

Cilt 36

Sayı 2 Antibiyotik ve Kemoterapi
(ANKEM) Derneği

2022 Bulletin of Antimicrobial
Chemotherapy

ANKEM

DERGİSİ



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği
Society of Antimicrobial
Chemotherapy

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

Editörler Kurulu

Editör

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

Yardımcı Editörler

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

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

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

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

ISSN 1301-31
e-ISSN 2667-76

ANKEM Derg 2022;36(2)

İÇİNDEKİLER

Contents

ARAŞTIRMALAR/RESEARCH ARTICLES

- **Tıp Fakültesi Öğrencilerinin COVID-19 Pandemisinde Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımı Konusunda Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi** 43
Determining the Level of Knowledge About the Use of Personal Protective Equipment by Medical School Students in the COVID-19 Pandemic
Uzm Dr Mustafa Serhat ŞAHİNOĞLU, Dr Öğr Üyesi Sevil ALKAN, Öğr Sinem SEFER, Asist Dr Hakan KARTAL, Öğr Ömer Faruk AKÇAY, Prof Dr Alper ŞENER
- **Herpes Simpleks Virüs Ensefaliti: Bir Üniversite Hastanesi Deneyimi** 51
Herpes Simplex Virus Encephalitis: A University Hospital Experience
Doç Dr Ayşe SAĞMAK TARTAR, Uzm Dr Sümevra KAYALI, Prof Dr Ayhan AKBULUT, Prof Dr Kutbeddin DEMİRDAĞ
- **Staphylococcus aureus Suşlarında Niklozamidin Mupirosin ile in vitro Sinerjistik Etkisinin Tarama Testi ile Araştırılması** 59
Investigation of in vitro Synergistic Effect of Niclosamide with Mupirocin in Staphylococcus aureus Strains by Screening Test
Uzm Dr Merve CİHAN, Prof Dr Arif KAYGUSUZ
- **COVID-19 Hastalarında Sekonder Enfeksiyonlar ve Literatürün Gözden Geçirilmesi: Üniversite Hastanesinde Yapılan Retrospektif Bir Çalışma** 64
Secondary Infections in Patients with COVID-19 and Review of the Literature: A Retrospective Study Conducted at a University Hospital
Dr Öğr Üyesi Berna ERDAL, Arş Gör Dr Beyza KESKİN, Doç Dr Nejat ALTINTAŞ, Prof Dr Nuri KİRAZ
- **Bir Üniversite Hastanesinde Kan Örneklerinden Üretilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae İzolatlarında Direnç: COVID-19 Pandemi Dönemi ile Karşılaştırmalı Altı Yıllık Değerlendirme** 74
Resistance of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Isolates Grown from Blood Samples at a University Hospital: A Six Year Evaluation Comparative to the COVID-19 Pandemic Period
Doç Dr Cem ÇELİK, Öğr Gör Meltem ÖZDEN, Yük Lis Öğr Hamdi KARAHAN, Dr Öğr Üyesi Mürşit HASBEK, Doç Dr Uğur TUTAR



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği
Society of Antimicrobial
Chemotherapy

**Yazışma Adresi /
Correspondence Address**

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

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

Yayın türü; Yerel Süreli

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

ANKEM Dergisi Serbest Erişimli (Open Access) bir dergidir.

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

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

2022,36(1)'e
bakınız

TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN COVID-19 PANDEMİSİNDE KİŞİSEL KORUYUCU EKİPMAN KULLANIMI KONUSUNDA BİLGİ DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Mustafa Serhat ŞAHİNOĞLU¹, Sevil ALKAN², Sinem SEFER³, Hakan KARTAL⁴, Ömer Faruk AKÇAY³, Alper ŞENER⁵

M.S. Şahinoğlu: 0000 0001 9036 0269, S. Alkan: 0000-0003-1944-2477, S. Sefer: 0000-0001-8209-1978, H. Kartal: 0000-0002-3500-3514, Ö.F. Akçay: 0000-0003-3518-536X, A. Şener: 0000-0003-2774-8601

¹Manisa Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, MANİSA

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ÇANAKKALE

³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, ÇANAKKALE

⁴Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, ÇANAKKALE

⁵İzmir Kâtip Çelebi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZ

COVID-19 salgını, bulaşıcı hastalıkların edinilmesini ve bulaşmasını önlemek için kişisel koruyucu ekipmanın (KKE) gerekli olduğunu ancak kliniklerde doğru kullanımının genellikle düşük oranlarda olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın amacı, tıp fakültesi öğrencilerinin KKE kullanımıyla ilgili deneyimlerini araştırmak, eğitim ve öğretim programlarında iyileştirme fırsatlarını belirlemektir. Araştırma, 01.05.2021-01.11.2021 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar tarafından ilgili literatür incelenerek geliştirilen, "Katılımcı Bilgi Formu" ve "Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımı Bilgi Değerlendirme Formu" kullanılmıştır. Çalışmaya 257 tıp fakültesi öğrencisi dahil edilmiştir. Katılanların 139'unun (%54) kadın; 103'ünün temel tıp (%40; 1, 2 ve 3. dönem), 154'ünün ise klinik staj (%60; 4, 5 ve 6. dönem) dönemlerinde oldukları gözlenmiştir. Öğrencilerin KKE uygulamaları hakkındaki sorulara verdikleri yanıtla aldıkları puanlar incelendiğinde; klinik eğitimdeki öğrencilerin aldığı puanın ortancası 5.0, temel tıp eğitimi alan öğrencilerin ise 3.0 bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.0001$). Daha öncesinde KKE kavramını duyan, KKE eğitimi alan ve KKE kullanan öğrencilerin puan ortancaları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). Dönem 6 öğrencileri ile Dönem 4-5 öğrencileri arasında KKE giyme sırası bilgisi hariç anlamlı fark bulunmamıştır. KKE ile ilgili eğitimler tıp fakültesinde öğrencilerin seviyesine göre çeşitli eğitim yıllarında tekrarlanarak sürekli hale getirilmeli ve intörnlik döneminde de devam ettirilmelidir. Eğitimler standardize edilmeli ve müfredata uyum sağlamalıdır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, personel koruyucu ekipman, sağlık bilgisi, tıp öğrencileri, tutum, uygulama

ABSTRACT

Determining The Level of Knowledge About the Use of Personal Protective Equipment by Medical School Students in the COVID-19 Pandemic

The COVID-19 pandemic has shown that personal protective equipment (PPE) is necessary to prevent the acquisition and transmission of infectious diseases, but its correct use in clinics is generally low. The aim of this study is to investigate medical school students' experiences with the use of PPE and to identify opportunities for improvement in education and training programs. The research was carried out with the participation of Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine students between 01.05.2021 and 01.11.2021. The "Participant Information Form" and the "Personal Protective Equipment Use Information Evaluation Form," developed by the researchers by examining the relevant literature, were used. Two hundred and fifty seven medical faculty students were included in the study. Of the students, 139 (54%) were female, 103 were in basic medicine (40%; Phases 1,2 and 3) and 154 students were in clinical internships (60%; Phases 4,5 and 6). When the scores obtained by the students according to their answers to the questions about PPE practices are examined, the median score of the students in clinical education was 5.0 and the students receiving basic medical education was 3.0, and the difference was statistically significant ($p<0.0001$). The median score of the students who previously heard the concept of PPE, received PPE training, and used PPE was significantly higher ($p<0.0001$). No significant difference was found between Phase 6 and Phase 4-5 students, except for the information on the order of wearing PPE. The training on PPE should be repeated in various education years according to the level of the students in the medical faculty and should be made continued during internship period. The training should be standardized and harmonized with the curriculum.

Keywords: attitude, COVID-19, Health knowledge, Medical Students, Personnel protective equipment, practice

İletişim adresi: Mustafa Serhat Şahinoğlu, Manisa Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, MANİSA

GSM: (0506) 832 89 95

e-posta: drserhatsahinoglu@gmail.com

Received/Geliş: 05.04.2022 Accepted/Kabul: 26.05.2022 Published Online/Online Yayın: 31.08.2022

Atıf/Cite as: Şahinoğlu MS, Alkan S, Sefer S, Kartal H, Akçay ÖF, Şener A. Tıp Fakültesi öğrencilerinin COVID-19 pandemisinde kişisel koruyucu ekipman kullanımını konusunda bilgi düzeylerinin belirlenmesi. ANKEM Derg. 2022;36(2):43-50.

GİRİŞ

COVID-19 salgını, bulaşıcı hastalıkların edinilmesini ve bulaşmasını önlemek için kişisel koruyucu ekipmanın (KKE) gerekli olduğunu ancak kliniklerde doğru kullanımının genellikle düşük oranlarda olduğunu göstermiştir. KKE, tıbbi/N95 maske, önlük, eldiven, gözlük veya yüz koruyucu siperlik gibi koruyucu ekipmanlar olup; hastanelerde enfekte/kolonize hastalardan temas/damlacık/solunum yolu/ damlacık yolu ile bulaşabilecek enfeksiyonlara karşı korunmak ya da hastaları enfekte etmemek için giyilen çeşitli ekipmanları temsil eder^(3,8,15).

Tıp fakültesi öğrencileri tarafından KKE'nin güvenli ve etkili kullanımını sağlamak ve sürdürmek için eğitim ve öğretim önemlidir. Ancak, mevcut literatür bilgisi genellikle bu konudaki bilgi ve becerilerin yetersiz olduğu yönündedir^(1,7,9,10,11,12). Suudi Arabistanlı tıp öğrencilerinin dahil edildiği çalışmada, KKE bilgisi ile ilgili anket sorularında kötü puan aldıkları bildirilmiştir⁽¹⁾. Ülkemizden ise bu konu hakkında yapılmış benzer bir yayına ulaşılamamıştır.

Sağlık çalışanları, COVID-19 gibi yeni ortaya çıkan viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere mesleki olarak edinilmiş bulaşıcı hastalık riski altındadır. KKE kullanımı, kritik bir enfeksiyon önleme ve kontrol uygulamasıdır. KKE'lerin etkin kullanımı, sağlık hizmeti verilen ortamlarda hem çalışan personeli hem de hastaları korumak için gereklidir. Ancak, KKE'ler başta doktorlar olmak üzere sağlık çalışanları tarafından genellikle uygunsuz şekilde kullanılmaktadır. Literatürde doktorların çoğunun KKE kullanımında yetersiz bilgi ve pratik becerilere sahip oldukları bildirilmiştir^(1,7,10,12). Bu nedenle KKE kullanımı ile ilgili eğitimin tıp fakültelerinde etkin bir şekilde verilmesi ve öğrencilerin uygun davranış modelleri geliştirmesi sağlanmalıdır. John ve ark.⁽¹⁰⁾ tarafından yapılan çalışmada ise tıp öğrencilerinin yaklaşık %50'si derslerinde enfeksiyon kontrol önlemlerine daha fazla vurgu yapılması gerektiğini düşündüklerini bildirmiştir. Aynı çalışmada öğrencilerin %92'sinin eğitim sırasında KKE kullanımında prosedür hataları yaptığı bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Ülkemizde tıp fakültesi eğitimi sırasında KKE hakkında teorik ve pratik eğitim genellikle Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji stajı sırasında verilmektedir. Ancak staj sonrasında bilgi düzeyinin ve uygulamanın nasıl olduğuna dair fikir oluşmamıştır. Bu çalışmanın amacı, tıp fakültesi öğrencilerinin KKE kullanımıyla ilgili deneyimlerini araştırmak, çalışan ve hasta güvenliğini iyileştirmek için eğitim/ öğretim programlarında iyileştirme fırsatlarını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, 01.05.2021-01.11.2021 tarihleri arasında tıp fakültesi öğrencilerinin KKE kullanımıyla ilgili bilgi düzeyi ve deneyimlerini değerlendirebilmek ayrıca mesleki eksiklikleri giderebilmek, hekim ve hasta güvenliğini iyileştirmek ve eğitim ve öğretim programlarında iyileştirme fırsatlarını belirlemek amacıyla tasarlanmıştır. Araştırmamız, kesitsel türde bir araştırmadır.

Araştırma Grubu

Araştırma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. COVID-19 pandemisi nedeniyle bireyler arası temasın olmaması amacıyla, anket Google Formlar aracılığıyla uygulanmıştır. Çalışmada olabildiğince fazla sayıda tıp fakültesi öğrencisine ulaşmak amaçlanmıştır. Ön koşul olarak katılımcının "anket formunu" kendi rızasıyla doldurması alınmıştır. Çevrimiçi olarak gönderilen ölçme aracına erişim öncesinde katılımcıya bir onam formu gönderilmiştir. Araştırmaya katılmaya gönüllü olan ve onam formunu onaylayarak çalışmaya katılmayı kabul edenlere ölçek maddeleri açılmıştır. Onam vermeyen katılımcılara ölçek maddeleri açılmayarak işlem sonlandırılmıştır. Anket formunun %50'den fazlasını yanıtlamayan katılımcıların çalışma dışında bırakılmıştır.

Veri Toplama Araçları

Araştırmada araştırmacılar tarafından ilgili literatür incelenerek geliştirilen "Katılımcı Bilgi Formu" ve "Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımı Bilgi Değerlendirme Formu" kullanılmıştır. "Katılımcı Bilgi Formu" öğrencilerin sosyodemografik özelliklerini ve KKE bilgisini sorgulayan sorulardan oluşmuştur. Google formlar üzerinden anket formu oluşturulmuş ve kişilere çevrimiçi olarak iletilmiştir. Çalışmaya katılan kişilerin isim ve kimlik bilgileri kullanılmamıştır.

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel değerlendirmede tanımlayıcı veriler için yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerler belirlenmiştir. Kategorik değişkenler için ki-kare testi, numerik değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Analizler IBM SPSS 19.0 (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.) sürümü ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ alınmıştır.

Araştırmaya alma ölçütleri.

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencisi olmak

Araştırmaya almama ölçütleri:

Çalışma için çevrimiçi tutum anketine onam vermemek

Etik kurul onayı: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onayı alınmıştır (Karar Tarihi: 06.05.2021; Karar No: 2020-05).

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 21.89 ± 2.34 , ortancası 22 (Min-Maks:18-40) olan 257 tıp fakültesi öğrencisi dahil edilmiştir. Katılımcıların 139'u kadın (%54), 118'i (%46) erkektir. Dönemlerine göre 103 öğrencinin temel tıp (%40; Dönem 1, 2 ve 3), diğer 154 öğrencinin ise klinik stajlarda (%60; Dönem 4, 5 ve 6) buldukları görülmüştür. Öğrencilerin KKE hakkında genel bilgileri Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların kişisel koruyucu ekipman (KKE) hakkında genel bilgileri.

Anket Sorusu	n (257)	%
KKE kavramını duyma		
Evet	226	88
Hayır	31	12
KKE kavramı ile ilk karşılaşma yeri*		
Okul	169	61
İnternet	29	10
Medya	44	16
Duymadım	36	13
KKE eğitimi alma		
Evet	137	53
Hayır	120	47
KKE eğitimi alınan kişi/yer*		
Enfeksiyon hastalıkları doktoru	111	39
Aile	21	8
Enfeksiyon kontrol komitesi hemşiresi	33	11
Arkadaş	4	1
KKE eğitimi almamış	118	41
Daha önce KKE kullanma		
Evet	111	43
Hayır	146	57
Okulda/ hasta başı pratik uygulamalarınızda KKE temin etme yeri		
Okul veriyor	1	0.4
Kendi temin ediyor	30	11.6
Hastane temin ediyor	61	24
Verilmemiş	3	1
Hatırlamıyor/Gerek olmamış	162	63
KKE konusunda yeterli bilgin var.		
Kesinlikle katılıyorum	9	4
Katılıyorum	54	21
Kararsızım	68	26
Katılmıyorum	79	31
Kesinlikle katılmıyorum	47	18
KKE giyme/ çıkarma konusunda tecrübem var.		
Kesinlikle katılıyorum	21	8
Katılıyorum	38	15
Kararsızım	58	23
Katılmıyorum	54	21
Kesinlikle katılmıyorum	86	33

Nerelerde ve hangi durumlarda KKE kullanacağını biliyorum.

Kesinlikle katılıyorum	13	5
Katılıyorum	77	30
Kararsızım	68	27
Katılmıyorum	50	19
Kesinlikle katılmıyorum	49	19

Bu konudaki eğitimin tekrarlanması gerektiğini düşünüyorum.

Kesinlikle katılıyorum	92	36
Katılıyorum	105	40
Kararsızım	35	14
Katılmıyorum	17	7
Kesinlikle katılmıyorum	8	3

KKE'ye pratiklerde rahatça ulaşabiliyorum.

Kesinlikle katılıyorum	5	2
Katılıyorum	39	15
Kararsızım	119	46
Katılmıyorum	48	19
Kesinlikle katılmıyorum	46	18

*Katılımcılar birden fazla seçeneği işaretleyebilmektedir.

Klinik eğitimde olan öğrenciler temel tıp öğrencilerine göre KKE uygulamalarıyla ilgili sorulara, tüm kategorilerde daha fazla doğru cevap vermiştir ve tüm kategorilerde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Temel tıp ve klinik öğrencilerinin kişisel koruyucu ekipman (KKE) uygulamaları hakkındaki bilgi düzeylerinin karşılaştırılması.

	Temel Tıp Öğrencileri n (103) (%)	Klinik Öğrencileri n (154) (%)	p değeri*
KKE doğru giyme sırası			
Doğru	37 (36)	107 (70)	0.0001
Yanlış	66 (64)	47 (30)	
KKE doğru çıkarma sırasını doğru yanıtlama			
Doğru	8 (8)	43 (28)	0.0001
Yanlış	95 (92)	111 (72)	
Eldiven kullanımı endikasyonlarını doğru yanıtlama			
Doğru	57 (55)	124 (80)	0.0001
Yanlış	46 (45)	30 (20)	
Tıbbi/cerrahi maske kullanımı endikasyonlarını doğru yanıtlama			
Doğru	83 (81)	142 (92)	0.005
Yanlış	20 (20)	12 (8)	
Önlük kullanımı endikasyonlarını doğru yanıtlama			
Doğru	80 (78)	140 (91)	
Yanlış	23 (22)	14 (9)	0.003
N95 maske kullanımı endikasyonlarını doğru yanıtlama			
Doğru			
Yanlış	57 (55)	110 (71)	0.006
	46 (45)	44 (29)	

p: ki-kare testi

Klinik eğitim alan öğrenciler 4-5. sınıf (stajyer) ve 6.sınıf (intörn) olarak iki grupta değerlendirildiklerinde, intörn öğrenciler yalnızca KKE doğru giyme sırasını istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha doğru bilmişlerdir ($p: 0.09$) (Tablo 3).

Tablo 3. Stajyer ve intörn öğrencilerin kişisel koruyucu ekipman (KKE) uygulamaları hakkındaki bilgi düzeylerinin karşılaştırılması.

	Stajyer Öğrenciler n (107) (%)	İntörn Öğrenciler n (47) (%)	p değeri*
KKE doğru giyme sırası			
Doğru	70 (65)	37 (79)	0.09
Yanlış	37 (35)	10 (21)	
KKE doğru çıkarma sırasını doğru yanıtlama			
Doğru	27 (25)	16 (34)	0.26
Yanlış	80 (75)	31 (66)	
Eldiven kullanımı endikasyonlarını doğru yanıtlama			
Doğru	85 (79)	39 (83)	0.61
Yanlış	22 (21)	8 (17)	
Tıbbi/cerrahi maske kullanımı endikasyonlarını doğru yanıtlama			
Doğru	100 (93)	42 (89)	0.38
Yanlış	7 (7)	5 (11)	
Önlük kullanımı endikasyonlarını doğru yanıtlama			
Doğru	97 (91)	43 (92)	0.86
Yanlış	10 (9)	4 (8)	
N95 maske kullanımı endikasyonlarını doğru yanıtlama			
Doğru	78 (73)	32 (68)	0.54
Yanlış	29 (27)	15 (32)	

p: Ki kare %:sütun yüzdesi

Öğrencilerin KKE uygulamaları hakkındaki sorulara verdikleri yanıtta göre aldıkları puanlar incelendiğinde klinik eğitime başlayan öğrencilerin aldığı puanın ortancası 5.0, temel tıp eğitimi alan öğrencilerin ise 3.0 bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.0001$). Daha öncesinde KKE kavramını duyma, KKE eğitimi alma ve KKE kullanma durumlarıyla ilgili puan ortalamaları Tablo 4'te verilmiştir. Stajyer (n:107) ve intörn öğrencilerin (n:47) KKE uygulamaları hakkındaki sorulara verdikleri yanıtta göre aldıkları puanlar incelendiğinde; her ikisinin de aldığı puanın ortancası 5.0 olup, aralarında istatistiksel fark bulunmamaktadır.

Tablo 4. Öğrencilerin kişisel koruyucu ekipman (KKE) uygulamaları hakkındaki sorulardan aldıkları puan ortalamalarının değişkenlere göre karşılaştırılması.

Değişkenler n (257)	Ortalama±standart sapma	Ortanca (Min-maks)	P*
Sınıf			
Temel Tıp (103)	3.40 ±1.54	3.0 (0-7.0)	0.0001
Klinik (154)	4.69 ±2.03	5.0 (1-7)	
KKE Kavramını Duyma			
Evet (226)	4.34±1.58	5.0 (0-7.0)	0.0001
Hayır (31)	3.00±1.18	3.0 (0-4.0)	
KKE Eğitimi Alma			
Evet (137)	4.77±1.54	5.0 (1.0-7.0)	0.0001
Hayır (120)	3.50±1.39	3.0 (0-6.0)	
Daha Önce KKE Kullanma			
Evet (111)	4.95±1.33	5.0 (1.0-7.0)	0.0001
Hayır (146)	3.58±2.38	4.0 (0-7.0)	

*p: Mann Whitney U testi

TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan öğrencilerin %87'si KKE kavramını daha önce duyduğunu bildirmiştir. KKE ile ilgili bilgilerin çoğunluğu ise okuldan öğrenilmiştir. KKE eğitimi alanların oranı %53'tür. Hastanemizde KKE eğitimi sıklıkla 4. ve 5. sınıfta staj programında yer alan Enfeksiyon Hastalıkları uygulamalı dersinde verilmektedir. Çalışmamızda katılımcıların büyük kısmı KKE hakkında yeterli bilgisi olmadığını bildirmiştir. Doktorların çoğu genel olarak enfeksiyon kontrol önlemleri ve özel olarak KKE kullanımı konusunda yetersiz bilgi ve pratik becerilere sahip olduklarını düşünmektedir⁽⁷⁾. Bir ankete 222 sağlık çalışanı katılmış; doğru KKE tekniği konusundaki eğitimin genellikle optimalin altında olduğu, hekimlerin %14'ünün ve 27 tıp

öğrencisinden 16'sının KKE kullanımı konusunda daha önce hiç eğitim almadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada Amerika Birleşik Devletleri dahil 18 ülkede 67 farklı tıp fakültesinden 100 tıp fakültesi öğrencisinden oluşan katılımcıların çoğunun, tıp fakültesi veya uzmanlık eğitimi sırasında KKE kullanımı konusunda herhangi bir eğitim almadığı belirtilmiştir. KKE'nin doğru kullanımı konusunda birçok tıp fakültesinde eğitimin yetersiz olduğu hatta mevcut olmadığı, üç ayrı tıp fakültesinden çalışmaya katılan öğrencilerin yalnızca %41'inin KKE kullanımı konusunda eğitim aldıkları ve sonrasında yeterlilik değerlendirmesi yapılmadığı bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. COVID-19 salgınında öğrencilere KKE eğitiminin etkili bir şekilde sağlanmadığı, birçoğunun yetersiz veya gecikmeli eğitim aldığı ve öğrencilerin daha fazla eğitim ihtiyacı olduğu ortaya çıkmıştır^(2,9).

Öğrencilerin çoğu KKE giyme/ çıkarma konusunda tecrübesinin az olduğunu, KKE'leri nerelerde, hangi durumlarda kullanacağını tam olarak bilmediğini ifade etmiştir. Büyük çoğunluğu eğitimlerin tekrarlanması gerektiğini düşünmekteydi. KKE doğru giyme sırasını temel tıp öğrencilerinin %35'i, klinik öğrencilerinin ise %69'u doğru bilmıştır. KKE doğru çıkarma sırasını temel tıp öğrencilerinin sadece %7.8'i, klinik öğrencilerinin ise %27'si doğru bilmıştır. John ve ark.⁽¹⁰⁾ tıp öğrencilerinin %92'sinin eğitim sırasında KKE'yi çıkarırken prosedürel hatalar yaptığını bildirmiştir. Mevcut çalışmada kirlenmiş eldiven çıkarma simülasyonları sırasında, öğrencilerin sadece %19'u KKE doğru giyme tekniği ve %22'si doğru takım değiştirme tekniği sergilemiş; sadece %7'si doğru giyme ve çıkarma tekniğini yapabilmıştır. 27 öğrenciden 12'si (%44) eldiveni çıkarırken ellerini ve/veya bileklerini floresan losyonla kontamine etmiştir. Tıp eğitimi sırasında KKE ile ilgili eğitimin öncelikle KKE'nin nasıl kullanılacağından ziyade farklı durumlarda kullanılacak KKE tipine odaklandığı katılımcılar tarafından belirtilmiştir. KKE'nin doğru kullanımı konusunda eğitimin nadir olduğunu ve katılımcıların %40'ından azının Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tavsiyelerine göre doğru giyme ve/veya çıkarma sıralarını seçebildiği gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. KKE kullanım endikasyonlarının yanı sıra KKE'nin doğru kullanımı ve diğer enfeksiyon kontrol önlemleri eğitimi de tıp eğitiminin ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

Kanada'da sağlık çalışanları üzerinde yapılan bir çalışmada, yanıt verenlerin yaklaşık %50'si, ABD'de yapılan çalışmada %77'si uygun KKE giyme sırasını doğru şekilde belirleyebilmiştir. Çalışmalar arasındaki farklı oranların nedeni olarak insan merkezli tasarım ilkeleri kullanılarak geliştirilen e-posta iletişimleri, eğitici videolar, ekip toplantıları, kişisel gözlemciler ve izolasyon önlemleri tabelaları dahil olmak üzere, sağlık çalışanlarını KKE uygulamaları hakkında eğitmek için çok modlu bir yaklaşım kullanma gösterilmiştir^(4,14).

Çalışmamızda tıbbi/cerrahi maske kullanımı, N95 maske, eldiven, önlük giyme ve KKE doğru giyme ve doğru çıkarma sırasını doğru yapma açısından klinik öğrencileri temel tıp öğrencilerinden istatistiksel olarak da anlamlı olarak daha yüksek puanlar almıştır. Öğrenciler KKE uygulamaları hakkındaki sorulardan aldıkları toplam puana göre değerlendirildiğinde de klinik öğrencileri temel tıp öğrencilerinden daha yüksek puanlar almıştır. Stajyer ve intörn öğrencilerin aldıkları toplam puanlar arasında ise fark bulunmamıştır. İntörn öğrencilerin daha sık uygulamalı eğitime katılmasına rağmen KKE giyme sırası dışında KKE ile ilgili bilgi düzeylerinin artmadığı görülmüştür. Bu bulgu, KKE ile ilgili eğitimlerin intörnlük eğitimi döneminde de devam etmesinin, öğrencilerin bilgi düzeyini ve davranış uyumunu artırmak için fırsat olarak değerlendirilebileceğini ve eğitimcilerle yol gösterici olabileceğini düşündürmüştür. KKE kavramını duyanların, eğitim alanların ve KKE daha öncesinde kullanmış olanların KKE uygulamaları hakkındaki puanları daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada da KKE ile ilgili bilgi düzeyinin, üniversitedeki yıl ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ve ileri sınıftakilerin daha yüksek puanlar aldığı gözlenmiştir. Mevcut durumun nedeni olarak daha çok hasta takip etmek, klinik uygulamalara daha çok katılmak ve kıdemli klinisyenlerle daha çok birlikte olmak gösterilmiştir⁽¹⁾.

Öğrenciler, KKE'ye erişim konusunda da zorlandıklarını ifade etmişlerdir. Benzer şekilde Birleşik Krallık'ta da tıp öğrencilerinin pandemide görev almalarıyla birlikte KKE'ye erişim sıkıntısı yaşadığı ve bu sorunların doktorlar ve hemşirelerle birlikte tıp fakültesi öğrencilerini de büyük ölçüde etkilediği belirtilmiştir. KKE'nin temin edilememesinin, öğrenme fırsatlarını ve klinik stajları büyük ölçüde kısıtladığı dolayısıyla mesleki gelişim üzerinde olumsuz etkisi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca KKE temininde öğrencilerin geri plana atılmasının sağlık sistemindeki hiyerarşiyi göz önüne serdiği bildirilmiştir⁽⁹⁾.

Ülkemizde yapılmış bir çalışmada KKE eğitimi alma durumunun KKE kullanma davranışını olumlu olarak etkilediği tespit edilmiştir. Ayrıca ebe-hemşire grubunun hekim grubuna göre KKE kullanma davranış oranları da daha yüksek bulunmuştur⁽⁶⁾. Çeşitli KKE kullanımıyla ilgili hemşirelik öğrencilerinin tıp öğrencilerinden daha yüksek puanlar aldığı gösterilmiştir^(6,13,16).

Mevcut durum değerlendirildiğinde, tıp öğrencilerinin eğitim eksikliği olabileceği düşünülmekle birlikte tasarlanmış eğitim ve öğretimler olsa dahi uygun KKE ilkeleri ve uygulamasına yeterince sahip olmadıkları düşünülmektedir. Özellikle kıdemi ve tecrübesi yüksek rol modellerin tıp öğrencilerinin KKE kullanımı üzerinde büyük etkisi vardır. Öğrencilerin stajlarda öğrendikleri ile klinik ortamda gizli müfredat aracılığıyla öğrendikleri arasında olumsuz farklar oluşabilmektedir⁽³⁾.

Çeşitli çalışmalarda da KKE'yi yanlış kullanan rol modellerinin olmasının, genç doktorların optimal KKE kullanımını zorlaştırdığı, tıp öğrencilerinin ve genç doktorların yaşadığı sosyal baskıların optimal enfeksiyon kontrol önlem uygulamalarına engel olduğu bildirilmiştir^(3,5).

Çalışmamızın tek merkezli, kesitsel olarak tasarlanmış olması; ayrıca, öğrencilerin tutum ve klinik uygulamalardaki KKE davranış uyumunu değerlendirememesi çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmuştur.

KKE ile ilgili eğitimler tıp fakültesinde öğrencilerin seviyesine göre çeşitli eğitim yıllarında tekrarlanarak sürekli hale getirilmelidir. Eğitimler standardize edilmeli ve müfredata uyum sağlanmalıdır. Eğitim ve öğretim programları sadece teorik eğitimle sınırlı kalmamalı, tutum ve davranış uyumunu artıracak şekilde düzenlenmelidir.

Etik Kurul Onayı: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onayı alındı (Karar Tarihi: 06.05.2021; Karar No: 2020-05).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Ethics approval was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Çanakkale Onsekiz Mart University Rectorate (Decision Date: 06.05.2021; Decision No: 2020-05).

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

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

KAYNAKLAR

1. Amin TT, Al Noaim KI, Bu Saad MA, Al Malhm TA, Al Mulhim AA, Al Awas MA. Standard precautions and infection control, medical students' knowledge and behavior at a Saudi University: the need for change. *Global J Health Sci.* 2013;5(4):114-25.
2. Ault A. COVID-19 Exposes Potential Gaps in PPE Training, Effectiveness. *Medscape.* [Internet]. Erişim tarihi: 20 Aralık 2022. <https://www.medscape.com/viewarticle/928163>.
3. Barratt R, Wyer M, Hor SY, Gilbert GL. Medical interns' reflections on their training in use of personal protective equipment. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):328.
4. Brown R, Brown AM, Markman S, Mian R, Arora VM, Umscheid CA. Assessing the confidence, knowledge and learning preferences of healthcare workers regarding personal protective equipment use during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*, pp. 1–4, Cambridge University Press, (2022).
5. Cresswell P, Monrouxe LV. 'And you'll suddenly realise "I've not washed my hands": medical students', junior doctors' and medical educators' narratives of hygiene behaviours. *BMJ Open.* 2018;8(3):e018156.
6. Çalışkan H. Sağlık Hizmetlerinde Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanma Davranışını Etkileyen Faktörler. *Hacettepe Sağlık İdaresi Derg.* 2017;20(3):313-28.
7. Doll M, Feldman M, Hartigan S, et al. Acceptability and necessity of training for optimal personal protective equipment use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(02):226-9.
8. Giard M, Laprugne-Garcia E, Caillat-Vallet E, et al. Compliance with standard precautions: results of a French national audit. *Am J Infect Control.* 2016;44(1):8-13.
9. Haas-Heger T, Pook CJ, Kirkman M, Simmonds S. Healthcare students' experience of personal protective equipment shortages during COVID-19. *J Clin Nurs.* 2021 Oct 22;10.1111/jocn.16108.
10. John A, Tomas ME, Hari A, Wilson BM, Donskey CJ. Do medical students receive training in correct use of personal protective equipment? *Med Educ Online.* 2017;22(1):1264125.
11. Koenig S, Chu J. Senior medical students knowledge of universal precautions. *Acad Med.* 1993;68(5):372-4.
12. Mitchell R, Roth V, Gravel D, et al. Are health care workers protected? An observational study of selection and removal of personal protective equipment in Canadian acute care hospitals. *Am J Infect Control.* 2013;41(3):240-4.
13. Nair SS, Hanumantappa R, Hiremath SH, Siraj MA and Raghunath P. Knowledge, Attitude, and Practice of Hand Hygiene among Medical and Nursing Students at a Tertiary Health Care Centre in Raichur, India. *ISRN Prev Med.* 2014 Feb 6;2014:608927.

14. Piché-Renaud PP, Groves HE, Kitano T, et al. Healthcare worker perception of a global outbreak of novel coronavirus (COVID-19) and personal protective equipment: Survey of a pediatric tertiary-care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(3):261-7.
15. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Health care infection control practices advisory committee. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control.* 2007;35(10 Suppl 2):S65-164.
16. van de Mortel TF, Apostolopoulou E, Petrikos G.A. Comparison of the Hand Hygiene Knowledge, Beliefs, and Practices of Greek Nursing and Medical Students. *Am J Infect Control.* 2010;38(1):75-7.

HERPES SİMPEKS VİRÜS ENSEFALİTİ: BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ DENEYİMİ

Ayşe SAĞMAK TARTAR¹, Sümeyra KAYALI², Ayhan AKBULUT¹, Kutbeddin DEMİRDAĞ¹

A. Sağmak Tartar: 0000-0002-9052-7986, S. Kayalı: 0000-0002-2211-0855, A. Akbulut: 0000-0003-2560-3265,
K. Demirdağ: 0000-0002-6515-011X

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZ

Herpes simpleks virüsü (HSV) ensefaliti sporadik, akut başlangıçlı ve mortal seyrebilen beyin parankimi enfeksiyonudur. Bu çalışmada HSV ensefaliti tanısıyla takip ettiğimiz hastalar literatür eşliğinde incelenmiştir.

Çalışmaya 2013-2021 yılları arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde takip edilen beyin omurilik sıvısı (BOS) HSV polimeraz zincir reaksiyonu pozitifliği ile tanısı doğrulanmış 18 yaş üstü HSV ensefaliti tanılı hastalar alınmıştır. Hastaların demografik verileri, klinik belirti ve bulguları, laboratuvar sonuçları, tedavi ve prognozları incelenmiştir.

Çalışmaya 16 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dokuzu (%56.3) kadın, yedisi (%43.7) erkektir. Yaş ortalamaları 55.4±16.3'tür. Bilinç bulanıklığı, ateş, bulantı/kusma ve baş ağrısı en sık görülen klinik semptom ve bulgular olmuştur. BOS mikroskopisinde 15 (%93.8) hastada lenfositik pleositoz, 10 (%62.5) hastada eritrosit saptanmış, bir hastada ise hücre görülmemiştir. Manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapılan hastaların tamamında patolojik bulguya rastlanmıştır. En sık tutulum görülen bölgeler temporal lob, frontal lob ve insular korteks olmuştur. Elektroensefalografi (EEG) yapılan 11 hastanın ikisinde (%18.2) patolojik bulguya rastlanmazken bir (%9.1) hastada periyodik lateralize epileptiform deşarj, 8 (%72.7) hastada yetersiz temel biyoelektrik aktivite üzerinde keskin dalgalı saptanmıştır. Tüm hastalara intravenöz asiklovir semptom başlangıcından sonra ortalama 3.25 (min-maks: 1-13) günde başlanmıştır. İntrakranial basıncı azaltmak amacıyla bir (%6.3) hastaya kortikosteroid tedavisi, iki (%12.5) hastaya dekompresif kraniyektomi uygulanmıştır. Üç (%18.8) hasta ölmüştür.

HSV ensefalitinin nörolojik belirtilerinden önce gelen sistemik prodromal dönem semptomları, tanıyı zorlaştırmakta ve gecikmeye neden olabilmektedir. COVID-19 döneminde, ateş, takipne ve bilinç değişikliği gibi semptomlar, hipoksi veya COVID-19'un nörolojik komplikasyonları ile karışabilir. Klinik şüphe bulunan hastalarda BOS incelemeleri, kraniyal MRG ve EEG'nin beraber değerlendirilmesinin önemli tanısız ipucu sağladığı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: beyin omurilik sıvısı, herpes ensefaliti, herpes simplex virüs, santral sinir sistemi enfeksiyonu

ABSTRACT

Herpes Simplex Virus Encephalitis: A University Hospital Experience

Herpes simplex virus (HSV) encephalitis is a brain parenchymal infection that starts sporadic, acutely and can result in death. In this study, the patients we followed with the diagnosis of HSV encephalitis were examined in light of the literature.

Patients with a diagnosis of HSV encephalitis over 18 years of age, whose diagnosis was confirmed by cerebrospinal fluid (CSF) HSV polymerase chain reaction positivity, followed in the Infectious Diseases Clinic of Fırat University Hospital between 2013-2021 were included in the study. Demographic data, clinical signs, symptoms, laboratory results and prognosis of the patients were analyzed.

Sixteen patients were included the study. Nine (56.3%) of the patients were female and seven (43.7%) were male. The mean age was 55.4±16.3. Confusion, fever, nausea/vomiting, and headache were the most common clinical symptoms and signs. In CSF microscopy, lymphocytic pleocytosis was detected in 15 (93.8%) patients, erythrocytes were detected in 10 (62.5%) patients, and no cells were detected in one patient. Pathological findings were found in all patients who underwent magnetic resonance imaging (MRI). The most common areas of involvement were the temporal lobe, frontal lobe, and insular cortex. While no pathological findings were found in two (18.2%) of 11 patients who underwent electroencephalography (EEG), periodic lateralized epileptiform discharge was detected in one (9.1%) patient, and sharp waves were detected on an insufficient basic bioelectrical activity in eight (72.7%) patients. Intravenous acyclovir was started in all patients in an average of 3.25 (min-max: 1-13) days after symptom onset. Corticosteroid therapy was performed in one (6.3%) patient and decompressive craniectomy was performed in two (12.5%) patients to reduce intracranial pressure. Three (18.8%) patients died.

İletişim adresi: Ayşe Sağmak Tartar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

Tel: (0424) 233 35 55/2513

e-posta: dr.ayse01@gmail.com

Received/Geliş: 18.03.2022 Accepted/Kabul: 27.06.2022 Published Online/Online Yayın: 31.08.2022

Atıf/Cite as: Sağmak Tartar A, Kayalı S, Akbulut A, Demirdağ K. Herpes simpleks ensefaliti: Bir üniversite hastanesi deneyimi. ANKEM Derg. 2022;36(2):51-58.

The systemic prodromal symptoms that precedes the neurological manifestations of HSV encephalitis complicates the diagnosis and causes delay. During the COVID-19 period, symptoms such as fever, tachypnea, and altered consciousness can be confused as hypoxia or a neurological complication of COVID-19. When CSF examinations, cranial MRI, and EEG were evaluated together in patients with clinical suspicion, it was thought to provide an important diagnostic clue.

Keywords: central nervous system infection, cerebrospinal fluid, herpes encephalitis, herpes simplex virus

GİRİŞ

Herpes simpleks virüsü (HSV) ensefaliti sporadik, akut başlangıçlı ve mortal seyredebilen beyin parankimi enfeksiyonudur. Her iki cinste ve her yaşta görülebilmektedir. Erişkin yaş grubunun büyük çoğunluğunda etken Herpes simpleks virüs tip 1'dir (HSV-1). Ensefalitin karakteristik klinik bulguları ateş, bilinç bulanıklığı ve baş ağrısıdır. Ayrıca nöbet, nörolojik defisit, afazi ve davranış bozukluğu görülebilmektedir^(4,9).

HSV ensefalitli hastalarda en tipik beyin omurilik sıvısı (BOS) profili, lenfositlerin baskın olduğu, normal glukoz düzeyi ve yüksek protein düzeyi olan bir BOS pleositozudur. Bu patern, çoğu otoimmün ensefalit, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ve enfeksiyöz olmayan ensefalitin diğer bazı nedenlerinde görülebilen bir paterndir⁽¹⁸⁾.

Ensefalit vakalarının %60'tan fazlası tanımlanamayan bir etiyolojik ajandan kaynaklanmaktadır. HSV ensefaliti tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve elektroensefalografiden (EEG) yararlanılır ancak kesin tanı BOS'ta polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HSV genomunun saptanmasıyla konulur. Asiklovir özellikle erken başladığında viral replikasyonu baskılayarak enfeksiyonu kontrol altına aldığından ilk tercih edilen ajandır. Asiklovir tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltsa da ölüm ve nörolojik sekeller görülebilmektedir^(4,9,11).

Bazı HSV ensefalitli hastalar, doğru tanıyı geciktirecek atipik semptomlar ve/veya başlangıçta normal BOS analiziyle başvururlar, bu durumda tanının konulması daha da zorlaşır. Mortalite ve sekel oranlarını azaltmada erken antiviral tedavinin rolü büyüktür. COVID-19 pandemisi döneminde gerek hastaların bulaş riski nedeniyle hastane başvurusunu geciktirmesi, gerekse acile gelen hastalarda hekimlerin ön planda COVID-19 ve komplikasyonlarını düşünmesi gibi bir çok nedene bağlı olarak HSV ensefaliti tanısının geciktirildiğine dair bildirimler mevcuttur⁽¹³⁾. Bu çalışmada hastanemizde HSV ensefaliti tanısı ile takip ettiğimiz hastaların demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar, görüntüleme ve EEG sonuçları, tedavi ve prognozları, literatür eşliğinde analiz edilerek erken tanı ve hastalık farkındalığına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu esaslarına uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmanın etik izni Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan (18.11.2021 tarihli ve -2021/12-12 sayılı) alınmıştır. Çalışmaya, 2013-2021 yılları arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen BOS HSV PCR (HSV-1/2 QS-RGQ, QIAGEN, Almanya) pozitifliği ile tanısı doğrulanmış 18 yaş üstü HSV ensefalitli hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, klinik belirti ve bulguları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme ve EEG raporları, tedavi ve prognozları incelenmiştir. Hastane otomasyon sistemi, hasta dosyaları ve epikrizlerinden faydalanılarak hasta bilgilerine ulaşılmıştır.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 23 versiyon paket programı (SPSS Inc., Chicago, ABD) kullanılmıştır. Shapiro-Wilk testi ile nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu incelenmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (+ 25th-75th) kullanılmıştır. Sınıflandırılmış veriler ise sıklık ve yüzde olarak verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dokuzu (%56.3) kadın yedisi (%43.7) erkek olmak üzere 16 hasta dahil edilmiştir. İki ve yedi arası tüm dekatlarda vaka görülmüş ve yaş ortalamaları 55.4 ± 16.3 olarak saptanmıştır. Vakaların altısı (%37.5) ilkbahar, altısı (%37.5) sonbahar, ikisi (%12.5) yaz ve ikisi (%12.5) kış aylarında görülmüştür. Dört (%25) hasta COVID-19 pandemisi döneminde tanı almıştır. Tüm hastalarda semptomların akut başlangıçlı (1-7 gün) olduğu görülmüştür. Üç (%18.7) hasta klinik servislerde, bir (%6.2) hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilirken klinik semptom ve bulguları başlamıştır. Oniki (%75.0) hasta ise semptomların başlangıcından ortalama 2.5 ± 1.3 gün sonra acil servise başvurmuştur. Hastaların klinik belirti ve bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların tıbbi özgeçmişini değerlendirildiğinde; sekizinde (%50.0) hipertansiyon, beşinde (%31.2) diabetes mellitus, üçünde (%18.7) iskemik kalp hastalığı, ikisinde (%12.5) malignite, birer (%6.2) hastada HIV enfeksiyonu, epilepsi ve geçirilmiş serebrovasküler olay varlığı gözlenmiştir. Altı (%37.5) hastanın özgeçmişinde özellik saptanmamıştır. Hastaların ilk değerlendirmesinde genel durumları sekizinin (%50.0) iyi, dördünün (%25.0) orta ve dördünün (%25.0) kötü olarak verilmiştir. Hastaların Glaskow Koma Skalası (GKS) ortalaması 10.4 (min-maks: 6-14) olarak hesaplanmıştır. Yapılan fizik muayenede Kernig ve Brudzinski pozitifliği hiçbir hastada saptanmamış, üç (%18.7) hastada ense sertliği pozitif bulunmuştur.

Hastanemize başvuru sonrası ilk 3 gün içerisinde dokuz hastaya bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi yapılmış ve herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Oniki hastanın yapılan MRG ve difüzyon MRG'de saptanan bulgular Tablo 2'de sunulmuştur. Hipokampus, amigdala ve parahipokampal bölgeyi içeren medial temporal lob tutulumu altı (%50.0) hastada saptanmıştır. Bir (%8.3) hastada ise sol temporomandibular alanda tutulum görülmüştür. Ortalama 4 gün (min-maks: 1-23) sonra elde edilen bulgulara göre hastaların 10'unda (%83.3) bilateral, ikisinde (%16.7) unilateral tutulum görülmüştür.

Hastaların tamamında BOS'ta PCR ile HSV-1 pozitifliği saptanmıştır. BOS incelemesine ait mikroskopik inceleme ve biyokimyasal parametre sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur.

EEG yapılan 11 hastanın ikisinde (%18.2) patolojik bulguya rastlanmazken bir (%9.1) hastada periyodik lateralize epileptiform deşarj (PLED), sekiz (%72.7) hastada yetersiz temel biyoelektrik aktivite üzerinde keskin (diken) dalgalar saptanmıştır. Bunlardan üçü (%27.3) sol frontotemporal, biri (%9.1) sağ frontotemporal, ikisi (%18.2)'si sağ temporal, biri (%9.1) sol temporal, biri (%9.1) sağ frontal, biri (%9.1) ise sağ temporoparietal bölgeden kaynaklanmıştır. Üç (%27.3) hastada EEG bulguları bilateral özellikte gözlenmiştir. HSV ensefaliti ön tanısıyla tüm hastalara günde 3 defa 10 mg/kg dozunda intravenöz asiklovir semptom başlangıcından sonra ortalama 3.25 günde (min-maks: 1-13) başlanmış ve 21 gün süreyle uygulanmıştır. Dört hastada asiklovir kullanımı sırasında ABH gelişmiş, renal doz ayarlaması ve destek tedavisi ile tedaviye devam edilmiştir.

Bir (%6.2) hastaya kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. İki (%12.5) hastaya intrakranial basıncı azaltmak amacıyla dekompresif kraniyektomi uygulanmıştır.

Bir hastanın 23 haftalık gebe olduğu ve asiklovir ile başarıyla tedavi edilerek sezaryen ile sağlıklı bir bebek dünyaya getirdiği görülmüştür. Uygulanan tedavilere rağmen üç (%18.7) hasta eksitus olmuştur. Dört (%25.0) hasta sekel ile taburcu edilmiştir. Bir (%6.2) hastada hafıza problemi, üçünde (%18.7) ise nöbet geçirme gözlenmiştir.

Dört hasta COVID-19 pandemisi döneminde HSV ensefaliti tanısı almıştır. İki hasta semptomlarının 4. günü, diğer iki hasta ise semptomların ilk günü hastaneye başvurmuştur. Üç hastada eş zamanlı olarak COVID-19 PCR testi istenmiştir ve negatif sonuçlanmıştır. Üç hastada hastaneye başvurduğu anki değerlendirmeye göre ensefalitten şüphelenilip hemen LP yapılmışken, bir hastaya hastaneye yatışının 3. gününde lomber ponksiyon yapılmıştır.

Tablo 1. HSV ensefaliti gelişen hastaların klinik semptom ve bulguları.

Semptom ve Bulgular	Başvuru anında mevcut n (%)	Klinik takiplerinde sonradan gelişen n (%)	Toplam n (%)
Bilinç bulanıklığı / Mental durum değişikliği	13 (81.2)	-	13 (81.2)
Ateş	11 (68.7)	-	11 (68.7)
Bulantı kusma	10 (62.5)	-	10 (62.5)
Baş ağrısı	8 (50.0)	2 (12.5)	10 (62.5)
Konfüzyon / Dezoryantasyon	5 (31.2)	-	5 (31.2)
Nöbet	4 (25.0)	1 (6.25)	5 (31.2)
Yürüyüş bozukluğu / Denge kaybı / Baş dönmesi	2 (12.5)	2 (12.5)	4 (25.0)
Kişilik değişiklikleri/davranış bozuklukları	2 (12.5)	-	2 (12.5)
Afazi / Konuşma bozukluğu	2 (12.5)	-	2 (12.5)
Ekstremitelerde kuvvet kaybı	-	2 (12.5)	2 (12.5)
Koma	1 (6.2)	-	1 (6.2)
Koku halüsinasyonu	1 (6.2)	-	1 (6.2)
Fokal nörolojik defisit	1 (6.2)	-	1 (6.2)

Tablo 2. HSV ensefaliti olan hastalarda standart ve difüzyon ile kraniyal manyetik rezonans görüntüleme yapılan 12 hastada hiperintensite saptanan anatomik bölgeler.

Anatomik bölge		n (%)	n (%)
Temporal	Sağ	3 (25)	12 (100.0)
	Sol	5 (41.7)	
	Bilateral	4 (33.3)	
Frontal	Sağ	1 (8.3)	7 (58.3)
	Sol	1 (8.3)	
	Bilateral	5 (41.7)	
İnsular	Sağ	2 (16.7)	6 (50.0)
	Sol	1 (8.3)	
	Bilateral	3 (25)	
*Medial Temporal Lob	Sağ	3 (25)	6 (50.0)
	Sol	1 (8.3)	
	Bilateral	2 (16.7)	
Parietal	Sağ	1 (8.3)	3 (25.0)
	Sol	1 (8.3)	
	Bilateral	1 (8.3)	
Periventriküler	Bilateral	3 (25)	3 (25.0)
	Oksipital	Sol	

* Hipokampus, amigdala ve parahipokampal bölgeyi içermektedir.

Tablo 3. HSV ensefalitli hastalarda beyin omurilik sıvısının mikroskopik inceleme ve biyokimyasal laboratuvar sonuçları.

Laboratuvar parametreleri	Ortalama değer	Min-Maks.
Lökosit sayısı (mm ³) (n=9)	72.86±70.64	0-200
Eritrosit sayısı (mm ³) (n=9)	102.86±221.56	0-600
Glukoz (mg/dL) (n=15)	73.14±31.58	45-119
*Protein (mg/dL) (n=15)	66.69±30.60	29.8-123

*Protein referans aralığı: 15-45 mg/dL

TARTIŞMA

Yenidoğan dönemi haricinde HSV ensefalitinin neredeyse tamamına, dünya genelinde ölümcül ensefalitin en yaygın nedeni olarak tanımlanan HSV-1 neden olur⁽²⁾. Beyin, periferik bir bölgeden lokal yayılma veya olası viremi yoluyla etkilenir. HSV-1'in ilk periferik enfeksiyon bölgesinden santral sinir sistemine ulaşması için tahminen üç yol vardır. İlk yol, primer orofaringeal enfeksiyon bölgesinden trigeminal veya olfaktör sinirler yoluyla beyne giden yoldur. İkinci mekanizma, periferde ilk enfeksiyonun reaktivasyonu sonrası aynı nöronal yolları içerir. Son mekanizma ise tamamen beyindeki latent *in situ* HSV-1'in reaktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Viremi yenidoğanlarda ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda belgelenmiştir. Ensefalit olgularının çoğunluğu virüsün reaktivasyonu sonucu görülmektedir^(4,15).

HSV-1 ensefaliti vaka dağılımının cinsiyete göre değişkenlik göstermediği ve 50 yaş üzerinde en yüksek insidansın görüldüğü bildirilmiştir⁽⁹⁾. Vakalar iki modlu bir yaş dağılımında ortaya çıkar ve vakaların yaklaşık üçte biri 20 yaşından küçüktür⁽³⁾. Çalışmamızda hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte, hastalarda iki cinsiyetin dağılımı yakın bulunmuş ve her dekatta hasta olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda ilkbahar ve sonbahar aylarında daha yüksek bir insidans olmasına rağmen daha geniş epidemiyolojik çalışmalarda mevsimsel değişiklikler bulunmamıştır^(4,5,24). HSV ensefaliti genellikle akut, nadiren subakut başlangıçlıdır. İmmünsüpresif hastalarda HSV-2'ye bağlı ensefalit riski artmıştır⁽²⁾. Çalışmamızda hiçbir kronik rahatsızlığı olmayan altı hastada HSV ensefaliti görülmüştür. HSV ensefalitli hastalar ateş (%90-100), bilinç değişikliği (%97-100) ve baş ağrısı (%70-81) ile başvururlar. HSV ensefalitinin diğer yaygın klinik özellikleri arasında oryantasyon bozukluğu (%70-76), nöbetler (%40-68), davranış veya kişilik değişikliği (%41-87), hafıza bozukluğu (%24-45), motor defisit (%30-40) ve konuşma bozuklukları (%31-59) yer alır. HSV nöroinvaziv hastalığı olan hastalarda daha yakın zamanda yapılan çok uluslu bir çalışmanın sonuçlarına göre, ateş (%83), bilinç değişikliği (%80.2), baş ağrısı (%59.9) ve yönelim bozukluğu (%58.3) ensefalit ile ilişkili en yaygın semptomlardır⁽⁵⁾. HSV ensefalitinin hafif veya atipik prezentasyonu, PCR ile kanıtlanmış vakaların %14 ila %17'sinde bildirilmiştir. Bu hastalarda tipik olarak bilinç düzeyinde hafif bir değişiklik vardır ve nörolojik muayenede fokal bulgu yoktur.

Ancak, fokal özellikler EEG veya beyin görüntüleme çalışmalarında mevcut olabilir. Hastaların %6'sından daha azında "normal" bir başlangıç nörolojik muayenesi bildirilmiştir. Diğer ensefalit tablolarında sıkça saptanan ense sertliği, Kernig ve Brudzinski gibi meningeal irritasyon bulguları HSV ensefalitinde nadir görülen fizik muayene bulgularıdır⁽³⁾. Domingues ve ark.⁽⁸⁾ tarafından yapılan çalışmada, HSV PCR pozitif saptanan hastaların %78'inin GKS ≥ 12 , %28'inde ise GKS 15 bulunmuştur.

HSV, sporadik viral ensefalitin en sık tanımlanan etkeni olmasına rağmen, yine de tüm ensefalit vakalarının sadece yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır⁽³⁾. Herhangi bir kontrendikasyon olmadığı durumlarda lomber ponksiyon yapılarak BOS mikrobiyolojik açıdan incelenmelidir. BOS'ta HSV DNA'sının PCR ile tespiti, HSV ensefalitinin kesin tanısında en sık tercih edilen laboratuvar yöntemidir. Çalışmamıza planlamamız gereği PCR ile doğrulanmış HSV ensefaliti tanılı hastalar alınmıştır. Beyin biyopsisi ile karşılaştırıldığında, BOS HSV DNA PCR'in duyarlılığı %98, özgüllüğü %94'tür. Daha yeni PCR testleri >%95 duyarlılık, >%99 özgüllük sergiler. PCR sonuçlarının, test performansının özellikle erken başvuran hastalarda BOS alınma zamanı göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gerekir. Hemorajik BOS örneklerinde, porfirin bileşiklerinin varlığının bir sonucu olarak veya hastalığın erken aşamalarında, özellikle semptom başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde yanlış negatif PCR sonuçları ortaya çıkabilir. California Ensefalit Projesi'nde, semptomların başlamasından sonraki 72 saat içinde yapılan BOS HSV PCR test sonuçları negatif olan üç hastada 4 ila 7 gün sonra pozitif test sonuçları elde edilmiştir⁽¹⁾. Buna karşılık, bir başka çalışmada, nörolojik semptomların başlamasından sonraki 72 saat içinde test edilen hastaların %100'ünde HSV PCR pozitif bulunmuştur⁽²⁵⁾. BOS HSV PCR duyarlılığı, antiviral tedavi süresinin bir fonksiyonu olarak azalır; 7 gün veya daha kısa süre tedavi edilen hastalarda %98 pozitif kalır. Duyarlılık devam eden tedavi ile 8 ila 14 günde %47'ye ve 15 günlük antiviral tedaviden sonra %21'e düşer. Bu sonuçlar, asiklovir tedavi süresinin bir fonksiyonu olarak ortaya çıkan BOS viral yükündeki ilerleyici düşüşü yansıtmaktadır. Kantitatif PCR kullanımıyla, asiklovir ile tedavi edilen hastalarda, asiklovirin başlanmasından 19 ± 6 gün (9-28 gün) sonra PCR negatifleşmiştir^(3,21).

BOS biyokimyasal olarak incelendiğinde, glukoz tüketimi olmaksızın protein seviyelerinde yükselme görülür. Hastaların %96-100'ünde lenfosit baskınlığı olan bir BOS pleositozu (>5 beyaz kan hücresi/mm³) vardır. Protein genellikle yüksek (ortalama 80-85 mg/dL) ve glukoz seviyesi ise vakaların %95'inde normal veya hafif düşüktür^(2,3). Bizim çalışmamızda HSV ensefalitinde çoğunlukla lenfositik pleositoz görülürken, bir olguda normoselüler BOS saptanmıştır⁽¹⁸⁾. Ayrıca doku nekrozu yaygınlığına paralel olarak BOS'ta eritrosit görülebilmektedir⁽⁶⁾. HSV ensefalitinin patolojik değerlendirmesi sıklıkla hemorajik nekroz varlığını gösterse de, biyopsi ile kanıtlanmış HSV ensefaliti ve nonherpetik ensefaliti olan hastalar arasında BOS eritrosit sayıları önemli ölçüde farklılık göstermez⁽³⁾. Çalışmamızda da %62 oranında BOS'ta eritrosit saptanmıştır.

Ensefalit tanısında BT yetersiz olsa da klinik tabloyla uyumlu diğer ön tanıları ekarte etmek ve lomber ponksiyona kontrendike durumları araştırmak için kullanılmaktadır. HSV ensefalitinin özellikle erken dönemlerinde başarısı oldukça düşüktür. Ancak MRG, HSV ensefalitini benzer lezyonlar yapan diğer klinik durumlardan ayırmada BT'ye göre oldukça hassastır^(9,16). Yakınlarda yapılan bir çalışmada HSV ensefalit hastalarının %84'ünde MRG'nin anormal olduğu saptanmıştır⁽³⁾. Ayrıca difüzyon ağırlıklı MRG'nin hastalığın erken evrelerinde daha başarılı olduğu bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Dagsdóttir ve ark.⁽⁶⁾ tarafından yapılan çalışmada, HSV ensefaliti olgularının MRG'sinde %96 temporal lob %21 bilateral hemisfer tutulumu görülmüştür. Gnann ve ark.⁽¹⁰⁾ tarafından yapılan derlemede hastalığın genellikle unilateral olduğu ancak ilerledikçe bilateral olabildiği bildirilmiştir. Ayrıca HSV ensefaliti olgularında genelde medial temporal lob (amigdala, hipokampus ve unkus), infero-frontal lob (cingulate girus ve orbital frontal korteks) ve insular kortekste sıklıkla kitle etkisi benzeri tutulum görülmektedir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda en sık tutulum görülen bölgeler temporal lob, frontal lob ve insular korteks olmuştur. Dört hastaya kinik durum kötülüğü ve instabilite nedeniyle MRG çekilememiştir. Bir hastanın 3. gününde çekilen ilk MRG'de bulguları normal olduğu halde, 8. gün HSV ensefaliti ile uyumlu (sol temporal lobdan kortikal tutulumu ön planda, T2-FLAIR intensite artışı) olarak sonuçlanmıştır.

HSV ensefaliti hastalarında EEG genellikle anormaldir. En yaygın olarak temporal lobları tutan fokal EEG anormallikleri, hastaların %75 - %80'inde görülür⁽³⁾. EEG'de nonspesifik bir bulgu olan yetersiz temel biyoelektrik aktivite üzerinde keskin (diken) dalgalar sık görülse de temporal lobdan kaynaklanan PLED oldukça spesifiktir⁽¹⁶⁾. Singh ve ark.'nın çalışmasında⁽²¹⁾ EEG'de temporal lob (%61.9), tüm yarımküre (%19.0), oksipital (%14.3) ve frontal lob (%4.7) kaynaklı patolojik dalgalar saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da en sık temporal bölge kaynaklı dalgalar görülmüştür, oksipital lob kaynaklı patolojik dalga saptanmamıştır.

HSV ensefalitinde destekleyici tedavi uygulanmalı ve şüphe ile birlikte antiviral tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır. İntravenöz asiklovir (her 8 saatte bir 10 mg/kg) HSV ensefaliti tedavisinde tercih edilen ilaçtır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America, IDSA) kılavuzuna göre önerilen asiklovir tedavisi süresi 14 ila 21 gündür ve birçok çalışmada ortalama tedavi süresi 21 gündür. Bazı çalışmalarda, HSV ensefalitli hastalarda hastaneye yatıştan sonraki 2 gün içinde asiklovirin başlanması olumlu sonuçla ilişkili bulunmuştur. Fransa'da yapılan bir çalışmada, hastaneye kabul ile asiklovir tedavisinin başlanması arasında ortalama 2 ± 2.7 gün ve semptomların başlangıcı ile tedavinin başlaması arasında ortalama 5.5 ± 2.9 gün gecikme olduğu bildirilmiştir⁽³⁾.

Asiklovire direnç timidin kinaz genindeki mutasyon ile ortaya çıkabilir ve çoğunlukla immünsüpresif hastalarda bildirilmiştir. İmmünkompetan hastalarda çok az vaka bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Foscarnet ve sidofovir, asiklovire direnç durumunda alternatif antiviral ilaçlardır. Bizim vaka serimizde asiklovir direnci düşünülen vaka olmamıştır.

Kortikosteroidlerin hem antiinflamatuvar hem de immünomodülatör etkilerinden dolayı HSV ensefalitinde kullanımı tartışmalıdır. Bazı klinik çalışmalar ve deneysel hayvan modelleri olası faydası nedeniyle önermekle birlikte, steroid tedavisinin kanıtlanmış bir faydası yoktur⁽³⁾. Rutin tedavide yer almasa da belirgin beyin ödemi ve kitle etkisi olan hastalarda kullanılmaktadır⁽⁹⁾. Ayrıca intrakranial basınçta ciddi artışın görüldüğü durumlarda dekompresif kraniyektomi gibi cerrahi uygulamalar ile iyi klinik sonuçlar görülmüştür^(14,17). HSV ensefalitinde intrakranial basınç yönetiminin rolü sistematik olarak araştırılmamıştır; ancak, agresif tıbbi ve cerrahi tedavinin kullanılmasının faydalı olduğu bildirilmiştir⁽³⁾. Bizim çalışmamızda kortikosteroid ve dekompresyon cerrahisi uygulanan hastalar başarılı bir şekilde tedavi edilmiş ve sağlıklı taburcu edilmiştir. HSV ensefalitinde ileri yaş, komorbid durumlar, hastaneye yatmadan önceki semptom süresi, şiddetli bilinç kaybı, MRG'de beyin tutulumunun kapsamı ve hastanede kalış süresi gibi birçok faktör olumsuz sonuca katkıda bulunur⁽³⁾. Bizim çalışmamızda eksitus olan hastalardan biri ilk başvurusundan sonra 75. günde (AML tanısı mevcut), diğer hasta 59. günde (nazofarinks karsinomu öyküsü mevcut), üçüncü hasta ise 80. günde kaybedilmiştir. Bu hastalarda sırasıyla yatışının 4., 2. ve ilk günü asiklovir tedavisi başlanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kanıtlanmış HSV ensefalitli hastalarda ölüm oranı %9 olarak bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Gnann ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ derlemesinde ise PCR ve asiklovir kullanımı ile HSV ensefaliti mortalite oranının %70'den %10-25'lere düştüğü belirtilmiştir. HSV ensefaliti sonrası dil işlev bozukluğu, yürüme bozukluğu, amnezi, davranış bozukluğu hafıza problemleri ve öğrenme güçlüğü gibi sekeller görülebilmektedir⁽¹⁶⁾. Hjalmarsson ve ark.⁽¹¹⁾ yaptığı çalışmada çalışmamızla uyumlu olarak hayatta kalanlarda %24 oranında nöbet geçirme sekel olarak görülmüştür. Nöropsikiyatrik sekel oranı ise %22 bulunmuştur. Kısa vadeli komplikasyonlar arasında serebral ödem, status epileptikus, kafa içi basınç artışı, aspirasyon pnömonisi, serebral ven trombozu, serebral enfarktüs ve diabetes insipidus bulunur. Uzun vadeli sekeller, değişen şiddette nörolojik kusurları (örneğin, afazi, ataksi, disfazi, amnezi), bilişsel, davranışsal, fiziksel ve nöropsikiyatrik anormallikleri içerir. N-metil-D-aspartat reseptörüne yönelik antikolarla otoimmün ensefalit, tekrarlayan nörolojik semptomlarla başvuran, yakın geçmişte HSE'si olan hastalarda düşünülmelidir⁽³⁾.

Literatürde HSV ensefaliti tanılı gebenin asiklovir ile başarıyla tedavi edilerek sağlıklı bir bebek dünyaya getirdiği bildirilmiştir⁽⁷⁾. Asiklovir, tedavinin potansiyel faydalarının risklerinden daha ağır bastığı durumlarda gebe hastalarda kullanılabilir. İlk trimesterde asiklovir maruziyeti olan 756 kadınla yapılan prospektif bir çalışmada, fetal malformasyon insidansında herhangi bir artış görülmemiştir⁽²²⁾. Bizim gebe hastamız da asiklovir ile başarıyla tedavi edilmiş ve bebeği sağlıklı doğmuştur.

HSV ensefalitinin tanısı spesifik semptomların olmayışı ve atipik klinik tablolar nedeniyle çoğu zaman zordur. COVID-19 pandemisi bu alanda tanıyı daha da zorlaştırmıştır. COVID-19'lu hastaların %25 kadarında nörolojik belirtiler görülebilmektedir. MRG'de, HSV ensefalitinde tanınan bir bulgu olan tek taraflı medial temporal lob ödemi, HSV yokluğunda COVID-19 hastalarında gösterilmiştir⁽¹²⁾. Bu örtüşme, hastalar için doğru tedavinin başlatılmasında gecikme riski taşır. Traynor ve ark.'nın⁽²³⁾ çalışmasında HSV ensefaliti tanısı alan hasta başlangıçta COVID-19 olarak değerlendirilmiş ve pandemi servisine alınarak takip edilmiştir. Literatürde pandemi döneminde COVID-19 olarak değerlendirilen ve tanıda gecikilen olgu sunumları mevcuttur⁽¹³⁾. Bizim hastalarımızdan dördü pandemi döneminde başvurmuştur. Bu hastaların üçünden COVID-19 nedeniyle PCR alınmış ve negatif sonuçlanmış; ancak, hiçbir hastamız başlangıçta da olsa pandemi kliniğinde takip edilmemiştir.

HSV ensefaliti nörolojik ve enfeksiyöz acil bir durumdur. İlgili hekimin şüphelenmesi, tanı için çalışmaların hızlı yürütülmesi ve erken tanı, tüm şüpheli veya tanı almış vakalarda asiklovirin erken başlanması, morbidite ve mortaliteyi azaltmaya katkı sağlayacaktır. Klinik olarak şüpheli vakalarda fizik muayenede meninks irritasyon bulguları önemli sayıda hastada saptanmayabilir. BOS mikroskopisi ve biyokimyasal analiz sonuçlarının tamamen normal olması HSV ensefalitini ekarte etmemektedir. HSV ensefalitinin nörolojik belirtilerinden önce başlayan sistemik prodromal semptomlar, tanıyı zorlaştırmakta ve gecikmeye neden olmaktadır. COVID-19 döneminde, ateş, takipne ve bilinç değişikliği gibi semptomlar, hipoksi veya COVID-19'un nörolojik komplikasyonu gibi düşünülebilir.

Bilinç bulanıklığı ile başvuran hastalar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Klinik şüphe bulunan hastalarda BOS incelemeleri, kranial MR, EEG beraber değerlendirildiğinde önemli tanısal ipucu sağlar. Tedaviye rağmen yüksek mortalite ve sekel oranları nedeniyle yeni alternatif ilaçlar ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 18.11.2021-Karar sayısı: 2021/12-12)

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Fırat University Non-interventional Clinical Researches Ethics Board (date: 18.11.2021- decision number: 2021/12-12)

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

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

KAYNAKLAR

1. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, et al. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid *Lancet*. 1991;337(8735):189-92.
2. AK AK, Mendez MD. Herpes Simplex Encephalitis, *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557643/> (erişim tarihi: 20.02.2022)
3. Beckham JD, Tyler KL. Encephalitis, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 10. baskı, s.1226-47, Churchill Livingstone Elsevier (2020).
4. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics*. 2016;13(3):493-508. doi: 10.1007/s13311-016-0433-7.
5. Cag Y, Erdem H, Leib S, et al. Managing atypical and typical herpetic central nervous system infections: results of a multinational study. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(6):568.e9-568.e17.
6. Dagsdóttir HM, Sigurðardóttir B, Gottfreðsson M, Kristjánsson M, Löve A, Baldvinsdóttir GE, Guðmundsson S. Herpes simplex encephalitis in Iceland 1987-2011. *Springerplus*. 2014;3:524.
7. Dodd KC, Michael BD, Ziso B, et al. Herpes simplex virus encephalitis in pregnancy - a case report and review of reported patients in the literature. *BMC Res Notes*. 2015;8:118.
8. Domingues RB, Tsanaclis AM, Pannuti CS, et al. Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples. *Clin Infect Dis*. 1997;25(1):86-91.
9. Durmaz-Çetin B, Hasman H. Herpes ensefalitleri. *Klimik Derg*. 2004;17(2):68-71.
10. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Herpes Simplex Encephalitis: an Update. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(3):13.
11. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):875-80.
12. Kremer S, Lersy F, de Sèze J et al. Brain MRI findings in severe COVID-19: a retrospective observational study. *Radiology*. 2020;297(2):242-51.
13. Lovati C, Osio M, Pantoni L. Diagnosing herpes simplex-1 encephalitis at the time of COVID-19 pandemic. *Neurol Sci*. 2020;41(6):1361-4. doi:10.1007/s10072-020-04461-y
14. Maraite N, Mataigne F, Pieri V, Dang T, Diederich NJ. Early decompressive hemicraniectomy in fulminant herpes simplex encephalitis. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb*. 2009;(2):131-3.
15. Nadelman CM, Newcomer VD. Herpes simplex virus infections. *Postgrad Med*. 2000;107(3):189-200.
16. Sabah M, Mulcahy J, Zeman A. Herpes simplex encephalitis. *BMJ*. 2012;344:e3166.
17. Safain MG, Roguski M, Kryzanski JT, Weller SJ. A review of the combined medical and surgical management in patients with herpes simplex encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;128:10-6.
18. Sağmak-Tartar A, Ozer-Balin S, Akbulut A, Gonen M, Demirdag K. A case of Herpes Simplex Virus encephalitis without pleocytosis in cerebrospinal fluid and complicated with intracranial hematoma. *Klimik Derg*. 2020;33(3):327-8.
19. Sauerbrei A. Acyclovir resistance in herpes simplex virus type I encephalitis: a case report. *J Neurovirol*. 2017;23(4):640-1.
20. Sili U, Kaya A, Mert A; HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis, and outcome in 106 adult patients. *J Clin Virol*. 2014;60(2):112-8.

21. Singh TD, Fugate JE, Hocker S, Wijdicks EFM, Aksamit AJ Jr, Rabinstein AA. Predictors of outcome in HSV encephalitis. *J Neurol*. 2016;263(2):277-89.
22. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(4):201-7.
23. Traynor R, Shanahan B, Walsh J, Ryan A and Pope G. Stroke, COVID-19 infection or herpes simplex encephalitis: a diagnostic dilemma. *Ulster Med J*. 2022;91(1): 56-7.
24. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):303-27.
25. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, et al. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8):1154-7. doi: 10.1086/339550.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARINDA NİKLOZAMİDİN MUPİROSİN İLE *IN VİTRO* SİNERJİSTİK ETKİSİNİN TARAMA TESTİ İLE ARAŞTIRILMASI

Merve CİHAN, Arif KAYGUSUZ

M. Cihan: 0000-0002-0075-051X, A. Kaygusuz: 0000-0002-1404-1933

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZ

Staphylococcus aureus taşıyıcılarında kullanılan antibiyotiklere direncin artması alternatif tedavi arayışını gündeme getirmiştir. Bu araştırma ile *S. aureus* izolatlarında niklozamidin mupirosin ile *in vitro* sinerjistik etkisinin olup olmadığının incelenmesi hedeflenmiştir. 2021 yılında laboratuvarımıza gönderilen örneklerden 25 metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve 25 metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatı toplanmıştır. İzolatlarda çift disk sinerji yöntemi uygulanarak niklozamid ile mupirosin arasında *in vitro* sinerjistik etki olup olmadığı incelenmiştir.

Çalışmada test edilen izolatlarda iki antimikrobiyal ilaç arasında herhangi bir sinerji saptanmamıştır. İzolatların sadece MRSA grubundaki iki tanesinde mupirosine direnç gözlenmiş olup, diğer izolatların tümünün mupirosine duyarlı olduğu bulunmuştur. *S. aureus* izolatlarında niklozamidin mupirosin ile *in vitro* sinerjistik etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: mupirosin, niklozamid, *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Investigation of *In Vitro* Synergistic Effect of Niclosamide with Mupirocin in *Staphylococcus aureus* Strains by Screening Test

Increasing resistance to antibiotics used in *Staphylococcus aureus* carriers has brought up the search for alternative treatment. With this research it was aimed to examine whether niclosamide has an *in vitro* synergistic effect with mupirocin in *S. aureus* isolates. 25 methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) and 25 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) isolates were collected from the samples sent to our laboratory in 2021. *In vitro* synergistic effect between niclosamide and mupirocin was investigated by applying double disc synergy method in isolates.

No synergy was detected between the two antimicrobial drugs in the isolates tested in the study. Mupirocin resistance was observed in only two of the isolates in the MRSA group, and all other isolates were found to be susceptible to mupirocin. No *in vitro* synergistic effect of niclosamide with mupirocin was observed in *S. aureus* isolates.

Keywords: mupirocin, niclosamide, *Staphylococcus aureus*

İletişim adresi: Merve Cihan. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

GSM: (0538) 646 36 92

e-posta: mervecihan54@hotmail.com

Alındığı tarih: 31.05.2022, Yayına Kabul: 29.07.2022

Received/Geliş: 31.05.2022 Accepted/Kabul: 29.07.2022 Published Online/Online Yayın: 31.08.2022

Atf/Cite as: Cihan M, Kaygusuz A. *Staphylococcus aureus* suşlarında niklozamidin mupirosin ile *in vitro* sinerjistik etkisinin tarama testi ile araştırılması. ANKEM Derg. 2022;36(2):59-.

GİRİŞ

Staphylococcus aureus, hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonların en sık sebeplerinden biri olup^(3,12) bakteriyemi ve sepsise yol açması nedeniyle önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir^(1,8). İnsanlarda *S. aureus*'un primer rezervuarı burundur^(14, 18).

S. aureus'un nazal taşıyıcılığı, enfeksiyonun epidemiyolojisinde ve patogeneğinde kilit bir rol oynar ve hem toplum kökenli hem de nozokomiyal (hastane kökenli) enfeksiyonların gelişimi için önemli bir risk faktörüdür⁽³⁰⁾. Bu enfeksiyonların ve olası sonuçlarının önlenmesi sağlık sistemi ve ekonomi için büyük önem taşımaktadır⁽²⁴⁾. Önleme stratejilerinden biri, özellikle belirli hasta gruplarında yapılması önerilen nazal dekolonizasyondur^(17,26,29).

Hastalarda ve sağlık personelinde *S. aureus* nazal taşıyıcılığında klorheksidin ve mupirosin önerilmektedir⁽¹¹⁾. Mupirosin bakteriyel izolösil transfer RNA sentetazı inhibe edip protein ve RNA sentezini engelleyerek etki gösterir⁽²¹⁾. Mupirosinin uzamış ve kontrolsüz kullanımı sonucu zamanla mupirosine dirençli *S. aureus* suşları ortaya çıkmıştır⁽²⁰⁾. Türkiye'de yapılan bir çalışmada Türkiye'deki hastane kaynaklı *S. aureus* izolatlarında mupirosin direnci yüksek (%45) bulunmuştur⁽²⁵⁾. Tüm dünyada mupirosine karşı direncin giderek artması⁽¹³⁾ mupirosin ile çeşitli ajanların beraber kullanımını gündeme getirmiştir. Çünkü sinerjistik etki ile duyarlı bir bakteri ile oluşmuş enfeksiyona karşı tedavi yanıtını artırmak ya da tedavi sırasında direnç gelişimini yavaşlatmak mümkün olabilmektedir.

Belirli hastalıkların tedavisi için kullanılmakta olan ilaçların, başka hastalıkların tedavisi için kullanımı günümüzde yeni bir araştırma alanı olmuştur. Bu konudaki çalışmalar sonucunda, antihelmintik bir ilaç olan niklozamidin antimikrobiyal etkisinin olduğu bulunmuştur^(9,23). Niklozamidin *S. aureus* suşlarına etki mekanizması ise bilinmemektedir^(9,23). Niklozamidin antibakteriyel etkileri üzerine yapılan çalışmalar çok az sayıdadır. Yapılan bir çalışmada niklozamidin metisilin dirençli *S. aureus*'a (MRSA) karşı güçlü *in vitro* ve *in vivo* etkinlik gösterdiği ve MRSA tedavisinde vankomisin kadar etkili olduğu bulunmuştur⁽²³⁾. Başka bir çalışmada niklozamidin hastane kaynaklı yabancı cisim enfeksiyonlarına karşı antimikrobiyal yüzey koruması oluşturduğu, yüzeylere tutunan stafilokokları çok düşük konsantrasyonlarda etkisiz hale getirdiği ve biyofilm oluşumunu önlediği gösterilmiştir⁽⁹⁾.

Mupirosin ve niklozamid arasında sinerji araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda niklozamidin hastane enfeksiyonlarının en önemli etkenlerinden biri olan *S. aureus*^(3,12) üzerinde mupirosin ile *in vitro* sinerjistik etkisi araştırılmıştır.

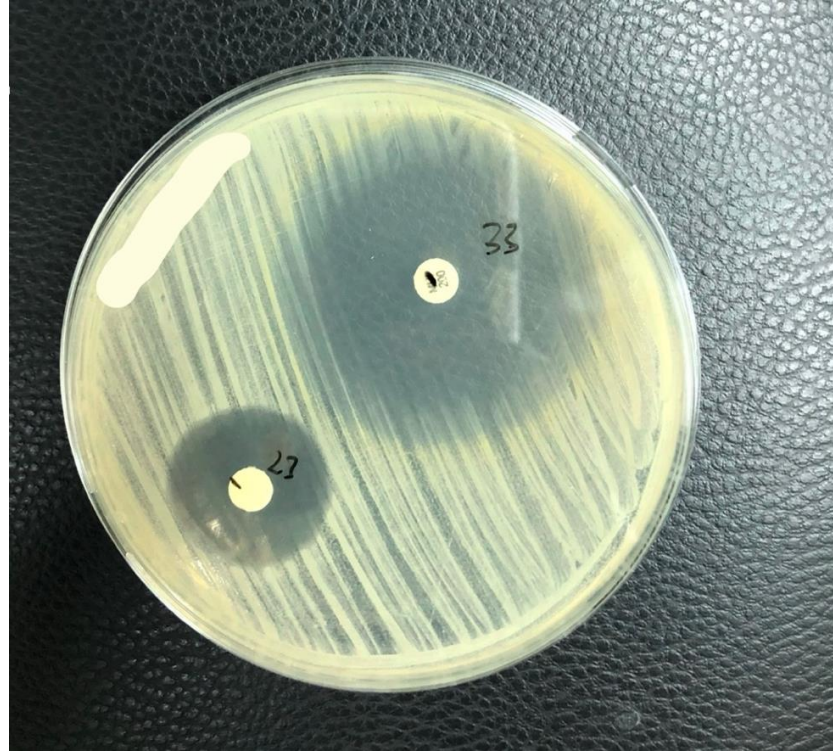
GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na farklı hastalardan gelen ve konvansiyonel yöntemlerle (koagülaz pozitif Gram pozitif kok) *S. aureus* olarak tanımlanan izolatların metisilin direnci sefoksitin diski ile belirlenmiştir⁽²⁷⁾. Örneklerden 25 metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve 25 MRSA izolatı toplanıp saf kültürü alındıktan sonra çalışma gününe kadar -80°C'de Brucella buyyon besiyeri içerisinde saklanmıştır.

Firma önerileri doğrultusunda niklozamid (Medchemexpress, Amerika Birleşik Devletleri) DMSO (dimetil sülfoksit) içinde çözündürülmüştür⁽¹⁹⁾. Sonrasında 10, 25, 50 ve 60 µg niklozamid içeren diskler ile *S. aureus* ATCC 29213 standart suşu kullanılarak yaklaşık 25-30 mm zon çapı oluşturan konsantrasyon (60 µg) bulunmuştur⁽²⁸⁾. Daha sonra boş antibiyogram disklerine her diske 60 µg niklozamid içeren 18.3 µl solüsyon pipet yardımıyla emdirilmiştir ve 2-3 saat oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan diskler çalışma gününe kadar +4°C'de muhafaza edilmiştir.

Dondurulmuş bakteri izolatları iki kez kanlı agarda pasaj ile üretildikten sonra, kolonilerden 0.5 McFarland yoğunluğundaki süspansiyonlar hazırlanarak Mueller-Hinton agara eküvyon yardımıyla yayılmıştır. Niklozamid (60 µg) ve mupirosin (200 µg) diskleri yapılan deneylerde; diskler, aralarında 25, 30, 35 ve 40 mm mesafe olacak şekilde yerleştirilip incelenmiş ve mupirosin ile niklozamid emdirilmiş disklerin disk difüzyon yöntemiyle inhibisyon zonu oluşturduğu ortalama mesafe ölçülüp yarıçapları toplanarak uygun uzaklık araştırılmıştır. Sinerjinin incelenebileceği diskler arası en iyi mesafe olduğu için, deneylerde diskler arasında 40 mm mesafe olacak şekilde yerleştirilmiştir. İzolatlar 35°C'lik etüvde bir gece (16-24 saat) inkübe edilmiştir. Bu şekilde ilaçların sinerjistik etkisi çift disk sinerji yöntemiyle incelenmiştir⁽²⁸⁾. Kalite kontrol suşları olarak *S. aureus* ATCC 29213 ve ATCC 43300 standart suşları kullanılmıştır.

İzolatların ve standart suşların niklozamid ve mupirosin inhibisyon zonları ölçülüp kaydedilmiştir. Mupirosin direnci EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) önerilerine göre belirlenmiştir⁽²⁷⁾. Niklozamid ve mupirosin diskleri arasında köprüleşme veya inhibisyon zonu olup olmadığı incelenmiştir. Niklozamid zon çaplarının dağılımı için tanımlayıcı istatistik yapılmıştır.



Şekil 1. Mupirosin ve niklozamid diskleri ile yapılan çift disk sinerji testi sonucu (18 numaralı izolat).

Tablo 1. MSSA ve MRSA suşlarında niklozamid zon çaplarının suş sayısına göre dağılımı.

Niklozamid zon çapı	17 mm	18 mm	20 mm	21 mm	22 mm	23 mm	24 mm	25 mm	26 mm	27 mm	28 mm
İzolat sayısı (n)	1	1	1	1	4	8	7	12	8	4	5

Not: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 suşunun niklozamid zon çapı: 24 mm, *S.aureus* ATCC 43300 suşunun zon çapı: 25 mm ölçülmüştür.

TARTIŞMA

Mupirosinin *S. aureus*'un nazal eradikasyonu için en başarılı topikal antibiyotiklerden biri olduğu gösterilmiştir⁽²²⁾. Tüm dünyada mupirosine karşı direncin giderek artması⁽¹³⁾ mupirosin ile çeşitli ajanların beraber kullanımını gündeme getirmiştir. Beraber kullanımda olumlu yanıt alınırsa sinerjistik etki ile tedavi başarısı artacak ve mupirosine direnç gelişiminin önüne de geçilebilecektir.

MSSA ve MRSA suşlarıyla yapılan bir çalışmada mupirosinin amoksisilin-klavulanik asit ile sinerjistik etki gösterdiği, sıçan modelinde vasküler greft enfeksiyonuna karşı profilakside kombinasyon şeklinde uygulandığında tek başına mupirosine göre daha büyük ölçüde enfeksiyonu inhibe ettiği bulunmuştur⁽⁶⁾.

MRSA suşlarında dama tahtası yöntemiyle yapılan bir çalışmada gentamisin mupirosin aktivitesini artırdığı gözlenmiştir⁽¹⁶⁾.

MSSA, MRSA ve mupirosine dirençli *S. aureus* suşlarında yapılan bir çalışmada fare modelinde mupirosinin neomisin ile kombinasyon kullanımının (1.7-log azalma) *S. aureus* kolonizasyonunu tek başına mupirosin (1.1-log azalma) kullanımına göre daha fazla azalttığı gözlenmiştir⁽²⁾.

MSSA ve MRSA suşları üzerinde küçük kinolon türevi bir bileşik olan HT61 bileşiği ile yapılan bir çalışmada MSSA ve MRSA suşları üzerinde mupirosin ile *in vitro* sinerjistik etki görülmesi de fare modelinde yapay olarak oluşturulan cilt enfeksiyonunda *in vivo* topikal mupirosin ile kombinasyon kullanımında tek başına mupirosin kullanımına ve plasebo kontrol grubuna kıyasla bakteri sayısında belirgin azalma (~5 log) sağladığı bulunmuştur⁽¹⁰⁾.

Antibiyotikler arasındaki sinerji ve antagonizma gibi önemli olabilecek etkileşimler dama tahtası ve zamana bağlı öldürme yöntemleri gibi kantitatif ve daha doğru sonuç veren testlerle araştırılır. Ancak bu testler komplike ve zaman alıcıdır. Daha kolay ve uygulanabilir olan disk yaklaşım (disk approximation) testleri bu etkileşimleri saptamak için tarama amaçlı olarak kullanılmaktadır. Sinerjistik etkiyi saptayan testler çift disk sinerji testi adı ile genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) saptanmasında, antagonist etkiyi saptayan testler D zon testi adı ile eritromisin ve klindamisin

arasındaki antagonistik etkiyi saptamada yaygın şekilde kullanılmıştır^(5,28). GSBL oluşturan bakterileri saptamak için kullanıldığında çift disk sinerji testinin çeşitli çalışmalarda sensitivitesi %83-95, spesifitesi %76-100, pozitif prediktif değeri %84-100 ve negatif prediktif değeri %78-92 olarak bulunmuştur^(4,7). Bu çalışmada maddi ve zamansal kaygılar güdüldüğü için çift disk sinerji yöntemi tercih edilmiştir.

Bu araştırma niklozamidin mupirosin ile *in-vitro* sinerjistik etkisinin olup olmadığını incelemeyi hedeflemiştir. Sinerjistik etki bulunması durumunda nazal *S. aureus* taşıyıcılarında mupirosin-niklozamid kombinasyonu kullanımı konusunda yeni çalışmalara öncülük edebileceği düşünülmüştür. Ancak böyle bir sinerji bulunamamıştır.

Etik Kurul Onayı: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Kurulu'ndan 08.03.2021 tarih, 45729 sayılı yazı ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2021-35725).

Ethics Committee Approval: It was obtained from the Clinical Research Ethics Evaluation Committee of Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, with the letter dated 08.03.2021 and numbered 45729.

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

Financial support: The study was supported by Istanbul University Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Rectorate Scientific Research Projects Coordination Unit (Project No: TTU-2021-35725).

KAYNAKLAR

1. Benfield T, Espersen F, Frimodt-Moller N et al. Increasing incidence but decreasing in-hospital mortality of adult Staphylococcus aureus bacteraemia between 1981 and 2000. Clin Microbiol Infect. 2007;13(3):257-63.
2. Blanchard C, Brooks L, Beckley A, Colquhoun J, Dewhurst S, Dunman PM. Neomycin sulfate improves the antimicrobial activity of mupirocin-based antibacterial ointments. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(2):862-72.
3. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis. 2008;46(Suppl 5):S344-9.
4. Chowdhury AHMSK, Nandi S, Rahman M, et al. Comparison between phenotypic confirmatory test & double disc synergy test in detection of extended spectrum b-lactamases producers among gram-negative bacilli. CMOSHMC Journal. 2017;15(2):3-8.
5. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci. J Clin Microbiol. 2003;41(10):4740-4744.
6. Ghiselli R, Giacometti A, Goffi L et al. Prophylaxis against Staphylococcus aureus vascular graft infection with mupirocin-soaked, collagen-sealed dacron. J Surg Res. 2001;99(2):316-20.
7. Giriyaapur RS, Nandihal NW, Krishna BV, Patil AB, Chandrasekhar MR. Comparison of disc diffusion methods for the detection of extended-spectrum beta lactamase-producing enterobacteriaceae. J Lab Physicians. 2011;3(1):33-6.
8. Gottlieb GS, Fowler VG Jr, Kong LK et al. Staphylococcus aureus bacteremia in the surgical patient: a prospective analysis of 73 postoperative patients who developed Staphylococcus aureus bacteremia at a tertiary care facility. J Am Coll Surg. 2000;190(1):50-7.
9. Gwisai T, Hollingsworth NR, Cowles S et al. Repurposing niclosamide as a versatile antimicrobial surface coating against device-associated, hospital-acquired bacterial infections. Biomed Mater. 2017;12(4):045010.
10. Hu Y, Coates AR. Enhancement by novel anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus compound HT61 of the activity of neomycin, gentamicin, mupirocin and chlorhexidine: in vitro and in vivo studies. J Antimicrob Chemother. 2013;68(2):374-84.
11. Huang SS, Singh R, McKinnell JA et al. Decolonization to reduce postdischarge infection risk among MRSA carriers. N Engl J Med. 2019;380(7):638-50.
12. Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). Semin Respir Crit Care Med. 2003;24(1):121-34.

13. Khoshnood S, Heidary M, Asadi A et al. A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against *Staphylococcus aureus*. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:1809-18.
14. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(3):505-20.
15. Laishram S, Pragasam AK, Bakthavatchalam YD, Veeraraghavan B. An update on technical, interpretative and clinical relevance of antimicrobial synergy testing methodologies. *Indian J Med Microbiol*. 2017;35(4):445-68.
16. LaPlante KL. In vitro activity of lysostaphin, mupirocin, and tea tree oil against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(4):413-8.
17. Levy PY, Ollivier M, Drancourt M, Raoult D, Argenson JN. Relation between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and surgical site infection in orthopedic surgery: the role of nasal contamination. A systematic literature review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013;99(6):645-51.
18. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 1998;339(8):520-32.
19. medchemexpress. Niclosamide, <https://www.medchemexpress.com/Niclosamide.html> Erişim tarihi:01.12.2021
20. Miller MA, Dascal A, Portnoy J, Mendelson J. Development of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after widespread use of nasal mupirocin ointment. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17(12):811-3.
21. Parenti MA, Hatfield SM, Leyden JJ. Mupirocin: a topical antibiotic with a unique structure and mechanism of action. *Clin Pharm*. 1987;6(10):761-70.
22. Poovelikunnel T, Gethin G, Humphreys H. Mupirocin resistance: clinical implications and potential alternatives for the eradication of MRSA. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(10):2681-92.
23. Rajamuthiah R, Fuchs BB, Conery AL et al. Repurposing salicylanilide anthelmintic drugs to combat drug resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124595.
24. Sakr A, Bregeon F, Rolain JM, Blin O. *Staphylococcus aureus* nasal decolonization strategies: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(5):327-40.
25. Sareyyupoglu B, Ozyurt M, Haznedaroglu T, Ardic N. Detection of methicillin and mupirocin resistance in staphylococcal hospital isolates with a touchdown multiplex polymerase chain reaction. *Folia Microbiol (Praha)*. 2008;53(4):363-7.
26. Schweizer M, Perencevich E, McDanel J et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f2743.
27. Testing TECoAS. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters 2021, https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf Erişim tarihi: 30.11.2021
28. Turnidge JD and Bell JM. Antimicrobial Susceptibility on Solid Media, "Amsterdam D (eds): Antibiotics in Laboratory Medicine, 6.baskı" kitabında s. 44-88, Wolters Kluwer Health (2015).
29. van Rijen MM, Bonten M, Wenzel RP, Kluytmans JA. Intranasal mupirocin for reduction of *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients with nasal carriage: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(2):254-61.
30. Yazgi H, Ertek M, Ozbek A, Kadanali A. [Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in hospital personnel and the normal population and antibiotic resistance of the isolates]. *Mikrobiyol Bul*. 2003;37(2-3):137-42.

COVID-19 HASTALARINDA SEKONDER ENFEKSİYONLAR VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ: ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE YAPILAN RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA *

Berna ERDAL¹, Beyza KESKİN¹, Nejat ALTINTAŞ², Nuri KIRAZ¹

B. Erdal: 0000-0003-3375-7926, B. Keskin: 0000-0003-2084-8271, N. Altıntaş: 0000-0002-8603-2606, N. Kiraz: 0000-0001-7415-190X

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ

ÖZ

Sekonder enfeksiyonlar, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda yüksek mortaliteye yol açan başlıca komplikasyonlar arasındadır. Bu çalışmada, COVID-19 hastalarında gelişen sekonder enfeksiyonların prevalansı, risk faktörleri, etiyolojik ajanları ve antimikrobiyal direnç paternlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 48 saat hastanede yattıktan sonra sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyon gelişen, COVID-19 PCR testi pozitif olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların klinik örneklerinden elde edilen bakteri ve mantar kültürlerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonunda hastanede yatan 267 hastanın %16.1'inde (n=43) sekonder enfeksiyon geliştiği belirlenmiştir. Sekonder enfeksiyonlar erkeklerde (n=28, %65.1) kadınlara (n=15, %34.9) göre daha fazla saptanmıştır (p=0.024). Sekonder enfeksiyonu olan hastaların medyan yaşı (65.0 yıl) daha yüksek bulunmuştur (p<0.05). Sekonder enfeksiyonlu 43 hastanın %93'ünde (n=40) komorbidite saptanmıştır. Sekonder enfeksiyon gelişen hastaların 29'unun (%67.4) yoğun bakım ünitelerinde, 14'ünün (%32.6) servislerde tedavi gördüğü belirlenmiştir (p<0.001). Sekonder enfeksiyonların hastanede kalış süresini uzattığı (ortalama 25.5 gün) ve mortaliteyi artırdığı (n=16, %37.2) bulunmuştur (p<0.001). Etken ajan olarak tanımlanan ilk üç mikroorganizma, metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocoklar (n=21, %16.3), Acinetobacter baumannii (n=19, %14.7) ve Candida albicans'tır (n=14, %10.9). Acinetobacter baumannii izolatlarının karbapenem direnç oranları %94.7 saptanmıştır. Koagülaz negatif stafilocokların %100'ünde metisilin direnci bulunurken vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci saptanmamıştır. C. albicans (%10.9) izolatlarında test edilen antifungal ajanlara karşı direnç bulunmamıştır. Sekonder enfeksiyonlar arasında özellikle pnömoni (n=25, %36.3), kan dolaşımı enfeksiyonları (n=19, %27.6) ve idrar yolu (n=18, %26.1) enfeksiyonları ilk sırada yer almıştır. COVID-19 ile ilişkili olarak gelişen sekonder enfeksiyonların ve risk faktörlerinin saptanması, etken mikroorganizmaların tanımlanması ve antimikrobiyal direnç paternlerinin belirlenmesi hastalığın prognozu, enfeksiyon kontrolü ve antimikrobiyal yönetimi açısından oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, patojen, risk faktörleri, sekonder enfeksiyon, Türkiye

ABSTRACT

Secondary Infections in Patients with COVID-19 and Review of the Literature: A Retrospective Study Conducted at a University Hospital

Secondary infections are among the main complications leading to high mortality in patients hospitalized with COVID-19. This study aimed to determine the prevalence, risk factors, etiological agents and antimicrobial resistance patterns of secondary infections that developed in patients with COVID-19. In the study, patients with a positive COVID-19 PCR test who developed secondary bacterial and fungal infections after 48 hours of hospitalization were included. The results of the bacterial and fungal cultures obtained from the clinical samples of the patients were retrospectively evaluated. At the end of this study, it was determined that 16.1% (n=43) of 267 hospitalized patients developed secondary infections. Secondary infections were detected more in males (n=28, 65.1%) than females (n=15, 34.9%) (p=0.024). The median age (65.0 years) of patients with secondary infection was found to be higher (p<0.05). Comorbidity was detected in 93% (n=40) of 43 patients with secondary infections. It was found that 29 (67.4%) of the patients who developed secondary infection were treated in ICU and 14 (32.6%) were treated in the services (p<0.001). Secondary infections found to prolong hospital stay (median 25.5 days) and increase mortality (n=16, 37.2%) (p<0.001). The first three microorganisms identified as causative agents were methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (n=21, 16.3%), Acinetobacter baumannii (n=19, 14.7%) and Candida albicans (n=14, 10.9%). Carbapenem resistance rates of Acinetobacter baumannii isolates were 94.7%. While methicillin resistance was found in 100% of coagulase negative staphylococci, no resistance was found to vancomycin, teicoplanin and linezolid. No resistance was found to the tested antifungal agents in C. albicans (10.9%) isolates. Among secondary infections, especially pneumonia (n=25, 36.3%), bloodstream

İletişim adresi: Berna Erdal, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ

Tel: (0282) 250 55 86/7015

e-posta: berdal@nku.edu.tr

Received/Geliş: 03.06.2022 Accepted/Kabul: 08.08.2022 Published Online/Online Yayın: 31.08.2022

* 6. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Hibrid Kongresi'nde sunulmuştur. Sözlü bildiri No.SS-004 (20-24 Ekim 2021, Online, Türkiye)

Atıf/Cite as: Erdal B, Keskin B, Altıntaş N, Kiraz N. Covid-19 hastalarında sekonder enfeksiyonlar ve literatürün gözden geçirilmesi: Üniversite hastanesinde yapılan retrospektif bir çalışma. ANKEM Derg. 2022;36(2):64-73.

infections (n=19, 27.6%) and urinary tract infections (n=18, 26.1%) ranked first. Detection of secondary infections and risk factors associated with COVID-19, identification of causative microorganisms and determination of antimicrobial resistance patterns are very important in terms of prognosis, infection control and antimicrobial management of the disease.

Keywords: COVID-19, pathogen, risk factors, secondary infection, Turkey

GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyon etkenlerinden biri olan insan koronavirüsü, ciddi akut solunum yolu sendromu (SARS-CoV ve MERS-CoV) ya da hafif üst solunum yolu hastalığına (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) neden olmaktadır. Koronavirüs Hastalığı-19'a (COVID-19) sebep olan yeni koronavirüs, Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komitesi (ICTV) tarafından "Severe Acute Respiratory Coronavirus 2" (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2, SARS-Cov-2)" olarak isimlendirilmiştir^(3,11,14,15,22,25). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 11 Mart 2020'de Çin'in Wuhan eyaletinden tüm dünyaya yayılan koronavirüs salgını "pandemi" olarak ilan etmiştir. Güncel verilere bakıldığında dünyadaki toplam vaka sayısı 495 milyona ulaşırken, Türkiye'deki vaka sayısı 15 milyon olarak kaydedilmiştir. Türkiye'nin Trakya bölgesinde yer alan Tekirdağ şehrinde ise bu çalışmanın yapıldığı dönemde vaka sayısı 55.685 olarak rapor edilmiştir^(19,24).

COVID-19 özellikle yaşlı bireyleri (>50 yaş) ve/veya komorbid hastalıkları (hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik obstrüktif pulmoner hastalığı vb.) bulunan kişileri etkilemekte ve morbidite ile mortalite bu grupta artış göstermektedir. Altta yatan patojenik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında gelişen sekonder bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonlarının immün sistem disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sekonder enfeksiyonlara sebep olan patojenlerin hızlı tanımlanması ve ampirik tedavilerin uygulanması, COVID-19 kaynaklı morbidite ve mortalite oranlarını düşürmektedir⁽¹⁷⁾. COVID-19 salgını ile gelişen ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkan sekonder enfeksiyonları tanımlamak; hastalığın prognozu, enfeksiyon kontrolü ve antimikrobiyal yönetimi açısından oldukça önemlidir^(8,16,27).

Bu çalışmada, Marmara bölgesinde bulunan bir hastanede pandemi başlangıcını takiben dokuz aylık sürede (24 Mart ve 31 Aralık 2020 tarihleri arasında) COVID-19 tanısı ile yatışı yapılan hastalarda gelişen sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonların prevalansının, risk faktörlerinin, etiyolojik ajanlarının ve antimikrobiyal direnç paternlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Etik Kurul onay no: 2020/262/12/07) ve T.C. Sağlık Bakanlığı (Karar No: 2020-12-08T14_40_55 ve Tarih: 10.12.2020) onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Hastalar

Çalışma, 24 Mart-31 Aralık 2020 tarihleri arasında 430 yatak kapasiteli Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Bu tarihler arasında çeşitli şikayetlerle hastaneye başvuran hastalardan 1618'i yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ), 9663'ü ise yoğun bakım dışı servislere tedavi edilmiştir. Bu çalışmaya, belirtilen tarihler arasında COVID-19 tanısını doğrulamak için yapılan gerçek zamanlı PCR testi (RT-qPCR) pozitif çıkan ve bir servise veya yoğun bakıma yatışı üzerinden 48 saat geçtikten sonra sekonder enfeksiyon gelişen 43 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik (yaş, cinsiyet) ve klinik (yattığı servis, klinik örnek, patojen vb.) verileri hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) elde edilmiştir. Hasta yönetimi Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre gerçekleştirilmiştir⁽²⁰⁾.

Mikrobiyolojik Analizler

SARS-CoV-2 RT-qPCR Testi

COVID-19 enfeksiyon şüphesiyle hastaneye başvuran hastaların orofaringeal ve nazofaringeal sürüntü örneklerinden Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında RT-qPCR testleri çalışılmıştır. Açık okuma çerçevesi 1ab (ORF1ab) ve nükleokapsid protein (N) hedef genlerinin amplifikasyonları üretici firmanın talimatlarına uygun SARS-CoV-2 Double Gene RT-qPCR (Bioeksen R&D Technologies Ltd., İstanbul, Türkiye) kitleri kullanılarak yapılmıştır. Reaksiyon karışımları 10 µl 2X Prime Script Mix, 5 µl CVD Di Oligo Mix ve 5 µl kalıp nükleik asit eklenerek toplam 20 µl olacak şekilde hazırlanmıştır. RT-qPCR testleri; 52°C'de 5 dk. reverse transkripsiyonel reaksiyonu, 95°C'de 10 sn. ön denatürasyon, 95°C'de 1 sn. 40 döngü denatürasyon ve 55°C'de 30 sn. 40 döngü uzama ve floresan sinyalin toplanması aşaması olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

Üretici firmanın önerileri doğrultusunda sigmoidal olmayan eğriler negatif olarak tanımlanırken, eşik döngü sayısı (Cq) <38 olan değerler pozitif test sonucu olarak tanımlandı. Cq ≥38 olan örnekler için yeniden numune istenmiş ve RT-qPCR testleri tekrarlanmıştır.

Patojenlerin Tanımlanması ve Antimikrobiyal duyarlılıkları

COVID-19 tanısı alarak hastaneye yatırılan hastaların laboratuvara gönderilen çeşitli klinik örneklerinden (idrar, balgam, endotrakeal aspirat, kan vb.) yapılan aerobik ve anaerobik kültürlerin sonuçları retrospektif olarak analiz edilmiştir. ETA ve balgam örneklerine ilk olarak Bartlett Skorum Sistemi ile mikroskopik inceleme yapılmış ve numunenin alt solunum yollarını yansıtan kaliteli bir numune olup olmadığı değerlendirilmiştir. Alt solunum yollarını yansıttığı düşünülen örnekler işleme alınmıştır⁽¹⁰⁾. Kültürde saf tek veya iki koloni üremesi durumunda etken kabul edilmiş ve antibiyogram çalışılmıştır.

COVID-19 hastalarına ait klinik örnekler, %5 koyun kanlı agara (Oxoid, Birleşik Krallık), çikolata agara (Oxoid, Birleşik Krallık) ve eozin metilen mavisi (EMB) agara (Oxoid, Birleşik Krallık) ekilerek 37°C'de inkübe edilmiştir. Kan kültürü örnekleri, tam otomatize kan kültürü sistemi (BD BACTEC FX, Becton Dickinson and Company, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. İzole edilen suşlar konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistem (VITEK 2 Compact, BioMérieux, Fransa) kullanılarak tanımlanmıştır. Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve otomatize sistem (VITEK 2 Compact, BioMérieux, Fransa) kullanılarak belirlenmiş ve EUCAST önerilerine göre değerlendirilmiştir⁽⁶⁾. Kan kültürü örneklerinde koagülaz negatif stafilokok saptanması durumunda tek damar yoluna ait bir veya iki şişede saptanan üreme cilt kontaminantı, iki farklı damar yoluna ait şişelerde üreme ise etken olarak kabul edilmiştir⁽⁹⁾. Gram negatif bakterilerde kolistin duyarlılığı sıvı mikrodilüsyon yöntemi, tigesiklin duyarlılığı ise gradiyent test yöntemi ile çalışılmıştır. Enterokok izolatlarında saptanan vankomisin ve teikoplanin direnci gradiyent test ile doğrulanmıştır. Klinik örneklerde maya saptanması durumunda kan örnekleri hariç diğer örneklerde ilgili klinik ile görüşülerek etken/kolonizasyon ayrımı yapılmış ve etken kabul edilen izolatların antifungal duyarlılık testleri CLSI M27-A3 kılavuzuna uygun olarak mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir⁽⁵⁾.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for Social Sciences versiyon 24.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılım koşulları ve varyans homojenlikleri göz önüne alınarak parametrik ve non parametrik analiz yöntemlerinden bağımsız örneklem T testi ve Man Whitney U testi kullanılmıştır. Farklı gruplar arasında kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiş ve aralarındaki ilişki Pearson Chi-square testi ile karşılaştırılmıştır. p <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

PCR testi pozitif çıkan toplam 1767 COVID-19 hastasının %52'sinin (n=918) kadın, %48'inin (n=849) ise erkek olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %84.9'una (n=1500) ayaktan takip edilirken, %15.1'i (n=267) yatarak tedavi edilmiştir. Yatan hastaların %46.4'ünün (n=124) kadın, %53.6'sının (n=143) erkek olduğu görülmüştür. Bu hastaların %16.1'inde (n=43) sekonder enfeksiyon geliştiği belirlenmiştir.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda sekonder enfeksiyon gelişiminin erkeklerde kadınlardan daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (p=0.024). Yoğun bakımlarda yatan hastalarda serviste yatan hastalara göre daha fazla sekonder enfeksiyon geliştiği belirlenmiştir (p <0.001). Sekonder enfeksiyon gelişen hastaların yaş ortalamasının gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (p <0.05).

Tablo 1. COVID-19 hastalarında demografik ve klinik özellikler.

Özellikler	Toplam yatan hasta (n= 267, %100)	Sekonder enfeksiyon gelişen hasta (n= 43, %16.1)	Sekonder enfeksiyon gelişmeyen hasta (n= 224, %83.9)	p
Demografik Özellikler				
Cinsiyet, n (%)				0.024^x
Kadın	124 (46.4)	15 (34.9)	109 (48.7)	
Erkek	143 (53.6)	28 (65.1)	115 (51.3)	
Yaş, yıl, medyan (IQR)	59.0 (4-94)	65.0 (38-85)	58.0 (4-94)	< 0.05^y
Kadın	57.0	61.0	56.0	
Erkek	61.0	65.0	60.0	
Klinik Özellikler				
Yattığı bölüm, n (%)				
Servis Kadın		5 (35.7)	89 (52.4)	
Erkek	184 (68.0)	9 (64.3)	81 (47.6)	< 0.001^x
Yoğun bakım Kadın		10 (34.4)	20 (37.0)	
Erkek	83 (32.0)	19 (65.6)	34 (63.0)	
Komorbiditeler, n (%)	202 (75.6)	40 (93)	162 (72.3)	< 0.001^x
Kardiyovasküler hastalıklar	104 (30.1)	22 (24.2)	82 (31.1)	
Endokrin hastalıkları	66 (19.1)	15 (16.5)	51 (19.3)	
Kanser	60 (17.4)	15 (16.5)	45 (17.0)	
Böbrek hastalıkları	32 (9.3)	14 (15.4)	18 (6.8)	
Solunum hastalıkları	27 (7.8)	7 (7.7)	20 (7.6)	
Bulaşıcı hastalıklar	13 (3.8)	5 (5.5)	8 (3.0)	
Nörolojik hastalıklar	29 (8.4)	5 (5.5)	24 (9.1)	
*Diğer hastalıklar	14 (4.1)	8 (8.7)	16 (6.1)	
Hastanede yatış süresi, gün, medyan (IQR)	9.0 (2-70)	25.5 (3-63)	7.0 (2-70)	< 0.05^y
Servis	7.0	18.0	6.0	< 0.05^y
Yoğun bakım	15.0	28.0	11,0	
Ölüm, n (%)	51 (19.3)	16 (37.2)	35 (15.6)	< 0.001^x

Veriler medyan (IQR) veya N'dir. (%). P değerleri, Pearson Ki-Kare testi (^x) veya Mann-Whitney U testi (^y) ile hesaplanmıştır.

Sekonder enfeksiyonu olan 43 hastanın %93'ünde (n=40) komorbidite varlığı tespit edilmiştir. Komorbidite olarak en sık kardiyovasküler hastalıklar (%30.1) izlenmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar içerisinde ise en fazla hipertansiyon (%15.1) görülmüştür. Bir hastada birden fazla komorbidite olabilirken, komorbiditesi olan hastalarda olmayanlara göre sekonder enfeksiyonların daha fazla geliştiği saptanmıştır (p < 0.001) (Tablo 1).

Serviste yatan hastalar ile karşılaştırıldığında YBÜ'lerde yatan hastaların yatış süreleri anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (p < 0.05). Hastanede yatış süresi arttıkça beklenildiği gibi sekonder enfeksiyon insidansının da arttığı görülmüştür (p < 0.05). Ayrıca, hastanede kalış süresinin uzamasının mortalite oranını artırdığı bulunmuştur (p < 0.001). Tüm bulgular Tablo 1'de verilmiştir.

Çok değişkenli istatistiksel analizde, sekonder enfeksiyon gelişimi ile sırasıyla komorbidite varlığı, cinsiyet, yaş ve YBÜ'lerde yatıyor olmak gibi risk faktörlerinin ilişkili olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. COVID-19 hastalarında sekonder enfeksiyon risk faktörlerinin çok değişkenli analizi.

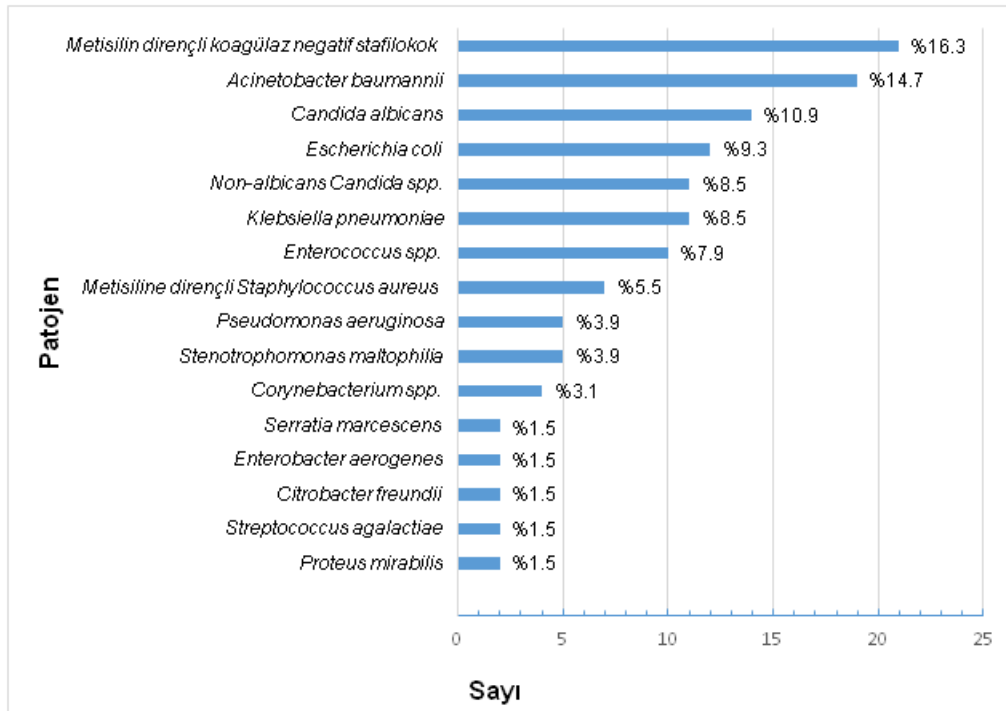
Risk faktörleri (n=267)	Odds oranı	%95 güven aralığı		
Komorbiditeler	Evet	2.66	1.03	6.85
	Hayır			
Cinsiyet	Erkek	1.43	0.68	2.97
	Kadın			
Yaş	>65 yaş	0.98	0.46	2.07
	≤65 yaş			
Hastanın yattığı bölüm	Servis	0.18	0.07	0.43
	Yoğun bakım			

Lojistik regresyon analizi, Nagelkerke R kare değeri=0.189

Bir hastadan alınan birden fazla klinik örnek, sekonder enfeksiyon şüphesiyle laboratuvara gönderilmiştir. 115 klinik örneğin %27.8'i (n=32) kan, %27.8'i (n=32) idrar, %27'si (n=31) solunum aspiratı, %6.1'i (n=7) balgam, %5.2'si (n=6) kateter ve %6.1'i (n=7) yara ve steril vücut sıvıları gibi diğer örneklerdi.

Yatan hastaların %27.2'sinin (n=73) klinik örneğinde patojen üremesi saptanmıştır. Üreme saptanan hastaların %39.7'sinin (n=29) kadın, %60.3'ünün (n=44) ise erkek olduğu görülmüştür. Patojen üremesinin erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu bulunmuştur (p =0.033).

Klinik örneklerden izole edilen toplam 129 patojenin %80.6'sı (n=104) bakteri, %19.4'ü (n=25) maya olarak tanımlanmıştır. Etken ajan olarak tanımlanan ilk üç mikroorganizma Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok (MRKNS, %16.3), *Acinetobacter baumannii* (%14.7) ve *Candida albicans* (%10.9) olmuştur. Sekonder enfeksiyon etkeni olarak izole edilen patojenler Şekil 1'de gösterilmiştir. Ayrıca izole edilen patojenlerin kliniklere göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir. Bir hastadan alınan klinik örnekte birden fazla patojen tanımlanmıştır.

**Şekil 1.** Sekonder enfeksiyonlarda izole edilen patojen oranları.

Tablo 3. İzole edilen patojenlerin kliniklere göre dağılımı.

Patojenler	Servis n (%)	Yoğun bakım n (%)	Toplam n
Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok	5 (23.8)	16 (76.2)	21
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (26.3)	14 (73.7)	19
<i>Candida albicans</i>	4 (28.6)	10 (71.4)	14
<i>Escherichia coli</i>	4 (33.3)	8 (66.7)	12
Non-albicans <i>Candida</i> spp.	4 (36.4)	7 (63.6)	11
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (27.3)	8 (72.7)	11
<i>Enterococcus</i> spp.	4 (40)	6 (60)	10
Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	4 (57.1)	3 (42.9)	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (60)	2 (40)	5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (20)	4 (80)	5
<i>Corynebacterium</i> spp.	2 (50)	2 (50)	4
<i>Serratia marcescens</i>	1 (50)	1 (50)	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (100)	0 (0)	2
<i>Citrobacter freundii</i>	2 (100)	0 (0)	2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (100)	0 (0)	2
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (50)	1 (50)	2
Toplam	53	76	129

İzole edilen bakterilerin antimikrobiyal direnç oranları genellikle yüksek bulunmuştur. Sekonder enfeksiyon etkeni olarak ikinci sırada izole edilen *A. baumannii* izolatlarının karbapenem direnç oranları %94.7 olarak saptanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde yatan COVID-19 hastalarında karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyon oranları, serviste yatan hastalardan önemli ölçüde daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0.05$). *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının tamamı (%100) ampisiline dirençli bulunurken, seftazidim, seftriakson ve sefotaksim gibi üçüncü kuşak sefalosporinlere değişen oranlarda (%50-81.8) dirençli bulunmuştur (Tablo 4). *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokokların (KNS) %100'ünde metisilin direnci bulunmuştur. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) izolatlarında vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci saptanmamıştır (Tablo 5). *Enterococcus* spp.'lerde ampisiline ve yüksek düzey gentamisine %100 direnç geliştiği görülmüştür. Gram negatif ve gram pozitif bakteriler için antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları Tablo 4 ve Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Gram negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları.

Antibakteriyel ajan	Direnci Gram negatif bakteri n (%)				
	<i>A. baumannii</i> (n:19)	<i>E. coli</i> (n:12)	<i>K. pneumoniae</i> (n:11)	<i>P. aeruginosa</i> (n:5)	<i>S. maltophilia</i> (n:5)
Amikasin	17 (89.5)	2 (16.7)	1 (9.1)	-	-
Seftazidim	19 (100)	6 (50)	9 (81.8)	2 (40)	3 (60)
Siprofloksasin	16 (84.2)	8 (66.7)	3 (27.3)	-	1 (20)
Kolistin	5 (26.3)	-	-	-	-
Gentamisin	18 (94.7)	4 (33.3)	4 (36.4)	-	-
İmipenem	18 (94.7)	0 (0)	-	0 (0)	-
Meropenem	18 (94.7)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)	-
Piperasilin- Tazobaktam	19 (100)	3 (25)	4 (36.4)	3 (60)	-
Trimetoprim- Sülfametoksazol	18 (94.7)	6 (50)	3 (27.3)	-	0 (0)
Tigesiklin	5 (26.3)	-	-	-	-
Amoksisilin-Klavulanik asit	-	8 (66.7)	8 (72.7)	-	-
Ampisilin	-	12 (100)	11 (100)	-	-
Sefuroksim	-	6 (50)	9 (81.8)	-	-
Seftriakson	-	6 (50)	9 (81.8)	-	-
Sefotaksim	-	6 (50)	8 (72.7)	-	-
Sefepim	-	-	-	4 (80)	-

- Antimikrobiyal direnci çalışılmadı.

Tablo 5. Gram pozitif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları.

Antibakteriyel ajan	Direnci Gram pozitif bakteri n (%)			
	MRKNS (n:21)	<i>Enterococcus</i> spp. (n:10)	MRSA (n:7)	<i>Corynebacterium</i> spp. (n:4)
Sefoksitin	21 (100)	-	7 (100)	-
Siprofloksasin	14 (66.7)	2 (20)	2 (28.6)	4 (100)
Klindamisin	11 (52.4)	-	1 (14.3)	4 (100)
Eritromisin	15 (71.4)	-	2 (28.6)	-
Fusidik asit	14 (66.7)	-	1 (14.3)	-
Gentamisin*	8 (38.1)	10 (100)	2 (28.6)	0 (0)
Linezolid	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Moksifloksasin	13 (62)	-	2 (28.6)	-
Norfloksasin	13 (62)	3 (30)	2 (28.6)	-
Benzil penisilin	21 (100)	-	7 (100)	4 (100)
Rifampisin	7 (33.3)	-	1 (14.3)	4 (100)
Tetrasiklin	10 (47.6)	-	2 (28.6)	4 (100)
Trimetoprim-Sülfametoksazol	8 (38.1)	-	1 (14.3)	-
Vankomisin	0 (0)	4 (40)	0 (0)	1 (25)
Tigesiklin	2 (9.5)	1 (10)	0 (0)	-
Teikoplanin	0 (0)	3 (30)	0 (0)	-
Ampisilin	-	10 (100)	-	-

- Antimikrobiyal direnci çalışılmadı.

* *Enterococcus* spp. için yüksek düzey gentamisin direnci çalışılmıştır.

C. albicans (%10.9) izolatlarında test edilen triazol (Flukonazol, vorikonazol, posakonazol ve itrokonazol), ekinokandin (Kaspofungin ve anidulafungin), poliyen (Amfoterisin B) ve pirimidin analogu (Flusitozin) grubu antifungal ajanlara karşı direnci saptanmamıştır. Non-*albicans Candida*'lardan *Candida krusei* (1/1), *Candida glabrata* (4/6) ve *Candida tropicalis*'te (1/2) değişen direnci oranlarına rastlanmıştır.

COVID-19'a bağlı gelişen sekonder enfeksiyonlar arasında ilk sırada pnömoni (n=25) yer almıştır. Sekonder enfeksiyonlar ve oranları Tablo 6'da gösterilmiştir. Bir hastada birden fazla sekonder enfeksiyon geliştiği belirlenmiştir.

Tablo 6. COVID-19'a sekonder gelişen enfeksiyonların oranları.

Sekonder enfeksiyonlar (n=69)	n	%
Pnömoni	25	36.3
Kan Dolaşımı Enfeksiyonu	19	27.6
İdrar Yolu Enfeksiyonu	18	26.1
Kateter Enfeksiyonu	4	5.8
Diğer (Apse, Dekübit, Plörit)	3	4.2
Toplam	69	100

TARTIŞMA

Literatürde sekonder enfeksiyonların solunum yolu hastalıklarının şiddetini artırdığını gösteren çeşitli çalışmalar olsa da COVID-19'a bağlı gelişen sekonder enfeksiyonları araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır^(2,7,12,20,21). Bu nedenle COVID-19'a sekonder gelişen enfeksiyonların prevalansı ve özellikleri tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışma, COVID-19 hastalarında sekonder enfeksiyonların prevalansını ve özelliklerini göstermesi ve literatüre sağlayacağı katkı açısından önemlidir.

Çalışmada yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının %16.1'inde sekonder enfeksiyon geliştiği belirlenmiştir. Saptanılan bu oran, COVID-19 hastalarında sekonder enfeksiyon gelişme oranını %7-58 arasında bildiren diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur^(1,13,18,23,26,27,28).

Bu çalışmada, sekonder enfeksiyonlar erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazla görülmüştür. Ayrıca sekonder enfeksiyonu olan hastaların ortanca yaşının olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışma sonuçlarını destekleyen benzer çalışma sonuçları, erkek cinsiyet ve ileri yaşın (65.0 yıl) COVID-19'a bağlı sekonder enfeksiyonların ortaya çıkmasında risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir^(7,13,18,23,26,27,28).

Yapılan farklı çalışmalarda, YBÜ'lerde yatan kritik hastalarda sekonder enfeksiyon gelişme prevalansının yüksek (%31-78) olduğu bildirilmektedir^(1,7,12,13,27). Bu çalışmada da sekonder enfeksiyon gelişen hastaların %67.4'ünün YBÜ'lerde tedavi gördüğü belirlenmiş ve bu oran benzer çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

COVID-19'a bağlı gelişen sekonder bakteriyel/fungal enfeksiyonları ve etkenlerini araştıran çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir^(13,18,26,27). Örneğin Çin'de yapılan retrospektif bir çalışmada, pulmoner ve kan dolaşımı enfeksiyonu olan 1 (%2) hastada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* saptanırken, 5 (%10) hastanın solunum örneklerinde *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, genişlemiş spektrumlu β -Laktamaz (ESBL)-pozitif *K. pneumoniae*, ESBL pozitif *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL negatif *Serratia marcescens* ve 1 (%2) hastanın idrar örneğinde *C. albicans* izole edilmiştir⁽²⁶⁾. Başka bir çalışmada *A. baumannii* (%35.8, 57/159), *K. pneumoniae* (%30.8, 49/159) ve *Stenotrophomonas maltophilia*'nin (%6.3, 10/159) ilk üç bakteri arasında olduğu görülmüştür⁽¹³⁾.

İtalya'da yapılan bir çalışmada, hastaların en az 58'inde (%7.9) kan dolaşımı, 22'sinde (%3.0) alt solunum yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir. Çoğu kan dolaşımı enfeksiyonunda gram negatif patojenlerden (23/106, %21.7) *A. baumannii* (7/23, %30.4) ve *E. coli* (5/23, %21.7) baskın bulunurken, özellikle gram pozitif patojenlerden (76/106 izolat, %71.7) koagülaz negatif stafilokoklar (53/76, %69.7) izole edilmiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarına başlıca gram negatif patojenlerin neden olduğu görülmüştür (14/26, %53.8)⁽¹⁸⁾.

Bu çalışmada sekonder enfeksiyonlar arasında pnömoni ilk sırada yer almıştır. Pnömoniyi sırasıyla kan dolaşımı enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu izlemiştir. Sekonder enfeksiyonlarda etken ajan olarak tanımlanan ilk üç mikroorganizma MRKNS, karbapenem dirençli *A. baumannii* ve *C. albicans* olmuştur. MRKNS ve karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin yüksek mortaliteye neden olmaları, YBÜ'lerde COVID-19 hastalarındaki ölüm oranlarının servis hastalarına kıyasla daha fazla olmasının nedenlerinden biri olarak açıklanabilir. Ek olarak, *A. baumannii*'de kolistine ve tigesikline karşı direnç diğer antibiyotiklere oranla düşük bulunmuştur. MRKNS izolatlarında ise vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci saptanmamıştır. Bu sonuçlar, karbapenem dirençli *A. baumannii* ve MRKNS'lerin neden olduğu enfeksiyonların ampirik tedavisinde bu antibiyotiklerin kullanılabilirliğini göstermektedir. *C. albicans* izolatlarında antifungal direnç saptanmamıştır. Bu da *C. albicans*'ın neden olduğu sekonder enfeksiyonların tedavisinde en uygun antifungal ajanın seçilerek direnç gelişiminin önlenileceğini düşündürmektedir.

Dünyada yapılan çeşitli çalışmalarda sekonder enfeksiyonlu hastalarda komorbidite sıklığı (%27-63) farklılık gösterebilir, bu çalışmada komorbidite oranı oldukça yüksek (%93) bulunmuştur. Komorbidite oranının yüksek saptanması çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamalarının yüksek olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca diğer çalışmalara benzer şekilde sekonder enfeksiyonun en sık hipertansiyonlu hastalarda geliştiği dikkati çekmiştir^(1,7,18,23,27,28).

Sekonder enfeksiyonların hastanede kalış süresini uzattığı (≥ 20 gün) ve mortaliteyi arttırdığı (%10-49) bildirilmektedir^(1,7,13,23,27,28). Bu çalışmada benzer şekilde sekonder enfeksiyon gelişen hastaların hastanede ortalama yatış süresinin 25.5 gün olduğu, bu hastaların %37.2'sinin ise eksitus olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmanın ve literatürdeki benzer çalışmaların^(1,13,18,23,26,28) verilerine bakılarak; sekonder enfeksiyonların prevalansının YBÜ'lerde yatan kritik COVID-19 hastalarında daha yüksek olduğu, özellikle erkek cinsiyette ve ileri yaş grubunda (65 yaş ve üzeri) sekonder enfeksiyonların daha sık görüldüğü sonucuna varılabilmektedir. Ayrıca hastanede uzun yatış sürelerine bağlı olarak hastalarda sekonder enfeksiyon gelişme riskinin arttığı ve enfeksiyon gelişen hastalarda ölüm oranının yüksek olduğu söylenebilir. Sekonder enfeksiyon etkeni olarak en sık bakteriyel patojenlerin izole edildiği ve bu patojenlerin alt solunum yolu ve kan dolaşımı enfeksiyonları başta olmak üzere farklı enfeksiyonlara neden olduğu görülmektedir. Bu çalışmada mayaların, sekonder enfeksiyon etkeni olarak izole edilen mikroorganizmalar arasında ilk sıralarda yer aldığı dikkati çekmektedir. Başlıca izole edilen patojenlerin antimikrobiyal direnç oranlarının genellikle yüksek olması, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda gelişen sekonder enfeksiyonlar için antimikrobiyal ajanların doğru kullanımının önemli olduğunu göstermektedir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında; hastalarda en az bir komorbidite varlığı (en sık hipertansiyon) ile sekonder enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu da görülmektedir^(1,7,18,23,27,28).

Tek merkezli yapılan bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Sekonder enfeksiyon etkeni olarak viral patojenlerin çalışmaya dahil edilmemesi kısıtlayıcı bir unsurdur. Ayrıca nispeten küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip olan bu çalışmanın sonuçlarının daha büyük örneklem grupları ile yapılarak desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, sekonder enfeksiyonlar COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda yüksek mortaliteye yol açan ana komplikasyonlardan biridir. Komorbidite varlığı, cinsiyet, ileri yaş ve uzun süre hastanede yatış COVID-19 hastalığı sırasında gelişebilecek sekonder enfeksiyonlar için risk faktörü olabilir. Sekonder enfeksiyonların prevalansının, risk faktörlerinin, ilişkili patojenlerin ve antimikrobiyal direnç paternlerinin belirlenmesi bu enfeksiyonların önlenmesi, profilaksisi, tanı ve tedavisi açısından oldukça önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul onay no: 2020/262/12/07).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of the University of Tekirdag Namik Kemal (Ethics Committee approval no: 2020/262/12/07).

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

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

KAYNAKLAR

1. Cai Q, Huang D, Ou P, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy*. 2020;75(7):1742-52.
2. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Investig*. 2020;130(5):2620-9.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Show all authors 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.
4. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100, 29th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, (2019).
5. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved Standard Third Edition; CLSI document M27-A3. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute, (2008).
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, <http://www.eucast.org> [erişim 01.08.2022].
7. Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am J Respirat Crit Care Med*. 2020;201(11):1380-8.

8. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;19:1-14.
9. Kan Dolaşımı Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi, s.37-39, 2.Baskı, 2022/ANKARA.KLİMUD.KAN.REH.04/22.Ver02.
10. Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi, Solunum Sistemi Örnekleri, s.44-62. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Yayınları, Aralık 2015, Ankara.
11. Lamprey R, Ahomagnon S, Acheampong F, Kalra S. Glucovigilance in COVID-19. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(5):80-2.
12. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622-9.
13. Li J, Wang J, Yang Y, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Analysis. *Antimicro Resist Infect Cont*. 2020;9(1):1-7.
14. Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11. PMID: 32342926.
15. Özdemir YE, Balkan İİ, Bayramlar OF, Alkan S. Clinical Characteristics of Mild-Moderate COVID-19 Patients and Risk Factors for the Development of Pneumonia. *Mikrobiyol Bul*. 2021;55(3):342-56.
16. Parrill A, Tsao T, Dong V, Huy NT. SARS-CoV-2-induced immunodysregulation and the need for higher clinical suspicion for co-infection and secondary infection in COVID-19 patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(1):105-8.
17. Rawson TM, Moore LS, Zhu N, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Diseases*. 2020;71(9):2459-68.
18. Ripa M, Galli L, Poli A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):451-7.
19. T.C.S.B.: COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html> (Accessed date: 6 March 2022).
20. T.C.S.B.: COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html> (Accessed date: 6 March 2022).
21. Vaillancourt M, Jorth P. The unrecognized threat of secondary bacterial infections with COVID-19. *Mbio*. 2020;11(4):e01806-20.
22. Wang C, Liu Z, Chen Z, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol*. 2020; 92(6): 667-74.
23. Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020;80(6):639-45.
24. WHO: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int> (Accessed date: 6 March 2022).
25. Wu X, Cai Y, Huang X, et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. *Emerg Infect Diseases*. 2020;26(6):1324.
26. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respirat Med*. 2020; 8(5):475-81.
27. Zhang H, Zhang Y, Wu J, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1958-64.
28. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE KAN ÖRNEKLERİNDEN ÜRETİLEN *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İZOLATLARINDA DİRENÇ: COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİ İLE KARŞILAŞTIRMALI ALTI YILLIK DEĞERLENDİRME

Cem ÇELİK¹, Meltem ÖZDEN^{1,3}, Hamdi KARAHAN¹, Mürşit HASBEK¹, Uğur TUTAR²

C. Çelik: 0000-0002-7141-5874, M. Özden: 0000-0002-1815-2577, H. Karahan:0000-0002-4801-2217,
M. Hasbek: 0000-0002-5217-8607, U. Tutar: 0000-0002-8058-0994

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, SİVAS

²Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Ana Bilim Dalı, SİVAS

³Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, AMASYA

ÖZ

Kan dolaşım enfeksiyonları (KDE) yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden en önemli nosokomiyal enfeksiyonlardandır. Gram negatif bakteriler içerisinde en sık KDE etkeni olan bakterilerden ikisi Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae'dir. Antimikrobiyal direnç bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinin önündeki en büyük sorunlardan birisidir. Direnç sürecinin izlenmesi ve seyrinin belirlenmesi, ampirik tedaviye yön vermesi açısından önemlidir. Bu çalışmada kan dolaşımı örneklerinden izole edilen K. pneumoniae ve E. coli bakterilerinin direnç durumları değerlendirilerek, hastanemizdeki güncel verilerin ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmada 2016-2021 yılları içerisinde kan örneklerinden izole edilen E. coli ve K. pneumoniae bakterilerinin antibiyotiklere karşı direnç durumları, laboratuvar bilgi sistemi verilerinden alınarak geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmada 963 kan kültüründen 659 E. coli ve 304 K. pneumoniae izole edilmiştir. Bu bakterilerin %34'ü yoğun bakımlardan, %66'sı diğer kliniklerde yatan hastalardan izole edilmiştir. Tüm antibiyotikler değerlendirildiğinde, yoğun bakımlarda yatan hastalarda direnç oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. En etkili antibiyotik amikasin olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesi izolatlarında Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitifliği %51 olarak bulunurken, diğer kliniklerde bu oran %36 olarak tespit edilmiştir. GSBL pozitif izolatlarda direnç oranlarının anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. K. pneumoniae izolatlarında amikasin ve meropenem sonuçlarında pandemi öncesi ve pandemi dönemi arasında anlamlı bir fark görülmüştür. Ülkemizdeki sağlık merkezlerinin kendi antibiyotik kullanım politikalarını bilimsel çalışma verilerini dikkate alarak belirlemeleri yararlı olacaktır. Bu nedenle bu çalışma sonuçlarının E. coli ve K. pneumoniae kaynaklı sepsiste uygulanacak olan ampirik tedavi modellerini belirlemede yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: antimikrobiyal direnç, ampirik tedavi, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae

ABSTRACT

Resistance of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Blood Samples at A University Hospital: A Six-Year Evaluation Comparative to the COVID-19 Pandemic Period

Bloodstream infections (BSI) are among the most important nosocomial infections with high mortality and morbidity. Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae are two of the most common bacteria causing BSI among Gram-negative bacteria. Antimicrobial resistance is one of the biggest problems in the treatment of infections caused by these bacteria. Monitoring the resistance process is important in determining the course of resistance and guiding empirical treatment. In this study, it was aimed to evaluate the resistance rates of K. pneumoniae and E. coli isolated from blood samples and to present the current data in our hospital. In the study, the resistance rates of E. coli and K. pneumoniae isolated from blood samples in 2016-2021 against antibiotics were analyzed retrospectively by taking the data of the laboratory information system. In the study, 659 E. coli and 304 K. pneumoniae were isolated from 963 blood cultures. Of these bacteria, 34% were isolated from intensive care units and 66% from patients hospitalized in other clinics. When all antibiotics were evaluated, it was observed that resistance rates were higher in patients hospitalized in intensive care units. The most effective antibiotic was amikacin. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positivity was 51% in intensive care unit isolates, while this rate was 36% in other clinics. Resistance rates were significantly higher in ESBL positive isolates. A significant difference was observed between pre-pandemic and pandemic periods in amikacin and meropenem resistance rates in K. pneumoniae isolates. It would be beneficial for health centers in our country to determine their own antibiotic use policies by considering scientific data. Therefore, we think that the results of

İletişim adresi: Cem Çelik. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, SİVAS

GSM: (0505) 883 40 85

e-posta: cemcelik58@gmail.com

Received/Geliş: 18.07.2022 Accepted/Kabul: 19.08.2022 Published Online/Online Yayın: 31.08.2022

Atf/Cite as: Çelik C, Özden M, Karahan H, Hasbek M, Tutar U. Bir Üniversite Hastanesinde kan dolaşımı örneklerinden üretilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında direnç: COVID-19 pandemi dönemi ile karşılaştırmalı altı yıllık değerlendirme. ANKEM Derg. 2022;36(2):74-82.

this study may be a guide in determining the empirical treatment models to be applied in sepsis caused by E. coli and K. pneumoniae.

Keywords: antimicrobial resistance, empirical therapy, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

GİRİŞ

Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlardan birisidir. Bu enfeksiyonlar yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmektedir⁽²³⁾. KDE durumunda mortalite oranları %20'ler seviyesinde görülmektedir, bu oran yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalarda %50'lere kadar ulaşabilmektedir⁽²⁶⁾.

Gram negatif bakteriler içerisinde en sık KDE etkeni olan bakterilerden ikisi *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir. Bu bakterilerin sebep olduğu KDE'ler, özellikle duyarlı popülasyonlarda yüksek ölüm oranlarının yanı sıra, sağlık sistemi üzerine yükledikleri ilave ekonomik maliyetler nedeni ile de oldukça önemli bir sağlık sorunudur⁽¹³⁾.

KDE'nin tedavisi ve sonunda gelişebilecek şiddetli sepsis tablosunu engellemek için antimikrobiyal tedaviler kullanılmaktadır. Fakat birçok nedenden dolayı gelişen antimikrobiyal direnç sorunu halen devam etmektedir⁽²⁶⁾. Antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen bu direnç problemi, bütün enfeksiyonlarda olduğu gibi, KDE tedavisinde de büyük bir sorun oluşturmaktadır⁽¹⁶⁾. Antimikrobiyallere direncin ortaya çıkışının ve bu sürecin izlenmesi; sorunun iyice anlaşılması, direnç eğilimlerinin seyrinin belirlenmesi, yeni direnç fenotiplerinin saptanması, ampirik antimikrobiyal tedaviye rehberlik etmesi açısından oldukça önemlidir⁽²⁵⁾. "Coronavirus Disease 2019" (COVID-19) pandemisinin sağlık merkezlerinde genel hasta profilini ve hasta bakımında invaziv girişim ve antimikrobiyal kullanım yaklaşımlarını değiştirmesi nedeniyle, antimikrobiyal direnç değişimlerinin yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmuştur.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği antibiyotik kullanımı yönetim planında, kan dolaşımı enfeksiyonlarında mortaliteyi azaltmak için birkaç saat içinde ampirik tedaviye başlanması gerektiğini vurgulamıştır⁽³⁾. Bu enfeksiyonlardaki yüksek mortalite oranlarının en büyük nedenlerinden birisinin uygun olmayan ampirik tedavilerden kaynaklandığı bildirilmektedir⁽²⁶⁾.

Bu çalışma ile COVID-19 pandemisini de içine alan 2016-2021 yılları içerisindeki altı yıllık süreçte, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kan dolaşımı örneklerinden izole edilen *K. pneumoniae* ve *E. coli* bakterilerinin, antibiyotiklere karşı direnç durumlarının değerlendirilerek, güncel verilerin ortaya konması ve uygun ampirik tedavi modellerinin oluşturulmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 01.01.2016 ile 31.12.2021 yılları içerisindeki altı yıllık süreçte Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde kan örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakterilerinin tedavide sıklıkla kullanılan antibiyotiklere karşı direnç durumları, hastane ve laboratuvar bilgi sistemi verilerinden alınarak geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örnekler BD BACTEC™ FX (BD Diagnostic Instrument Systems, Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey, ABD) otomatize kan kültürü sistemiyle çalışılmıştır. Üreme sinyali veren örnekler Gram boyaması yapılarak %5 koyun kanlı agar ve "Eosin Methylene Blue" (EMB) besiyerlerine pasajlanmış, 35.5-37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Koyun kanlı agar ve EMB besiyerlerinde üreyen kolonilerin tanımlanması, Microflex LT (Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) cihazı kullanılarak matrisle desteklenmiş lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) yöntemiyle üretici firma çalışma prosedürlerine göre yapılmıştır. Çalışmamızda sonuçlarını değerlendirdiğimiz kültür tanımlamaları 2.0 ve üzeri güvenilirlik skorları elde edilen tanımlamalardan elde edilmiştir. Tanımlanan suşların antimikrobiyal duyarlılık testleri "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) önerilerine göre⁽⁸⁾, Phoenix100 (Becton Dickinson Co., Sparks, Maryland, ABD) cihazında, Gram negatif test panelleri (NMIC-433, Becton Dickinson Co., Sparks, Maryland, ABD) kullanılarak üretici firma çalışma prosedürlerine göre yapılmıştır. GSBL varlığı Phoenix100 (Becton Dickinson Co., Sparks, Maryland, ABD) cihazında belirlenmiştir. Phoenix GSBL testi, seçilen ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinlerin beta laktamaz inhibitörü klavulanik asit varlığında veya yokluğunda minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerindeki farkın incelenmesi prensibine dayanmaktadır. Kolistin duyarlılığı otomatize sistem ile çalışıldığı ve EUCAST sadece sıvı mikrodilüsyon yöntemini önerdiği için kolistin sonuçları çalışma dışı bırakılmıştır. Kan kültürlerinden üretilen ilk izolat değerlendirmeye alınmış, aynı hastaya ait tekrarlayan izolatlar çalışma dışında tutulmuştur.

Sonuçlar IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) programıyla istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bakterilerin antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılmasında χ^2 testi, bunun uygun olmadığı durumlarda ise Fisher Exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. Bu çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan uygunluk onayı alınmıştır (Karar no: 2022-05/11, Karar tarihi: 25.05.2022).

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı tarihler arasında 963 kan kültüründen 659 *E. coli* ve 304 *K. pneumoniae* izole edilmiştir. Bu bakterilerin 327'si (%34) yoğun bakım kliniklerinden izole edilirken, 636'sı (%66) diğer kliniklerde yatan hastalardan izole edilmiştir. Tüm antibiyotikler değerlendirildiğinde yoğun bakımlarda yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakterilerinin antibiyotiklere direnç oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Yoğun bakım üniteleri ve diğer kliniklerden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae* için en etkili antibiyotik amikasin olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesinde ve diğer kliniklerde yatan hastaların örneklerinde amikasin dirençli bakteri oranı *E. coli*'de %4 ve %0, *K. pneumoniae*'da ise %14 ve %6 olarak tespit edilmiştir. Bu antibiyotiğe ek olarak imipenem ve meropenem gibi karbapenem grubu antibiyotiklere de düşük direnç gözlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Altı yıllık çalışma döneminde (2016-2021) yoğun bakım üniteleri ve diğer kliniklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında direnç oranları.

	E. coli (n:659)			K. pneumoniae (n:304)		
	Diğer Klinik [n (%)] [522 (100)]	Yoğun Bakım [n (%)] [137 (100)]	p değeri	Diğer Klinik [n (%)] [114 (100)]	Yoğun Bakım [n (%)] [190 (100)]	p değeri
AMC*	180 (35)	62 (45)	0.020	57 (50)	120 (63)	0.024
Ampisilin	331 (63)	100 (72)	0.036	**	**	**
TZP***	69 (13)	27 (18)	0.055	42 (39)	96 (50)	0.020
Siprofloksasin	229 (44)	77 (56)	0.010	51 (45)	104 (55)	0.091
Gentamisin	77 (15)	25 (18)	0.314	26 (23)	58 (31)	0.145
Amikasin	0 (0)	5 (4)	0.001	7 (6)	27 (14)	0.031
Sefepim	181 (35)	62 (45)	0.022	49 (43)	105 (55)	0.038
Seftriakson	182 (35)	59 (43)	0.076	54 (47)	107 (56)	0.130
Seftazidim	178 (34)	60 (44)	0.035	53 (46)	111 (58)	0.043
İmipenem	5 (0,9)	5 (4)	0.037	10 (9)	65 (34)	0.001
Meropenem	4 (0,7)	1 (0,7)	0.721	8 (7)	55 (30)	0.001
Ertapenem	10 (2)	3 (2)	0.528	22 (19)	72 (38)	0.001

*Amoksisilin-klavulanik asit, **Doğal Dirençli ***Piperasilin-tazobaktam

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen çalışma bakterilerinde GSBL pozitifliği %51, diğer kliniklerde %36 olarak tespit edilmiştir. GSBL pozitif izolatlarda antibiyotiklere direnç oranlarının anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür (p< 0.05). GSBL pozitif ve negatif olan *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında direnç oranları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Çalışma döneminde (2016-2021) *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında direnç oranlarının GSBL pozitifliğine göre dağılımı [n (%)].

	E. coli (n=659)			K. pneumoniae (n=304)		
	GSBL (+) [n (%)] [235 (100)]	GSBL (-) [n (%)] [424 (100)]	P değeri	GSBL (+) [n (%)] [165 (100)]	GSBL (-) [n (%)] [139 (100)]	P değeri
AMC*	152 (65)	90 (21)	0.001	143 (87)	34 (24)	0.001
Ampisilin	235 (100)	196 (46)	0.001	**	**	**
TZP***	63 (27)	33 (8)	0.001	115 (70)	23 (17)	0.001
Siprofloksasin	191 (81)	115 (27)	0.001	133 (80)	22 (16)	0.001
Gentamisin	75 (32)	27 (6)	0.001	78 (47)	6 (4)	0.001
Amikasin	5 (2)	0 (0)	0.030	34(24)	0 (0)	0.001
Sefepim	225 (96)	18 (4)	0.001	151 (92)	3 (2)	0.001
Seftriakson	230 (98)	11 (2)	0.001	161 (98)	0 (0)	0.001
Seftazidim	225 (96)	13 (3)	0.001	160 (97)	4 (3)	0.001
İmipenem	7 (3)	3 (0,7)	0.022	68 (41)	7 (5)	0.001
Meropenem	4 (2)	1 (0,2)	0.038	61 (37)	2 (1)	0.001
Ertapenem	7 (3)	6 (1)	0.167	87 (53)	7 (5)	0.001

*Amoksisilin-klavulanik asit, **Doğal Dirençli ***Piperasilin-tazobaktam

Çalışmamızda 2016, 2017, 2018 ve 2019 yılları pandemi öncesi dönem; 2020 ve 2021 ise COVID-19 pandemi dönemi olarak incelenmiş ve direnç durumları değerlendirilmiştir. Pandemi öncesi dönemde 438 *E. coli* ve 209 *K. pneumoniae*, pandemi döneminde ise 221 *E. coli* ve 95 *K. pneumoniae* izolatu incelenmiştir. *E. coli* için pandemi dönemi öncesi ile pandemi dönemi arasında değerlendirilen antimikrobiyal direnç durumları ile ilgili olarak önemli bir fark gözlenmemiştir (Tablo 3). *K. pneumoniae*'da pandemi dönemi öncesi ve pandemi dönemi karşılaştırıldığında amikasin ve meropenemde anlamlı bir artış gözlenmiştir (Tablo 4). GSBL oranları karşılaştırıldığında pandemi öncesi ve pandemi dönemleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 3 ve 4).

Tablo 3. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde toplam 6 yıllık dönemde *Escherichia coli* izolatlarının antimikrobiyal direnç oranları.

	E. coli						p değeri
	Pandemi Öncesi			Pandemi Dönemi			
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	
	[75 (100)]	[100 (100)]	[119 (100)]	[144 (100)]	[114 (100)]	[107 (100)]	
AMC*	38 (51)	39 (39)	43 (36)	57 (40)	36 (34)	29 (27)	0.006
Ampisilin	55 (73)	56 (56)	85 (71)	91 (63)	70 (65)	74 (69)	0.926
TZP**	18 (24)	19 (19)	13 (11)	21 (15)	16 (15)	9 (8)	0.092
Siprofloksasin	42 (56)	45 (45)	54 (45)	64 (44)	53 (50)	48 (45)	0.789
Gentamisin	12 (16)	15 (15)	16 (13)	26 (18)	18 (17)	15 (14)	0.783
Amikasin	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	3 (2)	0 (0)	1 (0,9)	0.520
Sefepim	32 (43)	29 (29)	51 (43)	55 (38)	37 (35)	39 (36)	0.348
Seftriakson	32 (43)	30 (30)	49 (41)	55 (38)	36 (34)	39 (36)	0.319
Seftazidim	32 (43)	29 (29)	47 (39)	56 (39)	36 (34)	38 (36)	0.318
İmipenem	0 (0)	1 (1)	3 (3)	2 (1)	1 (0.9)	3 (3)	0.663
Meropenem	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (2)	0.208
Ertapenem	1 (1)	3 (3)	2 (2)	3 (2)	2 (2)	2 (2)	0.831
GSBL***	32(43)	31(31)	51(43)	51(35)	33(29)	37(35)	0.129

*Amoksisilin-klavulanik asit, **Piperasilin-tazobaktam, ***Genişlemiş Spektrumlu Betalaktamaz

Tablo 4. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde toplam 6 yıllık dönemde *K. pneumoniae* izolatlarının antimikrobiyal direnç oranları.

	K. pneumoniae						p değeri
	Pandemi Öncesi			Pandemi Dönemi			
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	
	[48(100)]	[50(100)]	[54(100)]	[57(100)]	[60(100)]	[35(100)]	
AMC*	30 (62)	27 (54)	28 (52)	37 (65)	36 (54)	19 (54)	0.938
Ampisilin	**	**	**	**	**	**	
TZP***	26 (54)	23 (46)	21 (39)	26 (46)	27 (40)	15 (43)	0.780
Siprofloksasin	22 (46)	23 (46)	21 (39)	41 (72)	32 (48)	16 (46)	0.914
Gentamisin	17 (35)	13 (26)	11 (20)	17 (30)	20 (30)	6 (17)	0.795
Amikasin	1 (2)	0 (0)	3 (6)	11 (19)	13 (19)	6 (17)	0.001
Sefepim	24 (50)	23 (46)	20 (37)	39 (68)	31 (46)	17 (49)	0.975
Seftriakson	25 (52)	24 (48)	22 (41)	40 (70)	32 (48)	18 (51)	0.938
Seftazidim	24 (50)	24 (48)	22 (41)	40 (70)	36 (54)	18 (51)	0.495
İmipenem	9 (19)	13 (26)	7 (13)	17 (30)	17 (25)	12 (34)	0.110
Meropenem	6 (13)	6 (12)	6 (11)	16 (28)	18 (27)	11 (31)	0.004
Ertapenem	11 (23)	17 (34)	12 (22)	21 (37)	20 (30)	13 (37)	0.332
GSBL****	26 (54)	25 (50)	22 (40)	41 (72)	33 (55)	18 (51)	0.889

*Amoksisilin-klavulanik asit, **Doğal dirençli, *** Piperasilin-tazobaktam, ****Genişlemiş Spektrumlu Betalaktamaz

TARTIŞMA

Kan dolaşımı enfeksiyonları YBÜ ve diğer kliniklerde yatan bütün hastalar için hayatı tehdit eden enfeksiyonlardan biridir.⁽³³⁾ Yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ilaçlara karşı dirençli bakteriler tarafından oluşturulan kan dolaşımı enfeksiyonlarının insidansı son yıllarda giderek artmaktadır.⁽²⁾ Antimikrobiyal terapi, kan dolaşımı enfeksiyonunun ve ardından gelişebilecek şiddetli sepsis ve septik şok tedavisi için tek yoldur.⁽³⁰⁾ Erken ve uygun tedavinin mortaliteyi azaltan önemli bir etken olduğu bilinmektedir.⁽³⁾

Çalışmamızda 6 yıllık dönemde kan kültüründen üretilen 963 *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatı değerlendirilmiştir. Bu bakterilerin %34'ü YBÜ'de %66'sı ise diğer kliniklerde yatan hastalardan izole edilmiştir. Şay Coşkun ve ark.⁽²⁸⁾ yaptıkları çalışmada ürettikleri bakterilerin %65.6'sının bizim çalışmamıza benzer şekilde YBÜ dışındaki kliniklerden izole edildiğini bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise bakterilerin büyük çoğunluğunun YBÜ'de yatan hastalardan izole edildiği bildirilmiştir.^(17,27) Bu durumun çalışmanın yapıldığı merkezlerin yoğun bakım ve diğer kliniklerin yatak sayıları ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda kan kültürlerinden en fazla üretilen bakteri *E. coli* (%68) olarak tespit edilmiştir. YBÜ'de yatan hastalarda *K. pneumoniae* (%58), diğer kliniklerde ise *E. coli* (%82) daha yüksek oranda izole edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı'nın (CAESAR) 2020 raporuna göre de Türkiye'de kan örneklerinde en sık *E. coli* ürediği bildirilmiştir.⁽¹⁵⁾ İlimizde daha önce yapılan bir çalışmada da %66 gibi bir oranla *E. coli*'nin *K. pneumoniae*'den daha fazla izole edildiği bildirilmiştir.⁽⁵⁾

E. coli ve *K. pneumoniae* izolatlarında sefotaksim, seftazidim ve seftriakson gibi geniş spektrumlu sefalosporinlere direnç geçen 20 yılda ciddi oranda artmıştır.⁽²⁴⁾ Bu tür direnç çoğunlukla plazmit ya da kromozomal kaynaklı GSBL enziminin varlığından kaynaklanmaktadır.⁽²¹⁾ Çalışmamızda altı yıllık dönemde *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında sırasıyla %35.6 ve %54.2 GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda GSBL pozitiflik oranı *E. coli*'de %32-78, *K. pneumoniae*'de ise %25-85 arasında bildirilmiştir.^(1,19,27-29) Sağlık Bakanlığı, UAMDSS 2016 raporuna göre Türkiye'de GSBL pozitifliği *E. coli* için %47.8, *K. pneumoniae* için ise %58 olarak bildirilmiştir.⁽³²⁾ Bu oran bizim sonuçlarımıza benzerlik göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda ise *E. coli* için yüksek GSBL oranları bildirilmiştir.^(28,29) Bölgemizde yapılan 2009-2012 yılları arasını kapsayan çalışmada *E. coli*'de %38.3, *K. pneumoniae*'de ise %26.9 oranında GSBL varlığı tespit edilmiştir.⁽⁵⁾ Bu çalışmanın verileri ile bizim çalışmamızın verilerini karşılaştırdığımızda *K. pneumoniae* izolatlarının GSBL pozitiflik oranının iki katı oranda artış gösterdiği tespit edilmiştir. Farklı merkezlerde farklı GSBL oranları gözlenirken, aynı merkezde de farklı zamanlarda GSBL oranları değişken olabilmektedir. Beta laktam grubu antibiyotiklerin fazla kullanılması GSBL enzimi içeren bakterilerin yaygınlaşmasına sebep olmuştur. Bu yüzden GSBL verileri ve antimikrobiyallere direnç oranları bölgesel ampirik tedavi şeklinin belirlenmesi için düzenli olarak incelenmeli ve rapor edilmelidir. GSBL enzimi bulunan bakterilerde florokinolonlar, ko-trimoksazol ve trimetoprim karşı direnç sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle, GSBL varlığı, çok ilaca dirençli fenotipin iyi bir belirteçidir.⁽⁴⁾ Beklendiği gibi, çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL varlığında antimikrobiyal ilaçların hemen tamamına karşı direnç oranlarında anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p = 0.001$) (Tablo 2). Ülkemizde olduğu gibi Avrupa'da da GSBL pozitif bakterilerde aynı zamanda siprofloksasin, gentamisin direnci fazla görülmektedir.⁽¹⁴⁾

Karbapenemler yani imipenem meropenem ve ertapenem, GSBL üreten bakterilerin ilk basamak tedavidir ve karbapenem dirençli izolatların ortaya çıkması tedaviyi sınırlandırmaktadır.⁽²⁵⁾ Çalışmamızda YBÜ ve diğer kliniklerde yatan hastalarda imipenem için *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının direnç oranları sırasıyla %4, %0.9 ve %34, %9; meropenem için %0.7, %0.7 ve %30, %7; ertapenem için ise %2, %2 ve %38, %19 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ülkemizde yapılan diğer çalışmaların sonuçları, DSÖ Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı'nın (CAESAR) 2020 raporuna ve UAMDSS 2016 raporlarındaki Türkiye verileri ile uyumlu bulunmuştur.^(1,15,19,27-29,32) Bölgemizde 2009-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise karbapenemlere karşı direnç saptanmamıştır.⁽⁵⁾ Görüldüğü üzere aynı hastanede farklı zamanlarda farklı karbapenem direnç oranları görülmüştür. Bu durum bakterilerdeki direnç durumunun değişebileceğini göstermektedir. Bu dinamik direnç oranları bakterilerin direnç durumlarının düzenli olarak izlenerek tedavi protokollerinin düzenlenmesi gerektiğini göstermiştir.

Bazı çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci *E. coli*'den daha yüksek bulunmuştur.^(1,7,27,28) Taşçı ve ark.'nın⁽²⁹⁾ yaptığı çalışmada ise *E. coli*'de direnç oranı *K. pneumoniae*'den daha yüksek bulunmuştur. Avrupa direnç oranları bizim çalışmamız ile uyumlu olarak *E. coli*'de %0-%7, *K. pneumoniae*'de ise %0.2- %33.4 aralığında bildirilmiştir.^(11,18) Her ne kadar *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci *E. coli*'den daha yüksek oranda gözlenirse de, bizim çalışmamızın sonuçlarında da görüldüğü üzere daha fazla enfeksiyona neden olduğu ve toplumda daha kolay yayılabildiği için *E. coli*'nin direnç izleminin *K. pneumoniae* kadar önemli olduğunu düşünmekteyiz.

YBÜ ve diğer kliniklerdeki karbapenem direnç oranları incelendiğinde *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında YBÜ'de daha yüksek oranda direnç tespit edilmiştir. Bunun nedeninin YBÜ hastalarının, önceden hastanede yatış öyküsü ve genel durum bozukluğu, uzun yatış süresi, uzun süre ve yoğun olarak antibiyotik tedavisi alması, invaziv girişimler uygulanması gibi nedenlerden dolayı, dirençli bakterilerin kolonizasyonundan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde yapılan bir çalışmada YBÜ'de *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de imipenem ve meropenem için %81 ve %87 ile endişe verici şekilde yüksek direnç oranları bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Bizim çalışmamızda daha düşük oranlar gözlenen nedeninin, çalışmamızın sadece yoğun bakım hastaları ile sınırlı olmaması, incelenen sürenin daha uzun ve bu süre içerisinde üretilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* sayısının daha fazla olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

GSBL pozitif ve negatif izolatlarda karbapenem direnç oranları karşılaştırılmış, beklendiği gibi GSBL pozitiflerde direnç oranı daha yüksek bulunmuştur. İstatistik olarak anlamlı farklılık *E. coli*'de imipenem ve meropenemde, *K. pneumoniae* izolatlarında ise bütün karbapenemlerde tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Çalışmamızda en etkili antimikrobiyalin aminoglikozit grubu bir antibiyotik olan amikasin olduğu görülmüştür. YBÜ ve diğer kliniklerde yatan hastalarda amikasin için *E. coli* ve *K. pneumoniae* direnç oranları sırasıyla %4, %0 ve %14, %6 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak amikasin en duyarlı antibiyotik olarak saptanmıştır^(1,28). DSÖ, CAESAR 2020 raporunda bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Türkiye verilerini *E. coli* ve *K. pneumoniae* için %2 ve %27 olarak bildirmiştir⁽¹⁵⁾. Biri 2013 yılında bölgemizde önceden yapılmış olan bir çalışma olmak üzere iki çalışmada en etkili antimikrobiyaller imipenem, meropenem ve kolistin olarak bildirilmiştir^(5,29). Çalışmamızda en yüksek direnç ise *E. coli*'de ampisilin, *K. pneumoniae*'de ise amoksisilin-klavulanik asite karşı bulunmuştur. Akyıldız ve ark.'nın⁽¹⁾ yaptığı çalışmada *E. coli* için benzer sonuç bildirilmiştir. CAESAR 2020 raporunda *E. coli* izolatlarında en yüksek direnç görülen antibiyotik ampisilin olarak bildirilirken, *K. pneumoniae* için amoksisilin-klavulanik asit olarak rapor edilmiştir⁽¹⁵⁾.

Günümüzde devam etmekte olan COVID 19 pandemisinin antimikrobiyal direnç üzerindeki etkisi önemli bir konudur. COVID 19 pandemisi ile birlikte hâlihazırda önemli bir problem olan antimikrobiyal direnç sorunu, gerek pandeminin ilk sürecinde tanı koyma süreçlerindeki aksamalar, gerekse tanı konulan hastalarda süper enfeksiyonların önlenmesine yönelik çabalar nedeniyle artan antibiyotik kullanımı ile daha da önemli hale gelmiştir⁽²²⁾. Bu nedenlerle çalışmamızda COVID 19 pandemi dönemi direnç verileri ile pandemi öncesi dönem direnç verileri karşılaştırılmıştır. COVID 19 pandemi döneminde gram negatif bakterilerde özellikle farklı direnç genlerini taşıyan *K. pneumoniae* bakterilerinde hızlı bir direnç artışı görüldüğü bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Bazı çalışmalarda pandemi döneminde GSBL oranlarının gerilediği bildirilmiştir⁽¹²⁾. Çalışmamızda pandemi öncesi ve pandemi dönemleri karşılaştırıldığında, *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarında GSBL pozitifliği oranlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). İki dönem arasında *E. coli*'de direnç oranlarına bakıldığında önemli bir fark tespit edilmezken, *K. pneumoniae*'de amikasin ve meropenem duyarlılık sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$). COVID-19 pandemisinin ilk başlarında SARS-CoV-2'nin neden olduğu ateş, öksürük ve akciğer filtratları ile başvuran hastalara sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotikler verildiği, bu durumun ise ilk pandemi döneminde özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında başta yoğun bakımlar olmak üzere önemli bir artışa neden olduğu vurgulanmaktadır. COVID-19 pandemisinin antimikrobiyallerin kullanımında artışa neden olduğu ile ilgili Avrupa^(9,10) Amerika Birleşik Devletleri⁽⁶⁾ ve Asya⁽³¹⁾ gibi Dünya'nın farklı bölgelerinden güncel benzer çalışmalar bildirilmektedir. Hastanemizdeki pandemi döneminde antibiyotik kullanımında artış olduğu enfeksiyon kontrol komitesi kayıtlarında görülmüş; ancak, bu çalışmada veri olarak sunulamamıştır.

Çalışmamızda 2019 yılında genel olarak direnç oranlarının diğer yıllara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunu açıklayabilecek; laboratuvarında duyarlılık testlerinde yöntem farklılığı, hastalarda antibiyotik kullanım verisi, çalışmaya alınan mikroorganizmaların izole edildikleri hastaların hastanede yatış sürelerinde veya yoğun bakım yatışlarında farklılık gibi direnç oranlarını etkilemesi beklenebilecek durumlara ilişkin bir veriye ulaşılamamıştır.

Çalışmamızda elde edilen veriler bölgemizde ve ülkemizde yapılan daha önceki çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde, direnç oranlarındaki güncel değişimleri daha iyi anlamamızı sağlamaktadır. Bu çalışma sonuçlarının *E. coli* ve *K. pneumoniae* kaynaklı sepsiste uygulanacak olan ampirik tedavi modellerini belirlemede yol gösterici olabileceği kanısındayız. Ülkemizdeki sağlık merkezlerinin kendi antibiyotik kullanım politikalarını bu tür bilimsel çalışma verilerini de dikkate alarak belirlemelerinin, morbidite ve mortalite oranlarını azaltmaya katkı sağlayacağını, tedavi maliyetlerini düşüreceğini ve uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltacağını düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 2022-05/11, Karar tarihi: 25.05.2022).

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Sivas Cumhuriyet University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Decision no: 2022-05/11, Decision date: 25.05.2022).

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

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

KAYNAKLAR

1. Akyıldız Ö, Beşli Y, Kocagöz AS. Yoğun bakım ünitesinde bakteriyemi tanısı ile takip edilen hastaların değerlendirilmesi. *Cukurova Med J.* 2019;44(Suppl 1):521-8 <https://doi.org/10.17826/cumj.623795>.
2. Ammerlaan H, Harbarth S, Buiting AG, et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):798–805. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1006>.
3. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51-77. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>.
4. Colodner R, Samra Z, Keller N, et al. First national surveillance of susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. to antimicrobials in Israel. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57(2):201-5. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.07.011>.
5. Çelik C, Gözel G, Uysal E, Bakıcı M, Engin A, Tutar U. Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotiklere direnç durumu. *Flora.* 2013;18(4):181-7.
6. Dieringer TD, Furukawa D, Graber CJ, et al. Inpatient antibiotic utilization in the veterans' health administration during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(6):751-3. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1277>.
7. Dinçer ŞD, Aksaray S. İstanbul anadolu kuzey hizmet bölgesi'ndeki sekonder kan dolaşım enfeksiyonlarının karakteristik özellikleri. *J Turk Soc Intens Care.* 2022;20(1):38-43. <https://doi.org/10.4274/tybd.galenos.2020.32042>.
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zonediameters. Version 10.0, 2020 Basel, Switzerland: EUCAST. 2020 <https://www.eucast.org>.
9. Friedli O, Gasser M, Cusini A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on inpatient antibiotic consumption in Switzerland. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(6):792. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060792>.
10. Giacomelli A, Ridolfo AL, Oreni L, et al. Consumption of antibiotics at an Italian university hospital during the early months of the COVID-19 pandemic: Were all antibiotic prescriptions appropriate? *Pharmacol Res.* 2021;164:105403. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105403>.
11. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):153-63. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30257-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30257-2).
12. Hamidi AA, Yılmaz Ş. Antibiotic consumption in the hospital during COVID-19 pandemic, distribution of bacterial agents and antimicrobial resistance: A single-center study. *J Surg Med.* 2021;5(2):124-7. <https://doi.org/10.28982/josam.834535>.
13. Holmes CL, Anderson MT, Mobley HLT, Bachman MA. Pathogenesis of Gram-negative bacteremia. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(2):e00234-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00234-20>.
14. Höjgård S. Antibiotic resistance – why is the problem so difficult to solve? *Infect Ecol Epidemiol.* 2012;2:18165. <https://doi.org/10.3402/iee.v2i0.18165>.
15. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/469200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020-eng.pdf (erişim tarihi: 18.08.2022).

16. Jarlier V, Diaz Högberg L, Heuer OE, et al. Strong correlation between the rates of intrinsically antibiotic-resistant species and the rates of acquired resistance in Gram-negative species causing bacteraemia, EU/EEA, 2016. *Euro Surveill.* 2019;24(33):1800538. [https://doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.33.1800538](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.33.1800538).
17. Kılınc Ç, Güçkan R, Kahveci M, Kayhan Y, Pirhan Y, Özalp T. Kan kültürlerinde üreyen gram negatif izolatların dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *Int J Basic Clin Med.* 2015;3(3):125-30.
18. Kostyanev T, Vilken T, Lammens C, Timbermont L, Van't Veen A, Goossens H. Detection and prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among European laboratories in the COMBACTE network: a COMBACTE LAB-Net survey. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(3):268-74. [https://doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.10.013](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.10.013).
19. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Med Bull Haseki* 2016;54(2):97-102. <https://doi.org/10.4274/haseki.2872>
20. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57(4):106324. [https://doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106324](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106324).
21. Livermore DM, Woodford N. The beta-lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. *Trends Microbiol.* 2006;14(9):413-20. [https://doi: 10.1016/j.tim.2006.07.008](https://doi.org/10.1016/j.tim.2006.07.008).
22. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis.* 2021;104:250-4. [https://doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.087](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.087).
23. Özsürekçi Y, Karadağ Öncel E, Ceyhan M. Central venous catheter-related bloodstream infections: literature review. *J Pediatr Inf.* 2013;7(1):25-30. <http://dx.doi.org/10.5152/ced.2013.06>
24. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Med.* 2006;119(6 Suppl 1):S20-8; discussion S62-70. [https://doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.013](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.013).
25. Polemis M, Tryfinopoulou K, Giakkoupi P; WHONET-Greece study group, Vatopoulos A. Eight-year trends in the relative isolation frequency and antimicrobial susceptibility among bloodstream isolates from Greek hospitals: data from the Greek Electronic System for the Surveillance of Antimicrobial Resistance-WHONET-Greece, 2010 to 2017. *Euro Surveill.* 2020;25(34):1900516. [https://doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.34.1900516](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.34.1900516).
26. Russotto V, Cortegiani A, Graziano G, et al. Bloodstream infections in intensive care unit patients: distribution and antibiotic resistance of bacteria. *Infect Drug Resist.* 2015;8:287-96. [https://doi: 10.2147/IDR.S48810](https://doi.org/10.2147/IDR.S48810).
27. Satılmış Ş, Aşgın N. Kan kültüründe sıklıkla izole edilen bakterilerin ve antibiyotik duyarlılık profillerinin yıllara göre dağılımı. *ANKEM Derg.* 2019;33(3):95-101. [https://doi: 10.5222/ankem.2019.095](https://doi.org/10.5222/ankem.2019.095).
28. Şay Coşkun US. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg,* 2018;32(2):45-52 [https://doi: 10.5222/ankem.2018.045](https://doi.org/10.5222/ankem.2018.045).
29. Taşçı L, Güreser AS, Boyacıoğlu Zİ, Karasartova D, Taylan Özkan A. Hitit Üniversitesi Çorum eğitim ve araştırma hastanesi'nde kan kültürlerinden üreyen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Flora.* 2016;21(1):27-32.
30. Timsit JF, Laupland KB. Update on bloodstream infections in ICUs. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(5):479-86. [https://doi: 10.1097/MCC.0b013e328356cefe](https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328356cefe).
31. Ul Mustafa Z, Salman M, Aldeyab M, Kow CS, Hasan SS. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(8):1691-5. [https://doi: 10.1007/s42399-021-00966-5](https://doi.org/10.1007/s42399-021-00966-5).
32. Ulusal hastane enfeksiyonları surveyans ağı özet raporu 2016. Editör. Şencan İ. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Ankara (2017).
33. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323-9. [https://doi: 10.1001/jama.2009.1754](https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754).