonların ampirik tedavisi için uygun bir antimikrobiyal ajanın seçilmesinin önemini göstermektedir.

H.influenzae’da dışa atım pompalarının sağladığı doğal direnç, makrolidlerin, azalidlerin ve ketolidlerin aktivitesini sınırlamaktadır⁽²⁶⁾. β -laktamaz üretimi ise dünya çapında oldukça yaygındır ve ampisilin/amoksisiline direnç ile ilişkilidir⁽²⁶⁾. *H.influenzae*’da penisilin bağlayıcı proteinlerde, özellikle PBP3’te değişiklik, ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat ve birçok sefalosporine karşı artan direnç ile sonuçlanmaktadır⁽²⁶⁾.

Çalışmamızda *H.influenzae* suşlarında en yüksek direnç oranı TMP-SMX’e karşı (% 30,4) saptanmıştır. Türkiye’de yapılmış çalışmalarda *H.influenzae* suşlarının TMP-SMX direnç oranı % 14,2-49,2, yurtdışında yapılmış çalışmalarda ise

Tablo 3. Ampisilin dirençli izolatların antibiyotik duyarlılık profilleri ve BLNAR ve BLPAR kökenlere göre değişimi (n).

	AMC	MEM	TZP	RIF	CTX	CAZ	CRO	CXM	CIP	TE	TMP-SMX
	S I R	S I R	S I R	S I R	S I R	S I R	S I R	S I R	S I R	S I R	S I R
BLPAR	31 0 9	40 0 0	40 0 0	39 1 0	40 0 0	40 0 0	40 0 0	35 4 1	40 0 0	25 9 6	27 1 12
BLNAR	24 0 14	38 0 0	38 0 0	37 1 0	38 0 0	38 0 0	38 0 0	24 6 8	38 0 0	22 10 6	19 4 15
Toplam	55 0 23	78 0 0	78 0 0	76 2 0	78 0 0	78 0 0	78 0 0	59 10 9	78 0 0	47 19 12	46 5 27

BLPAR: β -laktamaz pozitif ampisilin dirençli, BLNAR: β -laktamaz negatif ampisilin dirençli, S: duyarlı, I: artmış dozda duyarlı, R: dirençli, AMC: Amoksisilin-klavulanat, MEM: Meropenem, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, RIF: Rifampin, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, CRO: Seftriakson, CXM: Sefuroksim, CIP: Siprofloksasin, TE: Tetrasiklin, TMP-SMX: Trimetoprim-Sülfametoksazol.

% 16,0-71,1 oranlarında rapor edilmiştir^(1,4,9,12,13,19,22,25). Çalışmamızda *H.influenzae* suşlarında tespit edilen yüksek TMP-SMX direnç oranı ile uyumlu olarak TMP-SMX direnç oranını Özkul ve ark.⁽¹⁹⁾ % 31,8, Ünal ve ark.⁽¹⁸⁾ % 29,1, Torun ve ark.⁽²⁴⁾ % 28,8 olarak saptamışlardır. Yurtdışında yapılmış çalışmalarda TMP-SMX direncini Wang ve ark.⁽²⁸⁾ % 71,1, Tsang ve ark.⁽²⁷⁾ % 23,7 olarak rapor etmiştir. TMP-SMX direnç oranlarımız literatürde rapor edilmiş artan direnç oranları ile uyumlu bulunmuştur. Bu nedenle, tedavi planlanırken *H.influenzae* suşlarında saptanan yüksek TMP-SMX direnç oranlarının göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmüştür.

İzole ettiğimiz 480 *H.influenzae* suşunda TMP-SMX'ten sonra en yüksek direnç oranı ampisiline (% 16,2) karşı saptanmıştır. Ampisilin direnç oranımız literatürde ülkemizde ve yurtdışında bildirilen oranlarla uyumlu bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalara göre ampisilin direnç oranı % 2,9-20,9 arasında değişirken, yurtdışında ise SENTRY raporuna göre % 16,2-27,9 arasında tespit edilmiştir^(1,4,5,9,13). Çalışmamızda *H.influenzae* suşlarında literatürde bildirilen ampisilin direnç artışı ile uyumlu bir artış olduğu gözlenmiştir⁽¹⁾.

H.influenzae suşlarında ampisilin ve diğer β -laktam antibiyotiklere direnç genellikle β -laktamaz enzimi aracılığı ile gelişmektedir. *H.influenzae* kökenleri ampisilin direncine göre BLNAS kökenler, BLNAR kökenler, BLPAR kökenler, BLPACR kökenleri olmak üzere dört fenotipik kökene ayrılmaktadır. Çalışmamızda test edilen 480 izolattan 78'i ampisilin dirençli (% 16,2) saptanmış, bu izolatların da 40'ı (% 8,3) β -laktamaz pozitif, 38'i (% 7,9) ise negatif saptanmıştır. Ülkemizde *H.influenzae* suşlarında β -laktamaz üretimi % 4-20,9; yurtdışında ise PROTEKT çalışmasına göre % 1,8-65,0 arasında bildirilmiştir^(1,9,11,12,22,25). BLNAR köken oranı ise ülkemizde % 0-2,9, yurtdışındaki çalışmalarda ise % 0,4-20,6 olarak tespit edilmiştir^(1,8,10,14,25,26). Literatür ile karşılaştırıldığında BLNAR köken oranımızın ülkemiz verilerine

göre yüksek olduğu görülmüştür. Merkezimizde *H.influenzae* suşlarında BLNAR köken oranının artışının literatürde diğer ülkelerde rapor edilen artış ile benzerlik gösterdiği gözlenmiştir^(1,2,26).

Çalışmaya dahil edilen 480 *H.influenzae* suşunda ise amoksisilin-klavulanata direnç oranımız % 4,8 (n=23) olarak tespit edilmiştir. Amoksisilin-klavulanat direnci saptanan 23 şusun 9'u BLPAR ve 14'ü de BLNAR kökenidir. Literatürde ülkemizde bu oran % 0-1,2, SENTRY raporuna göre yurtdışında ise % 0-0,3 olarak rapor edilmiştir^(1,5,9,13). Amoksisilin-klavulanat direnç oranımız literatüre göre yüksek bulunmuştur ve bunun β -laktamaza bağlı olmayan, kromozomal mutasyon sonucu PBP'lerde meydana gelen değişiklik sonucu ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda β -laktamaz aktivitesi araştırılan 78 suş içinde BLPACR kökenleri de araştırılmıştır. Direnç mekanizması net olmayan bu suşlarda β -laktamaz üretimi ve PBP3'ün değişikliğinin eş zamanlı varlığına bağlı direnç gözlenmektedir. *H.influenzae* suşlarında bu direnç (BLPACR) literatürde düşük oranda bildirilmiştir^(1,2,26). Çalışmamızda da β -laktamaz pozitif olup AMC direnci saptanan (BLPACR) kökene % 1,9 oranında rastlanmıştır.

H.influenzae suşlarında 2. kuşak bir sefalosporin olan sefuroksime direnç oranı çalışmamızda % 3,7, ülkemizde % 0-8,0, yurtdışında ise % 0,3-24,0 olarak saptanmıştır^(5,13,20,23). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 3. kuşak sefalosporinler seftriakson, seftazidim ve sefotaksime direnç saptanmamıştır. Ayrıca test edilen diğer β -laktam antibiyotikler olan meropenem ve piperasilin/tazobaktama da direnç saptanmamıştır.

H.influenzae suşlarında tetrasiklin direnç oranı ülkemizde % 1,1-22,0, yurtdışında yapılmış bir çalışmada ise % 2,1 olarak tespit edilmiştir^(1,5,16,22,25). Çalışmamızda da tetrasiklin direnci % 6,2 olarak benzer oranda bulunmuştur.

H.influenzae suşları genellikle kinolonlara duyarlıdır ve direnç nadir görülmektedir⁽⁴⁾. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada siprofloksasin direnç oranı % 2,8 olarak saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda da siprofloksasin direnç oranı literatür ile uyumlu olarak % 1,0 bulunmuştur.

β -laktamaz üretiminin suşların duyarlılık profilleri üzerine etkisi araştırılmış ve BLPAR ve BLNAR köken arasında sefuroksim ve amoksisilin-klavulanat duyarlılık profilinde farklılık tespit edilmiştir. Amoksisilin-klavulanat direnç oranı BLNAR kökeninde % 36,8 (14/38), BLPAR kökeninde % 22,5 (9/40) saptanmıştır. BLNAR kökenin sefuroksim direnç oranı % 21,0 (8/38), BLPAR kökenin ise % 2,5 (1/40) olarak saptanmıştır. CLSI rehberi *H.influenzae* BLNAR kökenlerinin, amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, sefaklor, sefotam, sefonikid, sefprozil, sefuroksime in vitro duyarlı olsa da dirençli kabul edilmesini önermektedir⁽⁷⁾.

Sonuç olarak *H.influenzae* suşlarında antibiyotik direnç oranları merkezler arasında değişiklik göstermekte olup, bu suşlarda ampisilin direnci ve BLNAR oranları gittikçe artmaktadır. Çalışmamızda da *H.influenzae* suşlarında yüksek oranda ampisilin direnci ve BLNAR köken tespit edilmiştir. Sonuçlarımız merkezlerin düzenli olarak epidemiyolojik verilerini takip etmesinin *H.influenzae* enfeksiyonlarında hastalara uygulanacak uygun antibiyotik tedavisini yönlendirmesi açısından gerekli ve önemli olduğunu göstermektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Altun B, Gür D. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu (2002-2007). Çocuk Enfeksiyon Derg. 2008;2(2):50.
2. Bae S, Lee J, Lee J, et al. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Korea: results of a nationwide acute respiratory infections surveillance. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(1):65-71.
3. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Identification of β -lactamase-negative, ampicillin-resistant strains of *Haemophilus influenzae* with four methods and eight media. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(5):1585-8.
4. Berkiten R. Türkiye'de *Haemophilus influenzae*: beta-laktamaz pozitifliği ve antibiyotiklere direnç(1987-2002). ANKEM Derg. 2004;18(1):53-60.
5. Budak F, Gür D. In vitro sensitivity to antimicrobial agents of *Haemophilus influenzae* strains isolated from clinical specimens. Mikrobiyol Bul. 2003;37(1):19-25.
6. Cerquetti M, Cardines R, Giufré M, Mastrantonio P. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains isolated from invasive disease in Italy. J Antimicrob Chemother. 2004;54(6):1139-43.
7. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Eighthth Informational Supplement. M100-S23, CLSI, Wayne, PA (2018).
8. García-Cobos S, Campos J, Lázaro E, et al. Ampicillin-resistant non- β -lactamase-producing *Haemophilus influenzae* in Spain: recent emergence of clonal isolates with increased resistance to cefotaxime and cefixime. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(7):2564-73.
9. Gazi H, Kurutepe S, Surucuoglu S, Teker A, Ozbakkaloglu B. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy school children in Turkey. Indian J Med Res. 2004;120(5):489-94.
10. Gonullu N, Catal F, Kucukbasmaci O, Ozdemir S, Torun MM, Berkiten R. Comparison of in vitro activities of tigecycline with other antimicrobial

- agents against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in two university hospitals in Istanbul, Turkey. *Chemotherapy*. 2009; 55(3):161-7.
11. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl 2):49-59.
 12. İlki A, Sağıroğlu P, Elgörmüş N, Söyletir G. Trends in antibiotic susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolates: four years follow up. *Mikrobiyol Bul*. 2010;44(2):169-75.
 13. Johnson D, Sader H, Fritsche T, Biedenbach D, Jones RN. Susceptibility trends of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* against orally administered antimicrobial agents: five-year report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;47(1):373-6.
 14. Kaczmarek FS, Gootz TD, Dib-Hajj F, Shang W, Hallowell S, Cronan M. Genetic and molecular characterization of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* with unusually high resistance to ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(5):1630-9.
 15. Kocabeyoğlu Ö Bİ, Koşan E. *Haemophilus influenzae* suşlarında beta-laktamaz aktivitesi ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık. *ANKEM Derg*. 1996;10(2):119.
 16. Morrissey I, Maher K, Williams L, Shackcloth J, Felmingham D, Reynolds R. Non-susceptibility trends among *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections in the UK and Ireland, 1999–2007. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(Suppl 2):ii97-ii103.
 17. Moxon ER. The carrier state: *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother*. 1986;18(Supplement A):17-24.
 18. Nevzat Ü, Güney AK, Yanik K, Eroğlu C, Günaydin M. Comparison of in vitro susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains to various antimicrobial drugs. *J Exp Clin Med*. 2013;30(2):165-9.
 19. Özkul H, Özbek Ö, Çoban H, Gülay Z. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde 2003-2006 yıllarında üretilen *Haemophilus influenzae* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 2007;21(2):86-90.
 20. Pérez-Trallero E, García-De-La-Fuente C, García-Rey C, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(5):1965-72.
 21. Rashid H, Shoma S, Rahman M. Prevalence of β -lactamase positive ampicillin resistant *H. influenzae* from children of Bangladesh. *J Infect Dis Epidemiol*. 2016;2(2):1-5.
 22. Sener B, Tunçkanat F, Ulusoy S, et al. A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004–2005. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(3):587-93.
 23. Torun M, Aksun E, Özcan N, Başaran G. Alt solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *S. aureus* kökenlerinin çeşitli antimikrobik maddelere duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 1998;12(2):102.
 24. Torun M, Namal N, Demirci M, Bahar H. Nasopharyngeal carriage and antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* in healthy school children in Turkey. *Indian J Med Microbiol*. 2009;27(1):86-8.
 25. Torun MM, Namal N, Demirci M, Bahar H, Kocazeybek B. Pharyngeal carriage and antimicrobial resistance of *Haemophilus influenzae* in non-type-b-vaccinated healthy children attending day care centers in Turkey. *Chemotherapy*. 2007;53(2):114-7.
 26. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):368-89.
 27. Tsang RS, Shuel M, Whyte K, et al. Antibiotic susceptibility and molecular analysis of invasive

- Haemophilus influenzae in Canada, 2007 to 2014. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(5): 1314-9.
28. Wang H-J, Wang C-Q, Hua C-Z, et al. Antibiotic resistance profiles of Haemophilus influenzae isolates from children in 2016: a multicenter study in China. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019;2019.
29. Yamada S, Seyama S, Wajima T, et al. β -Lactamase-non-producing ampicillin-resistant Haemophilus influenzae is acquiring multidrug resistance. *J Infect Public Health.* 2019.

Covid-19 Pandemisi: Genel Bir Bakış

Ceylan Polat 

Covid-19 Pandemic: An Overview

Öz

Aralık 2019 tarihinde Çin'de başlayan "ağır akut solunum sendromu koronavirüs 2"nin ("Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 ("Coronavirus disease 2019", COVID-19) salgını, kısa sürede tüm dünyaya yayılmış ve Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmiştir. Şimdiye kadar, tüm dünyada üç milyondan fazla insan etkilenmiş ve iki yüz binden fazla kişi hayatını kaybetmiştir. Bu derlemede COVID-19 ve SARS-CoV-2 hakkındaki mevcut bilgiler özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, koronavirüs, pandemi, SARS-CoV-2

ABSTRACT

In December 2019, coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak, caused by Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in China, has spread globally in a short time and World Health Organization declared the outbreak as a pandemic in March 2020. Until now, more than three million people have been infected, and more than two hundred thousand have died. In this review, the current knowledge about COVID-19 and SARS-CoV-2 was summarized.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, pandemics, SARS-CoV-2

Geliş/Received: 02 Mayıs/May 2020

Kabul/Accepted: 04 Mayıs/May 2020

Basım/Published: 30 Nisan/April 2020

Atf/Cite as: Polat C. Covid-19 pandemisi: Genel bir bakış. ANKEM Derg. 2020;34(1):25-31.

Ceylan Polat

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Ankara - Türkiye

✉ ceylan.polat@hacettepe.edu.tr

ORCID: 0000-0003-1511-4177

GİRİŞ

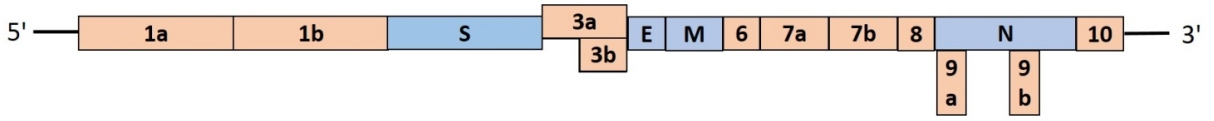
Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde etiyolojisi belli olmayan pnömoni vakaları bildirilmiştir⁽⁴⁴⁾. Kısa sürede salgın büyümüş ve vaka sayısı yaklaşık 85.000'e ulaşmıştır. Yapılan analizler sonucunda, etkenin yeni bir koronavirüs olduğu anlaşılmış ve 2019-nCoV ("novel coronavirus") olarak adlandırılmıştır⁽⁴⁹⁾. Salgın, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiş ve bu yeni virüs, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi ("International Committee on Taxonomy of Viruses", ICTV) tarafından ağır akut solunum sendromu koronavirüs 2 ("Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır^(17,42). Aynı tarihte, Türkiye'den ilk vaka bildirim yapılmıştır⁽¹⁴⁾. DSÖ'nün verilerine göre şimdiye kadar 213 ülkeden bildirim yapılmış ve 3,000,000'un üzerinde vaka doğrulanmıştır⁽¹¹⁾.

Damlacık yoluyla bulaşan ve hastalarda en sık ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı gibi semptomlarla kendini gösteren koronavirüs hastalığı 2019'un ("Coronavirus disease 2019", COVID-19) tedavisinde kullanılabilecek, doğrudan etkili bir ilaç veya aşı henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle enfeksiyon etkeninden korunma önem taşımaktadır.

Bu derlemede, SARS-CoV-2'nin yapısı, bulaş yolları, epidemiyolojisi, kliniği, tanısı, tedavisi ve enfeksiyondan korunma hakkındaki güncel bilgiler özetlenmiştir.

GENOM YAPISI

Coronaviridae ailesinin üyeleri, zarflı, pozitif polariteli, tek iplikli RNA genomuna sahiptir. SARS-CoV-2, bu ailenin *Betacoronavirus* cinsine aittir⁽¹⁷⁾. Yaklaşık 30,000 nükleotid içeren viral genomu, yapısal ve yapısal olmayan proteinleri kodlayan açık okuma



~ 30 kilobaz

Şekil 1. SARS-CoV-2 genomu (21 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır). 1a, 1b, 3a, 6, 7a, 7b, 8 ve 10, ORF bölgelerini ifade etmektedir. S, E, M ve N yapısal proteinlerdir.

bölgelerinden (“open reading frame”, ORF) oluşmaktadır (Şekil 1). Nükleokapsid (N), transmembran (M), diken (“spike”, S) ve zarf (“envelope”, E) olmak üzere dört yapısal protein kodlanmaktadır.

Virüsün kökeni henüz kesin olarak bilinmemektedir. Filogenetik analizler, SARS-CoV ile % 79 ve MERS-CoV ile % 50 benzerliğe sahip olan SARS-CoV-2'nin genetik olarak yarası kökenli SARS benzeri koronavirüslere daha yakın (nükleotid düzeyinde % 88 benzerlik) olduğunu göstermektedir^(8,27). Şimdiye kadar bildirilmiş olan SARS-CoV-2 dizileri incelendiğinde, virüsün yarasalardan insanlara geçişinin, 2019 yılının Kasım ayı sonunda ya da Aralık ayı başında gerçekleşmiş olabileceği düşünülmüştür⁽³⁾.

SARS-CoV-2 ait 160 tüm genomun filogenetik ağ analizinin yapıldığı bir çalışmada; A, B ve C olmak üzere üç farklı varyant saptandığı, A ve C tiplerinin Avrupa ve Amerika'da görüldüğü, B tipinin ise Doğu Asya'da bulunduğu bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. SARS-CoV-2'nin 103 tüm genomunun popülasyon genetik analizlerinin yapıldığı bir başka çalışmada ise, virüsün belirli bölgede izlenen aminoasit türüne göre L ve S olmak üzere iki ana tipe ayrıldığı ve L tipinin S tipine göre daha yaygın olduğu görülmüştür⁽³⁶⁾.

COVID-19 hastalarından izole edilen SARS-CoV-2 dizileri incelendiğinde, dizilerin birbirleri ile yüksek oranda benzerlik (% 99,98) gösterdiği saptanmış ve bu durum pandemi sırasında henüz çok fazla varyasyonun ortaya çıkmadığı şeklinde yorumlanmıştır^(21,27,48).

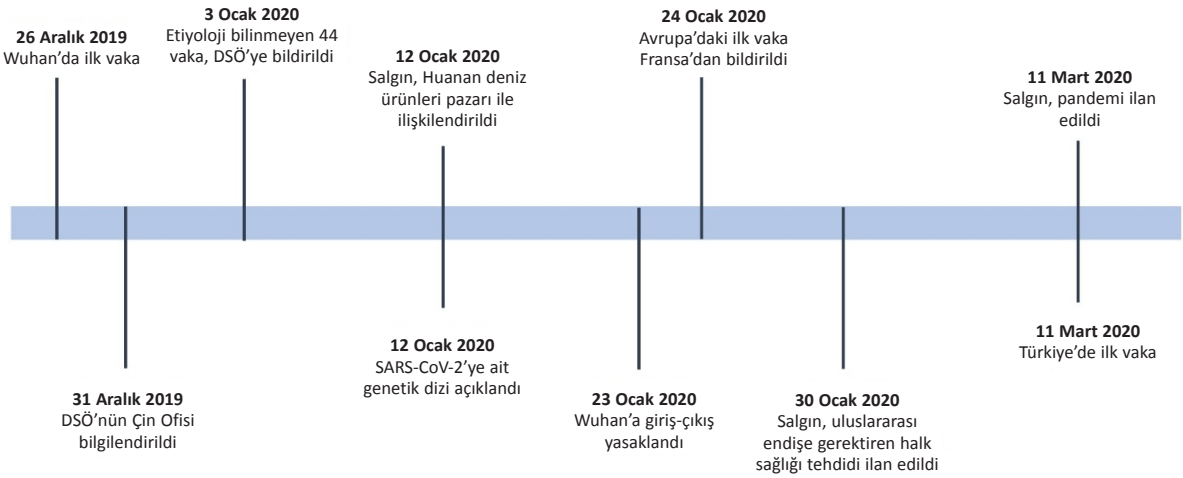
EPİDEMİYOLOJİ

İlk COVID-19 vakası, bir haftadır süren ateş, göğüs sıkışması, öksürük, halsizlik ve ağrı şikayetiyle 26 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde sağlık kuruluşuna başvurmuştur⁽⁴⁴⁾. Çin'de bulunan DSÖ Ofisi, 31 Aralık 2019 tarihinde Wuhan şehrinde saptanan etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları hakkında bilgilendirilmiştir⁽³¹⁾. Wuhan'daki 44 vaka, 3 Ocak 2020 tarihinde DSÖ'ye bildirilmiştir. SARS-CoV-2'ye ait genetik dizi, Çin tarafından 12 Ocak 2020 tarihinde açıklanmıştır⁽⁴³⁾. Aynı gün salgının, Wuhan şehrindeki Huanan deniz ürünleri pazarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu pazarda deniz ürünlerinin yanı sıra canlı yabani hayvanlar da satılmaktadır. Wuhan şehrine giriş çıkışlar, 23 Ocak 2020 tarihinde yasaklanmış ve şehir içindeki hareketlilik kısıtlanmıştır⁽¹⁵⁾. Avrupa'daki ilk vaka, 24 Ocak 2020 tarihinde Fransa'dan bildirilmiştir. Salgın, DSÖ tarafından 30 Ocak 2020 tarihinde endişe uyandıran uluslararası halk sağlığı tehdidi, 11 Mart 2020 tarihinde de pandemi olarak ilan edilmiştir^(35,42). Türkiye'de ilk vaka ise 11 Mart 2020 tarihinde saptanmıştır⁽¹⁴⁾ (Şekil 2).

DSÖ'nün verilerine göre 29 Nisan 2020 tarihi itibarı ile 213 ülkeden 208,112 ölüm, 3,024,059 doğrulanmış vaka bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Türkiye'den ise 29 Nisan 2020 tarihi itibarı ile 3,081'i vefat ile sonuçlanmış 117,589 vaka bulunmaktadır⁽⁴⁷⁾.

BULAŞ

SARS-CoV-2, solunum damlacıkları ve temas yoluyla bulaşmaktadır^(24,26). Enfekte kişilerin



Şekil 2. COVID-19 pandemisindeki önemli gelişmelerin kronolojik sıralaması.

öksürmesi ya da hapşırması ile saçılan solunum yolu kaynaklı damlacıklara, mukozaya ve konjonktiva yoluyla maruz kalan kişiler risk altındadır⁽²⁸⁾. Enfekte kişilerle doğrudan temasın yanı sıra enfekte kişilerin çevresindeki yüzeylerle ve nesnelere dolaylı temas da bulaşın neden olmaktadır⁽²⁹⁾. Virüs, asemptomatik kişilere ait örneklerde de saptanabildiğinden, bu kişilerin de bulaştırıcı olabilecekleri unutulmamalıdır. Bu nedenle, el hijyeni, çevre temizliği ve dezenfeksiyonuna dikkat edilmesi, sosyal mesafenin korunması (en az 1 metre), ateş veya solunum semptomları olan kişilerle yakın ve korunmasız temastan kaçınılması önem taşımaktadır⁽²⁸⁾.

KLİNİK

SARS-CoV-2'nin yol açtığı hastalık, DSÖ tarafından COVID-19 olarak tanımlanmıştır⁽¹⁷⁾. Hastalarda en sık görülen semptomlar, ateş, kuru öksürük ve nefes darlığıdır⁽⁴⁰⁾. Bunların yanı sıra titreme, kas ağrısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, tat ve koku alma duyusunda kayıp da görülebilmektedir. Ağır vakalarda, pnömoni ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu gelişebilmektedir⁽¹⁸⁾. İleri yaşta (≥ 80) olan kişiler ile hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser ve kronik akciğer hastalıkları gibi sistemik hastalığı olan kişilerde fatalite oranı daha yüksektir⁽⁴⁵⁾.

İnkübasyon süresi, ortalama 5-6 gün (2-14 gün) olarak bildirilmiştir^(2,18,23-25). Ancak bazı vakalarda bu süre daha uzun olabilmektedir.

TANI

Şüpheli vakaların doğrulanmasında, gerçek-zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ("real-time reverse transcription polymerase chain reaction", rRT-PCR) gibi nükleik asit amplifikasyonunu sağlayan testler kullanılmakta ve viral RNA'nın saptanması hedeflenmektedir.

Önceden bildirilmiş olan SARS-CoV ve yarasayla ilişkili koronavirüslerin genom dizileri ile salgın sırasında bildirilen ve SARS-CoV-2'ye ait beş genom dizisi kullanılarak üç farklı rRT-PCR protokolü oluşturulmuştur⁽¹⁰⁾. Bu protokollerde, virüsün zarf proteinini kodlayan E geni, RNA bağımlı RNA polimerazı ("RNA-dependent RNA polymerase", RdRp) kodlayan RdRp geni ve nükleokapsidi kodlayan N geni hedeflenmiştir. Virüsün RdRp/Hel geninin farklı bir bölgesini hedefleyen bir başka rRT-PCR protokolü de geliştirilmiştir⁽⁶⁾.

Enfekte kişilerde rRT-PCR testlerinde negatif sonuçlar alınmasında çeşitli faktörlerin rol oynayabileceği unutulmamalıdır. Bu faktörlerden

bazıları, örnek kalitesi, örneğin enfeksiyonun hangi döneminde alındığı, uygun şekilde işlenip işlenmediği, laboratuvara ulaştırılması sürecindeki koşullar ve testle ilişkili teknik nedenlerdir (PCR inhibisyonu, mutasyon)⁽²²⁾.

Serolojik testler, nükleik asit amplifikasyon testlerinin negatif sonuç verdiği ve COVID-19 enfeksiyonu ile epidemiyolojik ilişkisi olan geç dönem vakalarda tanıyı desteklemek amacıyla kullanılabilir (28,29). Serolojik testlerin uygulanması, temaslı kişilerin izlemi, bölgesel serolojik sürveys ve hastalığı geçirmiş kişilerin saptanması açısından önem taşımaktadır⁽³⁰⁾.

Şüpheli ve doğrulanmış vakalarda tanıyı desteklemek ve enfeksiyonun akciğerdeki yaygınlığını belirlemek amacıyla toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) kullanılmaktadır. COVID-19 pnömonisi gelişen hastalarda, bilateral, periferik yerleşimli, buzlu cam opasiteleri görülen toraks BT bulgusu karakteristiktir^(7,19,34,45).

TEDAVİ VE KORUNMA

SARS-CoV-2'ye doğrudan etkili, spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Virüse karşı etkin ve güvenilir bir tedavi geliştirilebilmesi için çok sayıda çalışma halen devam etmektedir⁽³⁸⁾.

DSÖ önerileri doğrultusunda, Dünya'da ve Türkiye'de en sık kullanılan ajanlar, hidroksiklorokin/klorokin, remdesivir, favipiravir ve lopinavir/ritonavirdir^(13,32,46). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile, nitazoksanit ve ivermektinin de SARS-CoV-2'ye karşı in vitro etkinlikleri bildirilmiştir^(4,41). Ancak, bu konuda in vitro, in vivo ve klinik çalışmalarla desteklenecek daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Komorbiditeleri önlemek amacıyla COVID-19 hastalarına destek tedavisi uygulanmaktadır⁽⁹⁾. Bu bağlamda hastalara, mekanik ventilatör desteği ve oksijen saturasyonu % 94'ten az ise ek oksijen

desteği sağlanmakta, ikincil enfeksiyonları önlemek için antimikrobiyal tedaviler uygulanmaktadır.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin ("U.S. Food and Drug Administration", FDA) 24 Mart 2020 tarihinde yayınladığı bir tavsiye kararı ile önceki yıllarda H1N1 Influenza, SARS-CoV-1 ve MERS-CoV salgınlarında kullanılan immün plazma tedavisinin COVID-19'a karşı da etkili olmasının mümkün olduğu belirtilmiştir^(12,19). Yapılan çalışmalar, immün plazma tedavisi uygulanan hastaların yarar gördüğünü bildirmektedir^(5,33). Türkiye'de uygun endikasyonlarda hastalara immün plazma tedavisi uygulanmaktadır⁽¹²⁾.

SARS-CoV-2'ye yönelik aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bu çalışmalarda nükleik asit (DNA ve RNA), virüs benzeri partikül, peptit, viral vektör, rekombinant protein, canlı zayıflatılmış virüs ve inaktive virüs gibi farklı birçok yaklaşımın benimsenmesi dikkat çekmektedir⁽³⁷⁾. Bu çalışmalardan yaklaşık 20 tanesinde klinik öncesi çalışmalar yürütülürken, beş tanesinde faz I çalışmalara başlanmıştır.

Aşı çalışmalarında genellikle, nötralizan antikor indükleyicisi olması nedeniyle S proteini hedef alınmaktadır^(20,37). SARS-CoV-2'nin, konak hücreye girebilmek için, S proteini aracılığıyla konak hücre yüzeyindeki anjiyotensin-dönüştürücü enzim 2 ("angiotensin-converting enzyme 2", ACE2) reseptörüne bağlandığı saptanmıştır⁽⁴⁸⁾. ACE2 reseptörünün SARS-CoV tarafından da kullanılıyor olması, çapraz koruyuculuk sağlayacak bir aşının geliştirilmesi fikrini akıllara getirmektedir. Ancak SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin S proteinlerinin reseptör bağlanma bölgelerindeki aminoasit dizilimlerinin oldukça değişken ve birbirlerinden farklı olması, bu durumu tartışmalı hale getirmektedir^(1,39).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu derlemede, dünya çapında bir halk sağlığı sorunu haline gelen COVID-19 pandemisi ve SARS-

CoV-2 hakkındaki güncel bilgiler özetlenmiştir. Yapılacak çalışmalar sonucunda elde edilecek yeni veriler, virüsün yapısının ve kökeninin daha iyi anlaşılmasının yanı sıra SARS-CoV-2'ye karşı aşı ve antiviral tedavinin geliştirilmesi için gerekli bilgi birikimine de katkı sunacaktır. Yaşanan bu pandemiden çıkarılacak ulusal ve uluslararası düzeydeki dersler, ilerleyen yıllarda karşılaşılabilecek potansiyel salgınlara karşı daha hazırlıklı olabilmemize olanak sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was reported by the author.

KAYNAKLAR

1. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26:450-5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
2. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(5). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>
3. Benvenuto D, Giovanetti M, Salemi M, et al. The global spread of 2019-nCoV: a molecular evolutionary analysis. *Pathog Glob Health.* 2020;114(2):64-7. <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1725339>
4. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
5. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1545-8. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
6. Chan JF, Yip CC, To KK, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2020;58(5):e00310-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
8. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, et al. COVID-19 outbreak: an overview. *Chemotherapy.* 2020;7:1-9. <https://doi.org/10.1159/000507423>
9. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 disease is suspected, World Health Organization (WHO), [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected), (erişim tarihi: 01.05.2020)
10. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
11. Coronavirus (COVID-19), World Health Organization (WHO), <https://covid19.who.int/>, (erişim tarihi: 30.04.2020)
12. COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı, <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID19-PlazmaUygulamaRehberi.pdf>, (erişim tarihi: 01.05.2020).
13. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf, (erişim tarihi: 26.04.2020)
14. Demirbilek Y, Pehlivan Türk G, Özgüler ZÖ, Alp ME. COVID-19 outbreak control, example of the ministry of health of Turkey. *Turk J Med Sci.*

- 2020;50(SI-1):489-94.
<https://doi.org/10.3906/sag-2004-187>
15. Du Z, Wang L, Cauchemez S, et al. Risk for transportation of 2019 novel Coronavirus disease from Wuhan to other cities in China. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(5):1049-52.
<https://doi.org/10.3201/eid2605.200146>
 16. Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(17):9241-3.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
 17. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
<https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
 18. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 19. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html#lab-findings>, (erişim tarihi: 01.05.2020)
 20. Jiang S, He Y, Liu S. SARS vaccine development. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(7):1016-20.
<https://doi.org/10.3201/1107.050219>
 21. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4). pii: E372.
<https://doi.org/10.3390/v12040372>
 22. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020, World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>, (erişim tarihi: 28.04.2020)
 23. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020.
<https://doi.org/10.7326/M20-0504>
 24. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
 25. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel Coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. *J Clin Med.* 2020;9(2). pii: E538.
<https://doi.org/10.3390/jcm9020538>
 26. Liu J, Liao X, Qian S, et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6).
<https://doi.org/10.3201/eid2606.200239>
 27. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
 28. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations, World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/publications-detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>, (erişim tarihi: 28.04.2020)
 29. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA.* 2020;323(16):1610-2.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227>
 30. Patel R, Babady E, Theel ES, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio.* 2020;11(2). pii: e00722-20.
<https://doi.org/10.1128/mBio.00722-20>
 31. Pneumonia of unknown cause - China, World Health Organization (WHO), <https://www.who>

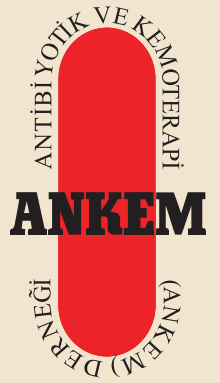
- int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/, (erişim tarihi: 27.04.2020)
32. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>, (erişim tarihi: 01.05.2020)
 33. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
 34. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-34. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
 35. Statement on the meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV), World Health Organization (WHO), [https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)), (erişim tarihi: 27.04.2020)
 36. Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*. 2020. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
 37. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
 38. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, et al. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7). pii: E2657. <https://doi.org/10.3390/ijms21072657>
 39. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7). pii: e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
 40. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
 41. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
 42. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020, World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>, (erişim tarihi: 28.04.2020)
 43. WHO Timeline - COVID-19, World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>, (erişim tarihi: 28.04.2020)
 44. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
 45. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
 46. Yavuz SŞ, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):611-9. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-145>
 47. Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19), T.C. Sağlık Bakanlığı, <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr>, (erişim tarihi: 30.04.2020)
 48. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
 49. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

35. ANKEM

AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

KONGRESİ

28 Ekim - 01 Kasım 2020



Maritim Pine Beach Kongre Merkezi - Belek / ANTALYA

Değerli Katılımcılarımız,

Bildiğiniz üzere Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan açıklama ile COVID-19 salgını küresel olarak kabul edilmiş ve pandemi ilan edilmiştir. COVID-19 salgını önlemleri çerçevesinde T.C. Sağlık Bakanlığı ve diğer Bakanlıklarımız ile YÖK'ün almış olduğu önlemler doğrultusunda birçok bilimsel kongre ve toplantı ertelenmiş veya iptal edilmiştir. Henüz 35. ANKEM Kongresi'nin yapılacağı tarih ile ilgili resmi makamlardan gelen bir iptal yazısı olmamasına rağmen, COVID-19 olgularının ülkemizdeki seyri nedeniyle kongre katılımcıları ve konuşmacılarımızın güvenliği ve bilimsel önerilere uymak açısından Kongremizin ertelenme gerekliliği doğmuştur. Bu nedenle 35. ANKEM Kongresi'nin ertelenerek 28 Ekim – 01 Kasım 2020 tarihlerinde aynı yerde ve aynı otelde düzenlenmesine karar verilmiştir.

SAĞLIK İÇİN AŞILAN, ANTİBİYOTİĞİ AKILCI KULLAN...



KONGRE BAŞKANLARI

Prof. Dr. Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
16059 Görükle / Bursa
mkemal@uludag.edu.tr

Prof. Dr. Derya AYDIN

Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.
Zeytinburnu / İstanbul
mdaydin@hotmail.com

Organizasyon Sekreteryası

Burkon Turizm ve
Kongre Organizasyon

burkon
TURİZM & KONGRE

444 9 443

serkan.demirkesen@burkon.com

KONGRE SEKRETERLERİ

Prof. Dr. Sebahat AKSARAY

SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Tıbbiye Cd. No.23 34668 Üsküdar / İstanbul
aksarays@hotmail.com

Prof. Dr. Tutku SOYER

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Cerrahisi A.D. 06230 / Ankara
soyer.tutku@gmail.com

www.2020ankem.org

ANKEM DERGİSİ YAZIM KURALLARI

Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği'nin yayın organı olan ANKEM Dergisi; antimikrobiklere direnç başta olmak üzere mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları alanlarındaki çalışma, derleme, olgu sunumu, yayın tanıtması ve haberleri yayınlar. Dergide yayınlanan çalışmalarla ilgili görüşler ve bunlara yayın sahibinin cevaplarına "Editöre mektup" bölümünde yer verir.

Gönderilecek makalelerde araştırma ve yayın etiğine uygunluk en başta aranan özelliklerdir.

ANKEM Dergisi 29. ciltten itibaren yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayınlanmakta, her sayıda araştırma makalesi ağırlıklı olmakta, derleme ve olgu sunumuna az sayıda yer verilmektedir.

Makaleler microsoft word programında yazılmış olmalı ve ankem@ankemdernegi.org.tr adresine gönderilmelidir. Ayrıca makalenin tam metin olarak başka bir dergide yayınlanmadığını (yayınlanmışsa tekrar yayınlama isteği için gerekçeyi), yazarların makalenin ANKEM Dergisinde yayınlanmasını ve tüm içeriğini onayladıklarını bildiren ve bütün yazarların imzaladığı, Bio, Dr, Uzm Dr, Prof Dr... gibi akademik unvanlarını da içeren bir yazı ve gerekli olduğunda Etik Kurul onayı posta ya da faksla Dernek adresine gönderilmelidir. Yazımacı yazarın posta adresi, tel, GSM, faks numaraları ve e-posta adresi belirtilmelidir. Makale önceden yapılmış bir sunu ile ilgili ise sununun yapıldığı toplantı isim-tarih-yer ve sunu numarası ile bildirilmelidir. Herhangi bir destek alınmışsa belirtilmelidir.

ANKEM Dergisinde yayınlanacak araştırma makaleleri editörler kurulunca hem kapsamı, hem düzeni bakımından uygun görülmelidir. Bu tür makaleler ANKEM formatına göre düzenlendikten sonra yazarlar ve adresler gizlenerek en az üç bilimsel hakeme gönderilir. Bir ciltteki makaleler için ANKEM'e yardımcı olan hakemler cildin 3. sayısında listelenmekte ve kendilerine teşekkür edilmektedir. Makalelerin yayınlanıp yayınlanmamasına, düzeltildikten sonra yayınlanmasına, yayınlanma önceliğine hakem raporlarını dikkate alarak editörler kurulu karar verir. Editörler kurulunun makalenin mesajını değiştirmeyen düzeltmeleri ve kısaltmaları yapma yetkisi vardır. Makale ile ilgili bilimsel ve hukuki sorumluluk yazarlara aittir. Derleme makaleler lüzum görürse hakeme gönderilir.

1. Yazım ve dil düzeni:

Makaleler Türkçe veya İngilizce olarak yayınlanır. Dilimize yerleşmiş terimler yazım kurallarımıza göre kullanılmalı, Türk Dil Kurumu'nun hazırladığı "Yeni Yazım Kılavuzu" ve "Türkçe Sözlük" esas alınmalıdır.

Metin içinde kullanılan (tablo ve kaynaklardakiler dışında) Lâtince mikroorganizma adları italik yazılmalıdır. İlk kullanıldığında tam olarak yazılan mikroorganizma adı, daha sonraki kullanışlarında cins adının ilk harfi kullanılarak kısaltmalıdır:

Escherichia coli *E.coli* gibi

Stafilokok, streptokok gibi Türkçe'ye yerleşmiş cins adları ve antibiyotik adları Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yanında birim gösterilmeyen ondan küçük sayılar yazı ile yazılmalı, rakam ile yazılan sayılara takılar kesme işareti ile eklenmelidir.

beş hasta, suşların 38'i gibi

Sıra belirten sayılar: beşinci, 118. veya 118'inci gibi yazılmalıdır.

% işaretinden, birim eklenen sayılardan, ard arda yazılan sayılar arasındaki virgüllerden sonra bir harflik boşluk bırakılmalıdır.

% 18, 10 ml, Tablo 1, 2, 3, 4 1., 2., 3. sıra gibi

Boyama yöntemi olan Gram büyük harfle ve Gram (-) yerine Gram negatif şeklinde yazılmalıdır.

Cümleler zorunluluk olmadıkça rakamla gösterilen sayılarla başlamamalıdır.

Makaleler bir zorunluluk olmadıkça "mişli geçmiş" kipi ile yazılmalıdır.

2. Yazı formu:

Bir çalışma ile ilgili makaleler BAŞLIK, İNGİLİZCE BAŞLIK, ÖZ, ABSTRACT, GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEM, BULGULAR, TARTIŞMA, KAYNAKLAR bölümlerini içermelidir. TEŞEKKÜR yazmak isteniyorsa kaynaklardan önceye konulmalıdır.

Derleme makaleler yazarın uygun göreceği şekilde bölümlere ayrılır.

Başlıkta yazar adlarında, soyadlar büyük harfle olmak üzere, ön adlar da açık olarak yazılmalıdır. Yazarların çalıştığı kuruluş adresi en kısa şekli ile yazar adlarının altında gösterilmeli, yazarlar farklı kuruluşlarda çalışıyorlarsa adlar ve kuruluşlar sayılarla belirtilmelidir.

ÖZ, yazının içeriğini, bulgularla ilgili önemli hususları içermeli ve okuyucuya makalenin bütünü hakkında yeterli bilgi verecek uzunlukta olmalıdır ve 250 kelimeyi geçmemelidir. Özden sonra 4-6 "Anahtar kelimeler" konmalıdır. Bu sözcükler konu indekslerinde kullanılacağından itina ile seçilmeli, uygunluğu Türkiye Bilim Terimleri (<http://www.bilimterimleri.com>)'nden kontrol edilmeli ve harf dizinine göre sıralanmalıdır.

ABSTRACT yazılırken özete sadık kalınmalıdır. Abstract'tan sonra (anahtar kelimelere karşılık) 4-6 "Keywords" Türkçe anahtar sözcükleri bulduğunuz sayfadaki MeSH karşılığında yer alan sözcüklerden seçilmelidir.

GİRİŞ konuyu anlamayı kolaylaştıracak bilgileri ve çalışmanın amacını kısa ve özlü bir şekilde vermelidir.

GEREÇ VE YÖNTEM bölümü konuyla ilgili kişilerce esasen bilinenleri tekrar anlatmamalı, kolay erişilebilecek kaynakların gösterildiği anlatım tercih edilmelidir.

BULGULAR, çalışmanın sonuçlarını gerekiyorsa tablo ve şekillerin yardımı ile vermelidir. Şekil, grafik ve fotoğraf çok gerekmedikçe kullanılmamalıdır.

TARTIŞMA bölümü bulgular ve tabloların tekrarı olmalı, bulguların önemli yönlerini vurgulamalı ve başka araştırmacıların bulguları ile karşılaştırmalıdır.

Makale, tablo ve şekiller dışında 10 sayfayı, kaynak

sayısı (derlemeler dışında) 25'i geçmemelidir. Daha uzun makaleler editörler kurulunca gerekli görülürse kabul edilir, kurulca kısaltılabilir veya yazardan kısaltması istenebilir.

3. Tablo ve şekil düzeni:

Tablolar alt ve üst çizgiler ve gereğine göre ara çizgileri içermeli (gereksiz yatay ve dikey çizgilerden kaçınılmalı), arap rakamları ile sıralanmalı, tablo adı tablo üst çizgisinin üstüne yazılmalıdır.

Tablonun adı içeriğine uygun en kısa şekilde olmalıdır. Bulguların kolay anlaşılması için tablolar halinde verilmesine gayret edilmeli, ancak metin içinde birkaç cümle ile belirtilen hususlar için ayrıca tablo düzenlenmemelidir. Metin içinde tablodaki bilgiler gereksiz yere tekrar edilmemeli, önemli hususların belirtilmesi ile yetinilmelidir.

Tablolarda (ve metinde) ortalamalar ve yüzde oranları anlamlı değilse tam sayıdan sonra yürütülmemeli (veya anlamlı olduğu kadar yürütülmeli), en yakın sayıya yuvarlanarak gösterilmelidir.

Örneğin:

34 suşun 13'ünü % 38 olarak belirtmek anlamayı kolaylaştırıcı olabilir, fakat bu oran % 38,2 şeklinde uzatılmamalıdır. Uzatmadaki ilk rakamın binde bir olasılığı gösterdiği, ancak büyük sayılarda bu olasılığı belirtmek hakkı olacağı düşünülmelidir.

Ortalamalar anlamlı olacak ve kolay anlaşılacak şekilde verilmelidir. Örneğin eritrosit sayımlarının ortalaması 4,365,248 değil, 4,365,000 olarak verilmelidir.

Makaleye ancak çok gerekli ise eklenecek siyah-beyaz şekil, grafik, kimyasal formül, fotoğraf, mikrofotografılar "Şekil" olarak adlandırılıp sıralanmalıdır. Renkli şekil, grafik, fotoğraf..... kullanılmamalıdır.

4. Kaynakların düzenlenmesi:

Kaynakların yazım şekli "Vancouver" kaynak gösterme stiline uygun olmalıdır. Aşağıdaki örnekler ve dergimizin web sayfasındaki yazım kurallarından da örnek alınabilir. (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Yararlanılan bütün eserler kaynak olarak verilmeli, fakat sayıyı arttırmaya amacıyla kaynak kullanılmamalıdır. Yararlı olacak Türkçe kaynaklar göz ardı edilmemelidir.

Kaynakların tamamının metin içinde kullanılmış olması ve metin içinde kullanılanların tamamının da kaynaklar listesinde yer alması gereklidir.

Kaynaklar listesi **harf dizinine** göre sıralanmalı ve metin içinde cümle sonuna konacak paranteze numarası yazılmalıdır: "...gösterilmiştir^{1,5,6}" gibi.

Metinde kaynak verilirken yazar adı kullanılıyorsa kaynak numarası yazar adının yanına yazılmalıdır. Smith ve Jones'a⁽⁴⁾ göre....., ikiden fazla yazar varsa Smith ve ark.'a⁽⁴⁾ göre..... gibi. Kaynak listesi hazırlanırken altı veya daha az sayıdaki yazarların tümünün adları kullanılmalı, yedi ve daha fazla yazarlı kaynaklarda ilk üç yazar adından sonra "et al." veya "ve ark." kısaltması kullanılmalıdır. Sıralamada bütün

yazar adları aynı olan kaynaklar için yıl, aynı yılda ve dergide ise cilt ve sayfa numarası dikkate alınmalı, aynı yılda farklı dergide olan kaynaklardan metin içinde önce geçene önde yer verilmelidir.

Kaynak verilirken aşağıdaki örnekler esas alınmalı, noktalamalar, sözcük ve harf aralıkları, büyük harfler, dergi, cilt, sayı, sayfa numaraları buna göre yazılmalıdır. Dergi adları: Uluslararası dergiler "PubMed Journals Database", yerli dergiler "http://www.atifdizini.com/Journals/tr-index.html" adresindeki şekilde kısaltılmalıdır.

9. Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the clinical and laboratory standards institute. Clin Infect Dis. 2007;44(6):867-73.

<https://doi.org/10.1086/511864>

İnternette kullanılan kaynaklarda,

Yazarlı ise; ANKEM Dergisi yazım kurallarına uygun olarak yazar adı, konu başlığı, sayfanın ait olduğu kurum, erişim adresi ve erişim tarihi şeklinde,

Töreci K. Ankem Dergisinin genç yazarlarına, ANKEM Derneği, <http://www.ankemderneği.org.tr/?sp=konuk0606> (erişim tarihi 1.1.2015)

Yazarlı değil ise; konu başlığı, sayfanın ait olduğu kurum, erişim adresi ve erişim tarihi şeklinde verilmelidir.

Inappropriate antibiotic use for pneumonia common. Medscape Infectious Diseases, <http://www.medscape.com/viewarticle/876918>, (erişim tarihi 30.03.2017)

Kaynak olarak kitap ve kitap bölümü kullanıldığında yazım şekli ve noktalama işaretleri bakımından aşağıdaki örnekler esas alınmalıdır:

Kitap:

4. Baron EJ, Peterson LR, Fingeold SM. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 9. baskı, s.168-204, Mosby Co., London (1994).

Kitap bölümü:

4. Swenson JM, Hindler JA, Peterson LR. Special tests for detecting antibacterial resistance, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds): Manual of Clinical Microbiology, 6. baskı" kitabında s.1356-72, ASM Press, Washington (1995).

Yerli kitaplarda basımevinin değil, yayınlayan kuruluşun adı ve varsa yayın numarası kullanılmalıdır.

"İst Tıp Fak Yayını No.20, İstanbul (2001)" gibi. Dergi adları Index Medicus'daki gibi kısaltılmalıdır.

Kongre bildirileri:

ANKEM Kongrelerindeki özetler ve sunuların ANKEM Dergisinde yayınlanması gibi bir dergide yayınlanan bildiriler dergideki diğer makaleler gibi kaynak verilir.

Özel bir kongre kitabında yayınlananlar şu örneğe göre kaynak verilebilir:

1. Akyüz Z, Dinç U, Güler NC ve ark. Hastanemizde 2005-2008 yılları arasında kan örneklerinden izole edilen kandida türlerinin dağılımının belirlenmesi, XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, s.846-7, Bodrum (2008) (sayfa yerine Poster no. da olabilir).