

Cilt 36

Sayı 3

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

İÇİNDEKİLER

Contents

ARAŞTIRMALAR/RESEARCH ARTICLES

- **Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Neden Olan Bakteriyel Üropatojenlerin Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları** 83
Distribution and Antibiotic Susceptibility of Bacterial Uropathogens Causing Recurrent Urinary Tract Infections
Uzm Dr Sümeyra KAYALI
- **Birinci Seçenek Antitüberküloz İlaçlara Duyarlı ve Çok İlaça Dirençli *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks Klinik İzolatlarında Amikasin, Moksifloksasin ve Kanamisin Duyarlılıklarının Resazurin Mikrotitre Plak Yöntemi ile Araştırılması** 92
Investigation of Amikacin, Moxifloxacin and Kanamycin Susceptibility in Mycobacterium tuberculosis Complex Clinical Isolates Susceptible and Multidrug resistant to First-Line Antituberculosis Drugs with Resazurin Microtiter Plate Method
Dr Öğr Üyesi Mahmut ÜLGER, Öğr Gör Nurbanu YAŞAR, Arş Gör Hamide KAYA, Dr Eyyüp KAYA, Dr Osman SEZER, Prof Dr Gönül ASLAN
- **Yerli ve Yabancı Kronik Hepatit C Hastalarında HCV Genotiplerinin Dağılımı: Altı Yıllık Değerlendirme** 101
Distribution of HCV Genotypes in Local and Foreign Chronic Hepatitis C Patients: A Six-Year Evaluation
Uzm Dr Neslihan ARICI, Uzm Dr Nilgün KANSAK, Doç Dr Rıza ADALETİ, Prof Dr Sebahat AKSARAY, Prof Dr Handan ANKARALI
- **COVID-19 Pandemisinin Bir Üçüncü Basamak Biyokimya Laboratuvarında Reddedilen Numune Analizine Etkisi** 108
Impact of the COVID-19 Pandemic on Rejected Sample Analysis
Dr Öğr Üyesi Havva Yasemin ÇİNPOLAT, Prof Dr Dilek Ülker ÇAKIR
- **Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Metallo-Beta-Laktamaz Aktivitesinin Çeşitli Fenotipik Yöntemlerle Araştırılması** 117
Investigation of Metallo-Beta-Lactamase Activity in Nosocomial Acinetobacter baumannii Isolates by Various Phenotypic Methods
MSc Sulhiye ASLAN, Prof Dr Gülgün YENİŞEHİRLİ, Prof Dr Aydan YENİŞEHİRLİ



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
: (0212) 219 93 41
sta: ankem@ankemderneği.org.tr
v.ankemderneği.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>

- **Kistik Fibrozis ve Kistik Fibrozis Dışı Hastalardan İzole Edilen *Achromobacter* Türleri ile İlgili Retrospektif Analiz** 125
Retrospective Analysis of Achromobacter Species Isolated from Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Patients
Dr Özgenur DEMİRKOL, MSc Gamze ALÇI, Prof Dr Bülent KARADAĞ,
Prof Dr Yasemin GÖKDEMİR, Prof Dr Ela ERDEM ERALP,
Uzm Dr Şeyda KARABULUT, Prof Dr Ayşegül KARAHASAN

-
- **36. Cilt (2022) Bilimsel Hakemlere Teşekkür** III
 - **36. Cilt (2022) Konu İndeksi** IV
 - **36. Cilt (2022) Yazarlar İndeksi** VI

-
- **ANKEM Dergisi Yazım Kuralları** 2022,36(1)'e bakınız
Editorial Rules of Journal of ANKEM
-

TEKRARLAYAN ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN BAKTERİYEL ÜROPATOJENLERİN DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Sümevra KAYALI^{1,2}

S.Kayalı: 0000-0002-2211-0855

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

²Bayburt Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, BAYBURT

ÖZ

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları (TÜSE) tipik olarak altı ayda iki veya daha fazla ya da bir yılda üç veya daha fazla üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) olması olarak tanımlanır. Bu çalışmada TÜSE’de izole edilen üropatojenler ve antibiyotik duyarlılıkları literatür eşliğinde incelenerek TÜSE’nin ampirik tedavisine rehberlik etmesi amaçlanmıştır.

Fırat Üniversitesi Merkez Laboratuvarı 2020 yılı erişkin yaş grubu poliklinik ve klinik hastalarında >100,000 cfu/ml bakteriyel üreme saptanan idrar kültürü sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastane otomasyon sistemi kullanılarak elde edilen veriler TÜSE ve diğer ÜSE olmak üzere iki gruba ayrılmış ve istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya toplam 1796 idrar kültürü dahil edilmiştir. TÜSE grubunda ve diğer ÜSE grubunda sırasıyla erkek hasta oranı %57 ve %38, yaş ortalaması 61.91±17.06 ve 59.83±19.03 bulunmuştur. Erkek cinsiyet ve ileri yaş grubu TÜSE için risk faktörü olarak saptanmıştır. Poliklinik hastalarının TÜSE grubunda %72, diğer ÜSE grubunda %64 olduğu (p<0.001) belirlenmiştir. Ayrıca TÜSE grubunda nosokomiyal kökenli olanların oranı yalnızca %15 olmasına karşın, diğer ÜSE grubuna göre (%10) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.006). Proteus spp. ve Streptococcus agalactiae türleri TÜSE grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede az tanımlanmıştır. Escherichia coli ve Klebsiella spp. izolatlarında TÜSE grubunda diğer ÜSE grubuna kıyasla birçok antibiyotiğe duyarlılık oranları düşük bulunmuştur.

TÜSE, klinik yaklaşımlarda diğer ÜSE’lerden farklı ele alınmalı ve altta yatan risk faktörleri ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. İdrar kültürü ve antibiyogram sonuçlarına göre en uygun antibiyotik ile tedavi edilmelidir.

Anahtar kelimeler: idrar kültürü, idrar yolu enfeksiyonu, üropatojen, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu

ABSTRACT

Distribution and Antibiotic Susceptibility of Bacterial Uropathogens Causing Recurrent Urinary Tract Infections

Recurrent urinary tract infections (rUTI) are typically defined as three or more urinary tract infections (UTIs) within one year, or two or more occurrences within six months. In this study, it was aimed to guide the empirical treatment of rUTI by examining the uropathogens and antibiotic susceptibility isolated in rUTI in the light of the literature.

Urine culture results of Fırat University Central Laboratory in 2020 adult age group outpatient and clinical patients with bacterial growth of >100,000 cfu/ml were retrospectively analyzed. Data obtained by using the hospital automation system were divided into two groups as rUTI and the other UTI and were statistically compared.

A total of 1796 urine cultures were included in the study. In the rUTI group and in the other UTI groups, the rate of male patients was 57% and 38%, mean age was 61.91±17.06 and 59.83±19.03, respectively. Male gender and advanced age were detected as risk factors for rUTI. Outpatient clinic patients were 72% in the rUTI group and 64% in the other UTI group (p<0.001). In addition, although the infections of nosocomial origin were only 15% in the rUTI group, they were significantly higher than the other UTI group (10%, p=0.006). Proteus spp. and Streptococcus agalactiae species were identified statistically significantly less in the rUTI group. In Escherichia coli and Klebsiella spp. isolates, lower susceptibility rates to many antibiotics were found in the rUTI group compared to the other UTI group.

İletişim adresi: Sümevra Kayalı, Bayburt Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, BAYBURT

Tel: (0458) 211 91 91 /1124

e-posta: s_kayali@hotmail.com

Received/Geliş: 09.07.2022 Accepted/Kabul: 23.09.2022 Published Online/Online Yayın: 30.12.2022

Atf/Cite as: Kayalı S. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel üropatojenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2022;36(3):83-91.

rUTI should be handled differently from other UTIs in clinical approaches and the underlying risk factors should be tried to be eliminated. It should be treated with the most appropriate antibiotic according to the results of urine culture and antibiogram.

Keywords: urine culture, urinary tract infection, uropathogen, recurrent urinary tract infection

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE); böbrek, üreter, mesane ve üretra gibi ürogenital sistem organlarının enfekte olmasıyla ortaya çıkan klinik tablodur. Günümüz erişkin yaş grubunda en fazla görülen bakteriyel enfeksiyondur⁽¹³⁾.

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları (TÜSE); idrar kültürleri ile doğrulanmış ÜSE'lerin son altı ayda iki veya daha fazla, son bir yılda üç veya daha fazla geçirilmesi olarak tanımlanmaktadır⁽³⁾.

ÜSE tanısında kültür testleri altın standarttır. Ancak, kültür ve duyarlılık testlerinin en az iki gün sürmesi ampirik tedavi uygulanmasını gerektirmektedir. ÜSE tedavisinde kullanılan başlıca antibiyotikler; penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozitler, fluorokinolonlar ve trimetoprim-sülfametoksazoldür. Ancak uygun olmayan antibiyotiğin uygun olmayan süre ve dozda kullanımı birçok antibiyotiğe karşı direnç gelişimine neden olmaktadır⁽⁵⁾.

Çalışmamızın amacı yöremizde görülen TÜSE'nin cinsiyete, yaşa göre dağılımının saptanması, ayakta/yatan hastada gelişme ve nozokomiyal/toplumsal kökenli olma durumunun belirlenmesi ve TÜSE tedavisinde yol gösterici olabilmesi için bakteriyel üropatojenlerin dağılımının ve antibiyotik duyarlılıklarının tespit edilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'na kültür incelemesi için gönderilen idrar örnekleri, EMB ("eosin methylene blue") ve kanlı agar besiyerlerine ekim yapılarak etüvde inkübe edilmiştir. Besiyerinde üreyen mikroorganizmaların tanımlanması, antibiyotik duyarlılıkları ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi Phoenix tam otomatize bakteri tanımlama ve duyarlılık sistemi (Becton Dickinson and Company, ABD) ile değerlendirilmiştir. Duyarlılık verileri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre yorumlanmıştır⁽⁹⁾.

Hastane otomasyon sisteminden faydalanılarak 2020 yılı idrar kültürü sonuçları retrospektif olarak elde edilmiştir. Poliklinik ve klinik servislerden gelen, erişkin yaş grubu (>18 yaş) hastalardan alınmış, ≥ 100.000 cfu/ml bakteri üremesi tespit edilen kültürlerden enfeksiyon dönemine ait ilk sonuçlar incelenmiştir. Bu sonuçlardan elektronik hasta dosyaları ve laboratuvar verilerinden faydalanılarak altı ay içinde en az iki ya da bir yıl içinde en az üç defa üreme saptanan hasta sonuçları TÜSE grubu olarak sınıflandırılmıştır⁽³⁾. Bu sınıflamaya dahil olamayan sonuçlar diğer ÜSE grubu olarak adlandırılmıştır. Bu iki gruba göre yaş, cinsiyet, hasta yeri (poliklinik/klinik), enfeksiyon kaynağı (toplumsal/nozokomiyal), rapor edilen bakteri türü ve antibiyogram sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. İdrar örneğinin kabul tarihi herhangi bir kliniğe yatışından 48 saat sonra veya taburcu edildikten sonraki 10 gün içindeyse nozokomiyal kökenli kabul edilmiştir. Diğer tarihlerde gelen örnekler toplum kökenli kabul edilmiştir⁽¹⁾.

Çalışmaya dahil edilecek antibiyotikler Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu tarafından hazırlanan 'Kısıtlı Bildirim' tablolarından faydalanılarak seçilmiştir⁽¹⁹⁾. Verilerin analiz ve sunumunda Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği (KLİMUD) tarafından hazırlanan 'Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu' isimli rehberi kullanılmıştır⁽¹⁵⁾. Etik izin Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan (01.09.2022 tarihli ve 2022/10-02 sayılı) alınmıştır.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 23 versiyon paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu veri seti örneklem sayısının büyük olması nedeniyle çarpıklık ve basıklık değerleri ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ($\text{ort} \pm \text{ss}$) kullanılmıştır. Sınıflandırılmış veriler sıklık ve yüzde olarak verilmiştir. Bağımlı değişken ile (TÜSE olup olmama değişkeni) bağımsız değişkenler (yaş, cinsiyet, hasta yeri, enfeksiyon kaynağı, bakteri türü ve antibiyogram sonucu) arasındaki ilişkiyi incelemek için 't testi' ve örneklem büyüklüğüne göre uygun 'ki-kare testi' kullanılmıştır. İki değişkenli analizlerde anlamlı çıkan bağımsız değişkenlerle "binary" lojistik regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 1796 idrar kültürünün 996'sının (%55) kadın, 800'ünün (%45) erkek hastalara ait olduğu görülmüş ve yaş ortalamaları 60.52±18.42 bulunmuştur. Hastalardaki idrar kültürü üreme verileri incelenerek enfeksiyonlar TÜSE (n=594) ve diğer ÜSE (n=1202) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplara göre yaş ortalaması, cinsiyet, hasta yeri, enfeksiyon kaynağı, idrar kültüründe üreyen bakteri türü dağılımı ve istatistiksel değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. İki grupta saptanan bakteri dağılımı yüzde olarak karşılaştırıldığında, TÜSE grubunda diğer ÜSE grubuna göre *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Staphylococcus aureus* daha fazla; *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Streptococcus agalactiae* ve *Citrobacter* spp. daha az saptanmıştır.

Tablo 1. TÜSE ve diğer ÜSE gruplarına göre yaş ortalaması, cinsiyet, hasta yeri, enfeksiyon kaynağı, idrar kültüründe üreyen bakteri türü dağılımı ve istatistiksel değerlendirme.

Bağımsız değişkenler		TÜSE ¹ görülen grup	Diğer ÜSE ² görülen grup	İstatistiksel değeri (p değeri)
Yaş (ort±ss)		61.91±17.06	59.83±19.03	0.017*
Cinsiyet n (%)	Kadın	253 (43)	743 (62)	<0.001**
	Erkek	341 (57)	459 (38)	
Enfeksiyon kaynağı n (%)	Toplum kökenli	505 (85)	1076 (90)	0.006**
	Nozokomiyal kökenli	89 (15)	126 (10)	
Hasta yeri n (%)	Poliklinik	425 (72)	770 (64)	<0.001**
	Klinik	169 (28)	432 (36)	
Bakteri türü n (%)	<i>Escherichia coli</i>	311 (52)	751 (62)	<0.001**
	<i>Klebsiella</i> spp.	138 (23)	180 (15)	
	<i>Enterococcus</i> spp.	49 (8)	83 (7)	
	<i>Enterobacter</i> spp.	40 (7)	41 (3)	
	<i>Pseudomonas</i> spp.	31 (5)	36 (3)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (2)	18 (2)	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	5 (1)	21 (2)	
	<i>Citrobacter</i> spp.	2 (0.5)	17 (1)	
	<i>Proteus</i> spp.	1 (0.5)	24 (2)	
	Diğerleri***	6 (1)	31 (3)	

TÜSE¹: Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu

ÜSE²: Üriner sistem enfeksiyonu

* t testi kullanılmıştır.

** Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

Diğerleri***:

TÜSE grubunda 2 *Stenotrophomonas maltophilia*, 2 *Morganella morganii*, 1 *Acinetobacter* spp., 1 *Ewingella americana*.

Diğer ÜSE grubunda 8 *Serratia* spp., 7 *Acinetobacter* spp., 4 *Cedecea* spp., 3 *Staphylococcus saprophyticus*, 3 *Stenotrophomonas maltophilia*, 2 *Achromobacter* spp., 1 *Chromobacterium violaceum*, 1 *Delftia acidovorans*, 1 *Morganella morganii*, 1 *Pantoea agglomerans*.

Bağımsız değişkenlerin hepsinde iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle tümü için "binary" lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Yaş artışı tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile risk faktörü olarak saptanırken, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile risk faktörü olarak saptanmamıştır. Her iki analiz ile de erkek cinsiyetin ve nozokomiyal kökenli enfeksiyonların TÜSE için risk faktörü olduğu, poliklinik başvurularında TÜSE olan hastalarla karşılaşma riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca *Proteus* spp. ve *S. agalactiae* türlerin TÜSE oluşturma riski her iki analiz ile de diğer türlere göre daha az bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. TÜSE ve diğer ÜSE gruplarında bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon analizi.

Bağımsız Değişkenler		Tek değişkenli lojistik regresyon Odd's değeri (Güven aralığı)	p değeri	Çok değişkenli lojistik regresyon Odd's değeri (Güven aralığı)	p değeri
Yaş		1.01 (1.00-1.01)	0.025	1.00 (1.00-1.01)	0.438
Cinsiyet (ref=kadın)		2.20 (1.79-2.69)	<0.001	2.08 (1.67-2.59)	<0.001
Enfeksiyon kökeni (ref= toplum)		1.52 (1.13-2.03)	0.005	1.63 (1.19-2.27)	0.002
Hasta yeri (ref=klinik)		1.51 (1.21-1.86)	<0.001	1.67 (1.32-2.12)	<0.001
Bakteri türü (ref= Enterococcus spp.)	Escherichia coli	0.69 (0.47-1.01)	0.054	0.74 (0.50-1.10)	0.131
	Klebsiella spp.	1.27 (0.83-1.93)	0.268	1.23 (0.80-1.90)	0.347
	Enterobacter spp.	1.69 (0.96-2.96)	0.068	1.52 (0.85-2.71)	0.158
	Pseudomonas spp.	1.49 (0.82-2.70)	0.192	1.24 (0.67-2.29)	0.497
	Citrobacter spp.	0.51 (0.18- 1.47)	0.211	0.48 (0.16-1.41)	0.184
	Proteus spp.	0.14 (0.03-0.64)	0.011	0.16 (0.04-0.70)	0.016
	Staphylococcus aureus	1.06 (0.46-2.42)	0.896	0.93 (0.40-2.18)	0.872
	Streptococcus agalactiae	0.08 (0.01-0.63)	0.016	0.08 (0.01-0.60)	0.015

İki grupta elde edilen antibiyogram sonuçlarının istatistiksel karşılaştırması, bakteri sayısının uygunluğu nedeniyle *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. ve *Pseudomonas* spp. izolatları için yapılmıştır. *Enterobacteriaceae* ailesinden *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. izolatlarının antibiyogram sonuçlarının karşılaştırılması ve istatistiksel değeri Tablo 3'te sunulmuştur. *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. izolatlarında GSBL pozitifliği sırasıyla TÜSE grubunda %51, %61 ve %55; diğer ÜSE grubunda ise %35, %42 ve %44 olarak saptanmıştır. *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'de iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ($p<0.001$ ve $p=0.001$) *Enterobacter* spp.'de anlamlı değildir ($p=0.0311$, Pearson ki-kare testi).

Enterococcus spp. izolatlarında TÜSE ve diğer ÜSE gruplarında saptanan ampisilin (%51, %66; $p=0.165$), nitrofurantoin (%80, %91; $p=0.567$), fosfomisin (%0, %18; $p=0.515$), siprofloksasin (%67, %52; $p=0.694$), vankomisin (%96, %99; $p=0.286$) ve linezolid (%96, %100; $p=0.132$) duyarlılık farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ampisilin için Pearson ki-kare, diğerleri için "Fisher's exact" ki-kare testi kullanılmıştır).

Pseudomonas spp. izolatlarında TÜSE ve diğer ÜSE gruplarında saptanan seftazidim (%77, %71; $p=0.632$), piperasilin-tazobaktam (%70, %83; $p=0.198$), gentamisin (%70, %86; $p=0.111$) amikasin (%57, %77; $p=0.273$), imipenem (%55, %68; $p=0.380$), meropenem (%76, %61 $p=0.276$) ve siprofloksasin (%47, %50; $p=0.790$) duyarlılık farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ampisilin için "Fisher's exact" ki-kare, diğerleri için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır).

S. aureus izolatlarının metisilin duyarlılığı TÜSE grubunda %40 diğer ÜSE grubunda %61 olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.283$, "Fisher's exact" ki-kare testi). Her iki grup *S. agalactiae* izolatlarının tamamı penisiline karşı duyarlı bulunmuştur.

Tablo 3. *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık oranlarının sonuçlarının karşılaştırılması ve istatistiksel değerlendirilmesi.

Antibiyotik	Duyarlılık (%)								
	Escherichia coli			Klebsiella spp.			Enterobacter spp.		
	TÜSE grubu	Diğer ÜSE grubu	p değeri	TÜSE grubu	Diğer ÜSE grubu	p değeri	TÜSE grubu	Diğer ÜSE grubu	p değeri
A Ampisilin	13	31	<0.001	**	**	**	0	5	0.494*
Gentamisin	72	82	<0.001	64	78	0.006	87	90	0.737*
Trimetoprim-sülfametoksazol	40	57	<0.001	39	61	<0.001	77	78	0.904
Nitrofurantoin	89	97	<0.001	-	-	-	-	-	-
Fosfomisin	94	96	0.153	57	81	<0.001	58	71	0.184
B Siprofloksasin	35	57	<0.001	35	58	<0.001	38	78	<0.001
Levofloksasin	39	61	<0.001	39	62	<0.001	36	78	<0.001
Amoksisilin-klavulanat	26	41	<0.001	32	50	0.002	0	5	0.494*
Ertapenem	85	93	<0.001	64	81	<0.001	67	81	0.160
Sefiksim	64	75	<0.001	70	82	0.006	65	63	0.882
Amikasin	99	99	0.102*	80	92	0.001	98	100	0.494*
C İmipenem	97	99	0.087	72	88	<0.001	95	95	1.000*
Meropenem	96	98	0.025	69	87	<0.001	98	98	1.000*

* Fisher's exact ki-kare testi kullanılmıştır. Tablodaki işaretli olmayan diğer p değerleri Pearson ki-kare testi kullanılarak elde edilmiştir.

**Doğal direnç

Antibiyotik grupları (A, B ve C) Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu'nun önerilerine göre oluşturulmuştur⁽¹⁹⁾.

TARTIŞMA

TÜSE, tüm yaş gruplarında karşımıza çıkabilen ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen klinik bir durumdur. Sistosel, pelvik organ prolapsusu, gebelik, üriner sistem taş hastalığı, prostat hiperplazisi, diyabetik nöropati gibi obstrüktif ve fonksiyonel yapı değişiklikleri ÜSE için risk faktörleridir ve TÜSE için zemin oluştururlar⁽¹²⁾. Klinik yaklaşımlarda TÜSE diğer ÜSE'lerden farklı ele alınmalı ve altta yatan risk faktörleri belirlenmelidir⁽²³⁾. Çalışmamızda TÜSE gelişen hastaların toplam ÜSE saptananların yaklaşık üçte birini oluşturması, bu enfeksiyonların erişkin yaş grubunda önemli bir sorun olduğunu göstermektedir.

ÜSE anatomik özelliklerden dolayı kadınlarda daha fazla görülse de bu durum TÜSE’de yaşa göre değişkenlik göstermektedir. TÜSE; genç yaş grubunda kadınlarda, ileri yaş grubunda ise erkeklerde daha sık görülmektedir. Bu dağılımda kadınlarda cinsel ilişki ve kontraseptif (özellikle spermid, diyafram vb.) kullanımının, erkeklerde ise prostat patolojileri ve mesaneye ait girişimlerin TÜSE için risk oluşturması rol oynamaktadır⁽²³⁾. Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak diğer ÜSE grubunda kadın hakimiyeti, daha ileri yaştan oluşan TÜSE grubunda ise erkek hakimiyeti saptanmıştır. Yöremizde yaşayan kadınların TÜSE için daha az risk faktörü taşımasının bu durumun sebebi olabileceği düşünülmüştür.

Nozokomiyal enfeksiyonlar hastanede bulunma veya alınan sağlık hizmeti ile ilişkili olarak gelişen enfeksiyonlardır. Hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra hastanede ya da taburcu olduktan sonra 10 gün içinde gelişen enfeksiyonlar olarak tanımlanmıştır⁽¹⁾. Hastanede kalış süresinin uzamasına, maliyet artışına, yaşam kalitesinde bozulmaya, iş gücü ve verimlilik kaybına neden olan önemli bir sorundur⁽²⁾. Duran ve ark.’nın⁽⁶⁾ yaptığı çalışmada ÜSE’lerde en fazla tespit ettikleri iki bakteri türünü ele almış ve hastaların %69 oranında ayaktan başvurduğu saptanmıştır. Çalışmamızda her iki grupta da toplum kökenli enfeksiyonlar ve poliklinik başvurusu daha sık belirlenmiştir. TÜSE grubunda diğer ÜSE grubuna kıyasla ayaktan başvuru oranı fazla olsa da nozokomiyal kökenli enfeksiyonlar daha fazla görülmüştür.

ÜSE etkeni olarak en fazla Gram negatif bakteriler görülmekte ve ilk sırayı *E. coli* almaktadır. Duran ve ark.⁽⁶⁾ tarafından yapılan 2016-2019 yıllarını kapsayan dört yıllık analiz çalışmasında erişkin yaş grubuna ait idrar kültürlerinin %74’ünde *Enterobacterales* türleri tespit edilmiş ve en sık *E. coli*, ikinci sırada *Klebsiella* spp. saptanmıştır. Gram pozitif bakterilerden ilk sırada genellikle *Enterococcus* spp. olmak üzere *S. agalactiae* ve *S. aureus* ÜSE etkeni olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Yurdakul-Mesutoğlu ve ark.⁽²¹⁾ tarafından yapılan, beş yıllık ayaktan ve yatan hastaların değerlendirildiği çalışmada Gram pozitif bakterilerde ilk sırayı *Enterococcus* spp. almıştır. Bizim çalışmamızda; her iki grupta da en sık *E. coli* izole edilmiş ve bunu sırasıyla *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. izlemiştir. Bu bakteriler ülkemizde yapılan birçok çalışmada sıklık sıralamaları değişse de ÜSE’nin en sık izole edilen etkenlerindendir⁽²¹⁾.

ÜSE’ye neden olan üropatojenler için bağırsak, vajen ve çevre dokular en önemli rezervuarı oluşturmaktadır⁽¹⁶⁾. Üropatojenler enfeksiyon gelişiminin ilk basamağı olan adezyonda etkili adhezin (pili veya fimbria), biyofilm (slime), siderofor ve toksin üretimi gibi virülans faktörlerine sahiptir⁽⁴⁾. Başta laktobasiller olmak üzere vajen florası elemanları üretral orifisi sararak üropatojenlere karşı direnç oluşturduğundan floradaki değişiklikler üropatojen kolonizasyonunu artırır ve TÜSE için risk oluşturur⁽¹²⁾. Özellikle TÜSE ve tekrarlayan bakteriüri gelişiminde bağırsak florasındaki üropatojen yoğunluğunun risk faktörü olarak tanımlandığı çalışmalar mevcuttur. Flores-Mireles ve ark.⁽¹⁰⁾ tarafından yapılan çalışmada *Escherichia*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* cinsleri için bağırsak florası yoğunluğu ile bakteriüri ve TÜSE arasındaki ilişki araştırılmış ve TÜSE’de *Escherichia* spp., bakteriüride ise *Enterococcus* spp. bağırsak florasında yüksek yoğunlukta bulunmuştur. Çalışmamızda TÜSE grubunda diğer ÜSE grubuna göre *Proteus* spp. ve *S. agalactiae* görülme riski düşük iken, diğer bakteri türlerinin dağılımında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Teker ve ark.⁽¹⁸⁾ tarafından yapılan çalışmada idrar kültüründe saptanan *E. coli* izolatlarında en düşük duyarlılık ampisilin (%31) ve amoksisilin-klavulanata (%53); en yüksek duyarlılık ise amikasin (%98), fosfomisin (%98), nitrofurantoin (%98) ve karbapenemlere (>%99) karşı saptanmıştır. Trimetoprim-sülfametoksazol, sefuroksim, sefiksim, siprofloksasin, levofloksasin ve gentamisine karşı sırasıyla %69, %74, %74, %77, %78 ve %88 duyarlılık görülmüştür. Keskin ve ark.’nın⁽¹⁴⁾ yaptığı çalışmada *Enterobacterales* türlerinde sırasıyla ampisilin (%30), sefuroksim (%60), sefiksim (%64), amoksisilin-klavulanat (%65), trimetoprim-sülfametoksazol (%65), siprofloksasin (%75), levofloksasin (%76), gentamisin (%86), ertapenem (%94) amikasin (%96), imipenem (%97) ve meropeneme (%97) karşı artan yüzdeyle duyarlılık gözlenmiştir. Çalışmamızda, yapılan diğer çalışmalara benzer olarak *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. izolatlarında antibiyotik duyarlılığı oral kullanılabilen ampisilin, amoksisilin-klavulanat, trimetoprim-sülfametoksazol ve siprofloksasine karşı düşük oranlarda; amikasin, imipenem ve meropeneme karşı yüksek oranlarda saptanmıştır. Gruplara göre kıyaslandığında TÜSE grubu diğer ÜSE grubuna göre *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarında bir çok antibiyotiğe karşı daha düşük duyarlılık oranları saptanmıştır. *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp.’de ÜSE tedavisinde en çok tercih edilen kinolon grubu antibiyotiklerinden siprofloksasine karşı TÜSE grubunda diğer ÜSE grubuna göre daha yüksek direnç gözlenmiştir⁽¹⁷⁾.

GSBL enzimi beta-laktam antibiyotiklerinin yaygın kullanılmasına bağlı olarak görülmekte ve Gram negatif bakterilerin tedavisinde sorun oluşturmaktadır⁽¹¹⁾. Karbapenemler ve sefamisinler haricindeki tüm beta-laktam antibiyotiklerine karşı dirence neden olmaktadır. GSBL enzimini kodlayan genler plazmidler aracılığıyla aktararak antibiyotik direncinin yayılmasına neden olmaktadır⁽⁵⁾. İdrar kültüründe üreyen *E. coli* izolatlarında GSBL üretimi Teker ve ark.⁽¹⁸⁾ tarafından %16, Uslu ve ark.⁽²⁰⁾ tarafından %22, Alpay ve ark.⁽¹⁾ tarafından %27 oranında saptanmıştır. *Klebsiella* spp. izolatlarında ise %18 oranında saptanmıştır⁽²⁰⁾. Çalışmamızda GSBL üretimi bu çalışmalara kıyasla daha yüksek oranlarda saptanmıştır. TÜSE grubunda *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. izolatlarının yarısından fazlasında GSBL üretimi görülmüştür.

Poliklinik ve servis hastalarına ait idrar kültürlerinde üreyen enterokok türlerinde ampisilin %55, siprofloksasin %13, vankomisin %80 ve linezolid %100 oranında duyarlılık saptanmıştır⁽²²⁾. Etiz ve ark.⁽⁸⁾ tarafından servis ve yoğun bakım hastalarında ise ampisilin %16, siprofloksasin %33, vankomisin %85 ve linezolid %95 oranında etkili bulunmuştur. Er ve ark.⁽⁷⁾, yatan hastalarda *Pseudomonas aeruginosa* türlerinde seftazidime %15, piperasilin-tazobaktam %13, gentamisine %67, amikasin %85, imipenem %80, meropenem %77 ve siprofloksasine %68 duyarlılık bildirmişlerdir. Keskin ve ark.⁽¹⁴⁾ tarafından *Staphylococcus* spp. izolatlarında %56 metisilin duyarlılığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp. ve *S. aureus* izolatlarında TÜSE ve diğer ÜSE gruplarına göre antibiyotik direnç farkı saptanmamıştır.

TÜSE geçiren hastaların uzun vadeli antibiyotik tedavisi almaları nedeniyle bağırsak, vajen ve çevre doku florasındaki elemanların antibiyotik direnci geliştirmesine veya genellikle yatarak tedavi aldığı için antibiyotik dirençli bakterilerin bağırsak, vajen ve çevre doku florasına yerleşmesine bağlı olarak antibiyotiklere dirençli etkenler ile enfeksiyonlar meydana gelebilmektedir⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarında TÜSE grubunda yüksek GSBL pozitifliğine bağlı yüksek antibiyotik direnci gözlenmiştir. Ayrıca GSBL üretiminden bağımsız olarak birçok antibiyotiğe (karbapenem, aminoglikozid ve kinolon grubu antibiyotikler, trimetoprim-sülfametoksazol, nitrofurantoin, fosfomisin vb.) karşı yüksek direnç oranları belirlenmiştir. *Enterobacter* spp. izolatlarında ise TÜSE grubunda kinolon grubu antibiyotiklerine karşı yüksek direnç bulunmuştur. Çalışmamızda dahil edilen diğer bakteri türlerinde (*Enterococcus* spp, *Pseudomonas* spp ve *S. aureus*) TÜSE grubunda yüksek direnç saptanmamıştır. Bu durumun bakterilerin antibiyotik direnci geliştirme kapasiteleri ve floraya yerleşme oranlarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak; ÜSE semptomları olan hastaların öyküleri değerlendirilmeli, dosyaları incelenmeli ve TÜSE açısından sorgulanmalıdır. TÜSE olan hastaların klinik takiplerinde altta yatan risk faktörleri belirlenerek ortadan kaldırılmaya çalışılmalı ve davranışsal önlemler açısından mutlaka eğitilmelidir. Bakteriyel TÜSE'nin nozokomiyal kökenli olma oranı daha düşük olmasına rağmen, antibiyotiklere oldukça dirençli bakteriler ile enfeksiyon görülmesi oldukça dikkat çekicidir. Bu sebeple TÜSE'de tedavi öncesinde idrar kültürü yapılarak etkenin tanımlaması ve antibiyogram sonucuna göre en uygun antibiyotiğin seçimi önemini korumaktadır.

Teşekkür

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği (KLİMUD) tarafından hazırlanan 'Kısıtlı Bildirim' ve 'Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu' rehberlerin yayınlanmasında emeği geçenlere teşekkürlerimizi sunarız.

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü Etik izin Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 01.09.2022, karar sayısı: 2022/10-02).

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 Fırat University Non-interventional Clinical Researches Ethics Board (Date: 01.09.2022, decision number: 2022/10-02).

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

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

KAYNAKLAR

1. Alpaz Y, Yavuz MT, Aslan T, Büyükzengin B. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif *Escherichia coli* ile oluşan komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde oral antibiyotikler karbapenemlere alternatif olabilir mi? ANKEM Derg. 2017;31(3):85-91. <https://doi.org/10.5222/ankem.2017.085>
2. Aşçıoğlu S. Hastane enfeksiyonları. Türk Hij Den Biyol Derg. 2007;64(1):1-3.
3. Aydın A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. Int Urogynecol J. 2015;26(6):795-804. <https://doi.org/10.1007/s00192-014-2569-5>
4. Chahales P, Thanassi DG. Structure, function, and assembly of adhesive organelles by uropathogenic bacteria. Microbiol Spectr. 2015;3(5):1-68.
5. Çelikkilek N, Gözalan A, Özdem B, Kırca F, Açıkgöz ZC. Ayaktan başvuran hastaların idrar kültürlerinde üretilen Enterobacteriaceae izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi: Yedi yıllık izlem sonuçları. Mikrobiyol Bul. 2015;49(2):259-65.
6. Duran H, Çeken N, Kula Atik T. İdrar kültüründen izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları: Dört yıllık analiz. ANKEM Derg. 2020;34(2):41-7. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.041>
7. Er H, Şen M, Antındış M. İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*'larda antibiyotik direnci. Turk J Clin Lab. 2015;6(3):80-4.
8. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. İdrar kültüründen izole edilen enterokok türlerinin antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2014;44(3):107-13. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2014.107>
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST Clinical Breakpoint Table Version 10.0, Valid From 2020-01-01. Basel: EUCAST, (2020). http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
10. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015;13(5):269-84. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
11. Gözel MG, Elaldı N, Korgalı E ve ark. Toplum ve hastane kökenli enfeksiyon etkeni *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. FLORA. 2012;17(2):75-81.
12. Günaydın T, Coşkun B. Kadınlarda rekürren idrar yolu enfeksiyonlarının yönetimi. Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni. 2019;6(1):42-7.
13. İnan D. İdrar yolu enfeksiyonları, 'Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds) İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 4. Baskı' kitabında s1651-63, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2017).
14. Keskin BH, Çalışkan E, Kaya S, Köse E, Şahin İ. Üriner sistem enfeksiyonlarında etken bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2021;51(3):254-62.
15. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği (KLİMUD). Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu Rehberi. <http://bitly.ws/ty2D>
16. Magruder M, Sholi AN, Gong C, et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. Nat Commun. 2019;10(1):5521. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13467-w>
17. Şahin K, Altan G. Kinolon dirençli *Escherichia coli* izolatlarında diğer antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):197-202 <https://doi.org/10.34084/bshr.611956>
18. Teker B, Sever N, Garashova D. Yaş ve cinsiyetin üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* kökenlerindeki antibiyotik direncine etkisi. Online Türk Sağlık Bilimleri Derg. 2021;6(2):300-9. <https://doi.org/10.26453/otjhs.936270>
19. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Kısıtlı Bildirim. <https://bit.ly/3dLZlZp>
20. Uslu M, Bağcıoğlu M, Tekdoğan ÜY, Kocaaslan R, Çeçen K. Kars Bölgesindeki İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Antibiyotik Dirençleri. Kafkas J Med Sci. 2019;9(2):90-6. <https://doi.org/10.5505/kjms.2019.26937>
21. Yurdakul-Mesutoğlu P, Yavuzdemir Ş, Ardiçoğlu-Akışın Y, et al. Urinary tract infections and affecting factors detected in TOBB University of Economics and Technology Faculty of Medicine Hospital: A 5-year retrospective study. Klimik Derg. 2019;32(3):298-302.

22. Yüksel Ergin Ö, Bayram ED, Uzun B, Güngör S, Demirdal T. İdrar kültürlerinden izole edilen Enterococcus türleri ve antibiyotik dirençleri. ANKEM Derg. 2013;27(4):173-8. <https://doi.org/10.5222/ankem.2013.173>
23. Zor M, Savaşçı Ü. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarında güncel tedavi yaklaşımları. TAF Prev Med Bull. 2014;13(2):161-8.

BİRİNCİ SEÇENEK ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARA DUYARLI VE ÇOK İLACA DİRENÇLİ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* KOMPLEKS KLİNİK İZOLATLARINDA AMİKASİN, MOKSİFLOKSASİN VE KANAMİSİN DUYARLILIKLARININ RESAZURİN MİKROTİTRE PLAK YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI*

Mahmut ÜLGER¹, Nurbanu YAŞAR², Hamide KAYA², Eyyüp KAYA², Osman SEZER², Gönül ASLAN²

M. Ülger: 0000-0001-6649-4195, N. Yaşar: 0000-0001-8461-6723, H. Kaya: 0000-0002-2956-8762, E. Kaya: 0000-0001-9328-0088, O. Sezer: 0000-0002-4938-9761, G. Aslan: 0000-0002-1221-7907

¹Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MERSİN

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MERSİN

ÖZ

Tüberküloz (TB) dünya çapında en yaygın ölüm nedenlerinden biridir. Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) olguları düşük tedavi başarısı, kötü prognoz ve yüksek tedavi maliyetleri ile önemli bir sorundur. Çalışmamızda birinci seçenek anti-TB ilaçlara duyarlı *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC) izolatlarının ve ÇİD-TB izolatlarının amikasin (AK), moksifloksasin (MOKS) ve kanamisin (KAN) duyarlılıklarını resazurin mikrotitre plak yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır.

Mikobakteriyoloji laboratuvarı kültür koleksiyonundan birinci seçenek ilaçlara duyarlı 19 izolat ile izoniazid ve rifampisine dirençli (ÇİD-TB) 12 izolat olmak üzere toplam 31 adet MTC izolatı çalışmaya dahil edilmiştir.

Duyarlı izolatlarda her üç ilaca da direnç saptanmamıştır. ÇİD-TB izolatlarından üçü (3/12) AK'a, ikisi (2/12) MOKS'a ve dördü (4/12) KAN'a dirençli bulunmuştur. ÇİD-TB izolatlarından bir tanesinin her üç ilaca da dirençli olduğu saptanmıştır. ÇİD-TB izolatları arasında yaygın ilaç direnci (YİD-TB) %8 (1/12) olarak tespit edilmiştir.

Çok ilaca direnç gelişiminden sonra YİD-TB görülmesi TB tedavi başarısında önemli bir sorundur ve tedavide etkin yol izleyebilmek için direnç profillerini belirlemek gereklidir. Çalışmamızda ÇİD-TB izolatlarında saptanan AK, MOKS ve KAN direncinin hem anti-TB tedavisinin daha sıkı takip edilmesine hem de yapılacak olan çalışmalara katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: amikasin, kanamisin, moksifloksasin, *Mycobacterium tuberculosis*, resazurin

ABSTRACT

Investigation of Amikacin, Moxifloxacin and Kanamycin Susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis* Complex Clinical Isolates Susceptible and Multidrug resistant to First-Line Antituberculosis Drugs with Resazurin Microtiter Plate Method

Tuberculosis (TB) is one of the most common causes of death worldwide. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) cases are an important problem with low treatment success, poor prognosis and high treatment costs. In our study, it was aimed to investigate the susceptibility of amikacin (AK), moxifloxacin (MOX) and kanamycin (KAN) from MTC isolates susceptible to first-line anti-TB drugs and MDR-TB isolates by using the resazurin microtiter plate method.

A total of 31 MTC isolates, including 19 isolates susceptible to first-line anti-TB drugs and 12 isolates resistant to isoniazid and rifampicin (MDR-TB), from the culture collection of mycobacteriology laboratory were included in the study.

No resistance was found to all three drugs in susceptible isolates. For the MDR-TB isolates, three (3/12) were resistant to AK, two (2/12) to MOX, and four (4/12) to KAN. In the MDR-TB isolates, one of them was found to be resistant to all three drugs. Extremely drug resistant tuberculosis (XDR-TB) among MDR-TB isolates was 8% (1/12).

İletişim adresi: Mahmut Ülger, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yenişehir Kampüsü, 33169, Yenişehir, MERSİN

Tel: (0324) 341 28 15/12152, GSM: (0532) 408 76 03

e-posta: mahmutulg@yahoo.com.tr

Received/Geliş: 16.06.2022 Accepted/Kabul: 12.10.2022 Published Online/Online Yayın: 30.12.2022

*Çalışmanın bir kısmı Uluslararası Mikobakteri Sempozyumu'nda sözlü bildiri olarak sunulmuştur. Sözlü bildiri no.35 (28-30 Kasım 2019, Mersin)

Atıf/Cite as: Ülger M, Yaşar N, Kaya H, Kaya E, Sezer O, Aslan G. Birinci seçenek antitüberküloz ilaçlara duyarlı ve çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kompleks klinik izolatlarında amikasin, moksifloksasin ve kanamisin duyarlılıklarının resazurin mikrotitre plak yöntemi ile araştırılması. ANKEM Derg. 2022;36(3):92-100.

The emergence of XDR-TB after the development of multi-drug resistance is an important problem in the success of TB treatment and it is necessary to determine the resistance profiles in order to follow an effective treatment. We believe that the AK, MOX and KAN resistance detected in MDR-TB isolates in our study will contribute to the closer follow-up of anti-TB treatment and further studies.

Keywords: amikacin, kanamycin, moxifloxacin, *Mycobacterium tuberculosis*, resazurin

GİRİŞ

Tüberküloz (TB) dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve dünya genelinde 1.7 milyar insan TB ile enfektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2020 yılında 9.9 milyon yeni TB olgusu olduğu; HIV pozitif vakalarda 214.000 vakanın, HIV negatif vakalarda ise 1.3 milyon insanın TB nedeniyle öldüğü bildirilmiştir. Ülkemizde TB insidansı yıllar içinde düşüş göstermesine rağmen, orta düzeyde TB insidansının olduğu ülkeler arasında yer almaktadır. TB için endemik bölgelerden göç, HIV enfeksiyonu, kötü yaşam koşulları, düşük sosyoekonomik düzey gibi durumlar risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir⁽²⁹⁾.

TB hastalığı gelişen kişilerin yaklaşık %85'i 6 aylık bir ilaç rejimi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilirken ilaca dirençli TB halk sağlığı için tehdit olmaya devam etmektedir. İzoniazid (INH) ve rifampisin (RİF)'e karşı direnç büyük bir endişe kaynağıdır. Çok İlaça Dirençli TB (ÇİD-TB) en güçlü anti-TB ajanlardan RİF ve INH'ye karşı direnç olarak tanımlanmaktadır ve TB tedavisinde önemli bir engeldir. ÇİD-TB izolatlarının sebep olduğu olgularda düşük tedavi başarısı, yüksek tedavi maliyetleri, ilaçların istenmeyen yan etkileri ve kötü prognoz gelişmesi önemli bir sorundur⁽³⁾. DSÖ 2020 yılında 159.359 ÇİD-TB olgusunun tedaviye alındığını belirtmiştir⁽²⁹⁾. TB insidansının artmasının en önemli nedeni anti-TB ilaçlara karşı direnç gelişmesidir. ÇİD-TB olarak tanımlanmış izolatlarla enfekte olan bazı hastalar birinci seçenek ilaçlarla tedavilere cevap vermemektedir⁽¹⁰⁾. ÇİD-TB ve RİF dirençli TB'nin tedavisi daha uzundur, daha pahalı ve daha fazla yan etkileri olan ikinci seçenek ilaçların kullanımını gerektirir⁽²⁹⁾. TB basit bir enfeksiyon olmayıp ölümcül bir hastalık olduğu için ilaca dirençli TB hastalarında, ilaca dirençli latent TB enfeksiyonu olanlarda veya birinci seçenek TB ilaçlarını tolere edemeyen hastalarda florokinolonların kullanımı kesinlikle gereklidir⁽⁷⁾. Yaygın İlaça Dirençli (YİD)-TB, INH ve RİF direncine ek olarak herhangi bir florokinolona ve parenteral verilen ikinci seçenek anti-TB ilaçlardan (amikasin, kanamisin veya kapreomisin [KAP]) en az birisine direnç gelişmesi durumudur⁽⁸⁾. Bazı hastalarda daha fazla anti-TB ilaca direnç gösteren YİD-TB görülebilmekte ve az sayıda ilaca yanıt vermektedir. YİD-TB izolatlarının varlığı dünya genelinde 109 ülkede rapor edilmiştir⁽²⁹⁾.

DSÖ'nün TB için yayınladığı teknik kılavuzda kültüre dayalı fenotipik ilaç duyarlılık test (İDT) yöntemlerini ilaç direnci tespitinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Kültüre dayalı yöntemler *Löwenstein Jensen* (LJ) besiyeri, Middlebrook 7H10 ve 7H11 agar ve BACTEC MGIT 960 otomatize sistemi (Becton Dickinson and Company, ABD) ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerin geçerli olmasını sağlayan en önemli unsurlar güvenli ve tekrarlanabilir olmasıdır. Kültüre dayalı fenotipik yöntemlerin zorlukları ise; kompleks bir laboratuvar alt yapısı gereksinimi ile birlikte kalifiye personel ihtiyacı, zaman alıcı yöntemler oluşu ve sıkı kalite kontrol gerektirmesidir⁽²⁷⁾. Katı ortam kullanan geleneksel fenotipik yöntemler daha yaygındır. Dünyada yumurta veya agar bazlı ortam kullanan üç katı kültür yöntemi kullanılmaya devam edilmektedir. Bunlar proporsiyon yöntemi, direnç oranı yöntemi ve mutlak konsantrasyon yöntemidir. Üç yöntemden proporsiyon yönteminin yakın zamana kadar dünyada en yaygın kullanılan yöntem olduğu bildirilmiştir⁽³⁰⁾. İkinci seçenek ilaçlar için İDT kritik konsantrasyonları, direnç oranı ve mutlak konsantrasyon yöntemleri için henüz yeterince doğrulanmamıştır. DSÖ, kültüre dayalı yöntemleri gerçekleştirme kapasitesi olmayan ülkelerde etkenin hızlı tanımlanmasına olanak sağladıkları, standardize sonuç vermeleri ve daha düşük düzey biyogüvenliğe gereksinim duymaları nedeniyle bazı nükleik asit amplifikasyon testlerini (NAAT) önermektedir⁽²⁸⁾. Anti-TB ilaçların duyarlılık testlerinde, oksidasyon-redüksiyona dayalı kolorimetrik yöntemler birinci seçenek ilaçların minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin belirlenmesinde başarıyla kullanılmıştır⁽⁶⁾.

Bu çalışmada birinci seçenek anti-TB ilaçlara duyarlı ve ÇİD-TB olan klinik izolatlarda ikinci seçenek anti-TB ilaçlardan amikasin (AK), moksifloksasin (MOKS) ve kanamisin (KAN) ilaç duyarlılıklarının resazurin mikrotitre plak yöntemi (Resazurin Microtiter Assay, REMA) ile tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 03/03/2021 tarihli ve 2021/217 sayılı kurul kararı ile onay alınmıştır.

Klinik Örneklerden Elde Edilen *Mycobacterium* türlerinin Tanımlanması ve Birinci Seçenek Anti-TB İlaç Duyarlılıklarının Belirlenmesi:

Mersin Üniversitesi Hastanesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na 2014-2019 yılları arasında TB şüphesi ile gönderilen klinik örnekler, homojenizasyon dekontaminasyon işlemi sonrası asidorezistan boyama ve kültür işlemleri gerçekleştirilmiştir⁽²⁵⁾. Kültürde üremesi olan izolatlarda *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC) tanımlaması mikroskopik ve makroskopik koloni morfolojisi ile MTC'ye ait MPT64 antijenini saptayan "TBC Identification Test" (Becton Dickinson and Company, ABD) testi ile yapılmıştır⁽¹¹⁾. MTC izolatlarında birinci seçenek anti-TB ilaçlardan streptomisin, INH, RIF ve etambutole karşı duyarlılık BACTEC MGIT 960 sıvı otomatize sistemi ile belirlenmiştir⁽¹⁵⁾.

Çalışılacak Örneklerin Belirlenmesi:

Mersin Üniversitesi Hastanesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarı kültür koleksiyonunda +4°C'de saklanan ve çalışmaya dahil edilen klinik izolatların LJ besiyerine pasajları yapılmış ve üç haftalık inkübasyon sonrasında taze koloniler elde edilmiştir. Çalışmamıza birinci seçenek anti-TB ilaçlara duyarlı 19 izolat ve ÇİD-TB olduğu tespit edilen 12 izolat dahil edilmiştir.

REMA Yöntemi:

Çalışmaya dahil edilen 31 izolatın AK, MOKS ve KAN ilaç duyarlılıkları kolorimetrik bir yöntem olan ve oksidasyon-redüksiyon prensibi ile çalışan REMA yöntemi ile iki tekrar olacak şekilde belirlenmiştir⁽¹⁷⁾. Plaklarda her bir izolat için 12 kuyudan oluşan bir sıra ayrılarak, %0.1 kaziton, %0.5 gliserol ve %10 oleik asit-albümin-dekstroz-katalaz (Becton Dickinson) ile zenginleştirilmiş Middlebrook 7H9 besiyeri (Becton Dickinson) bazlı 7H9-S besiyeri kullanılmıştır. Plak kuyularına 100 µl 7H9-S besiyeri ilave edilmiştir ve birinci kuyuya 100 µl ilaç süspansiyonu eklenerek ilacın iki kat seri dilüsyonu yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen örneklerin taze üremiş kültürlerinden yaklaşık bir öze dolusu bakteri (~4 mg) alınarak⁽⁴⁾, içerisinde bir miktar steril 2 mm çapında cam boncuk (Sigma solid-glass beads, Z273627) bulunan 5 ml 7H9-S besiyerinde süspansiyon edilmiş ve bu süspansiyon iki dakika boyunca vorteks ile karıştırılmıştır. Daha sonra 30 dk hareket ettirilmeden bekletilerek büyük partiküllerin ve besiyeri kalıntılarının dip kısma çökmesi sağlanmış ve süre sonunda süpernatant yeni bir steril tüpe aktarılmıştır. Besiyeri ile McFarland 1 bulanıklık değerinde süspansiyon hazırlanmıştır. Bu süspansiyon 7H9-S besiyeri ile 1/20 oranında dilüe edilmiş ve her bir kuyuya bu son dilüsyondan 100'er µl inoküle edilmiştir. Böylece AK için 250-0.12 µg/ml, MOKS için 250-0.12 µg/ml ve KAN için 80-0.03 µg/ml son konsantrasyon değerleri elde edilmiştir. Plaklar yapışkan plastik film ile kapatılıp yedi gün boyunca 37°C'lik etüvde inkübe edilmiştir. Sekizinci günde, taze hazırlanan ve 0.22 µm çaplı membran filtreden geçirilip steril edilen resazurin solüsyonundan (%0.01 a/h) her kuyuya 30 µl eklenmiş ve 24 saatlik inkübasyon sonrasında duyarlılık sonuçları renk değişimine göre değerlendirilmiştir. Maviden pembeye renk değişimine göre MİK değerleri belirlenmiştir. AK, MOKS ve KAN için kritik konsantrasyonlar sırasıyla 1 µg/ml, 1 µg/ml ve 2.5 µg/ml kabul edilmiştir⁽²⁷⁾. Duyarlılık kontrol suşu olarak *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Bulgular yüzde/frekans verilerek değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Birinci seçenek anti-TB ilaçlara duyarlı 19 izolatın tamamı AK, MOKS ve KAN'a duyarlı bulunmuştur (Tablo 1). ÇİD-TB olan 12 izolatın üç (%25) izolat AK'a, iki (%16) izolat MOKS'a, dört (%33) izolat KAN'a dirençli bulunmuştur. Dirençli izolatlardan bir izolatın AK ve KAN'a, başka bir izolatın da her üç ilaca birden dirençli olduğu belirlenmiştir (Tablo 2). Çalışmaya dahil edilen ÇİD-TB izolatları arasında YİD-TB oranı %8 (1/12) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen tüm izolatlar (n=31) üzerinden yapılacak değerlendirmede YİD-TB oranının %3 (1/31) olduğu gözlenmiştir. İzolatların AK, KAN ve MOKS için duyarlılıkları belirlenmiş MİK değerlerine göre izolat sayıları ve yüzde değerleri ile ilgili bilgiler ise Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1. Birinci seçenek anti-TB ilaçlara duyarlı klinik izolatların AK, MOKS ve KAN'a karşı Mik değerleri.

İzolat No	AK (µg/ml)	MOKS (µg/ml)	KAN (µg/ml)
DY-1	0.97	<0.12	0.31
DY-2	0.48	<0.12	0.03
DY-3	0.48	<0.12	0.03
DY-4	0.48	<0.12	0.03
DY-5	<0.12	<0.12	0.03
DY-6	0.24	<0.12	0.03
DY-7	0.48	<0.12	0.03
DY-8	<0.12	<0.12	0.07
DY-9	0.97	0.48	0.15
DY-10	0.48	<0.12	0.03
DY-11	0.97	<0.12	0.07
DY-12	0.97	<0.12	0.03
DY-13	0.48	<0.12	1.25
DY-14	0.97	0.97	0.03
DY-15	0.48	<0.12	0.15
DY-16	0.97	<0.12	0.31
DY-17	0.48	<0.12	0.03
DY-18	0.97	0.48	0.03
DY-19	0.24	<0.12	0.03
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	<0.12	<0.12	0.03

AK: Amikasin, MOKS: Moksifloksasin, KAN: Kanamisin

Tablo 2. ÇİD-TB klinik izolatlarının AK, MOKS ve KAN'a karşı Mik değerleri.

İzolat No	AK (µg/ml)	MOKS (µg/ml)	KAN (µg/ml)
DR-1	0.48	<0.12	0.03
DR-2	0.97	<0.12	0.03
DR-3	0.48	1.95	0.03
DR-4	0.48	<0.12	0.03
DR-5	15.62	<0.12	20
DR-6	125	62.5	10
DR-7	<0.12	<0.12	80
DR-8	0.97	<0.12	0.03
DR-9	<0.12	<0.12	0.03
DR-10	0.97	<0.12	0.15
DR-11	0.48	<0.12	80
DR-12	1.95	<0.12	0.62

AK: Amikasin, MOKS: Moksifloksasin, KAN: Kanamisin

Tablo 3. Klinik izolatların AK, MOKS ve KAN'a Duyarlılık Frekans Dağılım Tablosu.

Etken Madde	MİK (µg/ml)	İzolat Sayısı, n (%)
AK * (n=31)	<0.12	4 (12)
	0.24	2 (6)
	0.48	12 (38)
	0.97	10 (32)
	1.95	1 (3)
	15.62	1 (3)
	125	1 (3)
MOKS* (n=31)	<0.12	26 (83)
	0.48	2 (6)
	0.97	1 (3)
	1.95	1 (3)
	62.5	1 (3)
KAN** (n=31)	<0.03	18 (58)
	0.07	2 (6)
	0.15	3 (9)
	0.31	2 (6)
	0.62	1 (3)
	1.25	1 (3)
	10	1 (3)
	20	1 (3)
	>80	2 (6)

AK: Amikasin, MOKS: Moksiflokasin, KAN: Kanamisin, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

*Kritik konsantrasyon 1 µg/ml olarak değerlendirme yapılmıştır.

**Kritik konsantrasyon 2.5 µg/ml olarak değerlendirme yapılmıştır.

TARTIŞMA

TB'de ilaç direnci basilin genetik mutasyonları sonucu oluşur. Bu mutasyonlar, doğada son derece düşük oranda ortaya çıkarken, tedavide yapılan hatalar nedeniyle klinikte anlamlı oranlara ulaşırlar. Klinikte dirençli TB'nin ortaya çıkmasına standart ilaç rejimlerinin kullanılmaması, yetersiz ilaç kombinasyonu ve dozları, ilaçların düzensiz kullanımı, iyileşmeyen rejime ilaç ekleme, düşük doz ilaç kullanımı ya da hastanın gastrointestinal emilim sorunları, kullanım süresi geçmiş ya da uygun koşullarda saklanmamış ilaçların kullanımı neden olmaktadır. Aynı zamanda dirençli TB hastalarının basili bulaştırmaya devam etmeleri ve bunun sonucunda enfekte olanlarda ilaca dirençli basille enfeksiyon gelişmesi ve hasta olanlarda da dirençli TB görülmesi, tedavi sürecinin çok uzun olması ve tanı koymadaki zorluklar direnç gelişimini hazırlayıcı nedenler arasında sıralanabilir⁽²⁵⁾. Birinci seçenek ilaçlara direnç gelişmesi ve ÇİD-TB olguları, ikinci seçenek ilaçların kullanımını yaygınlaştırmış, daha sonra ikinci seçenek ilaçlara da direnç gelişmesi ile YİD-TB izolatlarının görülme sıklığı artmıştır. TB'li hastalardan izole edilen klinik izolatlarda ilaç duyarlılığı araştırması çalışmalarında katı ortam kullanan geleneksel fenotipik yöntemler başarılı olmaktadır⁽²⁸⁾. ÇİD-TB olgularının ortaya çıkması, anti-TB ilaç duyarlılık testlerinde daha düşük maliyetli ve hızlı yöntemlere duyulan ihtiyacı arttırmıştır. Tetrazolium ya da alamar mavisi gibi indikatörlerle duyarlılık testleri hızlı bir şekilde başarılı sonuçlar vermektedir⁽⁶⁾.

Yurt dışında ve ülkemizde ikinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı duyarlılık saptanmasında rezazurin ve tetrazolium moru testinin kullanıldığı çalışmalara daha az rastlanılmaktadır. Singh ve ark.⁽²²⁾ Hindistan'da tetrazolium morunu menadion ile modifiye ederek *M. tuberculosis* H37Ra, *Mycobacterium smegmatis* ve

Mycobacterium bovis BCG suşlarında birinci ve ikinci seçenek toplam 10 farklı anti-TB ilaca karşı duyarlılık profilini araştırmışlardır. Çalışmaları sonucunda mikrodilüsyon, resazurin ve tetrazolium moru yöntemleri arasında uyumlu sonuçlar bulmuşlar; tetrazolium moru yöntemiyle en az 12 saat süren test prosedürünün menadion ile modifikasyon sonrası *M. smegmatis* için 20 dakikaya, *M. tuberculosis*/*M. bovis* BCG için ise 40 dakikaya kadar saptamak düştüğünü bildirmişlerdir. Bwanga ve ark.'nın⁽⁵⁾ Uganda'da 31 MTC klinik izolatında ÇİD-TB oranını amacıyla yaptıkları çalışmada, resazurin testinin ÇİD-TB saptamadaki duyarlılığını %86, özgüllüğünü %92 ve testin proporsiyon yöntemi ile uyum oranını %67 olarak bildirilmiştir.

Van Ingen ve ark.'nın⁽²⁶⁾ yapmış olduğu farklı İDT yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmada; fenotipik yöntemlerin (MGIT 960 ve 7H10 agar dilüsyon) farklı kritik konsantrasyonlarda (MGIT 960 sisteminde AK: 1 µg/ml ve MOKS: 1 µg/ml; 7H10 agar dilüsyon yönteminde AK: 5 µg/ml ve MOKS: 1 µg/ml) duyarlılık profillerinin varyasyon gösterdiği belirtilmiştir. Fenotipik İDT sonuçlarının AK, KAP, linezolid ve rifabutun için iki yöntem arasında tamamen uyumlu bulunduğu; MOKS için kritik konsantrasyon 0.5 µg/ml kabul edildiğinde iki yöntem arasında İDT sonuçlarının uyumlu olduğu ifade edilmiştir.

Ülkemizde Ruh ve ark.'nın⁽²⁰⁾ yaptığı çalışmada, 30 MTC klinik izolatında siprofloksasin direncinin hızlı saptanmasında tetrazolium moru ve resazurin kolorimetrik testlerinin etkinliği değerlendirilmiş ve çalışma sonucunda hem tetrazolium moru hem de resazurin testinin *M. tuberculosis* varlığının gösterilmesi ve siprofloksasin direncinin saptanması açısından hızlı ve etkin testler olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda bu yöntemlerin diğer ikinci seçenek antimikobakteriyel ilaçlara karşı duyarlılığın belirlenmesinde de pratik ve hızlı testler olarak kullanım alanı bulabileceği vurgulanmıştır. Çoban ve ark.'nın⁽⁹⁾ 50 MTC klinik izolatında resazurin testinin ÇİD-TB saptamadaki etkinliğini BACTEC sistemi ile karşılaştırdıkları çalışmada, INH için duyarlılığın %100, özgüllüğün %91.7, RIF için duyarlılığın ve özgüllüğün %100 olduğu ve her iki yöntemin sonuçlarının uyumlu olduğu belirtilmiştir. Duyarlılık testi sonuçlarının 42 izolat için inkübasyonun 8. gününde ve diğer sekiz izolat için 9. günde elde edildiği bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre resazurin yönteminin ucuz, hızlı ve uygulanması kolay olduğu için gelişmekte olan ülkelerde INH ve RIF direncinin erken saptanmasında uygun olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda inkübasyonun 9. gününde AK, MOKS ve KAN için duyarlılık sonuçları elde edilmiştir. Bu bulgular sonucunda REMA yönteminin ikinci seçenek antimikobakteriyel ilaçlara karşı duyarlılığın belirlenmesinde pratik ve hızlı testler olarak kullanılabilmesi kanaatindeyiz.

Zheng ve ark.'nın⁽³²⁾ çalışmasında 88 ÇİD-TB izolatında en yüksek direnç oranının %50 ile levofloksasine (44/88) ve sonrasında %38 (34/88) ile MOKS'a olduğu bildirilmiştir. Bozok ve ark.'nın⁽⁴⁾ LJ proporsiyon yöntemi ile klinik izolatlarda MOKS duyarlılığını araştırdıkları çalışmada ÇİD-TB olmayan izolatların %17'sinde (17/100), ÇİD-TB izolatlarının %21'inde (8/37), toplam örneklem %18'inde (25/137) MOKS'a karşı fenotipik direnç tespit edilmiştir. Çalışmamızda MOKS için kritik konsantrasyon 1 µg/ml olarak kabul edilmiş⁽²⁷⁾ ve çalışmaya dahil edilen 12 ÇİD-TB izolatının %16'sında (2/12) MOKS direnci belirlenmiştir. Duyarlı izolatlarda ise MOKS direnci saptanmamıştır. Çalışmamızda ÇİD-TB izolatlarındaki MOKS direnç oranı diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur.

Bolivya, Peru ve Doğu Avrupa'da %50'si ÇİD-TB olan 150 klinik izolattan 29'unun (%19) KAN'a dirençli olduğu belirtilmiştir⁽¹⁴⁾. Zhang ve ark.'nın⁽³¹⁾ yaptığı çalışmada 158 ÇİD-TB izolatı arasında KAN ve AK dirençli izolat oranı sırasıyla %10 ve %5 olarak tespit etmiştir. Hindistan'da yapılan çalışmalarda, ÇİD-TB vakalarında KAN direncinin %4-11 arasında değiştiği belirtilmektedir.^(18,19,21) Toungousova ve ark.'nın⁽²⁴⁾ 77 ÇİD-TB izolatında BACTEC 460 TB sistemi ile yaptıkları çalışmada KAN'a %41 ve KAP'a %42 yüksek direnç oranları bildirilmiştir. Çalışmamızda ÇİD-TB izolatları arasında KAN'a direnç %33 (4/12) değeri ile başka çalışmalardaki oranlardan daha yüksek olarak tespit edilmiş; ancak, çalışmaya dahil edilen tüm örneklem (n=31) içinde KAN direnç oranı %12 (4/31) ile literatürde belirtilen oranlara yakın bulunmuştur. Jain ve ark.'nın⁽¹²⁾ çalışmasında *M. tuberculosis* kültür pozitif izolatların %26'sında ofloksasine ve %13'ünde KAN'a direnç tespit edildiği ve ÇİD-TB izolatların %42'sinin ofloksasin veya KAN'a dirençli bulunarak yaygın ilaç direnci öncesi (Pre-XDR) tanımlaması yapılmıştır. TB'nin endemik olduğu bölgelerde ÇİD-TB olguları için kinolonlara ve aminoglikozitlere direncin rutin olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Avkan Oğuz ve ark.'nın⁽²⁾ LJ besiyerinde proporsiyon yöntemiyle yaptıkları çalışmada, 32 ÇİD-TB izolatında KAN'a %9 ve KAP'a %12 direnç tespit edilmiştir. Bektöre ve ark.'nın⁽³⁾ BACTEC MGIT 960 ve modifiye Middlebrook 7H9 sıvı besiyeri kullanarak yaptıkları çalışmada 81 ÇİD-TB izolatında AK'a ve KAN'a %1.2 direnç ifade edilmiştir. Kayalı ve ark.'nın⁽¹³⁾ LJ besiyerinde proporsiyon yöntemiyle yaptıkları çalışmada 50 ÇİD-TB izolatında KAN'a %6 direnç tespit edildiği vurgulanmıştır. Özkütük ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ BACTEC 460 TB radyometrik sistem kullanarak yaptıkları çalışmada 40 ÇİD-TB izolatında KAN ve AK'a %5 direnç bildirilmiştir. Aslan ve ark.'nın⁽¹⁾ agar proporsiyon yöntemi ile yaptıkları çalışmada 48 dirençli MTC

izolatında AK'a %2 (n=2) direnç gözlenmiştir. Şatana ve Yeğenoğlu⁽²³⁾ BACTEC 460 radyometrik ve agar proporsiyon yöntemleriyle yaptıkları çalışmada ise 75 ÇİD-TB izolatının tümünün KAN'a duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda 12 ÇİD-TB izolatının üçü (%25) AK'a dirençli olarak tespit edilmiştir. Duyarlı izolatlarda ise AK direnci saptanmamıştır. Tespit ettiğimiz bu direnç oranının ülkemizde bildirilen direnç oranlarından daha yüksek bulunması, çalışmaya dahil edilen ÇİD-TB izolat sayısının diğer çalışmalardakilere oranla daha az sayıya olmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

TB tedavisinde etkin yol izleyebilmek için direnç profillerini belirlemek gereklidir. ÇİD-TB izolatlardaki ikinci seçenek ilaçlara gelişen direnç tedavide önemli bir sorundur. Birinci seçenek en az bir anti-TB ilaca dirençli izolatlarda ikinci seçenek anti-TB ilaçlara direnç oranlarının doğru tespiti, uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için gereklidir. Çalışmamızda kullandığımız rezazurin mikrotitre plak yöntemi, maliyeti yüksek tanı ve duyarlılık testlerinin aksine ekonomik olarak düşük gelirli bölgelerde de uygulanabilir bir yöntemdir. Elde ettiğimiz veriler, bu testin ikinci seçenek antimikobakteriyel ilaçlara karşı duyarlılığın belirlenmesinde pratik ve hızlı bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca fenotipik İDT çalışmalarında standardizasyon sağlanması için birden çok anti-TB ilacın aynı anda farklı yöntemlerle duyarlılık testlerinin uygulandığı kapsamlı çalışmaların yapılmasına olan ihtiyaç devam etmektedir.

Etik Kurul Onayı: Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 03/03/2021 tarihli ve 2021/217 sayılı kurul kararı ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Approval was obtained from the Mersin University Clinical Research Ethics Committee with the board decision dated 03/03/2021 and numbered 2021/217.

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

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

KAYNAKLAR

1. Aslan G, Direkel Ş, Otağ F, Akdenizli E, Emekdaş G. Mersin Bölgesinde izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarında amikasin ve siprofloksasin duyarlılığı. ANKEM Derg. 2006;20(3):164-8.
2. Avkan Oğuz V, Akbal H, Sarıbaş S, Karagöz T, Öztürk R. Edinsel çok ilaca dirençli Mycobacterium tuberculosis suşlarının major ve minör antitüberküloz ilaçlara duyarlılığı. İnfeksiyon Derg. 2000;14(3):383-6.
3. Bektöre B, Haznedaroğlu T, Baylan O, ve ark. Çok İlaça Dirençli Tüberküloz İzolatlarında Yaygın İlaç Direncinin Araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2013;47(1):59-70.
4. Bozok T, Kayar B, Yakıcı G, ve ark. Klinik Örneklerden Elde Edilen Mycobacterium tuberculosis İzolatlarının Moksifloksasin MİK Değerlerinin Tespiti ve Moleküler Analizi. Mikrobiyol Bul. 2019;53(3):245-53.
5. Bwanga F, Joloba ML, Haile M, Hoffner S. Evaluation of seven tests for the rapid detection of multidrug-resistant tuberculosis in Uganda. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(7):890-5.
6. Caviedes L, Delgado J, Gilman RH. Tetrazolium microplate assay as a rapid and inexpensive colorimetric method for determination of antibiotic susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol. 2002;40(5):1873-4.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Drug Resistant TB. <https://www.cdc.gov/tb/topic/drtb/default.htm>. (Erişim tarihi: 26.09.2022)
8. Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR TB) Fact Sheet. <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/drtb/mdrtb.htm>. (Erişim tarihi: 26.09.2022)
9. Coban AY, Cekiç Cihan C, Bilgin K, et al. Rapid susceptibility test for Mycobacterium tuberculosis to isoniazid and rifampin with rezazurin method in screw-cap tubes. J Chemother. 2006;18(2):140-3.
10. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. JAMA. 2000;283(19):2537-45.
11. Isenberg HD (ed). Clinical Microbiology Procedures Handbook. Vol. 2, ASM Press, Washington, ABD, (2004).

12. Jain A, Dixit P, Prasad R. Pre-XDR & XDR in MDR and Ofloxacin and Kanamycin resistance in non-MDR *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Tuberculosis*. 2012;92(5):404-6.
13. Kayali R, Cöplü N, Ceyhan I, Ocak F, Cital BE, Esen B. The rates of resistance to second-line drugs in multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Mikrobiyol Bul*. 2006;40(1-2):1-7.
14. Martin A, Camacho M, Portaels F, Palomino JC. Resazurin microtiter assay plate testing of *Mycobacterium tuberculosis* susceptibilities to second-line drugs: rapid, simple, and inexpensive method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(11):3616-9.
15. NCCLS. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Antimycobacterial susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis*, Tentative standard M24-T, Wayne, PA, ABD, (1995).
16. Özkütük N, Sürücüoğlu S, Gazi H, Coşkun M, Özkütük A, Özbakkaloğlu B. Second-line drug susceptibilities of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Aegean region-Turkey. *Turk J Med Sci*. 2008;38(3):245-50.
17. Palomino JC, Martin, A, Camacho M, Guerra H, Swings J, Portaels F. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46(8):2720-2.
18. Paramasivan CN, Rehman F, Wares F, et al. First-and second-line drug resistance patterns among previously treated tuberculosis patients in India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(2):243-6.
19. Ramachandran R, Nalini S, Chandrasekar V, et al. Surveillance of drug-resistant tuberculosis in the state of Gujarat, India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(9):1154-1160.
20. Ruh E, Öcal HY, Yurdakul P, Saribaş Z, Alp A. Dirençli *Mycobacterium tuberculosis* İzolatlarında Siprofloksasin Direncinin Saptanmasında Tetrazolyum Moru ve Resazurin Testlerinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bul*. 2013;47(1):49-58.
21. Sharma SK, George N, Kadhiraivan T, Saha PK, Mishra HK, Hanif M. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis among patients with multidrug-resistant tuberculosis: A retrospective hospital-based study. *Indian J Med Res*. 2009;130(4):392-5.
22. Singh U, Akhtar S, Mishra A, Sarkar D. A novel screening method based on menadione mediated rapid reduction of tetrazolium salt for testing of anti-mycobacterial agents. *J Microbiol Methods*. 2011;84(2):202-7.
23. Şatana D, Yeğenoğlu Y. Çoğul ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi suşlarının sekonder ilaçlara duyarlılığının BACTEC ve agar proporsiyon yöntemleri ile araştırılması, 4. Ulusal Mikobakteri Simpozyumu Kitabı, s. 198, Abant, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No: 45, İstanbul, (2002).
24. Toungousova OS, Mariandyshv AO, Bjune G, Caugant DA, Sandven P. Resistance of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* from the Archangel oblast, Russia, to second-line anti-tuberculosis drugs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(3):202-6.
25. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi (UTTR). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı Ankara 2019. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi_/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf. (Erişim tarihi 25.09.2022)
26. Van Ingen J, Simons S, de Zwaan R, et al. Comparative study on genotypic and phenotypic second-line drug resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2749-53.
27. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>. (Erişim tarihi 14.3.2022)
28. World Health Organization. Guidance for the surveillance of drug resistance in tuberculosis, sixth edition. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018020> (Erişim tarihi 25.09.2022)
29. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis-5th ed. 2015. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549134> (Erişim tarihi 1.1.2019).

30. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. World Health Organization, 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514842>. (Erişim tarihi 1.11.2019)
31. Zhang Z, Liu M, Wang Y, Pang Y, Kam KM, Zhao Y. Molecular and phenotypic characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates resistant to kanamycin, amikacin, and capreomycin in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(11):1959-66.
32. Zheng H, He W, Jiao W, et al. Molecular characterization of multidrug-resistant tuberculosis against levofloxacin, moxifloxacin, bedaquiline, linezolid, clofazimine, and delamanid in southwest of China. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21:330.

YERLİ VE YABANCI KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA HCV GENOTİPLERİNİN DAĞILIMI: ALTI YILLIK DEĞERLENDİRME

Neslihan ARICI¹, Nilgün KANSAK¹, Rıza ADALETİ¹, Sebahat AKSARAY², Handan ANKARALI³

N. Arıcı: 0000-0003-4788-0044, N. Kansak: 0000-0002-1117-3906, R. Adaleti: 0000-0001-9576-6794, S. Aksaray: 0000-0002-0552-1337, H. Ankaralı: 0000-0002-3613-0523

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

³İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZ

Kronik Hepatit C enfeksiyonunun tedavisi ve prognozunun belirlenmesinde Hepatit C virüs (HCV) genotip tayini kilit rol oynamaktadır. HCV genotip dağılımı, bölgesel farklılıklar gösterdiği için güncel verilerin takibi önemlidir. Bu çalışmada İstanbul ilinde altı yıllık süre içinde HCV genotip dağılımının ve dağılımdaki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya, hastanemize Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran ve HCV genotiplendirmesi yapılan erişkin hastalar dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik veriler hastane elektronik bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya alınan 386 hastanın %52.1'i kadın, ortalama yaş 56.1±15.5 idi. Hastaların %59.3'ünde Genotip1b, %15.3'ünde Genotip 3, %10.6'sında Genotip 1a, %2.6'sında Genotip 2, %2.6'sında miks genotip ve %2.1'inde Genotip 4 saptanmıştır. Genotip 1b'de 2018 yılında bir artış saptanırken, Genotip 3 2021 yılında, 2019 ve öncesine göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Genotip 4, 2016'ya göre 2019 ve 2020 yıllarında anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Miks genotip'in son üç yılda 2017'ye göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Yaş, cinsiyet ve viral yük açısından genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, hastalarımızda en sık saptanan Genotip1b, genotipler arasında ilk sıradaki yerini hala korumaktadır. Genotip 3 ve 4 oranları ise yıllar içinde anlamlı düzeyde değişikliğe uğramış ve her iki genotipin büyük çoğunluğunu yerli hastaların oluşturması dikkat çekici bulunmuştur. İstanbul hem turistik faaliyetler hem de göç sebebiyle farklı coğrafyalardan insan hareketliliğinin yoğun olduğu bir şehir olması sebebiyle, HCV genotip değişimlerinden farklı düzeyde etkilenmektedir. Bu değişimlerin düzenli takibi; tedavi seçimine yön vermesi ve prognoz belirlenmesinin yanısıra, yerel kontrol programlarının geliştirilmesi noktasında epidemiyolojik veriye katkı sağlaması açısından da önemlidir.

Anahtar kelimeler: epidemiyoloji, genotip, Hepatit C virüs

ABSTRACT

Distribution of HCV Genotypes in Local and Foreign Chronic Hepatitis C Patients: A Six-Year Evaluation

Determination of Hepatitis C virus (HCV) genotypes plays a key role in the treatment of hepatitis C infection. In this study, it was aimed to examine the change of HCV genotype distribution in Istanbul in a six-year period.

Adult patients who admitted to our hospital between January 2016 and December 2021 and underwent HCV genotyping were included in the study. Demographic data of the patients were analyzed retrospectively through the hospital electronic database.

Of the 386 patients, 52% were women, and the mean age was 56.1±15.5 years. Genotype 1b in 59.3%, Genotype 3 in 15.3%, Genotype 1a in 10.6%, Genotype 2 in 2.6%, mixed genotype in 2.6% and Genotype 4 in 2.1% of patients was detected. An increase was detected in Genotype 1b in 2018, while Genotype 3 was found at a higher rate in 2021 than in 2019 and before. Genotype 4 was found to be significantly higher in 2019 and 2020. Mix genotype was found to be significantly higher in the last three years compared to 2017. Genotype 2 was significantly higher in foreign nationals and Genotype 1a was higher in domestic patients. There was no statistically significant difference in genotype distribution in terms of age, gender and viral load.

As a result, genotype1b, the most commonly detected in our patients, still maintains its first place among the HCV genotypes. Genotype 3 and 4 rates have been significantly changed over the years and it was remarkable that domestic patients were the majority of both genotypes. Istanbul is affected by HCV genotype changes because it is a city where human mobility from different geographies is intense due to both touristic activities and migration. Regular monitoring of these changes is also important in terms of contributing to epidemiological data in the development of local control programs, as well as directing the treatment selection and determination of prognosis.

Keywords: epidemiology, genotype, Hepatitis C virus

İletişim adresi: Neslihan Arıcı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL
GSM: (0553) 349 66 80

e-posta: drnesliarici@gmail.com

Received/Geliş: 08.08.2022 Accepted/Kabul: 24.10.2022 Published Online/Online Yayın: 30.12.2022

Atf/Cite as: Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, Aksaray S, Ankaralı H. Yerli ve yabancı kronik hepatit C hastalarında HCV genotiplerinin dağılımı: Altı yıllık değerlendirme. ANKEM Derg. 2022;36(3):101-107.

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV), Hepacivirus cinsine ve Flaviviridae familyasına ait zarflı, pozitif polariteli tek sarmallı bir RNA virüsüdür ve şimdiye kadar bilinen sekiz genotipi ile 86 subtipi bulunmaktadır. HCV, kan transfüzyonu, cerrahi müdahale, cinsel temas ve damar içi madde kullanımı gibi farklı yollardan bulaşabilir ve hem akut hem kronik hepatite yol açar^(16,22). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) son raporlarına göre, yaklaşık 150-170 milyon insan akut hepatit C ile enfektir ve bunların %75-85'i hastalığın kronik formuna ilerlemektedir. Ne yazık ki, hastaların %1-5'i de hastalığın hepatosellüler karsinomaya ilerlemesi nedeniyle hayatını kaybetmektedir⁽²⁸⁾. 2015 yılında DSÖ, bir halk sağlığı tehdidi olarak viral hepatiti, 2030 yılına kadar ortadan kaldırmak için küresel bir hepatit stratejisi benimsemiştir. Buna göre tüm vakalarda %90, ölüm oranında ise %65'lik bir azalma hedeflenmektedir. Bu hedeflere ulaşmak için tedaviye uygun bireylerin %80'inin tedaviye erişmesi gerektiği belirtilmiştir⁽²⁸⁾. Literatürde tedaviye yanıtın, genotipler arasında farklılık gösterdiği ve her genotipin kendine özgü bir terapötik rejimi olduğuna işaret edilmiştir⁽¹⁶⁾. Dolayısıyla antiviral tedavi seçimi, tedavi süresinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde, viral yük ile birlikte genotip tayini kilit rol oynamaktadır^(12,21). Buna ek olarak genotiplerin bilinmesi hastalık prognozunun belirlenmesinde klinisyen için yol göstericidir. Çünkü Genotip 1b ve 3 enfeksiyonunun, daha agresif seyrederek ağır karaciğer hastalığına sebep olduğu ve hepatosellüler karsinom için daha büyük risk ile ilişkili olduğu bilinmektedir⁽¹⁶⁾. Bunun yanı sıra ulusal ve bölgesel düzeyde HCV genotiplerinin araştırılması, aşı geliştirme çalışmaları için de öneme sahiptir⁽²¹⁾.

Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de farklı toplum koşulları, savaş, göç ve turistik faaliyetler HCV genotip epidemiyolojisinde dikkate değer değişikliklere sebep olmaktadır^(12,16,21). Bu yüzden ülkemiz gibi, hem turizm merkezi olup hem de yoğun göç alan toplumlarda HCV genotip dağılımındaki değişimlerin yakından izlemi oldukça önemlidir.

Çalışmamızda son altı yılda hastanemize başvuran yerli ve yabancı kronik Hepatit C hastalarında genotip dağılımının belirlenmesi, dağılımda yıllar içinde değişim olup olmadığının saptanması ve genotipler ile yaş, cinsiyet ve uyruk parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Böylece kronik hepatit C hastalarının tedavilerinin yönetimi ve prognozları hakkında klinisyenlere veri sağlanmasının yanında, yerel kontrol programlarının geliştirilmesi açısından epidemiyolojik veriye de katkı sunulması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında HCV RNA pozitif hastalardan alınan HCV genotip sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalara ait demografik veriler hastanenin elektronik tıbbi kayıtlarından elde edilmiştir. Genel genotip dağılımının belirlenmesinin yanında, dağılımın hastaların HCV RNA düzeyleri, yaş, cinsiyet ve uyruklarına göre farklılık gösterip göstermediği ve yıllar içindeki değişim profili araştırılmıştır.

Viral yük tayini için, HCV-RNA düzeyleri gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile ilk beş yıl için Abbott RealTime HCV Genotype (Abbott Molecular, Inc., Des Plaines, IL, ABD) kiti ve 2021 yılı için Artus HCV QS-RGQ PCR (Qiagene, Hilden, Almanya) kiti kullanılarak belirlenmiştir. HCV genotip tayini, 2017-2020 yılları için 5'NS5B bölgesini hedefleyen Bosphore HCV genotipleme kiti v3 (Anadolu Geneworks, Türkiye), 2021 yılı için ise 5'UTR bölgesini hedefleyen HCV Genotype Plus Real-TM (Sacace Biotechnologies, İtalya) kitleri kullanılarak üreticilerin talimatlarına uygun olarak yapılmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılım versiyonu 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik özellikler arasındaki ilişkiler Fisher-Freeman-Halton testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 386 hasta dahil edilmiştir. Bunların %52.1'inin kadın, yaş ortalamasının 56.1 ± 15.5 (18.2-89.8) olduğu hesaplanmıştır. Hastaların kategorik yapıdaki özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Hastalarda en sık %59.3 oranında Genotip1b saptanmıştır. Hastaların %86.8'i Türkiye Cumhuriyeti (TC) uyruklu iken, %12.2'sinin yabancı uyruklu olduğu görülmüştür. Yabancı uyruklu hastaların ülke dağılımının 20 Türkmenistan, 10 Özbekistan, 4 Rusya, 3 Gürcistan, 3 Moldova, 3 Suriye, 2 Azerbaycan ve birer tane Kazakistan, Kırgızistan, Ermenistan, Bulgaristan, Nijer ve Cezayir şeklinde olduğu gözlenmiştir.

Genotiplerin yıllara göre dağılımı Tablo 2’de verilmiştir. Yıllar arasında genotip dağılımı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.001$). Bu sonuca göre Genotip 1b’nin sadece 2018 yılında 2016 yılına göre daha yüksek oranda bulunduğu görülürken, 1a için yıllar arası fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Genotip 2’de de yıllar içinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Genotip 3’ün ise 2021 yılında 2019 ve öncesine göre daha yüksek oranda bulunduğu görülmüştür. Genotip 4, 2016’ya göre 2019 ve 2020 yıllarında anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca miks genotipin son üç yılda 2017’ye göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

Genotiplerin uyruklara göre dağılımı Tablo 3’te verilmiştir. Uyruklar arasında genotip dağılımı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.004$). Bu sonuca göre Genotip 2’nin yabancı uyruklu kişilerde, Genotip 1a’nın ise TC uyruklularda daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Genotip 4 hastalarının tamamının yerli hasta olduğu görülmüştür. Diğer genotiplerin dağılımı uyruklara göre farklılık göstermemiştir.

Yaş ve cinsiyet açısından genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.532$). Hastaların HCV viral yük değerleri, ortanca 2.539.614 IU/ml (1088-17.700.000) olarak bulunmuştur. Genotip 1b ve diğer genotipler arasında HCV RNA düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.074$). Benzer şekilde cinsiyetler arasında da viral yük açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.0933$).

Tablo 1. HCV pozitif hastalara ait demografik veriler ve HCV genotip dağılımı.

		n	%
Uyruk	Türk	335	86.8
	Yabancı	51	13.2
Cinsiyet	Kadın	201	52.1
	Erkek	185	47.9
Yıl	2016	128	33.2
	2017	110	28.5
	2018	51	13.1
	2019	44	11.4
	2020	28	7.3
	2021	25	6.5
Yaş Grupları	18-25	12	3.1
	26-35	29	7.5
	36-45	50	13.0
	46-55	79	20.5
	56-65	92	23.8
	66 yaş ve üzeri	124	32.1
Genotipler	Genotip 1	29	7.5
	Genotip 1a	41	10.6
	Genotip 1b	229	59.3
	Genotip 2	10	2.6
	Genotip 3	59	15.3
	Genotip 4	8	2.1
	Miks Genotip	10	2.6

Tablo 2. Bu çalışmada tespit edilen HCV genotiplerinin yıllara göre dağılımı.

	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Toplam n
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Genotip 1	29	22.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29
Genotip 1a	14	10.9	18	16.4	4	7.8	3	6.8	1	3.6	1	4	41
Genotip 1b	66 _a	51.6	68	61.8	37 _b	72.5	28	63.6	17	60.7	13	52	229
Genotip 2	4	3.1	3	2.7	0	0	2	4.5	1	3.6	0	0	10
Genotip 3	11 _a	8.6	18 _a	16.4	9 _a	17.6	6 _a	13.6	5 _{a, b}	17.9	10 _b	40	59
Genotip 4	0 _a	0	3 _{a, b}	2.7	1 _{a, b}	2	2 _b	4.5	2 _b	7.1	0 _{a, b}	0	8
Miks Genotip	4	3.1	0 _b	0	0	0	3 _a	6.8	2 _a	7.1	1 _a	4	10
Toplam	128		110		51		44		28		25		386

a, b; Fisher-Freeman-Halton testi

Tablo 3. Bu çalışmada tespit edilen HCV genotiplerinin uyruklara göre dağılımı.

	Türk		Yabancı		Total (n)
	n	%	n	%	
Genotip 1	28	8.4	1	2	29
Genotip 1a	40	11.9 _b	1	2 _a	41
Genotip 1b	199	59.4	30	58.8	229
Genotip 2	6	1.8 _a	4	7.8 _b	10
Genotip 3	47	14.0	12	23.5	59
Genotip 4	8	2.4	0	0.0	8
Miks Genotip	7	2.1	3	5.9	10
Toplam	335	100	51	100	386

a, b; Fisher-Freeman-Halton testi

Tablo 4. Son altı yılda ülkemizde farklı merkezlerde HCV genotiplerini araştıran bazı çalışmaların sonuçları.

Çalışma	Yıl	Bölge	Sayı	Genotip (%)									
				1	1a	1b	2	3	4	5	6	Miks	
Altındış ve ark. ⁽³⁾	2016	Çok merkezli	7002	7.7	5.5	67.7	4.7	6.7	7.3	0.05	0.02	0.1	
Çetin Duran ve ark. ⁽⁷⁾	2016	Adana	119		12.6	58.8	7.6	16.8	3.4	0.8			
Zeytinli ve ark. ⁽³⁰⁾	2017	İstanbul	554		23.1	56.3	0.5	16.9	0.5			1.8	
Karabulut ve ark. ⁽¹⁵⁾	2018	İstanbul	412	37.4	6.3	38.8	4.6	10.7	2.2			0	
Selek ve ark. ⁽²⁴⁾	2018	İstanbul	106		14.2	67	2.8	16	0	0	0		
Tiryaki ve ark. ⁽²⁶⁾	2018	Aydın	182	2.2	18.1	69.2	1.7	7.2	1.7				
Cirit ve ark. ⁽⁸⁾	2019	Şanlıurfa	312	9.2	5.4	54.8	14.1	3.8	10.3	1.6	-	0.6	
Öz ve ark. ⁽¹⁹⁾	2019	Sakarya	235	2.1	5.5	77.4	0.8	8.5	2.9			2.5	
Çabalak ve ark. ⁽⁹⁾	2020	Hatay	589	-	7.3	66.9	10.5	7	7.1			1.2	
Gülseren ve ark. ⁽¹³⁾	2020	Konya	241	4.9	13.2	58.9	5.3	14.1	2.8	0.4	-		
Kuru ve ark. ⁽¹⁸⁾	2020	Karabük	169	-	4.2	85.8	0.6	3	11			-	
Sarı ve ark. ⁽²³⁾	2020	İstanbul	413	12.3	12.5	53.7	5.3	11.8	3.6	0.4			
Ağca ve ark. ⁽¹⁾	2021	Bursa	740	5.8	6.1	72.8	2	9.2	2.5	0.1	-	1.5	
Özkaya ve ark. ⁽²⁰⁾	2021	Trabzon	670	3.4	3.7	82.8	1.8	6.7	0.9	0	0	0.6	
Bulut ve ark. ⁽⁵⁾	2021	İstanbul	385	2.6	10.9	67.8	3.4	8.8	2.9	0.8		2.9	
Aydın ⁽⁴⁾	2021	İstanbul	399	17.8	10	60.7	3.6	4.5	1.8	-	-		
Alaçam ve ark. ⁽²⁾	2022	İstanbul	546	2.6	13.2	56.2	6.7	14	8.8	1.3	0.2	8.6	
Bu çalışma	2022	İstanbul	386	7.5	10.6	59.3	2.6	15.3	2.1	-	-	2.6	

TARTIŞMA

HCV genotiplerinin dağılımı dünya çapında coğrafi farklılıklar göstermektedir. Genotip 1 %49.1 ile en sık tespit edilirken; ardından sırasıyla en sık Genotip 3 (%17.9), Genotip 4 (%16.8), Genotip 2 (%2.0) ve Genotip 6 (%1.4) gelmektedir⁽¹²⁾. Genotip 5, 7 ve 8, küresel HCV enfeksiyonlarının %1'inden azını oluşturur⁽²⁵⁾. Ülkemizdeki 2016 yılından itibaren son altı yıla ait güncel veriler incelendiğinde, Genotip 1b'nin %38.8-%85.8 arasında değişen oranlarla birlikte hala baskın genotip olduğu görülmektedir (Tablo 2). Yıllar içindeki dağılıma bakıldığında ise genotip 1b'nin oransal olarak yıllar içinde azaldığını belirten çalışmalar^(1,9,11,14,26) olduğu gibi, anlamlı bir değişimin gözlemlenmediğini belirten yayınlar da mevcuttur^(2,5). Çalışmamızda 1b, %59.3 ile en sık saptanan genotip olmuştur (Tablo 1) ve sadece 2018 yılında 2016 yılına göre bir yükseliş saptanmıştır, bunun dışında diğer yıllarda anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (Tablo 2). Önceki çalışmalarda Genotip 1a sıklığının ülkemiz genelinde %3.7-%23.1 arasında değiştiği, İstanbul için ise bu oranın %6.3-%23 aralığında olduğu görülmüştür. Biz de bu verilerle uyumlu olarak Genotip 1a oranını %10.6 olarak saptadık ve yıllar arasında bir farklılık gözlemlenmedi.

Global HCV genotip dağılımında genellikle ikinci sırada yer alan Genotip 3 düşük-orta gelirli ülkelerde daha yaygındır ve tüm HCV enfeksiyonlarının %25'ini oluşturur⁽²⁵⁾. Genotip 3 aynı zamanda tüm dünyada damar içi uyuşturucu kullananlarda belirgin olarak yüksek saptanmaktadır^(21,22). Ülkemizde 2016 yılından bu yana yapılan çalışmalarda, Genotip 3 sıklığının %3 ile 16,9 arasında değişen oranlarda bildirildiği ve çoğunlukla ikinci en sık genotip olarak saptandığı görülmüştür^(1,2,9,13,19,20,23,24). Ayrıca birçok çalışmada zaman içerisinde Genotip 3'ün sayı ve oranında artış olduğuna dikkat çekilmiştir^(1,6,7,9,11,15,26). Bu artışın sebepleri arasında yabancı uyruklu hastaların yanı sıra, özellikle damar içi uyuşturucu kullanımındaki artış da sayılmaktadır^(11,14,27,29). Çalışmamızda biz de Genotip 3'te yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde oransal bir artış olduğunu saptadık. Bunun yanında, tespit ettiğimiz Genotip 3 olgularının %80 gibi büyük bir bölümünün yabancı uyruklu kişilerden değil yerli hastalardan oluşmuş olmasını dikkate değer bir durum olarak görmekteyiz. Bu sonuç, ülkemizin farklı bölgelerinde olduğu gibi, İstanbul'da da yerli hastalarda HCV Genotip epidemiyolojisinin değişmekte olduğunu bir kez daha göstermiştir. Ancak çalışmamızda HCV enfeksiyonunun bulaş yollarına ilişkin veri olmadığı için, damar içi uyuşturucu kullanımının bu artıştaki etkisi incelenememiştir.

Genotip 4 enfeksiyonları en çok Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da görülür^(22,25). Ülkemize komşu ülkelerde (özellikle Suriye) yaygın bir genotip olması, daha dirençli ve tedavi süresinin daha uzun olması nedeniyle Genotip 4'ün takibi önemlidir⁽⁵⁾. Ülkemizde yapılan son güncel çalışmalara göre Genotip 4 sıklığı %0-11 arasında değişmektedir. Bu çalışmalarda Genotip 4'ün yıllar içinde arttığı, özellikle savaş sonrası göç sebebiyle Orta Doğu kökenli kişilerin yoğun olduğu bölgelerde diğer bölgelere oranla daha sık saptandığı belirtilmiştir^(3,8,18,26). Bu bölgelerden biri olan İstanbul'da yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Selek ve ark.⁽²⁴⁾ 2018 yılında yaptıkları çalışmada hiç Genotip 4'e rastlamazken, Alaçam ve ark.'ına⁽²⁾ ait 2022 yılındaki güncel çalışmada Genotip 4 oranı %8.8 olarak bulunmuş ve ülke bilgisi verilmemekle birlikte yabancı hastalarda Genotip 4 oranının Türk hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda saptadığımız Genotip 4 oranı %2.1 ile ülkemiz verileriyle uyumlu olmakla birlikte, Genotip 4 tespit edilen sekiz hastanın tamamının yerli olması, farklı bir sonuç olarak dikkat çekicidir. Bu durum, çalışmamızdaki Orta Doğu kökenli hasta sayısının çok az (n=3) olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca çalışmamızda 2016 yılında hiç Genotip 4 saptanmazken, 2019 ve 2020 yıllarında 2016'ya göre anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Bu sonuçlar, ülkemizde Genotip 4'ün yıllar içinde önemli ölçüde arttığını belirten diğer yayınlarla uyumlu bulunmuştur^(3,8,26).

Miks genotip enfeksiyonunun tespiti, tedavi başarısızlıklarına neden olabileceği için önemlidir⁽¹⁸⁾. Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan güncel çalışmalarda miks genotip oranının %0 ile %8.6 arasında değiştiği görülmüştür^(17,23,24). Çalışmamızda, %2.6 oranında miks genotip saptanmış ve 1b, 3 ve 4 genotiplerinin birbirleri arasında farklı kombinasyonları gözlemlenmiştir. Ayrıca, miks genotipin yıllar içinde farklılık gösterdiğini belirten İstanbul kaynaklı çalışmalara^(5,10) benzer şekilde, çalışmamızda 2019-2021 yıllarında 2017'e göre anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, hasta takibinde miks genotipe sahip HCV enfeksiyonları ile de karşılaşılabilmesinin göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda toplam hasta sayısının %13'lük kısmını oluşturan toplam 51 yabancı hastaya ait veri incelenmiştir (Tablo 3). Bu hastaların yaklaşık üçte ikisini Türki Cumhuriyetler ve Rusya kökenli hastalar oluşturmuştur (20 Türkmenistan, 10 Özbekistan 4 Rusya, 3 Gürcistan). Yurt dışında yapılan güncel bir derlemede Türki Cumhuriyetler, Rusya ve çevresindeki ülkelerde genotip sıklığının 1, 3 ve 2 olarak sıralandığı belirtilmiştir⁽¹²⁾. Özellikle Rusya'da Genotip 1b'nin, ülkenin hemen hemen her yerinde %55-80 oranında görüldüğü, ancak damar içi uyuşturucu kullanımının artması nedeniyle Genotip 3'ün gençler arasında sıklığının arttığına dikkat çekilmiştir. Çalışmamızdaki yabancı hastalarımızın önemli bir kısmının köken aldığı Türkmenistan'daki HCV genotip dağılımına dair literatürde herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Bununla birlikte yakın komşu ülkesi Özbekistan'da, diğer Türki Cumhuriyetlerde olduğu gibi genotip dağılımında 1b'nin ilk sırada yer aldığı bunu Genotip 3 ve Genotip 2'nin takip ettiği görülmüştür⁽¹²⁾.

Yabancı hastaların kökenlerinin bizim çalışmamızla benzer olduğu Özkaya ve ark.'na⁽²⁰⁾ ait çalışmada da genotip dağılımı aynı şekilde bulunmuştur. Bu verilerle uyumlu olarak çalışmamızda yabancı hastalarda Genotip 1b'nin %58.8 ile baskın genotip olduğu, Genotip 3'ün %23.5 ile bunu takip ettiği saptanmıştır. Özellikle Türkmenistan ve Özbekistan kökenli hastalarda Genotip 1b oranının %70'e ulaştığı görülmüştür. Ortadoğu ve Afrika kökenli beş hastada 1b, 1a, 3 ve miks genotipler (1b+4) saptanmıştır. Yine dikkat çekici olarak yabancı hastalarda Genotip 4 sadece bir hastada miks genotip olarak görülmüştür. Bu sonuçlarda Ortadoğu ve Afrika kökenli hasta sayımızın çok az (n=5) olmasının etkili olduğunu düşünüyoruz. Hem ülkemizin diğer bölgelerinde hem de İstanbul'da Genotip 5 ve 6'nın saptandığını gösteren bazı yayınların^(1,2,5) aksine çalışmamızda bu genotiplere rastlanmamıştır. Bu durum, genotip dağılımındaki değişikliklerden her bölgenin hatta aynı şehir içinde farklı hastanelerin farklı şekilde etkilendiğini açıkça göstermektedir.

Bu çalışmada genotipler arasında HCV RNA düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde viral yük ile farklı HCV genotipleri arasında ilişki olmadığı daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir⁽⁶⁾.

Genotip dağılımının cinsiyet ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda da birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Genotip 1b'nin kadınlarda^(5,13,19), Genotip 3'ün erkeklerde daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar⁽⁵⁾ olduğu gibi, farklı genotiplerle enfekte hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadığını raporlayan çalışmalar da bulunmaktadır^(2,3,17,24,26). Biz de çalışmamızda cinsiyetler arasında genotip dağılımı açısından anlamlı bir fark saptamadık.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif olması ve bulaş yollarının tespit edilememiş olması sayılabilir.

Sonuç olarak; hastanemize ait bu ilk verilerden alınan sonuçlara göre, hastalarımızda en sık saptanan Genotip1b, genotipler arasında ilk sıradaki yerini hala korumaktadır. Genotip 3 ve 4 oranları ise yıllar içinde anlamlı düzeyde değişikliğe uğramış ve her iki genotipin büyük çoğunluğunu yerli hastaların oluşturması dikkat çekici bulunmuştur. Genotiplere göre olguların yaş ve cinsiyet dağılımları açısından ise anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. İstanbul hem turistik faaliyetler hem de göç sebebiyle farklı coğrafyalardan insan hareketliliğinin yoğun olduğu bir şehir olması sebebiyle, HCV genotip değişimlerinden farklı düzeyde etkilenmektedir. Bu değişimlerin her bir sağlık kurumu için düzenli takibi; tedavi seçimine yön vermesi ve prognozun belirlenmesi için önemli olmasının yanında, yerel kontrol programlarının geliştirilmesi konusunda epidemiyolojik veriye katkı sağlaması açısından da önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (10.01.2022/ Sayı: HNEAH-KAEK 2022/KK/2).

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 the Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (10.01.2022/ Issue: HNEAH-KAEK 2022/KK/2).

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

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

KAYNAKLAR

1. Ağca H, Ener B, Sağlık İ, Yılmaz E, Kazak E. Hepatit C virüsü genotiplerinin retrospektif incelenmesi. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2021;51(3):303-8.
2. Alacam S, Bakir A, Karatas A. Hepatitis C virus genotypes and viremia in a tertiary hospital in Istanbul, Turkey. J Infect Dev Ctries. 2022;16:668-74.
3. Altindis M, Dal T, Akyar I, et al. Six-year distribution pattern of hepatitis C virus in Turkey: A multicentre study. Biotechnol Biotec Eq. 2015;30(2):335-40.
4. Aydın Ö. Genotype distributions and hepatitis B coinfection in hepatitis C patients at a university hospital. Viral Hepat J. 2021;27(1):13-8.
5. Bulut ME, Topalca US, Murat A, et al. HCV genotype distribution of patients with chronic hepatitis C in Istanbul. Med Bull Sisli Etfal Hosp. 2021;55(1):86-92.
6. Caliskan A, Kirisci O, Ozkaya E, et al. Distribution and predominance of genotype 3 in hepatitis c virus carriers in the province of Kahramanmaras, Turkey. Hepat Mon. 2015;15(4):e25142.

7. Cetin AD, Kibar F, Cetiner S, Yaman A. Determination of hepatitis C virus genotype and HCV infection transmission routes in Cukurova University Medical Faculty Hospital. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2017;74(3):201-10.
8. Cirit OS, Uzala Mızraklı A, Vurupalmaz Y, Gümüş HH, Özturhan H, Barış A. Genotyping distribution of hepatitis C virus in Şanlıurfa province and effect of Syrian patients. *Viral Hepat J.* 2019;25(2):62-6.
9. Çabalak M, Bal T, Demir M, Ocak S, Önlen Y. Genotype distribution of hepatitis C virus in Hatay province of Turkey. *Viral Hepat J.* 2020;26(2):56-60.
10. Çizmeçi Z. The distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis c infection. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2016;46(1):27-32.
11. Erman Daloğlu A, Parkan ÖM, Erdoğan A, et al. Damar içi madde bağımlılığı olan ve madde bağımlısı olmayan hastalar arasında hepatit C virus (HCV) genotiplerinin dağılımı. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(1):30-40.
12. Guntipalli P, Pakala R, Kumari Gara S, et al. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021;84(4): 637-56.
13. Gülseren YD, Esenkaya Taşbent F, Özdemir M, Feyzioğlu B. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C genotipleri: üç yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *FLORA* 2020;25(3):347-53.
14. Haciseyitoğlu D, Can Sarınoğlu R, Gözalan A, Batirel A, Söyletir G. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients diagnosed with hepatitis C in our hospital: 2015-2018. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2021;10: 7. <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.galenos.2021.2020.7>
15. Karabulut N, Alacam S, Yolcu A, Onel M, Agacfidan A. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Istanbul, Turkey. *Indian J Med Microbiol.* 2018;36(2):192-6.
16. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *Virusdisease.* 2020;31(3):235-40.
17. Kulah C, Altindis M, Akyar I, et al. The prevalence of mixed genotype infections in Turkish patients with hepatitis C: a multicentered assessment. *Clin Lab.* 2019;65(4):485-90.
18. Kuru C, Hamidi AA. Genotype distribution of hepatitis C virus and demographic features of the patients in the province of Karabük. *Viral Hepat J.* 2020;26(3):163-6.
19. Öz S, Köroğlu M, Özbek A, et al. Sakarya ilinde hepatit C virüs genotip dağılımı; üç yıllık retrospektif çalışma. *OTSBD.* 2019;4(4):444-53.
20. Özkaya E, Buruk CK, Aydın F, Kaklıkkaya N, Baran I, Tosun İ. Distribution of hepatitis C virus genotypes: 18-year experience in an academic center. *Viral Hepat J.* 2021;27(3):118-23.
21. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological update in Europe. *Infect Agent Cancer.* 2016;11:53. <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0099-0>
22. Roudot-Thoraval F. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(3): 101596.
23. Sarı ND, Karatas A, İnci A, Yörük G. Evaluation of hepatitis C virus genotype distribution in domestic and foreign patients. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2020;40(2):148-53.
24. Selek MB, Baylan O, Karagöz E, Özyurt M. Changes in hepatitis C virus genotype distribution in chronic hepatitis C infection patients. *Indian J Med Microbiol.* 2018;36(3):416-21.
25. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet.* 2019;394:1451-66.
26. Tiryaki Y, Çetin-Duran A, Özçolpan OO. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Aydın Province. *Viral Hepat J.* 2018;24(3):70-4.
27. Üçbilek E, Abaylı B, Koyuncu MB, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in the Çukurova region of Turkey. *Turk J Med Sci.* 2016;46(1):66-71.
28. World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/> (erişim tarihi: 9 Şubat 2022)
29. Yetim A, Şahin M. Hepatitis C virus (HCV) infection in youth with illicit drug use: sociodemographic evaluation and HCV genotype analysis. *Klimik Derg.* 2018;31(3):190-4.
30. Zeytinli UO, Yücel FM, Dincer SD, Yanılmaz O, Aksaray S, Özdil K. Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in the Region of İstanbul Northern Anatolian Association of Public Hospitals. *Viral Hepat J.* 2017;23(1):10-3.

COVID-19 PANDEMİSİNİN BİR ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİYOKİMYA LABORATUVARINDA REDDEDİLEN NUMUNE ANALİZİNE ETKİSİ

Havva Yasemin ÇİNPOLAT, Dilek Ülker ÇAKIR

H.Y. Çinpolat: 0000-0002-7161-2907, D.Ü. Çakır: 0000-0002-8796-6363

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ÇANAĞKALE

ÖZ

Numune red oranı, tıbbi laboratuvarların kalite izleminde kullanılan önemli bir parametredir. Çalışmamızda preanalitik süreçte kalite indikatörü olarak kullanılan ve aylık olarak yapılan reddedilen numune analizine COVID-19 pandemisinin etkisi araştırılmıştır.

Aylık reddedilen numune analizleri pandemi öncesi altı aylık (Eylül 2019-Şubat 2020) ve pandemi sırasındaki altı aylık (Nisan 2020-Eylül 2020) dönem olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Aylık reddedilen numune sayısı ve toplam kabul edilen numune sayısı laboratuvar bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak elde edilmiş, birbirlerine oranlanarak ret oranları belirlenmiştir. Altı sigma değerleri ve kalite uygunsuzluk oranları hesaplanmıştır. Pandemi öncesi ve pandemi verileri eşleştirilmiş t test ile karşılaştırılmıştır. Ret nedenleri Pareto grafiği ile sıklığına göre değerlendirilmiştir. Laboratuvar birimlerine ve numunenin gönderildiği tıbbi birimlere göre reddedilen numune dağılımı incelenmiştir.

Pandemi öncesine göre, pandemi sırasında yetersiz numune oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterirken; hatalı istem ve diğer ret nedenleri anlamlı olarak azalmıştır. Reddedilen koagülasyon numunelerinde anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Pandemi sırasında yoğun bakımdan reddedilen numune oranı artmıştır.

COVID-19 pandemisi reddedilen numune analizini etkilemiştir. Preanalitik hata sıklığını azaltmak için pandemi de gerekli düzeltici ve önleyici faaliyetler gerçekleştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: altı sigma, COVID-19, kalite indikatörleri, preanalitik evre, toplam kalite yönetimi

ABSTRACT

Impact of the COVID-19 Pandemic on Rejected Sample Analysis

Sample rejection rate is an important parameter used in the quality monitoring of medical laboratories. We investigated the effect of the COVID-19 pandemic on the monthly rejected sample analysis used as a quality indicator in the preanalytical process in our study.

Monthly rejected sample analyzes were divided into two groups as six months before the pandemic (September 2019-February 2020) and six months during the pandemic (April 2020-September 2020). Rejection rates were determined retrospectively by dividing the monthly number of rejected samples to the total number of accepted samples obtained retrospectively via the laboratory information system. Six sigma values and quality indicator error rates were calculated. Pre-pandemic and pandemic data were compared with the paired t-test. The reasons for rejection were evaluated according to the frequency with the Pareto chart. The distribution of rejected samples according to the laboratory department and the medical units where the specimens were sent was examined.

Compared to the pre-pandemic period, the rate of insufficient volume of samples increased statistically significantly during the pandemic, while incorrect requests and the other reasons for rejection decreased significantly. A significant increase was observed in the rejected coagulation samples. The rate of rejected samples from intensive care units increased during the pandemic.

The COVID-19 pandemic affected the rejected sample analysis. In order to reduce the preanalytical errors, corrective and preventive actions should be taken also during the pandemic.

Keywords: COVID-19, pre-analytical phase, quality indicators, six sigma, total quality management

İletişim adresi: Havva Yasemin Çinpolat. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Prof. Dr. Sevim

Buluç Cad. A blok Terzioğlu Yerleşkesi, 17110, ÇANAĞKALE

GSM: (0555) 340 22 59

e-posta: drcinpolat@gmail.com

Received/Geliş: 28.09.2022 Accepted/Kabul: 04.11.2022 Published Online/Online Yayın: 30.12.2022

Atıf/Cite as: Çinpolat HY, Çakır DÜ. COVID-19 pandemisinin bir üçüncü basamak biyokimya laboratuvarında reddedilen numune analizine etkisi. ANKEM Derg. 2022;36(3):108-116.

GİRİŞ

Tıbbi laboratuvarlardan elde edilen sonuçlar tanılarının %70'ini etkilemektedir. Bu nedenle sonuçların zamanında ve doğru verilmesi gerekmektedir ve bu laboratuvar süreçlerinin kalitesine bağlıdır⁽¹¹⁾. Toplam test süreci (TTS) preanalitik, analitik ve postanalitik olmak üzere üç safhada incelenir. Preanalitik evre klinisyenin test istemi yapması, numunenin alınması, barkodlanması, laboratuvara transferi, laboratuvarında önışlem ile analize hazır hale getirilmesine kadar olan kısmı; analitik evre hazırlanan numunelerin cihaza verilerek analizin gerçekleştiği kısmı ve postanalitik evre test sonuçlarının onaylandığı, varsa hesaplamaların yapıldığı, kritik değerin bildirildiği kısmı içerir⁽¹⁹⁾. Laboratuvar süreçlerinde yapılan hataların en büyük kısmı (%60-70) preanalitik evreden kaynaklanmaktadır⁽¹³⁾. Bunun başlıca nedenleri numune alma, numune transferi gibi laboratuvar kontrolünde olmayan değişkenlerdir. Hataların önlenmesi veya azaltılması için öncelikle hatanın tespit edilmesi, tanımlanması, kayıt altına alınması, analiz edilerek gerekli düzeltici önleyici faaliyetlerin uygulanması ve alınan tedbirlerin etkinliğinin takip edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla aylık olarak yapılan hataların yüzde (%) olarak ifade edildiği reddedilen numune analizi kalite indikatörü (KI) olarak kullanılmaktadır^(4,20). Bunun yanı sıra klinik laboratuvarlarda kusurları ölçmek ve kaliteyi iyileştirmek için altı sigma metodolojisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Altı sigma, hataların sıklığını ve sürecin hedefinden ne kadar saptığını gösterir. Hatanın en az olduğu ve dünya standartlarında performans gösteren sigma düzeyi 6 iken, ortalama sigma değeri yaklaşık 4'tür. Daha düşük sigma düzeyleri hatanın daha sık olduğunu göstermektedir^(5,7,15,20).

COVID-19 pandemisi tüm dünyayı etkileyen önemli bir sağlık sorunudur ve tıbbi laboratuvarlar da dahil tüm sağlık hizmetlerini etkilemiştir. Sağlık çalışanlarının özel koruyucu tedbirler kapsamında çalışması, uygulanan sosyal izolasyon, iş yüklerinin artması, farklı birimlerde görevlendirilmeleri, yaşadıkları kaygı ve stres, kendilerinin hastalığa yakalanmaları vb nedenler sağlık sunucularını etkileyen faktörler arasındadır. Rutinde çalışılan testlerin sayısının öngörülemez düzeyde değişmesi (D-Dimer, fibrinojen, prokalsitonin, kan gazı isteminin artması ve hastaneye yapılan başvuruların dönemsel azalmasına bağlı "immüanaliz" testlerinin sayılarında azalma vb.), farklı testlerin (COVID-19 PCR, antijen veya antikor testleri) çalışılmaya başlanması, istemi artan testlerin malzemelerinin temininde yaşanan aksaklıklar tıbbi laboratuvarlarda yaşanan pandeminin diğer etkileri arasındadır⁽³⁾. Bu değişkenler test istemi, numune alma ve numune transferi gibi süreç basamaklarını etkileyebilir ve numune ret oranlarının değişmesine neden olabilir.

Çalışmamızda COVID-19 pandemisi öncesi ve pandemi sırasında numune ret oranlarının karşılaştırılması, Pareto analizi ile nedenlerin sıklığının ortaya konması ve altı sigma metodolojisi ile süreç performansının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif gözlemsel olarak tasarlanmıştır. Türkiye'de ilk pandemi vakasının görüldüğü Mart 2020 tarihine göre pandemi öncesi altı aylık (Eylül 2019-Şubat 2020) ve pandemi sırasındaki altı aylık (Nisan 2020-Eylül 2020) dönemi kapsamaktadır ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Biyokimya-immüanaliz (Cobas 6000; Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya), hemogram (DxH800; Beckman Coulter, Miami, FL), koagülasyon (STA Compact; Diagnostica Stago, Paris, Fransa ve ACL TOP 500; Instrumentation Laboratory, Bedford, MA), glikolize hemoglobin A1c (HbA1c) (Adams A1c HA-8160; Arkay, Kyoto, Japonya), kan gazı (Radiometer ABL 800; Radiometer, Kopenhag, Danimarka) ve tam otomatik idrar (iQ200; Iris Diagnostics, Chatsworth, CA) olmak üzere altı farklı test grubu çalışmaya dahil edilmiştir.

Acil, poliklinik, servis ve yoğun bakımlardan gelen numuneler laboratuvara kabulü yapıldıktan sonra numune kabul-ret kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Analiz için uygun olmayan örnekler laboratuvar bilgi yönetim sistemi (LBYS) üzerinden uygun gerekçe ile reddedilmiştir. Aylık olarak toplam numune sayısı, toplam test sayısı, reddedilen numune sayısı, nedenlerine göre ret sayısı, laboratuvar birimine göre ret sayısı ve gönderilen bölümlere göre ret sayısı kaydedilmiştir. Total test sayısına alt parametreleri bulunan testler (hemogram, kan gazı ve idrar) tek bir test olarak dahil edilmiştir. Biyokimya ve immüanaliz entegre sistem ile çalışıldığı için tek tüpe alınan örnekler birlikte değerlendirilmiştir.

Numune ret kriterleri; hemolizli numune, lipemik numune, pıhtılı numune, yetersiz numune, hatalı kimliklendirilmiş numune, hatalı numune kabı/tüpü, hatalı test istemi, uygunsuz numune, uygunsuz transfer koşulları ve diğer olarak belirlenmiştir. Hemolizli, lipemik ve pıhtılı numune laboratuvar teknisyenleri tarafından görsel olarak değerlendirilmiştir. Hemoliz-ikter-lipemi indeksi çalışılmamıştır. Hafif hemolizli numuneler kabul edilirken belirgin hemolizli numuneler reddedilmiştir. Lipemik numuneler analiz edildikten sonra lipemiden etkilenen ve /veya cihazın değerlendiremediği testler reddedilmiştir. Hatalı kimliklendirilmiş numuneye farklı hastadan alınan örnek ve barkodsuz numune dahil edilmiştir. Hatalı test istemini, hesaplanan parametreler için eksik istem, diüurnal varyasyonu bulunan testlerin uygun olmayan zaman diliminde istenmesi ve acil olmayan testlerin nöbet koşullarında gönderilmesi kapsamaktadır. Uygunsuz transfer koşullarına soğuk zincire uygun olmayan gönderim, numune alma işlemi sonrası kan gazı için 30 dakika ve diğer testler için 1 saati aşan transfer süresi dahil edilmiştir. Diğer; yanlış laboratuvara bırakılan numune, yeni numunede tekrar edilmesi, makroskopik hematüri, kapağı açılarak pnömatikte dökülen ve kontamine olan numuneden oluşmaktadır.

İstatistiksel analiz

Ret oranları aylık olarak aşağıda belirtilen formüllere göre hesaplanmıştır:

Toplam Numune Ret Oranı = (Toplam Numune Ret Sayısı/Toplam Numune Sayısı)*100

Nedenine Göre Ret Oranı = (Nedenine Göre Numune Ret Sayısı/Toplam Numune Ret Sayısı)*100

Nedenine Göre Uygunsuzluk Oranı = (Nedenine Göre Numune Ret Sayısı/Toplam Numune Sayısı)*100

Laboratuvar Birimine Göre Numune Ret Oranı = (Laboratuvar Birimine Göre Ret Sayısı/Toplam Numune Ret Sayısı)*100

Gönderilen Bölüme Göre Ret Oranı = (Gönderilen Bölüme Göre Ret Sayısı/Toplam Numune Ret Sayısı)*100

Laboratuvarımızın belirlediği KI uygunsuzluk oranları toplamda %3 ve nedenine göre %2'dir. Hesaplanan uygunsuzluk oranları bu değerlere göre karşılaştırılmıştır.

Sürecin normallikten sapma oranı altı sigma metadolojisi ile değerlendirilmiştir. Numune sayısı ve ret sayısı verileri girilerek Westgard'ın sitesindeki altı sigma hesaplayıcısı aracılığıyla altı sigma hesaplanmıştır⁽⁹⁾. Sigma değerleri ≥ 6 mükemmel, $5 < 6$ çok iyi, $4 < 5$ yeterli, $3 < 4$ minimum, $2 < 3$ zayıf, < 2 kabul edilemez olarak değerlendirilmiştir^(9,16).

Numune ret nedenlerinin sıklığı Pareto analizi ile incelenmiştir.

İstatistiksel analiz için SPSS v.18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Numune ret oranlarının dağılımı Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirilmiştir. Pandemi öncesi ve pandemi sırasındaki numune ret oranları eşleştirilmiş t testi ile karşılaştırılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş, kesin p değerleri verilmiştir.

BULGULAR

Pandemi öncesi Eylül 2019-Şubat 2020 arası altı aylık periyotta toplam 1026937 test istemi yapılmış, 267587 numune kabul edilmiş ve 6071 numune reddedilmiştir. İlk pandemi vakasının görüldüğü tarihten itibaren Nisan 2020-Eylül 2020 arası altı aylık süreçte ise 633144 test istenmiş, 142576 numune kabul edilmiş ve 3341 numune reddedilmiştir. Nedenine göre numune ret sayısı, ret oranları ve sigma değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Pandemi öncesi ve pandemi sırasında nedenine göre numune ret uygunsuzluk oranları sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'te sunulmuştur. Nedenine göre numune ret oranları Pareto grafiği ile incelendiğinde pandemi öncesi ve sırasında en sık ret nedenleri sırasıyla pıhtılı numune (%53.5, %48.8), hemolizli numune (%15.2, %21) ve yetersiz numune (%8.7, %12.6) olarak belirlenmiştir (Şekil 1 ve Şekil 2). Pandemi öncesine göre karşılaştırıldığında pandemide yetersiz numune oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterirken ($p=0.028$), hatalı istem ve diğer anlamlı olarak azalmıştır ($p=0.028$ ve $p=0.046$).

Numunelerin çalışıldığı laboratuvar birimine göre ret oranları Şekil 3'te gösterilmiştir. Buna göre diğer birimlerin ret oranında anlamlı bir değişiklik bulunmazken pandemide koagülasyon numunelerinin ret oranında anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir ($p=0.002$).

Numunelerin gönderildiği bölümlere göre ret oranları incelendiğinde her iki dönemde de en sık servislerden gelen numunelerin reddedildiği gözlenmiştir. Pandemiye yoğun bakımlardan gönderilen numunelerin ret oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir ($p=0.016$) (Şekil 4).

Tablo 1. Nedenine göre numune ret sayısı, ret oranları ve sigma değerleri.

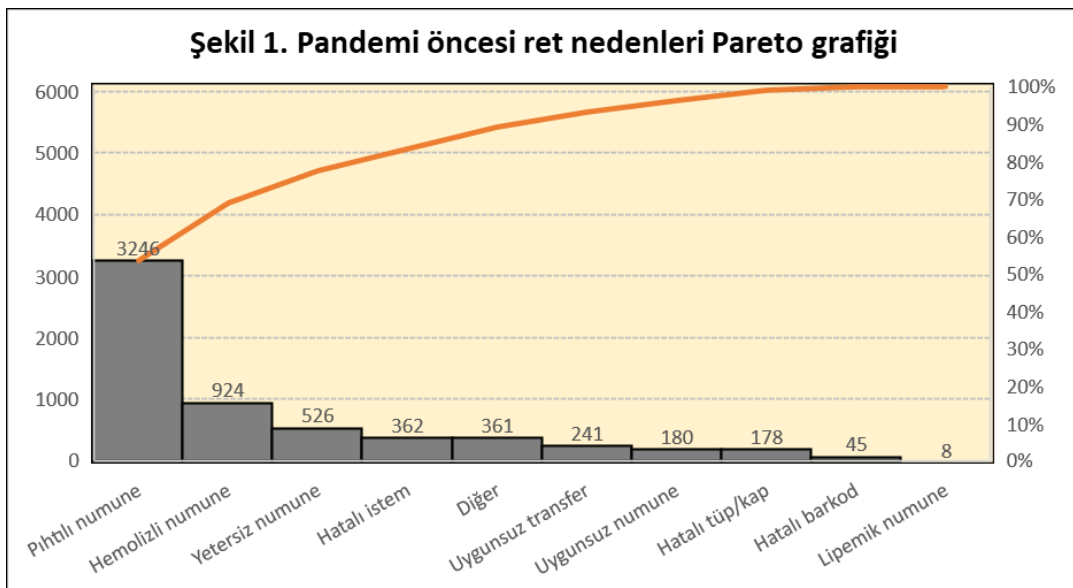
Numune ret nedenleri		Eylül 2019	Ekim 2019	Kasım 2019	Aralık 2019	Ocak 2020	Şubat 2020	Nisan 2020	Mayıs 2020	Haziran 2020	Temmuz 2020	Ağustos 2020	Eylül 2020	Pandemi öncesi	Pandemi süresince
Hemolizli numune	Ret sayısı	20	188	210	137	209	160	104	23	56	178	153	188	924	702
	Ret yüzdesi	%8.0	%20.3	%16.5	%10.5	%17.7	%14.0	%20.2	%8.1	%13.5	%29.0	%19.3	%26.1	%15.2	%21.0
	Sigma değeri	4.7	4.2	4.2	4.3	4.2	4.3	4	4.4	4.4	4.1	4.1	4.1	4.3	4.1
Lipemik numune	Ret sayısı	2	1	0	3	1	1	2	0	1	6	6	2	8	17
	Ret yüzdesi	%0.8	%0.1	%0	%0.2	%0.1	%0.1	%0.4	%0	%0.2	%1.0	%0.8	%0.3	%0.1	%0.5
	Sigma değeri	5.3	5.6	>6	5.4	5.7	5.6	5.2	>6	5.5	5.1	5.1	5.4	5.6	5.2
Pıhtılı numune	Ret sayısı	111	477	702	790	604	562	280	203	223	222	416	286	3246	1630
	Ret yüzdesi	%44.4	%51.6	%55.2	%60.8	%51.2	%49.1	%54.5	%71.2	%53.9	%36.2	%52.5	%39.7	%53.5	%48.8
	Sigma değeri	4.1	3.8	3.7	3.7	3.8	3.8	3.7	3.6	3.9	4	3.7	3.9	3.8	3.8
Yetersiz numune	Ret sayısı	19	80	101	123	100	103	59	30	45	75	91	120	526	420
	Ret yüzdesi	%7.6	%8.7	%8.0	%9.5	%8.5	%9.0	%11.5	%10.5	%10.9	%12.2	%11.5	%16.6	%8.7	%12.6
	Sigma değeri	4.7	4.5	4.4	4.4	4.4	4.4	4.2	4.3	4.4	4.4	4.3	4.2	4.4	4.3
Hatalı barkodlama	Ret sayısı	3	11	7	10	11	3	0	1	3	2	3	3	45	12
	Ret yüzdesi	%1.2	%1.2	%0.6	%0.8	%0.9	%0.3	%0	%0.4	%0.7	%0.3	%0.4	%0.4	%0.7	%0.4
	Sigma değeri	5.2	5	5.2	5.1	5.1	5.4	>6	5.3	5.2	5.4	5.3	5.3	5.1	5.3
Hatalı numune tüpü/kabı	Ret sayısı	6	35	48	20	28	41	9	13	26	42	19	20	178	129
	Ret yüzdesi	%2.4	%3.8	%3.8	%1.5	%2.4	%3.6	%1.8	%4.6	%6.3	%6.8	%2.4	%2.8	%2.9	%3.9
	Sigma değeri	5	4.7	4.6	4.9	4.8	4.7	4.8	4.6	4.6	4.5	4.8	4.8	4.8	4.7
Hatalı istem	Ret sayısı	39	47	56	54	61	105	5	4	11	12	19	18	362	79
	Ret yüzdesi	%15.6	%5.1	%4.4	%4.2	%5.2	%9.2	%1.0	%1.4	%2.7	%3.6	%2.4	%2.5	%6.0	%2.4
	Sigma değeri	4.5	4.6	4.6	4.6	4.6	4.4	5	4.9	4.9	4.7	4.8	4.8	4.5	4.8
Uygunsuz numune	Ret sayısı	11	63	14	29	28	35	5	3	5	22	20	11	180	66
	Ret yüzdesi	%4.4	%6.8	%1.1	%2.2	%2.4	%3.1	%1.0	%1.1	%1.2	%3.6	%2.5	%1.5	%3.0	%2.0
	Sigma değeri	4.9	4.5	5	4.8	4.8	4.7	5	5	5.1	4.7	4.8	4.9	4.8	4.9
Uygunsuz transfer koşulları	Ret sayısı	8	7	49	55	53	69	35	0	28	40	41	48	241	192
	Ret yüzdesi	%3.2	%0.8	%3.9	%4.2	%4.5	%6.0	%6.8	%0	%6.8	%6.5	%5.2	%6.7	%4.0	%5.8
	Sigma değeri	4.9	5.1	4.6	4.6	4.6	4.5	4.4	>6	4.6	4.6	4.5	4.5	4.7	4.6
Diğer	Ret sayısı	31	16	84	79	85	66	15	8	16	5	25	25	361	94
	Ret yüzdesi	%12.4	%1.7	%6.6	%6.1	%7.2	%5.8	%2.9	%2.8	%3.9	%0.8	%3.2	%3.5	%6.0	%2.8
	Sigma değeri	4.6	4.9	4.5	4.5	4.5	4.5	4.7	4.7	4.8	5.1	4.7	4.7	4.6	4.8
Toplam	Ret sayısı	250	925	1271	1300	1180	1145	514	285	414	614	793	721	6071	3341
	Ret yüzdesi	%1.1	%2.1	%2.6	%2.5	%2.3	%2.4	%3.2	%2.6	%1.8	%2.0	%2.7	%2.3	%2.3	%2.3
	Sigma değeri	3.8	3.6	3.5	3.5	3.5	3.5	3.4	3.5	3.7	3.6	3.5	3.5	3.6	3.5

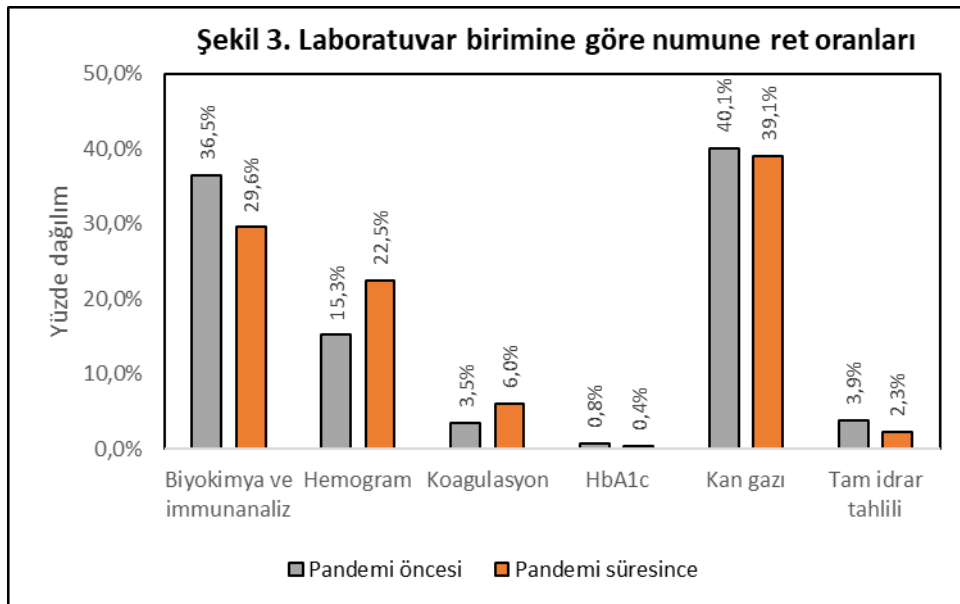
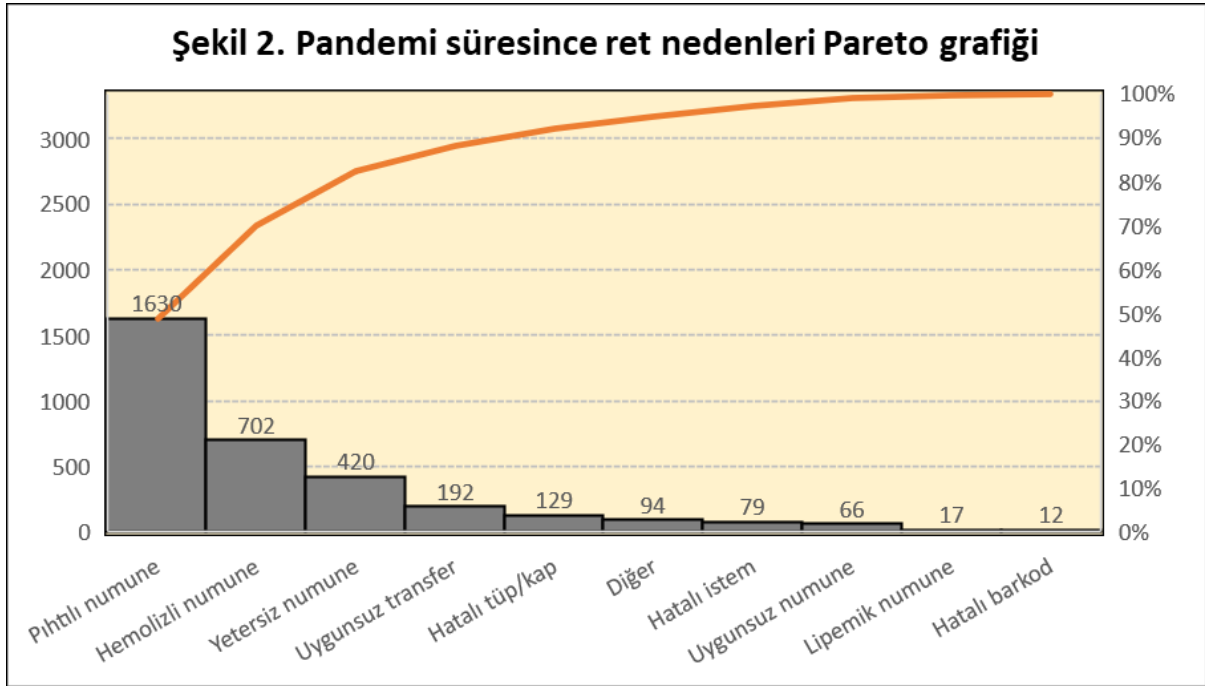
Tablo 2. Pandemi öncesi nedenine göre numune ret uygunsuzluk oranları.

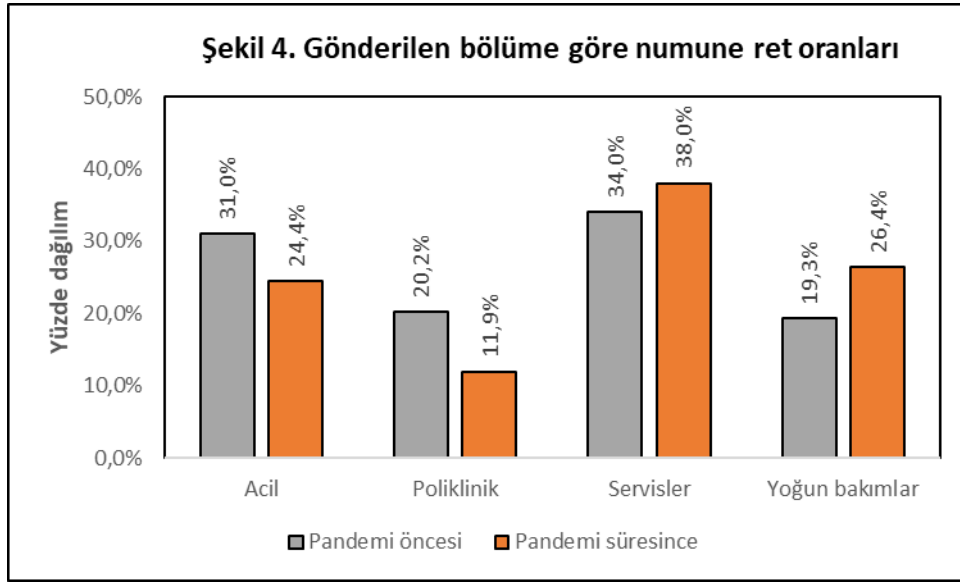
Numune ret nedenleri	Eylül 2019	Ekim 2019	Kasım 2019	Aralık 2019	Ocak 2020	Şubat 2020	Toplam
Hemolizli numune	0.09	0.44	0.43	0.26	0.41	0.33	0.35
Lipemik numune	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
Pıhtılı numune	0.48	1.11	1.43	1.49	1.18	1.17	1.21
Yetersiz numune	0.08	0.19	0.21	0.23	0.19	0.22	0.20
Hatalı barkodlama	0.01	0.03	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02
Hatalı numune tüpü/kabı	0.03	0.08	0.10	0.04	0.05	0.09	0.07
Hatalı istem	0.17	0.11	0.11	0.10	0.12	0.22	0.14
Uygunsuz numune	0.05	0.15	0.03	0.05	0.05	0.07	0.07
Uygunsuz transfer koşulları	0.03	0.02	0.10	0.10	0.10	0.14	0.09
Diğer	0.13	0.04	0.17	0.15	0.17	0.14	0.13
Toplam numune ret sayısı	250	925	1271	1300	1180	1145	6071
Toplam numune sayısı	23306	43144	49045	52948	51285	47859	267587
Toplam uygunsuzluk oranı	1.07	2.14	2.59	2.46	2.30	2.39	2.27

Tablo 3. Pandemide nedenine göre numune ret uygunsuzluk oranları.

Numune ret nedenleri	Nisan 2020	Mayıs 2020	Haziran 2020	Temmuz 2020	Ağustos 2020	Eylül 2020	Toplam
Hemolizli numune	0.65	0.21	0.24	0.58	0.52	0.60	0.49
Lipemik numune	0.01	0.00	0.00	0.02	0.02	0.01	0.01
Pıhtılı numune	1.76	1.82	0.94	0.72	1.41	0.91	1.14
Yetersiz numune	0.37	0.27	0.19	0.24	0.31	0.38	0.29
Hatalı barkodlama	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Hatalı numune tüpü/kabı	0.06	0.12	0.11	0.14	0.06	0.06	0.09
Hatalı istem	0.03	0.04	0.05	0.07	0.06	0.06	0.06
Uygunsuz numune	0.03	0.03	0.02	0.07	0.07	0.03	0.05
Uygunsuz transfer koşulları	0.22	0.00	0.12	0.13	0.14	0.15	0.13
Diğer	0.09	0.07	0.07	0.02	0.08	0.08	0.07
Toplam numune ret sayısı	514	285	414	614	793	721	3341
Toplam numune sayısı	15895	11177	23643	30815	29520	31526	142576
Toplam uygunsuzluk oranı	3.23	2.55	1.75	1.99	2.69	2.29	2.34







TARTIŞMA

Sağlıkta kalite standartlarına göre preanalitik süreç takibinde aylık olarak numune ret analizi yapılmaktadır. Bu çalışmamızda Mart 2020 sonu itibari ile pandemi hastanesi olarak hizmet veren bir üniversite hastanesinde reddedilen numunelerde pandeminin etkisi araştırılmıştır.

KI uygunsuzluk oranlarına bakıldığında reddedilen numunelerin Nisan 2020 hariç hedef değerinin altında kaldığı saptanmıştır. Hastanemiz pandemi hastanesi ilan edildikten sonra üç ay boyunca sadece COVID-19 hastaları kabul edilmiş, poliklinikler kapatılmış, servislerde yatan hastalar diğer hastanelere sevk edilmiş, sağlık çalışanlarının görev yerleri değiştirilerek COVID birimlerinde görevlendirilmiştir. Bu değişimin bir yansıması olarak Nisan ayında reddedilen numune oranında artış olduğunu düşünmekteyiz.

Pandemi öncesinde ve pandemide en sık ret nedeni ve en düşük sigma düzeyinin pıhtılı numune olduğu, diğer ret nedenlerinin sigma düzeyinin 4 ve üstünde olduğu gözlenmiştir. Noyan ve ark.⁽¹⁶⁾ pandemi döneminde preanalitik hataları değerlendirdikleri çalışmalarında en sık pıhtılı numune nedeni ile numune reddedildiğini belirtmişlerdir. Öz ve ark.⁽¹⁷⁾ yaptıkları çalışmada tüm laboratuvarlarda numune ret oranını çalışmamıza benzer şekilde sırasıyla en sık pıhtılı numune (%45), hemolizli numune (%27) ve yetersiz numune (%15) olarak bildirmişlerdir. Ercan⁽⁶⁾ reddedilen numune sıklığını araştırdığı çalışmasında en sık numune ret nedeninin pıhtılı numune olduğunu tespit etmiştir. Koagülasyon, hemogram, kan gazı gibi antikoagülan içeren tüpe/enjektöre alınan örneklerde pıhtı gözlemlendiğinde numune reddedilmektedir. Pıhtı oluşumunun önlenmesi için numune alındıktan sonra tüpün yavaşça alt üst edilerek kan ile antikoagülanın karıştırılması sağlanmalıdır. Antikoagülan içeren tüplerde seviye çizgisi aşıldığında da antikoagülanın yetersiz gelmesine bağlı olarak pıhtı oluşmaktadır^(2,22).

Pandemi öncesine göre pandemi döneminde toplam numune ret oranında artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte pandemi döneminde yetersiz numune reddinde belirgin bir artış izlenmiştir. Hatalı istem ve diğer gerekçesiyle reddedilen numune oranlarında da anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Daha sık olarak numune alım işleminin zor olduğu pediatrik popülasyonda, kemoterapi alan hastalarda, yanık gibi damar bütünlüğünün bozulduğu hastalarda ve şokta yetersiz numune nedeniyle ret gözlenmektedir. Pandemi döneminde yetersiz numune nedeni ile ret oranının artmasına; kan alan personelin FFP3, tulum, maske gibi kişisel koruyucu ekipmanlarla zorlu şartlarda numune alması, artan hasta sayısına bağlı olarak mental ve fiziksel stresin neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ferritin, prokalsitonin, troponin gibi testlerin istemlerinin artması da yetersiz numune nedeni ile ret oranını artırmış olabilir. Hastanemizde COVID-19'a yönelik test istem şablonlarının uygulanması, hesaplanan testlerin, folikül stimulan hormon, luteinleştirici hormon, kortizol gibi diürenal varyasyonu bulunan testlerin isteminde azalma pandemi öncesine göre hatalı istemlerin azalmasına neden olmuştur.

Mukhopadhyay ve ark.⁽¹⁴⁾ Hindistan'da pandemi öncesine göre pandemi döneminde preanalitik hataları karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki dönemde de en sık pıhtılı numune nedeni ile ret oranının yüksek olduğunu; hatalı etiketlenmiş ve yetersiz numunede istatistiksel olarak anlamlı bir artışa karşın, uygunsuz kan-antikoagülan oranı ve hemolizli numunede azalma bulunduğunu bildirmişlerdir. Ahmed ve ark.⁽¹⁾ COVID-19 pandemisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen pandemi öncesine göre pandemide barkodlama hatasında artış sigma değerinde düşüş, bununla birlikte yetersiz numune ve barkodsuz numune oranında azalma ve sigma değerinde iyileşme bildirmişlerdir.

Pandemi ve öncesinde en sık sırasıyla kan gazı, biyokimya-immüanaliz ve hemogram numuneleri reddedilmiştir. Pandeminin net etkisi olarak koagülasyon numunelerinin reddinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. COVID-19 hastalarında meydana gelen koagülasyon anormallikleri nedeniyle D-Dimer, fibrinojen, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı testlerin isteminde artış olmuştur^(8,12). Bu artışın neticesinde koagülasyon numunelerinin ret oranı da artmıştır.

COVID-19 hastaları hastalığın şiddetine göre ayaktan, serviste yatarak yada yoğun bakım ünitesinde sağlık hizmetine ihtiyaç duyabilmektedir⁽²¹⁾. Hastaların yaklaşık üçte biri yoğun bakım ünitesinde takip edilmektedir⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda pandemide yoğun bakımdaki hasta sayısının ve bu ünitelerden gönderilen numune sayısının artışına bağlı olarak yoğun bakımdan gelen numunelerin reddinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür.

Çalışmamızın sınırlamaları mevcuttur. Pandeminin etkisini değerlendirmek için her ne kadar kan alan personele yönelik numune alma eğitiminin düzenlenmediği zaman aralığı seçilmiş olsa da sağlıkta kalite standartları gereği yıllık eğitim planlamasına göre Temmuz ayında laboratuvar teknisyenlerine numune-kabul ret kriterlerine yönelik eğitim düzenlenmiştir. Bunun sonucu olarak diğer gerekçesiyle reddedilen numune oranı azalmıştır. Bu durum diğer oranları da etkilemiş olabilir. Numune ret kriterleri Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (IFCC) Laboratuvar Hataları ve Hasta Güvenliği çalışma grubunun geliştirdiği K1'ne göre belirlenmemiştir ve bu da çalışmanın kısıtlamaları arasındadır⁽¹⁸⁾.

Preanalitik süreçte KI olarak uygulanan reddedilen numune analizinde reddedilen numune oranı ve en sık ret gerekçesi laboratuvardan laboratuvara değişmektedir. Bu farklılıkta kan alan ve numune transferini sağlayan personelin eğitimi ve alışkanlıkları yanı sıra pandeminin de başlı başına etkisi bulunmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (18.05.2022 tarih, karar no:09-13).

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 Canakkale Onsekiz Mart University Rectorate (Decision Date: 18.05.2022; Decision No: 09-13).

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

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

KAYNAKLAR

1. Ahmed S, Jahan F, Effendi MUN, Ghani F. Impact of COVID-19 on the pre and post analytical clinical laboratory testing processes-A performance evaluation study using six sigma. Ann Med Surg. 2021;70:102842.
2. Aksungar FB, Arslan FD, Avcı E, et al. Kan Gazı, pH ve İlişkili Diğer Ölçümlerde Preanalitik Evre Kılavuzu. Ankara (2020).
3. Arslan FD, Karakoyun İ. COVID-19 Pandemisinde Laboratuvarlarda Yaşanan Süreçler. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2021;19(2):165-76.
4. Aykal G, Yeğin A, Aydın Ö, Yılmaz N, Ellidağ HY. Preanalitik süreçteki ret oranlarının azalmasında eğitimin önemi. Turk J Biochem. 2014;39(4):562-6.
5. Dağlıoğlu G, Öztürk ÖG, Tamer İ. Klinik laboratuvarında kalite yönetimi: altı sigma prosedürünün uygulanması. Cukurova Medical Journal. 2019;44(Suppl 1):272-80.

6. Ercan Ş. Reddedilen Numune Sıklığının Altı Sigma Kullanılarak Değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2016;14(1):32-9.
7. Gras JM, Philippe M. Application of the Six Sigma concept in clinical laboratories: a review. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(6):789-96.
8. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2103-9.
9. JO W. Six Sigma Calculators. <https://www.westgard.com/six-sigma-calculators.htm>. (erişim tarihi:15.9.2022)
10. Karabıyık L. COVID-19 hastaların yoğun bakım süreci. *Gazi Medical Journal.* 2020;31(2A):331-6.
11. Korkmaz Ş. Reddedilen Numune Oranlarının Altı Sigma Metodu Kullanılarak Değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2020;18(1):17-25.
12. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology.* 2020;7(6):e438-e40.
13. Lippi G, Chance JJ, Church S, et al. Preanalytical quality improvement: from dream to reality. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(7):1113-26.
14. Mukhopadhyay T, Subramanian A, Pandey S, Madaan N, Trikha A, Malhotra R. The rise in preanalytical errors during COVID-19 pandemic. *Biochemia Medica.* 2021;31(2):318-24.
15. Nanda SK, Ray L. Quantitative application of sigma metrics in medical biochemistry. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR.* 2013;7(12):2689-91.
16. Noyan T, Üner A, Eren SE, Cihan M. Klinik Biyokimya Laboratuvarı Preanalitik Hatalarının Altı Sigma Metodolojisiyle Değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2022;20(1):63-71.
17. Öz L, Koçer D, Buldu S, Karakükcü Ç. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik biyokimya laboratuvarında preanalitik hataların analizi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2016;14(1):6-11.
18. Plebani M, Astion ML, Barth JH, et al. Harmonization of quality indicators in laboratory medicine. A preliminary consensus. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(7):951-8.
19. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A. Quality indicators for the total testing process. *Clin Lab Med.* 2017;37(1):187-205.
20. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Pelloso M, Chiozza ML. Performance criteria and quality indicators for the pre-analytical phase. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(6):943-8.
21. Rollas K, Şenoğlu N. COVID-19 hastalarının yoğun bakım ünitesinde yönetimi. *Tepecik Eğit ve Araşt Hast Derg.* 2020;30(Ek sayı):142-55.
22. Simundic AM, Bölenius K, Cadamuro J, et al. Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(12):2015-38.

NOZOKOMİYAL ACINETOBACTER BAUMANNII İZOLATLARINDA METALLO-BETA-LAKTAMAZ AKTİVİTESİNİN ÇEŞİTLİ FENOTİPİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Sulhiye ASLAN¹, Gülgün YENİŞEHİRLİ¹, Aydan YENİŞEHİRLİ²

S. Aslan:0000-0003-0210-5597, G. Yenişehirli:0000-0001-7030-0752, A. Yenişehirli:0000-0003-0824-917X

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TOKAT

²Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, TOKAT

ÖZ

Gram negatif non-fermentatif bakteriler içerisinde *Acinetobacter baumannii* önemli nozokomiyal infeksiyon etkenlerinden biridir. Yapılan çalışmalar tüm dünyada ve ülkemizde çeşitli antibiyotik gruplarına direnç geliştiğini göstermektedir. Pek çok antimikrobiyal ajana dirençli olan Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde en etkin kullanılan antibiyotikler karbapenemlerdir. Son yıllarda, *A. baumannii* suşlarında karbapenem grubu antibiyotiklere karşı hızlı bir şekilde direnç gelişmektedir. Karbapenemlere karşı gelişen direnç mekanizmalarından birisi de bakteriler tarafından metallo beta-laktamaz (MBL) üretilmesidir. Bu çalışmada, MBL üreten ve karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık durumlarının belirlenmesinin yanı sıra MBL aktivitesini saptamakta kullanılan fenotipik yöntemlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli 100 *A. baumannii* izolatı dahil edilmiştir. İzolatların tanımlamaları ve antibiyotik duyarlılık testleri VITEK 2-Compact (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapılmıştır. MBL varlığı çift disk sinerji testi, kombine disk difüzyon testi ve modifiye Hodge testi (MHT) olmak üzere üç fenotipik yöntem ile test edilmiştir.

Çalışmaya alınan karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatları en sık balgamdan (%74) izole edilmiştir. Çalşılan izolatların %83'ü yoğun bakım ünitelerinden, %17'si servislerden gönderilen örneklerde saptanmıştır. Bu izolatlarda antibiyotik duyarlılık oranları aşağıdaki gibidir: gentamisin %19, tobramisin %27, amikasin %59, imipenem %0, meropenem %2, siprofloksasin %0, levofloksasin %0, trimetoprim/sülfametoksazol %0, kolistin %98. Karbapenem dirençli 100 *A. baumannii* izolatının 34'ünde çift disk sinerji testiyle, 46'sında kombine disk difüzyon testiyle, 88'inde MHT ile MBL üretimi saptanmıştır. Yüz karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatının sadece 23'ünde fenotipik yöntemlerin üçüyle de MBL üretimi tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen karbapenem dirençli 100 *A. baumannii* izolatlarına karşı en etkili antibiyotik kolistin (%98) olmuştur. Karbapenem dirençli izolatlarda siprofloksasin, levofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazole yüksek direnç saptanmıştır. Karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarında MBL saptamak için kullanılan fenotipik yöntemler karşılaştırıldığında, MHT diğer yöntemlerden daha üstün bulunmuştur ($p<0.01$). MBL varlığının belirlenmesi, diğer bakterilere mobil genetik elemanlar aracılığı ile taşınmasının önlenmesi açısından da önemlidir. MBL sıklığının kesin olarak belirlenmesi için moleküler yöntemler ile doğrulanması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, fenotipik yöntemler, metallo-beta-laktamaz

ABSTRACT

Investigation of Metallo-Beta-Lactamase Activity in Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Isolates by Various Phenotypic Methods

Acinetobacter baumannii is one of the important nosocomial infections among Gram negative non-fermentative bacteria. Studies show that resistance to various antibiotic groups has developed in our country and all over the world. The most effective antibiotics used in the treatment of infections of Gram negative bacteria that are resistant to many antimicrobial agents are carbapenems. In recent years, resistance to carbapenem group antibiotics has developed rapidly in *A. baumannii* strains. One of the mechanisms of resistance to carbapenems is the production of metallo beta-lactamase (MBL) by bacteria. In this study, it was aimed to determine the antimicrobial susceptibility status of MBL producing and carbapenem resistant *A. baumannii* isolates, as well as to compare the phenotypic methods used to detect MBL activity.

İletişim adresi: Sulhiye Aslan. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TOKAT

GSM: (0553) 552 32 24

e-posta: sulhiyeaslan@gmail.com

Received/Geliş: 01.06.2022 Accepted/Kabul: 07.12.2022 Published Online/Online Yayın: 30.12.2022

Atf/Cite as: Aslan S, Yenişehirli G, Yenişehirli A. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* izolatlarında metallo-beta-laktamaz aktivitesinin çeşitli fenotipik yöntemlerle araştırılması. ANKEM Derg. 2022;36(3):117-124.

A hundred carbapenem-resistant *A. baumannii* strains isolated from various clinical specimens were included in the study. Identification and antibiotic susceptibility tests of the isolates were performed with the automated VITEK 2-Compact (bioMérieux, France) system. The presence of MBL was tested with three phenotypic methods; double disc synergy test, combined disc diffusion test and modified Hodge test (MHT).

A. baumannii isolates were most commonly isolated from sputum (74%). Of all the *A. baumannii* isolates, 83% were detected in specimens sent from intensive care units and 17% from wards. Antibiotic susceptibility rates were as follows: Gentamicin 19%, tobramycin 27%, amikacin 59%, imipenem 0%, meropenem 2%, ciprofloxacin 0%, levofloxacin 0% trimethoprim/sulfamethoxazole 0%, colistin 98%. Among the 100 carbapenem-resistant *A. baumannii* strains, MBL was detected in 34 using double disc synergy test, in 46 using combined disc diffusion test and in 88 using MHT. MBL production was detected by all three of the phenotypic methods in only 23 of the 100 carbapenem resistant *A. baumannii* strains.

Colistin (98%) was the most effective antibiotic against 100 carbapenem-resistant *A. baumannii* isolates included in the study. Carbapenem resistant isolates showed very high resistance to ciprofloxacin, levofloxacin and trimethoprim/sulfamethoxazole. When phenotypic methods used to detect MBL in carbapenem-resistant *A. baumannii* isolates were compared, MHT was superior to other methods ($p<0.01$).

Determining the presence of MBL is also important in terms of preventing its transmission to other bacteria via mobile genetic elements. Confirmation with molecular methods might be an appropriate approach for the precise determination of MBL frequency.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, phenotypic methods, metallo-beta-lactamase

GİRİŞ

Sağlık bakımı ilişkili infeksiyon, hastanede kalış süresini uzatan, ek tedavi gerektirerek maliyeti artıran, morbidite ve mortalitesi yüksek infeksiyonlardır. Vücut direncinin yetersiz olduğu prematüre ve yenidoğanlar, ileri yaşta kişiler, bağışıklık sistemi baskılanmış olanlar, yanıklı ve travmalı hastalar, operasyon geçirenler, metabolik bozukluğu ve malignitesi olanlar sağlık bakımı ilişkili infeksiyon için asıl risk grubudur. Pnömoniler, bakteriyemi, üriner sistem infeksiyonları, cerrahi alan infeksiyonları, kateter infeksiyonları en sık karşılaşılan sağlık bakımı ilişkili infeksiyonlardır⁽¹⁴⁾.

Gram negatif bakterilerin sebep olduğu infeksiyonlar hastane ortamında, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda sorun olmaktadır⁽¹⁶⁾. Hastanede yatan, immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi infeksiyonlara neden olan Gram negatif non-fermentatif bakteriler içerisinde en sık izole edilen türlerden biri *Acinetobacter baumannii*'dir. Bu mikroorganizma, antibiyotiği hücre dışına pompalayan eflüks sistemleri, antibiyotiklerin giriş kapısı olan por proteinlerin sentezinin azaltılması veya antibiyotikleri hidrolize ederek etkilerini bozan mekanizmalar geliştirerek direnç kazanmıştır^(5,20).

A. baumannii suşları, dış ortam şartlarına oldukça dayanıklı olmaları nedeniyle hastane ortamında canlılıklarını uzun süre devam ettirebilmektedir. Birçok antibiyotiğe doğal dirençli olmaları ve kısa süre içerisinde kazanılmış direnç geliştirebilmeleri nedeniyle neden oldukları infeksiyonların tedavisinde kullanılan antimikrobiyaller gittikçe kısıtlanmıştır⁽²¹⁾.

Özellikle Gram negatif non-fermentatif bakterilerin sebep olduğu ciddi infeksiyonlarda karbapenemler, geniş antibakteriyel spektruma sahip olmaları, hücre membranlarından hızlı bir şekilde geçebilmeleri, AmpC ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimlerine karşı dayanıklı olmaları gibi özellikleri nedeniyle ilk tercih edilen antibiyotik grubudur. Ancak, karbapenem grubu antibiyotiklere karşı hızla gelişen birçok direnç mekanizması mevcuttur. Bu mekanizmalardan birisi bakteriler tarafından karbapenemaz üretimidir. Karbapenemazlar arasında ise, metallo-beta-laktamazlar (MBL) giderek daha önemli hale gelmektedir^(2,10). İlk plazmid aracılı MBL 1991'de *Pseudomonas aeruginosa*'da rapor edilmiştir⁽⁶⁾. MBL enzimleri, aktif bölgelerinde çinko (Zn^{2+}) iyonu bulunan enzimlerdir ve klasik beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler. Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) veya merkaptobileşikler gibi bir metal şelatörü ile inaktive olurlar⁽¹⁵⁾. MBL üreten etkenlerin erken tanısı, dirençli izolatların yayılmasının önlenmesi ve tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu yüzden hızlı sonuç alınabilen ve uygulanması kolay çeşitli fenotipik yöntemler geliştirilmiştir⁽²⁾.

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli sağlık bakımı ilişkili infeksiyon etkeni *A. baumannii* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık durumlarının belirlenmesinin yanı sıra MBL varlığının üç fenotipik test ile araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ağustos 2021-Şubat 2022 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden izole edilen 128 *A. baumannii* izolatından hastaneye yatıştan 48-72 saat sonrasında gelişen veya hastaneden taburcu olduktan sonra 10 gün içerisinde gelişen ve sağlık bakımı ilişkili infeksiyon olarak tanımlanan karbapenem dirençli 100 *A. baumannii* izolatı dahil edilmiştir. Her hastadan bir izolat çalışılmıştır. *A. baumannii* izolatlarının tür düzeyinde tanımlanması, "Eosin Methylene Blue" (EMB) agarda laktoz fermentasyonu, koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz-oksidad testi ve VITEK-2 Compact (bioMérieux, Fransa) otomatize bakteri tanımlama sistemi ile yapılmıştır. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları için VITEK 2-Compact (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır. Elde edilen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST-2022) kriterlerine göre değerlendirilmiştir⁽¹⁹⁾. Karbapenem dirençli suşlarda MBL enzimi varlığı çift disk sinerji testi, kombine disk difüzyon testi ve modifiye Hodge testi (MHT) ile belirlenmiştir. *P. aeruginosa* ATCC 27853 negatif kontrol suşu olarak kullanılmıştır. MBL üreten *P. aeruginosa* ve karbapenemaz üreten *A. baumannii* pozitif kontrol suşları olarak kullanılmıştır. Modifiye Hodge testi için imipenem duyarlı *Escherichia coli* ATCC 25922 standart suşu kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatları en sık yoğun bakımlardan izole edilmiştir. *A. baumannii* izolatlarının izole edildiği birimlere göre dağılımları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan 100 karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatının izole edildikleri birimlere göre dağılımı.

	Sayı
Yoğun bakım ünitesi	83
Servis	17
Toplam	100

Çalışmaya alınan karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatları balgam, idrar, kan, yara ve steril vücut sıvısından (SVS) izole edilmiştir. İzolatların klinik örneklere göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan 100 karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatının klinik örneklere göre dağılımı.

	Sayı
Balgam	74
İdrar	9
Kan	7
Yara	9
Steril vücut sıvıları	1
Toplam	100

Çift disk sinerji testi: Karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarının 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyonu hazırlanmış ve Mueller Hinton Agar (Condalab, İspanya) plaklarına eşit bir şekilde yayılmıştır. Bir adet imipenem diski (IPM-10 µg, Bioanalyse, Türkiye) ve bir adet boş disk (Bioanalyse, Türkiye) aralarında merkezden merkeze 15-20 mm olacak şekilde besiyerine yerleştirilmiştir. Daha sonra önceden hazırlanmış olan 10 µL 0.5 M EDTA (Aklar Kimya, Türkiye), boş disk üzerine eklenmiştir. Hazırlanan petriyerler 36±1°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Sonrasında imipenem diskinden EDTA'lı boş diske doğru inhibisyon zonunda düzensizleşme olması (anahtar deliği görüntüsü) MBL pozitifliği olarak kabul edilmiştir⁽¹¹⁾.

Kombine disk difüzyon testi: Test edilecek suşların 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyonu hazırlanarak Mueller-Hinton Agar plaklarına yayılmıştır. Daha sonra iki adet imipenem (IPM-10 µg) diski aralarında 22 mm olacak şekilde plak içerisine yerleştirilmiştir. Disklerin bir tanesine önceden hazırlanmış 0.5 M EDTA'dan mikropipet ile 10 µL damlatılmıştır. 36 ±1 °C'de 18-24 saat inkübasyon sonrasında EDTA solüsyonu eklenen imipenem diski zon çapının, EDTA'sız imipenem diski zon çapından 7 mm veya daha büyük olması MBL pozitif kabul edilmiştir⁽¹¹⁾.

Modifiye Hodge testi (MHT): İmipenem duyarlı *Escherichia coli* ATCC 25922 suşunun 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyonu hazırlanmıştır. Daha sonra 100 µl *E. coli* süspansiyonu/900 µl steril serum fizyolojik olacak şekilde 1/10 bulanıklığında yeni süspansiyon hazırlanarak Mueller-Hinton Agar plaklarına her yere eşit olacak şekilde yayılmıştır. Plağın ortasına imipenem (IPM-10 µg) diski yerleştirilmiştir. Test suşları imipenem diskinin dört bir kenarından periferine doğru çizgi ekimi şeklinde öze ile ekilmiştir. 36±1 °C'de 18-24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra besiyerinde yonca yaprağı görüntüsü oluşması MBL pozitif olarak değerlendirilmiştir⁽⁸⁾.

MBL saptamak için kullanılan fenotipik yöntemlerin karşılaştırılması Student'in t testi kullanılarak yapılmış ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan karbapenem dirençli izolatların antimikrobiyal duyarlılık durumları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya alınan 100 karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatının antibiyotik direnç profilleri.

Antibiyotik	Duyarlı (n)	Duyarlı, Yüksek Dozda (n)	Dirençli (n)
Amikasin	59	0	41
Gentamisin	19	0	81
Tobramisin	27	0	73
İmipenem	0	0	100
Meropenem	2	0	98
Siprofloksasin	0	1	99
Levofloksasin	0	3	97
Trimetoprim/Sülfametoksazol	0	0	100
Kolistin	98	0	2

Çalışmaya dahil edilen karbapenem dirençli 100 *A. baumannii* izolatının fenotipik testler sonucu elde edilen MBL pozitifliği durumu Tablo 4'te gösterilmektedir.

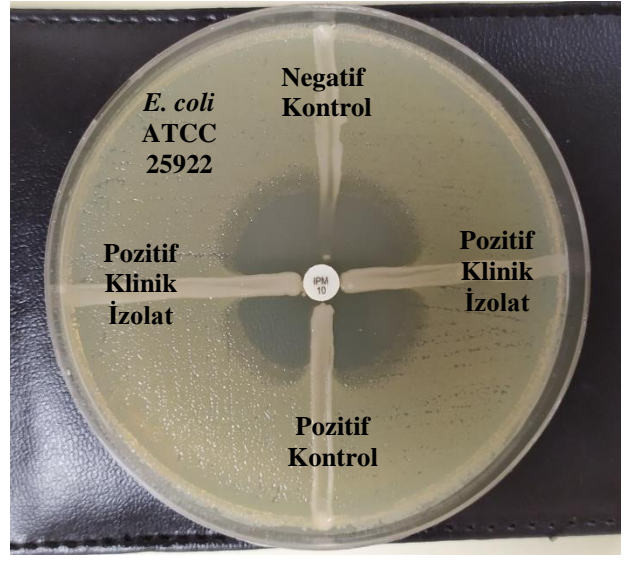
Tablo 4. Çalışmaya alınan 100 karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatının fenotipik metallo-beta-laktamaz (MBL) test sonuçları.

Fenotipik MBL Testi	MBL pozitif (n)	MBL negatif (n)
Çift disk sinerji testi	34	66
Kombine disk difüzyon testi	46	54
Modifiye Hodge testi (MHT)	88	12

Çift disk sinerji testi, kombine disk difüzyon testi ve MHT ile MBL pozitif bulunan *A. baumannii* suşlarına ait örnekler Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1



Şekil 2

Şekil 1. Çift disk sinerji testiyle MBL pozitif olarak saptanan *A. baumannii* suşu (A), kombine disk difüzyon testiyle MBL pozitif olarak saptanan *A. baumannii* suşu (B).

Şekil 2. Modifiye Hodge testi ile MBL pozitif olarak saptanan *A. baumannii* suşu.

TARTIŞMA

Geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların bilinçsiz kullanımı sonucu çoklu ilaç direnci kazanabilen non-fermentatif Gram negatif bakteriler, hastane ortamında önemli sorunlara sebep olmaktadır. Yakın zamanda yayımlanan bir raporda, mevcut durum kontrolsüz bir şekilde devam ederse 2050 yılına kadar yılda 10 milyon insanın antimikrobiyal direnç (AMR) gelişimi nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir⁽²⁴⁾. *A. baumannii*, ventilatör ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonu olmak üzere çeşitli hastane enfeksiyonlarından sorumludur ve ölüm oranları %35'e ulaşabilmektedir⁽²⁵⁾. Amerikan Hastalık Denetim Merkezleri (Centers for Disease Control, CDC) karbapenem dirençli *Acinetobacter* izolatlarının yılda 8500 enfeksiyona ve 700 ölüme sebep olduğunu belirtmektedir^(7,12).

A. baumannii nozokomiyal pnömoniye en sık neden olan Gram negatif organizmalardan birisi olup; karbapenem sınıfı antibiyotikler, son yıllarda bu organizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Bununla birlikte, tedavide karbapenemlerin yoğun ve bilinçsiz kullanımı, karbapenem direncine yol açan GSBL ve AmpC beta-laktamazları barındıran organizmalarla gözlenen enfeksiyonlarda artışa neden olmuştur. Karbapeneme dirençli basillerin neden olduğu nozokomiyal pnömonilerde tedavi seçeneği sınırlı olduğu için klinisyenler zorlukla karşılaşmaktadır⁽³⁾.

Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (EARS-Net) *Acinetobacter* türleri için karbapenem direncini 2014 yılı raporunda %0-93, 2016 yılında ise %0-95.4 olarak bildirmiştir. Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (CAESAR), invaziv örneklerden elde edilen *A. baumannii* izolatlarının 2014 raporunda %11-93'ünün 2016 raporunda %11-95'inin karbapenem dirençli olduğunu bildirmiştir⁽¹⁰⁾. 2020 CAESAR raporunda *Acinetobacter* türleri için karbapenem direnci 38 ülkenin üçünde %1'in altında iken, çoğunlukla Güney ve Doğu Avrupa olmak üzere 21 ülkede %50'nin üzerinde çıkmıştır⁽²³⁾.

Son 20 yılda yapılan çalışmalar, *A. baumannii*'nin küresel olarak geniş ölçüde ilaca dirençli ve çok ilaca dirençli fenotiplerinin ortaya çıktığını göstermektedir. Birkaç çalışma, farklı yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *A. baumannii* suşlarının en sık kullanılan antibiyotiklere yüksek direnç gösterdiğini bildirmiştir⁽²²⁾. Şahin ve ark.'nın⁽¹⁸⁾ çalışmasında yoğun bakım hastalarından elde edilen *A. baumannii* izolatlarında imipeneme %97.1, meropeneme %97.7, ertapeneme %99.6, amikasinine %89, gentamisine %95.8, netilmisine %94.3, siprofloksasine

%98.8, levofloksasine %97.5, trimetoprim/sülfametoksazole %76.8 direnç saptanmış; en düşük direncin kolistine karşı (%2.9) geliştiği gözlenmiştir. Beriş ve ark.⁽⁴⁾ ülkemizin 12 farklı ilindeki hastanelerden izole ettikleri 519 *A. baumannii* suşunda en düşük direnç oranını kolistine (%0.6) karşı belirlemişlerdir. Diğer antibiyotiklere karşı direnç oranları şu şekildedir: Gentamisin %59.5, tobramisin %22.9, amikasin %71.1, imipenem %87.5, meropenem %78.6, siprofloksasin %82.9, levofloksasin %81.1, trimetoprim/sülfametoksazol %77.5. Bizim çalışmamıza sadece karbapenem dirençli izolatlar incelenmiş olmakla birlikte, diğer çalışmalarla benzer şekilde çoğu antimikrobiyale yüksek direnç saptanmış (Tablo 3) ve en etkili antimikrobiyal ajanın kolistin (%2) olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda trimetoprim/sülfametoksazol direnç oranı diğer iki çalışmadan yüksek (%100), amikasin direnç oranı (%41) daha düşük bulunmuştur. Antimikrobiyal ajanlara karşı direncin zaman içerisinde değişebileceği göz önüne alınarak, tedavi için seçim yapılırken antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarının takip edilmesi uygun olacaktır.

MBL'lerin tespit edilmesinde moleküler yöntemler altın standarttır. Fakat; bu yöntemlerin pahalı olması, yoğun emek ve özel ekipmanlar gerektirmesi laboratuvarlarda rutin olarak uygulanmasına engel olmaktadır. *A. baumannii* suşlarında MBL üretiminin tespit edilmesi, doğru tedavinin uygulanabilmesi ve direnç genlerinin hastane ortamında aktarılmasının önlemesi için oldukça önemlidir. Bunun için hızlı ve uygulanması kolay fenotipik testlere ihtiyaç duyulmuştur^(10,17). Moulana ve ark.⁽¹³⁾ 2020 yılında karbapenem dirençli 50 *A. baumannii* izolatının 42'sinde (%84) MHT ile, 15'inde (%30) çift disk sinerji testi ile MBL üretimi saptamışlardır. Ülkemizde Aksoy ve ark.⁽¹⁾ 2015 yılında 52 imipenem dirençli *A. baumannii* suşunda MBL varlığını MHT, çift disk sinerji testi ve kombine disk difüzyon testi ile araştırmışlardır. MHT ile izolatların %96'sında EDTA'lı kombine disk difüzyon testi ve çift sinerji testi ile %21'inde MBL pozitifliği tespit etmişlerdir. Çıkman ve ark.⁽⁹⁾, imipenem dirençli 70 *A. baumannii* izolatının MHT ile %97'sinde, kombine disk testiyle %79'unda, her iki test yöntemi birlikte değerlendirildiğinde de %76'sında MBL üretimi rapor etmişlerdir. Çalışmamızda karbapenem dirençli 100 *A. baumannii* izolatının MHT ile 88'inde, çift disk sinerji testi ile 34'ünde, kombine disk difüzyon testi ile 46'sında MBL varlığı tespit edilmiştir. MHT ve çift disk sinerji testi sonuçlarımız diğer çalışmalar ile benzer bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda elde edilen verilere göre karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarında MHT ile diğer testlere göre yüksek MBL pozitifliği gözlenmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılığı, kısa bir inceleme dönemine ait veriler olması, MBL aktivitesinin moleküler yöntemler ile doğrulanmamış olması ve tek merkezli çalışma olmasıdır. Ülke/dünya verileri ile karşılaştırabilmek için daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak; çalışmamızda elde ettiğimiz veriler; EUCAST-2022 kriterlerine göre değerlendirildiğinde sağlık bakımı ilişkili infeksiyon etkeni *A. baumannii* izolatlarında trimetoprim/sülfametoksazol, levofloksasin, siprofloksasin, meropenem, imipenem, gentamisin ve tobramisin direncinin yüksek olduğunu göstermektedir. Yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere hastanelerde antibiyotiklerin uygunsuz bir şekilde kullanılması, sağlık bakımı ilişkili infeksiyonlar ve bakteriyel direncin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, ülkemizde non-fermentatif Gram negatif bakterilerde MBL üretimi önemli bir sorundur. MBL üreten bakterilerin hızlı bir şekilde tespit edilerek direnç yayılımının engellenmesi için kullanımı kolay, hızlı ve ucuz fenotipik yöntemler avantaj sağlayabilmektedir. Ancak, çalışmamızda fenotipik test sonuçlarının değişken olabildiği gözlenmiş ve MBL varlığının kesin olarak belirlenmesi gereken durumlarda moleküler yöntemler ile doğrulama yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Etik Kurul Onayı: Gerekli değildir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Not applicable.

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

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

KAYNAKLAR

1. Aksoy MD, Çavuşlu Ş, Tuğrul HM. Investigation of metallo beta lactamases and oxacilinases in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from inpatients. *Balkan Med J.* 2015;32(1):79-83.
2. Altınöz Aytar A, Şahin İ, Öztürk CE, Öksüz Ş, Avcioglu F, Çalışkan E, Ankaralı H. Gram negatif nonfermentatif bakterilerde metallo-beta-laktamaz aktivitesinin çeşitli fenotipik yöntemlerle araştırılması. *ANKEM Derg.* 2015;29(1):8-15.
3. Banerjee S, Henry R, Surendran S, Pillai A, Pai R. Risk factors for carbapenem resistance in gram-negative nosocomial pneumonia: a single centre prospective cohort study. *J Clin Diagn Res.* 2021;15(2):18-21.
4. Beriş FŞ, Budak EE, Gülek D, et al. Türkiye'nin farklı bölgelerinden toplanan klinik *Acinetobacter baumannii* izolatlarında beta-laktamaz gen sıklığı ve dağılımının araştırılması: Çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50(4):511-21.
5. Bulut Y, Çağlar H. Gram Negatif Non-fermentatif bakterilerde metallo beta laktamaz enziminin farklı yöntemlerle gösterilmesi. *FÜ Sağ. Bil. Tıp Derg.* 2013;27(3):135-40.
6. Bush K. Metallo-B-Lactamases: A Class Apart. *Clin Infect Dis.* 1998;27(Suppl 1):S48-53.
7. Centers for Disease Control (CDC). USA. (2019 AR Threats Report). Available from: www.cdc.gov/drugresistance/biggest_treat.html. (Erişim tarihi 22.06.2022).
8. Cesur S, Kınıklı S, Doğan K, et al. Klinik örneklerden izole edilen karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında metallo-beta-laktamaz enzimi varlığının iki farklı fenotipik yöntemle araştırılması. *J Health Sci Med.* 2018;1(1):9-12.
9. Çıkman A, Berktaş M, Bektaş A, Özkaçmaz A, Yaman G. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* izolatlarında metallo-beta-laktamaz üretiminin fenotipik yöntemlerle araştırılması. *Van Tıp Derg.* 2011;18(3):132-5.
10. Guzel M, Afsar Y, Akdogan D, Moncheva P, Hristova P, Erdem G. Evaluation of metallo-beta-lactamase production in multiple antibiotic-resistant *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter baumannii* strains. *Biotechno Biotechnol Equip.* 2018;32(5),1285-90.
11. Kali A, Sreenivasan Srirangaraj SK, Divya HA, Kalyani A, Umadevi S. Detection of metallo-beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Australas Med J.* 2013;6(12):686-693.
12. Küme G, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen non-fermentatif gram-negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri. *DEÜ Tıp Derg.* 2012;26(1):37-44.
13. Moulana Z, Babazadeh A, Eslamdost Z, Shokri M, Ebrahimpour S. Phenotypic and genotypic detection of metallo-beta-lactamases in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*. *Caspian J Intern Med.* 2020;11(2):171-176.
14. Orucu M, Geyik MF. Yoğun bakım ünitesinde sık görülen enfeksiyonlar. *Duzce Med J.* 2008;10(1):40-3.
15. Öztürk CE, Çalışkan E, Şahin İ. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı. *ANKEM Derg.* 2011;25(1),42-7.
16. Rattanaumpawan P, Ussavasodhi P, Kiratisin P, Aswapokee N. Epidemiology of bacteremia caused by uncommon non-fermentative gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):1-8.
17. Sarigüzel FM, Metan G, Sümerkan B. *Acinetobacter baumannii* suşlarında metallo-beta-laktamaz üretiminin ve Imp-1 ve Vim-1 tipi genlerin araştırılması. *Flora Derg.* 2013;18(1):11-9.
18. Şahin AR, Doğruer D, Nazik S, Aktemur A, Öksüz H, Aral M, Ateş S. Hastane kökenli patojenlerde artan antimikrobiyal direnç sorunu: *Acinetobacter baumannii*. *Online Türk Sağlık Bilimleri Derg.* 2019;4(2):156-69.
19. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 12.0, valid from 2022-01-01. <https://www.eucast.org> (Erişim tarihi 07.04.2022).
20. Toraman ZA, Yakupoğulları Y, Kizirgil A. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında metallo-beta-laktamaz araştırılması. *İnfeksiyon Derg.* 2005;19(1):101-5.
21. Uğur M, Genç S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının üç yıllık direnç profili. *Turk J Intens Care.* 2019;17(3):130-7.

22. Vrancianu CO, Gheorghe I, Czobor IB, Chifiriuc MC. Antibiotic resistance profiles, molecular mechanisms and innovative treatment strategies of *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*. 2020;8(6):935-40.
23. World Health Organization. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual Report 2020. 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 16.12.2021).
24. World Health Organization (WHO). WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>. (Erişim tarihi 22.06.2022).
25. Xie R, Zhang XD, Zhao Q, Peng B, Zheng J. Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):1-10.

KİSTİK FİBROZİS VE KİSTİK FİBROZİS DIŞI HASTALARDAN İZOLE EDİLEN *ACHROMOBACTER* TÜRLERİ İLE İLGİLİ RETROSPEKTİF ANALİZ

Özgenur DEMİRKOL¹, Gamze ALÇI², Bülent KARADAĞ³, Yasemin GÖKDEMİR³, Ela ERDEM ERALP³, Şeyda KARABULUT³, Ayşegül KARAHASAN¹

Ö. Demirkol: 0000-0003-1738-3928, G.Alçı: 0000-0003-2987-2489, B. Karadağ: 0000-0003-0605-8871, Y. Gökdemir: 0000-0002-0853-7932, E. Erdem Eralp: 0000-0001-8829-3431, Ş. Karabulut: 0000-0002-4606-8946, A. Karahasan: 0000-0002-1560-2624

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KOCAELİ

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Pulmonoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Öz

Achromobacter türleri Gram negatif, katalaz, oksidaz ve sitrat pozitif, fermentatif olmayan bakterilerdir. Toplum kökenli ya da hastane kaynaklı enfeksiyonlara sebep olabilmektedir. Hem immünokompetan hem de immün yetmezlikli kişilerde enfeksiyonlara sebep olabilmekle birlikte kistik fibrozis (KF) hastalarını enfekte etmeleri durumunda, KF hastalarının akciğer fonksiyonlarını kötüleştirdiğinden ve daha sık pulmoner alevlenmeye neden olduğundan bu hasta grubunda özellikle önem taşımaktadır. Bu retrospektif çalışmada, Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2017-2021 yıllarında *Achromobacter* türleri izole edilen hastaların verileri analiz edilmiştir. Alttı yatan hastalıkların varlığına göre *Achromobacter* türlerinin izolasyon sıklığı, hastalara ait demografik veriler ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçları irdelenmiştir. İzolatların tür düzeyinde tanımlaması, matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS, VITEK MS, BioMérieux, Fransa) ile yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri, disk difüzyon metodu ile çalışılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 24.0 programı kullanılmıştır.

Toplam 148 hastadan 318 *Achromobacter* izolatu elde edilmiştir. Hastaların %29.7'si kistik fibrozis (KF); %70.3'ü ise KF dışı hastalar olmasına rağmen izolatların %51.6'sı KF hastalarına aittir ($P=0.63$). En sık gönderilen örnek türü, solunum yollarına ait örnekler olup (%78), KF hastalarında gönderilen örneklerin tümü solunum örneği iken; KF dışı hastalarda bu oran %54.5'tir ($P<0.05$). Solunum yolu örneklerini %10 oranında idrar, %5.7 kan ve %6.3 diğer örnekler takip etmiştir. Hastaların 47'sinde (%31'inde) tekrarlayan *Achromobacter* üremesi saptanmıştır. Hasta başına tekrarlayan örnek sayısı 4.6 (2-28) olup KF hasta grubunda 22 hastada (%50), KF dışı hasta grubunda 25 hastada (%32.5) tekrarlayan izolasyon olmuştur. Tüm izolatlarda, KF izolatlarında ve diğer izolatlarda direnç oranları sırasıyla piperasilin/tazobaktam için %25.6, %30.4 ve %21.9; meropenem için %40.0, %61.1 ve %18.0 ($P<0.05$); trimetoprim/sülfametaksazol için %44.7, %68.2 ve %12.5 ($p<0.05$) olarak belirlenmiştir. *Achromobacter* hakkındaki çalışmalar oldukça kısıtlı olmakla birlikte, son yıllarda görülme sıklığı artmaktadır; bu bakteri hakkında daha fazla bilgiye ve araştırmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamız verileri, literatüre katkıda bulunarak *Achromobacter* türlerinde artan antimikrobiyal direncin önemine dikkat çekmektedir.

Anahtar kelimeler: *Achromobacter*, direnç, kistik fibrozis, kistik fibrozis dışı

SUMMARY

Retrospective analysis of *Achromobacter* species isolated from cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients

Achromobacter species are Gram negative, catalase, oxidase and citrate positive, non-fermentative bacteria. It can cause community-acquired or hospital-acquired infections. Although it can cause infections in both immunocompetent and immunocompromised individuals, in cystic fibrosis (CF) patients it has particular importance since it may be related with worsen lung functions and frequent pulmonary exacerbations. In this retrospective study, the data of patients who *Achromobacter* species were isolated in Marmara University Training and Research Hospital between 2017-2021 were analyzed.

İletişim adresi: Özgenur Demirkol, Fevzi Çakmak Mah. Melisa Sok. No:1 Daire:4 Pendik, İSTANBUL

GSM: (0534) 707 25 45

e-posta: ozgedemirkol1995@gmail.com

Received/Geliş: 26.09.2022 Accepted/Kabul: 19.12.2022 Published Online/Online Yayın: 30.12.2022

Atıf/Cite as: Demirkol Ö, Akçi G, Karadağ B, Gökdemir Y, Erdem Eralp E, Karabulut Ş, Karahasan A. Kistik fibrozis ve kistik fibrozis dışı hastalardan izole edilen *Achromobacter* türleri ile ilgili retrospektif analiz. ANKEM Derg. 2022;36(3):125-132.

The isolation rate of *Achromobacter* species according to the presence of underlying diseases, demographic data of the patients and antimicrobial susceptibility results of the strains were examined. Identification of the isolates at the species level were done by matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS, VITEK MS, BioMérieux, France). Antimicrobial susceptibility tests were studied by the disc diffusion method. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 24.0 program was used for statistical analysis.

A total of 318 *Achromobacter* isolates were obtained from 148 patients. 29.7% of patients had cystic fibrosis (CF); although 70.3% were non-CF patients, 51.6% of the isolates belonged to CF patients ($P=0.63$). The most frequently sent sample type is respiratory tract samples (78%), while all samples sent in CF patients are respiratory samples; this rate was 54.5% in patients without CF ($P<0.05$). Respiratory samples were followed by 10% urine, 5.7% blood and 6.3% other samples. Recurrent *Achromobacter* growth was detected in 47 (31%) of the patients. The number of repetitive samples per patient was 4.6 (2-28) and there was repeated isolation in 22 patients (50%) in the CF group and in 25 patients (32.5%) in the non-CF group.

Resistance rates in all isolates, CF isolates, and other isolates were 25.6%, 30.4%, and 21.9% for piperacillin/tazobactam, respectively; 40.0%, 61.1%, and 18.0% ($P<0.05$) for meropenem; 44.7%, 68.2% and 12.5% ($p<0.05$) for trimethoprim/sulfamethoxazole. Although studies on *Achromobacter* are quite limited, its incidence has been increasing in recent years; more information and research on this bacterium is needed. The data of our study draws attention to the importance of increasing antimicrobial resistance in *Achromobacter* species by contributing to the literature.

Keywords: *Achromobacter*, cystic fibrosis, non-cystic fibrosis, resistance

GİRİŞ

Achromobacter cinsi ilk olarak 1971 yılında kronik otitis medialis hastalardan izole edilmiş ve *Achromobacter xylosoxidans* olarak isimlendirilmiştir^(21,22). *Achromobacter* türleri, *Alcaligenaceae* familyasına mensup gram negatif bakterilerdir⁽¹⁰⁾. *Achromobacter* türleri peritriş kirpikleri ile hareketli, katalaz pozitif, oksidaz pozitif, fermentatif olmayan, sitrat pozitif; MacConkey besiyerinde açık pembe renkli; çikolata ve koyun kanlı agar da ise gri-beyaz, hemoliz yapmayan koloniler oluşturan aerop basillerdir^(10,15). Klinik örneklerden en sık izole edilen *Achromobacter* türleri olan *A. xylosoxidans* ve *Achromobacter denitrificans* birçok biyokimyasal özellik bakımından birbirine benzemekle beraber; *A. xylosoxidans* glukoz ve ksiloz gibi kompleks karbonhidratları hidrolize ederken, *A. denitrificans* etmemektedir⁽¹⁰⁾.

Toplum kökenli enfeksiyon etkeni olarak göz, kulak enfeksiyonlarına ve hastane ortamında pnömoni, menenjit, bakteriyemi, endokardit, osteomyelit, idrar yolu enfeksiyonu, artrit ve peritonit gibi çeşitli klinik tablolara neden olabilmektedir^(2,3). Nemli ortam, *Achromobacter* türlerinin yaşaması için uygun ortam koşulunu sağlar. Serum fizyolojik sıvıları, diyaliz solüsyonları, dezenfektan solüsyonları, intravenöz ve kontakt lens sıvıları gibi sulu çözeltilerde yaşayabilir; ayrıca mekanik ventilatör setleri, neonatal inkübatörler, intravenöz ve üriner kateterlerden de izole edilebilir⁽¹⁹⁾.

Achromobacter türleri hem immünokompetan hem de immün yetmezlikli kişilerde enfeksiyonlara sebep olabilmektedir⁽⁸⁾. İmmünokompetan hastalarda daha hafif klinik seyirli enfeksiyonlara sebep olurken immün yetmezlikli hastalarda (alkol kullanan, diyabeti olan, kortikosteroid tedavisi alan, malignitesi olan, uzun süre hastanede kalan, birden fazla cerrahi girişim uygulanan hastalar) yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır⁽¹⁷⁾. *Achromobacter* türlerinin klinik önemi hakkında yapılan çalışmalar, son yıllarda özellikle kistik fibrozis (KF) hastalarına yönelmiştir. Kistik fibrozis, beyaz ırka mensup kişilerde en sık görülen (1/2500) otozomal resesif geçişli hastalıktır. Tüm dünyada görülebilmekle birlikte en sık Kuzey ve Orta Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde görülmektedir. Ülkemizde yapılan sınırlı sayıda çalışmada, KF sıklığının 3000' de 1 olduğunu göstermektedir. Akraba evliliklerinin sıklığı ve ülkemizde kesin tanısı konamadan gastrointestinal sistem ve solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle kaybedilen çocukların oranının yüksek olduğu göz önüne alınırsa, bu oranın daha yüksek olduğu düşünülebilir. *Achromobacter* türlerinin KF hastalarını enfekte etmeleri durumunda, akciğer fonksiyonları kötüleşmekte ve daha sık pulmoner alevlenme görülmektedir^(5,11,13,18).

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) *Achromobacter* türlerinde antibiyotik duyarlılık sonuçlarının değerlendirilebilmesi için ilk kez 2021 yılında üç antibiyotik için (trimetoprim/sülfametoksazol, piperasilin/tazobaktam, meropenem) sınır değerleri tanımlamıştır⁽⁶⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalar, *Achromobacter* izolatlarının birçok antibiyotiğe karşı dirençli olduğunu göstermiştir; bu nedenle uygun antibiyotik tedavisinin seçiminde güçlük çekilmektedir^(1,9,12,13,16).

Achromobacter türleri hakkındaki çalışmalar çoğunlukla küçük seriler veya tek olgu raporları ile sınırlıdır; bu bakteri hakkında daha fazla bilgiye ve araştırmaya ihtiyaç vardır^(11,12,14,16,18). Bu çalışmada, Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde son beş yıl içinde izole edilen *Achromobacter* türleri ile ilgili veriler retrospektif olarak değerlendirilmiş ve hastalara ait demografik özellikler ve antimikrobiyal duyarlılık paternleri irdelenerek literatür bulguları ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çeşitli kliniklerinden 2017-2021 yılları arasında klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden üretilen *Achromobacter* izolatları çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların verileri retrospektif olarak hastane kayıtlarından alınarak yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, örneğin gönderildiği klinik, örnek cinsi kaydedilerek analiz edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 24.0 programı kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

İzolatların tanımlanması, matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS, VITEK MS, BioMérieux, Fransa) ile yapılmıştır fakat bu yöntemde, *A. xylosoxidans* ile *Achromobacter denitrificans* türleri arasında ayırım yapılamadığından tür bilgisi çalışmada yer almamaktadır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri, EUCAST⁽⁶⁾ önerileri doğrultusunda disk difüzyon metodu ile Mueller Hinton agarda (BioMérieux, Fransa) çalışılmış ve zon çapları mm cinsinden kaydedilmiştir. EUCAST⁽⁶⁾ kılavuzunda sadece *A. xylosoxidans* için zon çapları bulunmaktadır; diğer türler için belirlenen kriter olmadığından *A. xylosoxidans* için önerilen sınır değerler kullanılmıştır. Disk difüzyon metodu ile 2017-2021 yıllarında piperasilin/tazobaktam (30/6 µg, BioMérieux, Fransa) ve meropenem (10 µg, BioMérieux, Fransa); 2021 yılında ise bunlara ek olarak trimetoprim/sülfametoksazol (1.25/23.75 µg, BioMérieux, Fransa) için duyarlılık çalışılmıştır. Sonuçlar retrospektif olarak incelenmiş ve EUCAST 2022 klinik sınır değerlerine göre duyarlı ya da dirençli olarak yorumlanmıştır⁽⁶⁾.

SONUÇLAR

Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2017-2021 yılları arasında toplam 148 hastadan 318 *Achromobacter* izole edilmiştir (Tablo 1). Hastaların %29.7'si KF, %70.3'ü ise KF dışı hastalar olmasına rağmen izolatların %51.6'sı KF hastalarına aittir ($p=0.63$). KF hastalarında gönderilen örneklerin tümü solunum örneği iken, KF dışı hastalarda bu oran %54.5'tir ($p < 0.05$). Solunum yolu örneklerinden elde edilen *Achromobacter* izolatları için kolonizasyon/enfeksiyon ayırımı yapılamamıştır.

Tablo 1. *Achromobacter* spp. izole edilen hastaların özellikleri.

	Tüm hastalar	KF	KF dışı	P
Hasta sayısı [n (%)]	148 (100)	44 (29.7)	104 (70.3)	
İzolasyon sayısı [n (%)]	318 (100)	164 (51.6)	154 (48.4)	0.634
Cinsiyet (kadın) [n (%)]	54 (36.5)	19 (43.2)	35 (33.7)	0.001*
Yaş ortalama ± STD (Min-Maks.)	34.2 ± 28.1 (0-93)	10.7±7.1 (0-26)	44.3 ± 27.7 (0-93)	<0.001*
Klinik örnekler				
Solunum yolu [n (%)]	248 (78.0)	164 (100.0)	84 (54.5)	<0.001*
İdrar [n (%)]	32 (10.1)	-	32 (20.8)	-
Kan [n (%)]	18 (5.7)	-	18 (11.7)	-
Diğer [n (%)]	20 (6.3)	-	20 (13.0)	-

* $p < 0.05$

Tablo 2'de görüldüğü gibi 148 hastanın 47'sinde (%31) tekrarlayan *Achromobacter* üremesi saptanmıştır. KF hasta grubunda 22 hastanın 19'unda, KF dışı hasta grubunda 25 hastanın 23'ünde aynı tip klinik örnekten *Achromobacter* üremesi saptanmıştır.

Tablo 2. Hasta gruplarında tekrarlayan *Achromobacter* spp. üremeleri.

	Tüm hastalar (n=148)	KF (n=44)	KF dışı (n=104)
Tekrar izolasyon saptanan hasta sayısı [n (%)]	47 (31)	22 (50)	25 (32.5)
Örnek sayısı (n)	217	140	77
En az-En çok tekrar sayısı (Ortalama)	2-28 (4.6)	2-28 (6.4)	2-7 (3.1)

KF dışı hastaların sadece %20.2'sinde altta yatan kronik hastalık bulunmazken hastaların %23.1'inde en az bir; %56.7'sinde iki ve daha fazla eşlik eden kronik hastalık bulunmaktadır (Tablo 3). Hastaların %2.9'unda ise eşlik eden kronik hastalık sayısı altıya kadar çıkmaktadır.

Tablo 3. KF dışı hastalarda altta yatan hastalıkların ve bir hastadaki toplam hastalık sayılarının dağılımları.

KF dışı hastalarda altta yatan hastalıklar	n	%
Kronik kalp yetmezliği	40	38.5
Kronik böbrek yetmezliği	32	30.8
Nörolojik hastalıklar	30	28.8
Malignite	26	25.0
Metabolik hastalık	19	18.3
Konjenital hastalık	18	17.3
Kronik akciğer hastalığı	16	15.4
Trakeostomi	14	13.5
Kas-iskelet hastalığı	8	7.7
Otoenflamatuvar hastalık	1	1.0
Bir hastadaki toplam hastalık sayısı	n	%
0	21	20.2
1	24	23.1
2	24	23.1
3	18	17.3
4	10	9.6
5	4	3.8
6	3	2.9

Duyarlılık sonuçları sadece sınır değerleri EUCAST tarafından belirlenen antimikrobiyaller için değerlendirilmiş ve sonuçlar Tablo 4' te verilmiştir.

Tablo 4. Hasta gruplarının antimikrobiyal direnç oranları [n (%)].

Antibiyotikler	Tüm hastalar	KF	KF dışı	p
Piperasilin/tazobaktam	75 (25.6)	44 (30.4)	31 (21.9)	0.082
Meropenem	122 (40.0)	94 (61.1)	28 (18.6)	<0.001*
Trimetoprim/ sülfametoksazol	17 (44.7)	15 (68.2)	2 (12.5)	<0.001*

* $p < 0.05$

Yıllara göre piperasilin/tazobaktam ve meropenem direnç değişimi Tablo 5'te verilmiş, 2017-2020 arasında giderek artan direnç oranının 2021'de düşük saptanmasının COVID-19 nedeniyle yapılan kapanma ve hasta izolasyonlarına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Trimetoprim/sülfametoksazol sadece 2021 yılında çalışıldığından, bu antibiyotik için yıllara göre direnç oranlarındaki değişim incelenememiştir.

Tablo 5. Hasta gruplarının yıllara göre antimikrobiyal direnç oranları [n (%)].

Yıl	Tüm hastalar	KF	KF dışı	p
Piperasilin/tazobaktam				
2017	7 (10.9)	1 (5.0)	6 (13.6)	0.001*
2018	23 (25.6)	14 (28)	9 (22.5)	0.581
2019	14 (25.9)	9 (33.4)	5 (18.5)	0.214
2020	22 (44.0)	15 (51.7)	7 (33.3)	0.001*
2021	9 (26.47)	5 (26.3)	4 (26.7)	0.826
Meropenem				
2017	16 (27.1)	7 (38.9)	9 (22.0)	<0.001*
2018	37 (40.2)	31 (60.8)	6 (14.6)	<0.001*
2019	19 (35.2)	16 (59.3)	3 (11.1)	<0.001*
2020	27 (55.1)	20 (71.4)	7 (33.3)	<0.001*
2021	23 (45.1)	20 (66.7)	3 (14.3)	<0.001*

* p<0.05

TARTIŞMA

Literatürde *Achromobacter* türleri hakkında olgu sunumları haricinde sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır. *Achromobacter* türleri immünokompetan hastalarda daha hafif klinik seyir gösterirken, immün yetmezlikli hastalarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmakta ve KF hastalarını enfekte etmeleri durumunda akciğer fonksiyonlarında bozulma ve daha sık pulmoner alevlenme saptanmaktadır^(5,11,13,18). KF dışı hastalardaki *Achromobacter* yayınları, genellikle alta yatan hastalıkları olan hasta gruplarına ve nozokomiyal enfeksiyonlara yöneliktir^(1,12,14). Marion-Sanchez ve ark.⁽¹²⁾ 2006-2016 yılları arasında Fransa'da bir üniversite hastanesinde toplam 66 hastadan 79 *Achromobacter* izole etmiş, hastaların %56.1'inin immünokompetan olduğunu ve hiçbirinde KF bulunmadığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda KF dışı hastaların sadece %20.2'sinde alta yatan kronik hastalık bulunmazken; hastaların %23.1'inde en az bir, %56.7'sinde iki ve daha fazla eşlik eden kronik hastalık bulunmakta, hastaların %2.9'unda ise eşlik eden kronik hastalık sayısı altıya kadar çıkmaktadır. Sağiroğlu ve ark.⁽¹⁶⁾ Erciyes Üniversitesi Hastanesi'nde son 12 yıldır izole ettikleri 522 nonfermentatif gram negatif basille ilgili verileri sundukları çalışmada, *Achromobacter* türlerini %27 (n=142) oranı ile birinci sırada bildirirken; *Achromobacter*'i en çok yara ve apse örneklerinden izole etmişler ancak hastalara ait klinik bilgileri irdelememişlerdir.

Marsac ve ark.⁽¹³⁾ 480 hastanın kayıtlı olduğu iki Fransız pediatrik KF merkezinde yaptıkları çalışmada, iki yıllık takip boyunca *A. xylosoxidans* ile enfekte olan ve olmayan KF hastalarını karşılaştırmış ve bu bakterinin varlığının akciğer hastalığında kötüleşmeye neden olduğunu, akciğer fonksiyonlarını kötüleştirdiğini, daha sık hastaneye yatış ve antibiyotik tedavisi gerektirdiğini bildirmişlerdir. Otero ve ark.⁽¹¹⁾ İspanya'da bir yetişkin KF ünitesinde, 14 yıllık süre içinde 91 KF hastasının 18'inde (%19.8) *A.xylosoxidans* üremesi saptamış, dokuzunda (%9.8) kronik kolonizasyon bildirmiş ve tedavide piperasilin/tazobaktam ve imipenemin en aktif antibiyotikler olduğunu saptamışlardır. Sunman ve ark.⁽¹⁸⁾ Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde KF'li 511 çocuk hastadan düzenli takipleri yapılan 350 hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. 37 çocuktan oluşan vaka grubunda *Achromobacter spp.* 15 (%40.5) çocuktan kronik olarak, 22 (%59.5) çocuktan ise aralıklı olarak izole edilmiştir. Araştırmacılar KF'li çocuklarda *Achromobacter* türlerinin izolasyonunun akciğer fonksiyonlarını kötüleştirdiğini ve daha fazla pulmoner alevlenmeye sebep olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise KF'li 44 hastadan 22'sinde (%50) tekrarlayan izolasyon olmuştur; klinik değerlendirme yapılmadığından akciğer fonksiyonlarının durumu ve pulmoner alevlenme sıklığı değerlendirilmemiştir.

Achromobacter türleri çeşitli antimikrobiyal direnç genlerini barındırır da gen ekspresyonunu etkileyen genetik mekanizmalar ve çevresel faktörler net tanımlanmamıştır⁽⁹⁾. Veschetti ve ark.⁽²⁰⁾ KF'li 54 hastada kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlara sebep olan *Achromobacter* izolatlarını karşılaştırdıklarında direnç genlerinde önemli bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu mikroorganizmanın antibiyotik direncinden sorumlu mekanizmalarının; beta laktamaz enzim üretimi, akış pompa sistemi veya antibiyotik hedefindeki değişiklikler gibi faktörlerle gerçekleştiğini ifade etmişlerdir.

Esposito ve ark.⁽⁵⁾ *Achromobacter* türlerinin neden olduğu akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde standart sistemik tedaviye inhale seftazidim, kolistin veya tobramisin eklenmesinin kolonizasyonu azalttığını ve KF hastalarında akciğer enfeksiyonlarının tedavisinin hastanın tıbbi öyküsü, solunum alevlenmelerinin sıklığı, enfeksiyon şiddeti, daha önce uygulanan antibiyotikler ve in vitro antibiyotik duyarlılığı göz önünde bulundurularak vaka bazında değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Bununla birlikte olası çoklu dirençli patojenleri olan KF hastalarında mikrobiyolojik sonuç beklenirken karbapenemleri içeren bir kombinasyon tedavisinin reçete edilmesinin en iyi çözüm olabileceğini ifade etmişlerdir. Neidhöfer ve ark.⁽¹⁴⁾ 2004-2021 yılları arasında 314 klinik örnekle yaptıkları çalışmada, *Achromobacter* türlerini en çok idrar, dışkı, yara ve solunum yolu örneklerinden izole etmişlerdir; antibiyotik direnç oranlarının farklı örnek türlerinde büyük ölçüde değişiklik gösterdiğini bulmuşlardır ve meropenem dirençli izolatların zor tedavi edildiği sonucuna ulaşmışlardır. Marion-Sanchez ve ark.⁽¹²⁾ 2006-2016 yılları arasında Fransa'da bir üniversite hastanesinde toplam 66 hastadan 79 *Achromobacter* izole etmiş, hastaların %56.1'inin immüno kompetan olduğunu ve hiçbirinde KF bulunmadığını saptamışlardır. İzole ettikleri 79 bakterinin %92.4'ünün en az bir antibiyotiğe ve %16.4'ünün çoklu ilaca direnç gösterdiğini bildirmişlerdir. Sağıroğlu ve ark.⁽¹⁶⁾ *Achromobacter* türlerinde (n=142) %32 piperasilin/tazobaktam, %25 trimetoprim/sülfametaksazole, %20 meropenem direnç bildirmişlerdir. Çuha ve ark.⁽⁴⁾ 2017-2019 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yatan hastaların idrarından izole edilen 16 *Achromobacter* izolatının %25'inin meropenem, %37.5'inin trimetoprim/sülfametaksazole dirençli iken tamamının piperasilin/tazobaktam duyarlı olduğunu bulmuştur. Gür ve ark.⁽⁷⁾ 2017-2018 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen *Achromobacter*'lerin (n=6) tümünün piperasilin/tazobaktam, meropenem ve trimetoprim/sülfametaksazole duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Akar ve ark.⁽¹⁾ 2016-2019 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi'ne başvuran 10 hastadan 16 adet *Achromobacter* izole etmişlerdir. Hastaların tamamı yatan hasta olup altta yatan komorbid durumları bulunmaktadır. İzolatların tümü piperasilin/tazobaktam duyarlı iken, %18.8'i (n=3) meropenem ve trimetoprim/sülfametaksazole dirençli bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastalardan en sık gönderilen örnek türü solunum yollarına ait örnekler (%78) olmuştur. KF hastalarında gönderilen örneklerin tümü solunum örneği iken, KF dışı hastalarda bu oran %54.5'tir (P<0.05). Solunum örneklerini %10 oranında idrar, %5.7 kan ve %6.3 diğer örnekler takip etmiştir.

Ülkemizde *Achromobacter* türleri için antimikrobiyal duyarlılık verileri çok sayıda antibiyotik için disk difüzyon metodu ile sonuç verilse de EUCAST antimikrobiyal duyarlılık sınır değerlerini ilk defa 2021 yılında ve sadece meropenem, trimetoprim/sülfametoksazol ve piperasilin/tazobaktam için yayınladığından çalışmamızda sadece bu antimikrobiyallere ait veriler değerlendirilmiştir. Bu verilere göre çalışmamızda, tüm izolatlar için piperasilin tazobaktam direnci %25.6 olup; KF hastalarının izolatlarında %30.4, KF dışı hastaların izolatlarında %21.9 direnç belirlenmiştir. Tüm izolatlar için meropenem direnci %40 olup; KF hastalarının izolatlarında %61.1, KF dışı hastaların izolatlarında %18 direnç saptanmıştır (P<0.05). Tüm izolatlar için trimetoprim/sülfametoksazol direnci %44.7 olup; KF hastalarının izolatlarında %68.2, KF dışı hastaların izolatlarında %12.5 direnç bulunmuştur (p<0.05). Antimikrobiyal duyarlılık verilerimiz yukarıda yer alan literatür verileri ile karşılaştırıldığında Sağıroğlu ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ piperasilin/tazobaktam için daha yüksek buldukları direnç haricinde üç antimikrobiyal için de daha yüksek direnç oranları ile karşılaştığımızı görmekteyiz.

Sonuç olarak, literatürde *Achromobacter* türleri ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunsa da son yıllarda sık karşılaştığımız gram negatif basillerden biri haline gelmiştir. Bu bakterinin sebep olduğu enfeksiyonların epidemiyolojisinin araştırılması, hangi hasta gruplarında ne derecede etkili olacağıın belirlenmesi, antimikrobiyal direnç çalışmalarının standartlara uygun şekilde yapılması ile elde edilen veriler hastaların tedavilerinin belirlenmesine ışık tutacaktır. Özellikle KF hastalarında kronik kolonizasyon ve giderek artan antimikrobiyal direnç oranları nedeniyle erken dönemde bakterinin tanımlanması ve eradikasyonu büyük önem taşımaktadır.

Etik Kurul Onayı: Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.11.2022 tarihli ve 09.2022.1419 sayılı kurul kararı ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Approval was obtained from the Marmara University Clinical Research Ethics Committee with the board decision dated 04/11/2022 and numbered 09.2022.1419.

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

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

KAYNAKLAR

1. Akar Ş, Dindar Demiray EK, Alkan S, Özer D, Kurutepe S. Bir üniversite hastanesindeki *Achromobacter xylosoxidans* subsp. *denitrificans* infeksiyonlarının değerlendirilmesi. *FLORA Derg.* 2022;27(1):65-73. doi: 10.5578/flora.20226565.
2. Barragán EP, Pérez JS, Corbella L, Orellana MÁ, Fernández-Ruiz M. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia: clinical and microbiological features in a 10-year case series. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(3):268-73.
3. Church DL. *Aerobic Bacteriology*. In: Leber LA. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Washington: Springer-ASM, (2016).
4. Demir Çuha M, Hazırolan G. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılım özelliklerinin ve antibiyotik direncinin analizi. *ANKEM Derg.* 2020;34(2):56-64. doi: 10.5222/ankem.2020.048.
5. Esposito S, Pisi G, Fainardi V, Principi N. What is the role of *Achromobacter* species in patients with cystic fibrosis? *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(12):1613-20. doi: 10.52586/5054. PMID: 34994175.
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Achromobacter xylosoxidans*-proposed method and breakpoints. Consultation closed 31 October, 2020. Comments and EUCAST response 2020. Available at: https://www.eucast.org/publications_and_documents/consultations/ (Accesswd: 6 September 2021).
7. Gür H, Hazırolan G. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi. *ANKEM Derg.* 2019;33(2):49-57. doi: 10.5222/ankem.2019.1915.
8. Habib S, Fuca N, Azam M, Siddiqui AH, Rajdev K, Chalhoub M. *Achromobacter xylosoxidans*/denitrificans bacteremia and subsequent fatal *Escherichia coli*/Streptococcus anginosus pleural empyema. *Respir Med Case Rep.* 2018;25(Volume 25):311-3.
9. Isler B, Kidd TJ, Stewart AG, Harris P, Paterson DL. *Achromobacter* Infections and Treatment Options. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(11):e01025-20. doi: 10.1128/AAC.01025-20. PMID: 32816734; PMCID: PMC7577122.
10. Koneman et al. The Nonfermentative Gram Negative Bacilli. In: Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Philadelphia: Springer-Wolters Kluwer Health, 2017; (Seventh edition) 614-669.
11. Llorca Otero L, Girón Moreno R, Buendía Moreno B, Valenzuela C, Guiu Martínez A, Alarcón Cavero T. *Achromobacter xylosoxidans* infection in an adult cystic fibrosis unit in Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(3):184-7. doi: 10.1016/j.eimc.2015.05.006. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26139304.
12. Marion-Sanchez K, Pailla K, Olive C, Le Coutour X, Derancourt C. *Achromobacter* spp. healthcare associated infections in the French West Indies: a longitudinal study from 2006 to 2016. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):795. doi: 10.1186/s12879-019-4431-3. PMID: 31500579; PMCID: PMC6734299.
13. Marsac C, Berdah L, Thouvenin G, Sermet-Gaudelus I, Corvol H. *Achromobacter xylosoxidans* airway infection is associated with lung disease severity in children with cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00076-2021. doi: 10.1183/23120541.00076-2021. PMID: 34084788; PMCID: PMC8165377.
14. Neidhöfer C, Berens C, Parčina M. An 18-Year Dataset on the Clinical Incidence and MICs to Antibiotics of *Achromobacter* spp. (Labeled Biochemically or by MAL-DI-TOF MS as *A. xylosoxidans*), Largely in Patient Groups Other than Those with CF. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(3):311. doi: 10.3390/antibiotics11030311. PMID: 35326774; PMCID: PMC8944543.
15. Riedel S, Morse SA, Mietzner T, Miller S. *Pseudomonas, Acinetobacter and Rare Gram Negative Bacilli*. Medical Microbiology. New York: Springer-Mc Graw Hill, (2019).
16. Sağiroğlu P, Atalay MA. Non-fermenterlerde z kuşağı: Son 12 yılın retrospektif değerlendirilmesi. *FLORA Derg.* 2022;27(1):74-86. doi: 10.5578/flora.20223030.
17. Steinberg J, Del Rio C. Other gram-negative and gram-variable bacilli. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Infectious Diseases*, 6.baskı kitabında s.2751-68, Philadelphia: Churchill Livingstone, (2005).

18. Sunman B, Emiralioglu N, Hazirolan G, et al. Impact of *Achromobacter* spp. isolation on clinical outcomes in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(3):658-66. doi: 10.1002/ppul.25793. Epub 2022 Jan 20. PMID: 34918495.
19. Tokuyasu H, Fukushima T, Nakazaki H, Shimizu E. Infective endocarditis caused by *Achromobacter xylosoxidans*: a case report and review of the literature. *Intern Med.* 2012;51(9):1133-8.
20. Veschetti L, Boaretti M, Saitta GM, et al. *Achromobacter* spp. prevalence and adaptation in cystic fibrosis lung infection. *Microbiol Res.* 2022;263:127140. doi: 10.1016/j.micres.2022.127140. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35931003.
21. Yabuuchi E, Kawamura Y, Kosako Y, Ezaki T. Emendation of genus *Achromobacter* and *Achromobacter xylosoxidans* (Yabuuchi and Yano) and proposal of *Achromobacter ruhlandii* (Packer and Vishniac) comb. nov, *Achromobacter piechaudii* (Kiredjian et al.) comb. nov., and *Achromobacter xylosoxidans* subsp. *denitrificans* (Ruger and Tan) comb. nov. *Microbiol Immunol.* 1998;42(6):429-38.
22. Yabuuchi E, Ohyama A. *Achromobacter xylosoxidans* n. sp. from human ear discharge. *Jpn J Microbiol.* 1971;15(5):477- 81.

BİLİMSEL HAKEMLERE TEŞEKKÜR

ANKEM Dergisinin 36.cildindeki (2022) makaleleri bilimsel hakem olarak inceleyen, zaman ve emek harcayarak ANKEM Dergisinin kalitesinin artmasına yardımcı olan adları aşağıda belirtilen değerli meslekdaşlarımıza sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

ANKEM Dergisi Editörleri
Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ
Sebahat AKSARAY
Selda HANÇERLİ TÖRÜN
Tutku SOYER
Esra KAZAK

Harun AĞCA
Hikmet Eda ALIŞKAN
Mustafa ALTINDİŞ
Gülşen ALTINKANAT GELMEZ
Yeşim ALPAY
Elif AKTAŞ SEPETÇİ
Yakut AKYÖN YILMAZ
Gülay ARAL AKARSU
Gönül ASLAN
Teoman ATICI
Zeynep BAYKAN
Gülçin BAYRAMOĞLU
Yeşim BEŞLİ
Aslıhan CANDEVİR ULU
İsmail CEYHAN
Emel ÇALIŞKAN
Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK
Zeliha Günnur DİKMEN
İştar DOLAPÇI
Aysun EKİNCİ
Selda ERENŞOY

Sevgi ERGİN
Gülden ERSÖZ
Özgen ESER
Ebru EVREN
Hörü GAZİ
Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU
Ayşe Semra GÜRESER
Nezahat GÜRLER
Dilara İNAN
Tonay İNCEBOZ
Ahmet Çağkan İNKAYA
Ayşe KALKANCI
Aydın KARAARSLAN
İlkay KARAOĞLAN
Arif KAYGUSUZ
Sevin KIRDAR
Nermin KELEBEK GİRGİN
Şükran KÖSE
Tuğba KULA ATİK
İpek MUMCUOĞLU
Figen NARİN

Şafak ÖZER BALIN
Güven ÖZKAYA
Candan ÖZTÜRK
Zeynep SARIBAŞ
Süheyla SERİN SENER
Uluhan SİLİ
Oğuz Reşat SİPAHİ
Serap SÜZÜK
Tahir Kemal ŞAHİN
Seniha ŞENBAYRAK
Burçin ŞENER
Hülya ŞİMŞEK
Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI
Elif TİGEN
Hatice TÜRK DAĞI
Özlem Güzel TUNÇCAN
Ebru US
Tercan US
Meltem UZUN
Pınar YURDAKUL MESUTOĞLU

ANKEM Dergisi Cilt 36 (2022)

KONU İNDEKSİ

İndeks yazarların verdiği anahtar sözcüklere göre hazırlanmış ve makalenin ilk sayfa numarası ile gösterilmiştir.
Sayı 1:1-42, Sayı 2:43-82, Sayı 3:83-132

Apoptoz	1	Leishmania	38
Acinetobacter baumannii	117	Levofloksasin	16
Altı sigma	108		
Amikasin	92	mecA	23
Ampirik tedavi	74	Metallo-beta-laktamaz	117
Antibiyotik direnci	9	Moksifloksasin	92
Antimikrobiyal direnç	16, 74	MRSA	23
Archromobacter	125	Mupirosin	59
		Mycobacterium tuberculosis	92
Beyin omurilik sıvısı	51		
		Nazal taşıyıcılık	23
COVID-19	43, 64, 108	Niklozamid	59
Çoklu ilaç direnci	9	Patojen	64
		PBP-2a	23
Direnç	125	Personel koruyucu ekipman	43
		Preanalitik evre	108
Echinococcus granulosus	1	Pseudomonas aeruginosa	9
Enfektif endokardit	34		
Epidemiyoloji	101	Resazurin	92
Epitelyal-mezenkimal geçiş	1	Risk faktörleri	64
Escherichia coli	74		
		Sağlık bilgisi	43
Fenotipik yöntemler	117	Santral sinir sistemi enfeksiyonu	51
		Sekonder enfeksiyon	64
Genotip	101	Staphylococcus aureus	59
		Staphylococcus lugdunensis	34
Hemodiyaliz	23	Stenotrophomonas maltophilia	16
Hepatit C virüs	101		
Herpes ensefaliti	51	Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu	83
Herpes simplex virüs	51	Tıp öğrencileri	43
HIV	38	Toksoplazma IgG	30
		Toksoplazma IgG avidite	30
İdrar kültürü	83	Toksoplazma IgM	30
İdrar yolu enfeksiyonu	83	Toplam kalite yönetimi	108
		Toxoplasma gondii	30
Kalite indikatörleri	108	Triküspit ve pulmoner kalp kapakçıkları	34
Kanamisin	92	Trimetoprim-sülfametoksazol	16
Kanser	1	Tutum	43
Kist hidatik sıvısı	1	Türkiye	64
Kistik fibrozis	125		
Kistik fibrozis dışı	125	Uygulama	43
Klebsiella pneumoniae	74		
Koagülaz negatif stafilokok	23	Üropatojen	83
Kutanöz layşmanyazis	38		

Visseral layşmanyazis	38
Yıllar içinde değişim	9

ANKEM Dergisi Cilt 36 (2022)

YAZARLAR İNDEKSİ

Sayı 1:1-42, Sayı 2:43-82, Sayı 3:83-132

ACET	Oğuzhan	38	KANSAK	Nilgün	101
ADALETİ	Rıza	101	KARABULUT	Şeyda	125
AKBULUT	Ayhan	51	KARADAĞ	Bülent	125
AKÇAY	Ömer Faruk	43	KARAHAN	Hamdi	74
AKSARAY	Sebahat	101	KARAHASAN	Ayşegül	125
ALÇI	Gamze	125	KARTAL	Hakan	43
ALKAN	Sevil	43	KAYA	Eyyüp	92
ALTINTAŞ	Nejat	64	KAYA	Hamide	92
ANKARALI	Handan	101	KAYALI	Sümeyra	51, 83
ARI	Alpay	34	KAYGUSUZ	Arif	59
ARICI	Neslihan	101	KESKİN	Beyza	64
ASLAN	Gönül	92	KİRAZ	Nuri	64
ASLAN	Sulhiye	117	METE	Ergun	9
BALAYLAR	Funda	34	OLUT	Ali İlgin	34
BAŞ	Hilal	34	ÖNER	Sedef Zeliha	9
BAŞBULUT	Eşe	16	ÖRSTEN	Serra	1
BAYSAL	İpek	1	ÖZDEN	Meltem	74
BENLİ	Aysun	30	ÖZMEN	Pelin	23
BİLGİN	Melek	16	POLAT	Mehmet	23
CEYLAN	Ayşe Nur	30	PULLUKÇU	Hüsnü	38
CİHAN	Merve	59	SAĞMAK TARTAR	Ayşe	51
ÇAKIR	Dilek Ülker	108	SEFER	Sinem	43
ÇALIŞKAN	Ahmet	9	SEZER	Osman	92
ÇELİK	Cem	74	SİPAHİ	Oğuz Reşat	38
ÇİNPOLAT	Havva Yasemin	108	SÖNMEZ	Ufuk	34
DEMİR	Melek	9	ŞAHİNOĞLU	Mustafa Serhat	43
DEMİRDAĞ	Kutbeddin	51	ŞANLIDAĞ	Gamze	38
DEMİRKOL	Özgenur	125	ŞENER	Alper	43
ERDAL	Berna	64	TEZCAN	Tuğba	23
ERDEM	Hüseyin Aytaç	38	TUTAR	Uğur	74
ERDEM ERALP	Ela	125	UYAR	İbrahim	34
ERGİN	Çağrı	9	ÜLGER	Mahmut	92
GÖKDEMİR	Yasemin	125	YALAP	Rukiye	23
GÖKENGİN	Ayşe Deniz	38	YAŞAR	Nurbanu	92
HASBEK	Mürşit	74	YENİŞEHİRLİ	Aydan	117
IŞIKGÖZ			YENİŞEHİRLİ	Gülgün	117
TAŞBAKAN	Meltem	38	YILMAZ	Esmeray Mutlu	16
İŞLER	Hacer	16	YÜCE YILDIRIM	Deniz	34
KALELİ	İlknur	9			