

Cilt 37

Sayı 1

Antibiyotik ve Kemoterapi
(ANKEM) Derneği

2023

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

- **COVID-19 Hastalarında NLR, d-NLR ve PLR'nin Hastalık Ciddiyeti Açısından Değerlendirilmesi** 1
Evaluation of NLR, d-NLR, and PLR in Terms of Disease Severity in COVID-19 Patients
Uzm Dr Muhammed BEKÇİBAŞI, Uzm Dr Eyüp ARSLAN,
Uzm Dr Ömer Faruk ÖNDER
- **Bir Tıp Fakültesi Birinci Sınıf Öğrencilerinin COVID-19 Pandemisinde El Yıkama Davranışları** 7
Hand Washing Behaviours of First Year Students of a Medical Faculty in the COVID-19 Pandemic
Dr Öğr Üyesi Esra ÇINAR TANRIVERDİ, Dr Öğr Üyesi Sara SALCAN
- **İstanbul'da Bir Şehir Hastanesinde İzole Edilen Üriner Sistem Patojenleri ve Antibiyotik Direnç Profillerinin Değerlendirilmesi** 18
Evaluation of Urinary System Pathogens and Their Antibiotic Resistance Profiles Isolated in a City Hospital in Istanbul
Dr Betül Naz KALYONCU, Prof Dr M. Esra KOÇOĞLU,
Prof Dr Tuncer ÖZEKİNCİ, Dr R. Tuba BİÇER, Uzm Dr Gülden AYDIN,
Uzm Dr Neslihan ÖNDER, Dr Merve ÖZMEN
- **Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Klinik İzolatlarının Hızlı Belirlenmesi İçin StaResMet® in Performansının Değerlendirilmesi** 28
Performance Evaluation of StaResMet® for Rapid Identification of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Clinical Isolates
Öğr Gör Dr Kübra YILDIRIM

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- **COVID-19 Tedavisinin Nadir Yan Etkisi: Femur Başı Avasküler Nekrozu** 33
A Rare Side Effect of COVID-19 Treatment: Avascular Femoral Necrosis
Dr Arda KAYA, Uzm Dr Hüseyin Aytaç ERDEM, Prof Dr Dünder SABAH,
Prof Dr Tansu YAMAZHAN, Prof Dr Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN

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



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği
Society of Antimicrobial
Chemotherapy

Yazışma Adresi /

Correspondence Address

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

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

Yayın türü; Yerel Süreli

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

ANKEM Dergisi Serbest Erişimli (Open Access) bir dergidir.

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

COVID-19 HASTALARINDA NLR, d-NLR VE PLR'NİN HASTALIK CİDDİYETİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ*

Muhammed BEKÇİBAŞI¹, Eyüp ARSLAN², Ömer Faruk ÖNDER³

M. Bekçibaşı: 0000-0003-0230-9127, E. Arslan: 0000-0002-5490-465X, Ö. F. Önder: 0000-0002-5978-3287

¹Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, DİYARBAKIR

²Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

³Bismil Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, DİYARBAKIR

ÖZ

İnflamasyonu ve bağışıklık durumunu temsil edebilen dolaşımdaki bazı biyobelirteçler, COVID-19 hastalarının prognozu için potansiyel öngörücü olabilmektedir. Periferik beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), türetilmiş NLR oranı [d-NLR, nötrofil sayısı/ (WBC sayısı- nötrofil sayısı)] ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) viral pnömonili hastaların prognozu için yararlı prediktör olarak sistematik inflamatuvar cevabın göstergeleridir. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında NLR, d-NLR ve PLR biyobelirteçleri kullanılarak hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

COVID-19 tanısıyla 2020 yılı Nisan ayından itibaren bir yıllık süreçte takip ve tedavileri yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. SARS-COV-2 PCR testi pozitif olan veya PCR sonuçları negatif olan ancak periferik, bilateral veya multifokal yuvarlak buzlu cam opasitesi gibi tipik akciğer BT bulguları olan hastalar, klinik tablo başka bir nedenle açıklanamıyorsa çalışmaya dahil edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tanı ve tedavi kılavuzları rehberliğine göre hastalar ciddi ve ciddi olmayan COVID-19 olarak gruplanmıştır.

Çalışmaya alınan 395 hastanın ortalama yaşı 66.5 idi ve %52.7'si kadındı. İleri yaş (<.001), yüksek d-NLR (0.027) ve CRP (<0.001) düzeyleri COVID-19 hastalık ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkiliydi. Komorbidite, diyabet, kalp hastalığı ve KOAH ciddi hastalık tablosu olan COVID-19 hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda izlendi (Sırasıyla <0.001, 0.022, 0.004 ve 0.027).

Ciddi COVID-19 hastalarında, ciddi olmayan hasta grubuna göre NLR, d-NLR ve PLR değerleri daha yüksek seyretmiştir. Bulgularımız klinik pratikte d-NLR düzeylerinin kullanımını desteklemekle birlikte, kesin bir konsensüs eşik değeri elde etmek için daha ileri çalışmalar geliştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, SARS-COV-2, NLR, d-NLR ve PLR

ABSTRACT

Evaluation of NLR, d-NLR, and PLR in terms of disease severity in COVID-19 patients

Some circulating biomarkers that may represent inflammation and immune status may be potential predictors for the prognosis of COVID-19 patients. Peripheral white blood cell (WBC) count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), derived NLR ratio [d-NLR, neutrophil count/(WBC count - neutrophil count)], and platelet-lymphocyte ratio (PLR) are useful biomarkers for the prognosis of patients with viral pneumonia. In this study, we aimed to evaluate the severity of the disease in COVID-19 patients using NLR, d-NLR, and PLR biomarkers.

Patients who were followed up and treated with the diagnosis of COVID-19 for one year starting from April 2020 were included in the study. Patients with positive SARS-COV-2 PCR test or negative PCR results but with typical lung CT findings such as peripheral, bilateral, or multifocal round ground-glass opacity were included in the study if the clinical picture could not be explained by any other reason. According to the guidance of the World Health Organization (WHO) and the Ministry of Health of the Republic of Turkey, COVID-19 diagnosis and treatment guidelines, patients were grouped as severe and non-severe COVID-19.

İletişim adresi: Muhammed Bekçibaşı. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, DİYARBAKIR

GSM: (0537) 027 12 32

e-posta: m_bekcibasi@hotmail.com

Received/Geliş: 28.07.2022 Accepted/Kabul: 13.01.2023 Published Online/Online Yayın: 28.04.2023

* III. Güney Anadolu Kış Sempozyumu'nda sunulmuştur. SS-06 (24-27 Şubat 2022, Gaziantep)

Atıf/Cite as: Bekçibaşı M, Arslan E, Önder ÖF. COVID-19 hastalarında NLR, d-NLR ve PLR'nin hastalık ciddiyeti açısından değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2023;37(1):1-6.

Of the 395 patients included, median age was 66.5% and 52.7% of the patients were female. Advanced age (<0.001), high d-NLR (0.027), and CRP (<0.001) levels were significantly associated with COVID-19 disease severity. Comorbidity, diabetes, heart disease, and COPD rates were statistically significantly higher in COVID-19 patients with severe disease (<0.001, 0.022, 0.004, and 0.027, respectively).

NLR, d-NLR, and PLR values were higher in severe COVID-19 patients than in non-serious patients. Although our findings support the use of d-NLR levels in clinical practice, further studies should be developed to obtain a definitive consensus threshold.

Keywords: COVID-19, SARS-COV-2, NLR, d-NLR ve PLR

GİRİŞ

Aralık 2019 tarihinde Çin’de başlayan “ağır akut solunum sendromu koronavirüs 2”nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını, kısa sürede tüm dünyaya yayılmıştır. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda ciddi klinik tablolara yol açmakta ve ölümlere neden olmaktadır⁽¹³⁾.

COVID-19 hastalarının bir kısmında gelişen şiddetli inflamasyon, zayıf adaptif immün yanıtla karşılaşınca immün yanıtta dengesizliğe yol açabilmektedir⁽¹⁸⁾. İnflamasyonu ve bağışıklık durumunu temsil edebilen dolaşımdaki bazı biyobelirteçler, COVID-19 hastalarının prognozu için potansiyel öngörücü olabilmektedir. Periferik beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), türetilmiş NLR oranı (d-NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) viral pnömonili hastaların prognozu için yararlı biyobelirteçler olarak bulunmuştur^(9,15). Yapılan çalışmalarda, NLR düzeylerinin ciddi COVID-19 hastalarında daha yüksek olduğu ve prognostik bir değer olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir^(10,11). Hastaneye başvuru sırasında hastadaki NLR ve benzeri biyobelirteç düzeylerinin değerlendirilmesi, öncelik verilmesi gereken hastaları belirlenmesine ve erken risk sınıflandırması yapılabilmesine olanak tanıyabilir.

Bu çalışmada COVID-19 hastalarında başvuru anında NLR, d-NLR ve PLR biyobelirteçleri kullanılarak hastalık ciddiyetinin erken dönemde öngörülebilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2020 yılı Nisan ayından itibaren bir yıllık süreçte COVID-19 tanısıyla takip ve tedavileri yapılan hastalar çalışmaya alındı. Geriye dönük olarak hasta takip dosyaları ve elektronik kayıtları incelendi. SARS-COV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif olan veya PCR sonuçları negatif olan ancak periferik, bilateral veya multifokal yuvarlak buzlu cam opasitesi gibi tipik akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları olan hastalar, klinik tablo başka bir nedenle açıklanamıyorsa çalışmaya dahil edildi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı COVID-19 tanı ve tedavi kılavuzları rehberliğine göre hastalar ciddi ve ciddi olmayan COVID-19 olarak gruplandı.

Sistemik inflamasyon indeksleri, aşağıdaki formüller kullanılarak hastaneye ilk başvuru anındaki kan parametrelerinden oluşturuldu: NLR= mutlak nötrofil sayısı/mutlak lenfosit sayısı; PLR= mutlak trombosit sayısı/mutlak lenfosit sayısı; d-NLR= mutlak nötrofil sayısı/(beyaz küre sayısı (WBC) - mutlak nötrofil sayısı).

Sürekli değişkenler için Student's t testi, kategorik değişkenler için ki-kare ve “Fisher’s exact” testleri kullanıldı. COVID-19 hastaları için türetilmiş kan lenfosit parametrelerinin (NLR, PLR ve d-NLR) tanı potansiyeli ROC analizi ile belirlendi. NLR, PLR ve d-NLR'nin eğri altındaki alan (AUC) değerleri z testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Çalışma için öncelikle T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformuna (Onay No: 2021-04-29T12_59_26) başvuru yapıldı ve onay alındı. Daha sonra çalışma protokolümüz Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından gözden geçirildi ve onaylandı. (Tarih: 03/09/2021, Sayı no: 888).

BULGULAR

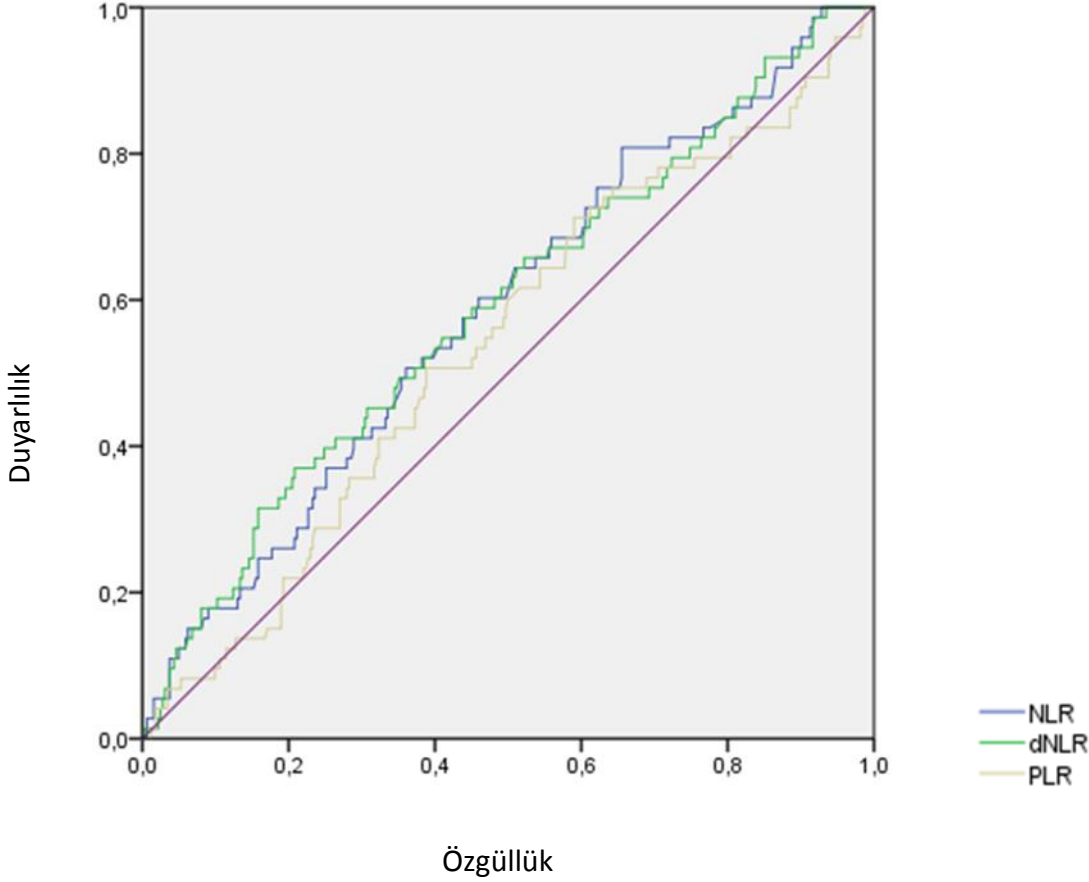
Çalışmaya dahil edilen 395 hastanın ortanca yaşı 66.5 ve %52.7'si kadındı. İleri yaş (<.001), yüksek d-NLR (0.027) ve CRP (<0.001) düzeyleri, komorbidite (<0.001), diyabet (0.022), kalp hastalığı (0.004) ve KOAH (0.027) ciddi hastalık tablosu olan COVID-19 hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi. Ciddi COVID-19 hastalarında, ciddi olmayan hasta grubuna göre NLR, d-NLR ve PLR değerleri daha yüksekti. (Tablo 1) ROC analizi, COVID-19 hastalarında hastalık ciddiyetini ayırt edebilmek için d-NLR'nin optimal eşik değerinin 2.31 olduğunu ve d-NLR için eğri altındaki alanın (EAA) 0.589 olduğunu (duyarlılık= %58.9 ve özgüllük= %55.0) ortaya çıkardı (Tablo 2).

Tablo 1. COVID-19 pnömonisi hastalarının demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları.

	Ciddi Hastalık (n=73)	Ciddi olmayan hastalık (n=322)	P değeri
Yaş, yıl	71.7 ± 13.6	63.4 ± 15.2	<.001
Cinsiyet, erkek (%)	40 (54.8)	147 (45.7)	0.158
WBC (×10 ⁹ /L)	7.41 ± 4.73	6.88 ± 3.16	0.361
Nötrofil (×10 ⁹ /L)	5.64 ± 4.38	4.84 ± 2.73	0.137
Lenfosit (×10 ⁹ /L)	1.25 ± 0.50	1.49 ± 1.07	0.067
NLR	5.03 ± 4.12	4.03 ± 3.36	0.055
d-NLR	3.45 ± 2.58	2.80 ± 2.20	0.027
PLR	167.3 ± 84.4	161.5 ± 90.4	0.619
PLT (×10 ⁹ /L)	186 ± 72	201 ± 73	0.111
CRP (mg/L)	113.7 ± 83.0	73.8 ± 59.7	<0.001
Komorbidite, n (%)	63 (86.3)	237 (73.6)	0.022
Diyabetes mellitus, n (%)	30 (41.1)	81 (25.2)	0.006
Hipertansiyon, n (%)	38 (52.1)	176 (54.7)	0.687
Kalp Hastalığı, n (%)	24 (32.9)	57 (17.7)	0.004
KOAH, n (%)	17 (23.3)	42 (13.0)	0.027
Renal disfonksiyon, n (%)	2 (2.7)	5 (1.6)	0.618

Tablo 2. Kan lenfosit parametrelerinin ROC analiz sonuçları.

	AUC (95% CI)	"Cut-off" değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	P değeri
NLR	0.585 (0.513-0.657)	3.17	60.3	54.0	.024
d-NLR	0.589 (0.515-0.662)	2.31	58.9	55.0	.018
PLR	0.539 (0.465-0.612)	142.1	56.2	52.2	.303

Şekil 1. COVID-19 ciddiyetini tahmin etmek için türetilmiş kan lenfosit parametrelerinin ROC eğrileri.

TARTIŞMA

İnsandan insana hızla yayılabilme özelliği olan SARS-COV-2'nin neden olduğu COVID-19'un klinik belirtileri hastanın immün yanıtına göre değişebilmektedir⁽⁶⁾. COVID-19 hastalarının bağışıklık profilindeki değişiklikleri belirlemek ve enfeksiyonun sonucunu tahmin etmek için yararlı immünolojik biyobelirteçlerin bulunması hastalık takibinde son derece önemlidir⁽³⁾. Çalışmamızda ciddi COVID-19 hastalarında, ciddi olmayan hasta grubuna göre NLR, d-NLR ve PLR değerlerinin daha yüksek seyrettiğini gözlemledik. ROC analizinde ise COVID-19 hastalarında hastalık ciddiyetini ayırt edebilmek için d-NLR'nin öngörücü kapasitesinin diğer parametrelere göre daha yüksek olduğunu saptadık.

Pandeminin ilk dönemlerinde yüksek CRP ve kreatinin kinaz seviyeleri ile düşük beyaz kan hücreleri, lenfosit ve nötrofil sayıları kritik COVID-19 hastalarının erken tanımlanmasında kullanılmıştır⁽¹⁹⁾. Artan ciddi hasta ve mortalite oranları sonrası kritik hastaların erken tanınması amacıyla alternatif biyobelirteçlere ihtiyaç doğmuştur.

NLR birçok hastalık sürecinde incelenmiş, ucuz ve basit bir inflamatuvar belirteçtir^(7,8). Yapılan çalışmalarda NLR düzeyinin COVID-19 hastalarının ilk başvuru anında ve hastaneye yatışta yüksek saptanması kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiş, hastalık ciddiyeti ve mortaliteyi öngörmeye standart kan parametrelerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir^(4,17,18). Yüksek NLR düzeylerinin, D-dimer, IL-6 ve CRP gibi diğer biyobelirteçlerden farklı olarak herhangi bir özel test gereksinimi olmaksızın, göreceli nötrofil ve lenfopeninin bir kombinasyonunu neredeyse gerçek zamanlı olarak gösterdiğinden, hastalık şiddetini tahmin etmek için potansiyel olarak uygun maliyetli bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda NLR düzeyi ciddi COVID-19 hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, yüksek saptanmıştır.

NLR'den farklı olarak d-NLR, nötrofil sayısı ile beyaz küre sayısından çıkarılan nötrofil sayısının oranlanmasıyla hesaplanmaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek d-NLR seviyelerinin COVID-19 mortalitesini öngörmeye anlamlı prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir^(2,4). Çalışmamızla uyumlu olarak hastaneye

başvurudaki yüksek d-NLR'nin, ciddi COVID-19 hastalarının erken teşhisi için önemli bir belirteç olarak kabul edilebileceğini gösteren literatür verileri de mevcuttur^(14,18). d-NLR hesaplaması tüm farklı lökosit türlerini hesaba kattığından, bu oran hem konağın bağışıklık durumunu hem de konak içindeki sistemik inflamasyonun derecesini yansıtabilir ve bu da muhtemelen COVID-19 hastalarında olumsuz hastalık sonuçlarıyla güçlü ilişkisini açıklar.

PLR yüksekliğinin COVID-19 hastalarında ciddi hastalık ve ölümü öngörmeye kullanılabileceğine dair sınırlı sayıda çalışma mevcuttur^(1,5). Bununla birlikte yakın zamanda yapılan çalışmalar COVID-19 hastalarında kötü prognozu tahmin etmede PLR'nin diğer incelenen biyobelirteçlerden daha düşük performansa sahip olduğu ve klinik ortamda kullanımının sınırlı olabileceğini göstermektedir^(12,14). Çalışmamızda son literatür verileriyle uyumlu olarak PLR değerleri ciddi COVID-19 hastalarında daha yüksek olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda çeşitli sınırlamalar bulunmaktadır. Öncelikle tek merkezli olması hasta sayısını sınırlamıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle bazı hasta verilerine ulaşamamıştır. Eksik verileri olan hastaların dışlanması istatistiksel farklılıklara neden olabilir. Ayrıca, çalışmamızda hemogramdan elde edilen kan parametreleri kullanıldığından, sonuçlarımız kronik hastalık veya sigara kullanımı gibi bir kısım koşullardan etkilenmiş olabilir.

Sonuç olarak bulgularımız COVID-19 erken risk sınıflandırması gerçekleştirmek için d-NLR düzeylerinin kullanımını desteklemekle birlikte, klinik kullanımdan önce duyarlılık ve özgüllüğün ortaya çıkarılması ve eşik değerinin optimizasyonu için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 03/09/2021, Sayı no: 888).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Health Sciences University Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 03/09/2021, Issue no: 888).

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

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

KAYNAKLAR

1. Acar E, Demir A, Yıldırım B, Kaya MG, Gökçek K. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. *Int J Clin Pract.* 2021;75(7):e14256. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14256>
2. Asaduzzaman MD, Romel Bhuia M, Nazmul Alam Z, Zayed Jillul Bari M, Ferdousi T. Significance of hemogram-derived ratios for predicting in-hospital mortality in COVID-19: A multicenter study. *Health Sci Rep.* 2022;5(4):e663. <https://doi.org/10.1002/hsr2.663>
3. Ben Jemaa A, Salhi N, Ben Othmen M, et al. Evaluation of individual and combined NLR, LMR and CLR ratio for prognosis disease severity and outcomes in patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2022;109:108781. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108781>
4. Citu C, Gorun F, Motoc A, et al. The predictive role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 mortality. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(1):122. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010122>.
5. Damar Çakırca T, Torun A, Çakırca G, Portakal RD. Role of NLR, PLR, ELR and CLR in differentiating COVID-19 patients with and without pneumonia. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14781. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14781>
6. Feng X, Li S, Sun Q, et al. Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:301. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00301>

7. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007;154(5): 995-1002. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.06.043>
8. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(1):218-30. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>
9. Han Q, Wen X, Wang L, et al. Role of hematological parameters in the diagnosis of influenza virus infection in patients with respiratory tract infection symptoms. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(5):e23191. <https://doi.org/10.1002/jcla.23191>
10. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1733-4. <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>
11. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e6-12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
12. Olivieri F, Sabbatinelli J, Bonfigli AR, et al. Routine laboratory parameters, including complete blood count, predict COVID-19 in-hospital mortality in geriatric patients. *Mech Ageing Dev.* 2022;204(S1):111674. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111674>
13. Polat C. Covid-19 Pandemi: Genel Bir Bakış. *ANKEM Derg.* 2020;34(1):25-31. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.025>
14. Prasetya IB, Cucunawangsih, Lorens JO, Sungono V, El-Khobar KE, Wijaya RS. Prognostic value of inflammatory markers in patients with COVID-19 in Indonesia. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021;11:100803. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100803>
15. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2019;78(5):339-48. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.02.006>
16. Sarkar S, Khanna P, Singh AK. The impact of neutrophil-lymphocyte count ratio in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med.* 2021;37(7):857-9. <https://doi.org/10.1177/08850666211045626>
17. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;42:60-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.01.006>
18. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106504. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
19. Zheng Y, Xu H, Yang M, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *J Clin Virol.* 2020;127:104366. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104366>

BİR TIP FAKÜLTESİ BİRİNCİ SINIF ÖĞRENCİLERİNİN COVID-19 PANDEMİSİNDE EL YIKAMA DAVRANIŞLARI

Esra ÇINAR TANRIVERDİ¹, Sara SALCAN²

E.Çınar Tanrıverdi: 0000-0001-8857-3986, S.Salcan: 0000-0001-5049-1838

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, ERZURUM

²Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, ERZİNCAN

ÖZ

El hijyeni, bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde en etkili ve ekonomik yollardan biridir. COVID-19 pandemisi sırasında her zamankinden daha kritik hale gelmiştir. Bu çalışma, pandemi döneminde bir tıp fakültesinin birinci sınıf öğrencilerinin el hijyeni konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarını belirlemeyi amaçlamıştır.

Tıp fakültesi birinci sınıf öğrencileriyle kesitsel bir çalışma yapılmıştır. Veriler 07 Ekim 2021 tarihinde çevrimiçi bir anket yoluyla toplanmıştır. Veri toplama aracı olarak sosyodemografik bilgiler ve el yıkama ile ilgili soruların yer aldığı yapılandırılmış bir form kullanılmıştır. Veriler SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, ABD) istatistik paket programında analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Çalışmamıza 285 öğrenci katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalamasının 18.8 ± 1.2 yıl, %56.5'inin kadın, katılım oranının %95 olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda pandemi öncesinde öğrencilerin %56'sı günde 5-10 kez yıkarken, pandemi sonrası %71'inin 11 kez ve daha fazla ellerini yıkamaya başladığı saptanmıştır. Hijyenik el yıkamada, öğrencilerin %96'sı ellerin sabun ve su ile en az 20 saniye boyunca yıkanması gerektiğini bildirmiştir. Bireylerin el yıkama sıklığı ile ellerinde gelişen cilt sorunları değerlendirildiğinde, el yıkama sıklığı arttıkça cilt sorunlarında artış gözlemlendiği saptanmıştır ($p < 0.001$). Kadınların erkek öğrencilerden önemli ölçüde daha fazla el yıkadıkları tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Katılımcıların el yıkama konusundaki alışkanlıkları ve ellerin yıkanması gereken durumları değerlendirildiğinde, uyumlu el yıkama davranışına sahip oldukları görülmüştür.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre öğrencilerin COVID-19 salgını sürecinde el hijyenini sağlamaya yönelik bilgi, tutum ve davranışlarının artmış olduğu görülmüş, sık el yıkamanın cilt sorunlarının gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, el yıkama, el hijyeni, tıp öğrencisi

ABSTRACT

Hand Washing Behaviours of First Year Students of a Medical Faculty in the COVID-19 Pandemic

Hand hygiene is one of the most effective and economical ways to prevent infectious diseases. During the COVID-19 pandemic, it became more critical than ever. This study aimed to determine the knowledge, attitudes and practices of first year medical students on hand hygiene.

A cross-sectional study was conducted with grade one medical students. The data was collected through an online survey on October 07, 2021. A structured questionnaire with sociodemographic information and questions about hand washing was used as a data collection tool. The data were analyzed in the SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistical package program. Statistical significant level $p < 0.05$ was accepted.

285 students participated in our study. The average age of the participants was 18.8 ± 1.2 years and 56.5% were female, and participation rate was 95%. It was found that 56% of the students who participated in our study washed 5-10 times a day before the pandemic; 71% started washing their hands 11 times or more after the pandemic. In hygienic hand washing, 96% of students reported that hands should be washed with soap and water for at least 20 seconds. It was seen that the skin problems developing in the hands increased significantly with the frequency of hand washing ($p < 0.001$). Women were found to wash significantly more hands than male students ($p < 0.001$). When the habits of the participants in hand washing and the conditions in which the hands should be washed were evaluated, it was observed that they had harmonious hand washing behavior.

According to the results of this study, students' knowledge, attitudes and behaviors to ensure hand hygiene during the COVID-19 pandemic have increased, and frequent hand washing plays a role in the development of skin problems.

Keywords: COVID-19, hand washing, hand hygiene, medical student

İletişim adresi: Esra Çınar Tanrıverdi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, ERZURUM

Tel: (0442) 344 87 56

e-posta: esracinart@yahoo.com

Received/Geliş: 26.08.2022 Accepted/Kabul: 23.02.2023 Published Online/Online Yayın: 28.04.2023

Atf/Cite as: Çınar Tanrıverdi E, Salcan S. Bir tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinin COVID-19 pandemisinde el yıkama davranışları. ANKEM Derg. 2023;37(1):7-17.

GİRİŞ

SARS-Cov-2 enfeksiyonunun pandemi haline gelmesiyle birlikte, tüm dünyada bulaşıcı hastalıkların önemine bir kez daha dikkat çekilmiştir. COVID-19 ile yeni tanıştığımız o günlerde, enfeksiyonun damlacık yoluyla, kişiden kişiye yakın temasla bulaştığı ve enfekte olmayan bireylerin etkenin bulaştığı yüzeylere dokunduktan sonra ellerini ağız, burun veya göz mukozasına temas ettirmeleriyle virüsün yeni konakçılara taşınmasının hızlandığı anlaşılmıştır⁽²⁾. Hastalık yeni ortaya çıktığında, enfeksiyonun yayılımını azaltabilecek bir aşı ve onaylanmış bir ilacın olmayışı nedeniyle enfeksiyon zincirinin kırılabilmesi için tüm dünyada karantina, izolasyon, hijyen, mesafe gibi geleneksel halk sağlığı önlemlerine başvurulmuştur⁽³²⁾.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) COVID-19'un önlenmesinde ellerin su ve sabunla düzenli olarak yıkanması gerektiğini duyurmuş, öksürük ve aksırıktan sonra, hapşırdıktan sonra, yemekten önce ve sonra, hasta bakımından önce ve sonra, halka açık bir yeri ziyaret ettikten sonra, ev dışındaki yüzeylere dokunduktan sonra ellerin su ve sabunla yıkanmasını tavsiye etmiştir. Su ve sabuna erişim imkanının olmadığı durumlarda ise en az %60 alkol içeren el dezenfektanlarının kullanılmasını önermiştir^(4,32,33). Böylece COVID-19 pandemisi tüm dünyada el hijyeni ve el temizliği bilincinin artmasında etkili olmuştur^(15,20).

Solunum yolu patojenlerinin yayılmasında ellerin rolü ve el yıkamanın önemi birçok çalışmada bildirilmiştir^(5,9,19,21). Bulaşıcı hastalıklar tüm dünyada ölümlerin %20'sinden sorumlu olup, büyük kısmının kontamine olmuş yüzeylerle temastan kaynaklandığı ileri sürülmektedir⁽¹⁾. Çalışmalar, hijyen kurallarına dikkat edilmesi ile enfeksiyon sıklığı, hastaneye başvuru ve ilaç tüketiminde azalma sağlandığını göstermektedir⁽²²⁾. Hijyen önlemleri pandemi döneminde daha da önem kazanmıştır⁽⁶⁾.

Sağlık hizmeti sunumunda el yıkama en temel mesleki beceridir ve tıp öğrencilerine öğretilmektedir. Tıp eğitimi boyunca yapılan eğitimlerin el hijyeni davranışının oluşturulmasında önemi büyüktür⁽³⁾. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, eğitim programında mesleki beceri eğitimleri bulunmaktadır. Öğrencilere birinci sınıftan başlayarak, basitten karmaşığa doğru aşamalı bir şekilde ilerleyen, çeşitli mesleki beceri dersleri verilmektedir. Mesleki beceriler basamaklar halinde, bir eğitim rehberi eşliğinde yapılmakta, öğrencilerinin değerlendirilmesi de bir değerlendirme rehberi eşliğinde olmaktadır. En temel beceri olan el yıkama becerisi, birinci sınıfta, öğrencilere ilk öğretilen mesleki beceridir. Tıp eğitimi boyunca öğretilen diğer tüm mesleki beceri uygulamaları için beceri rehberlerinde ilk ve son basamağı el yıkama olarak belirtilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinin COVID-19 pandemisi sürecinde el hijyeni hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarını belirlemek, COVID-19 pandemisinin öğrencilerin el yıkama davranışları üzerine olası etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın tasarımı, evren ve örneklem

Çalışma, 07 Ekim 2021 tarihinde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi birinci sınıf öğrencileriyle yapılmıştır. Pandemi koşulları nedeniyle basılı materyal kullanılmamıştır. Veriler, araştırmacılar tarafından Google Forms üzerinden hazırlanan çevrimiçi bir anket formu aracılığıyla toplanmıştır. El yıkama becerisi dersinin başında, öğrenciler çalışmanın amacı ve kapsamı ile ilgili olarak bilgilendirilerek ankete katılım için davet edilmiş ve katılım gönüllülük esasıyla sağlanmıştır. Veriler anonim olarak toplanmıştır. Katılımcılardan kimlik belirten bir bilgi istenmemiştir. Çalışmanın evrenini 2021-2022 öğretim yılında birinci sınıfta okuyan öğrenciler oluşturmaktadır (n=300). Örneklem hesabı yapılmamış, öğrencilerin tümüne ulaşılması hedeflenmiştir. Dersle katılan, katılım için gönüllü olan ve anketleri eksiksiz dolduran 285 öğrenciye ait veri çalışmaya dahil edilmiş, evrenin %95'ine ulaşılmıştır.

Anketin başında da çalışmanın amaç ve kapsamı ile ilgili bilgilendirmeye yer verilmiştir. Anketin ilk sorusu "çalışmayı katılmayı gönüllü olarak kabul ediyorum ve onam veriyorum" şeklinde yazılmıştır. Katılımcılar bilgilendirilmiş onam formunu okuyup araştırmaya katılmak için onam verdikten sonra sorulara ulaşabilmiştir. Anketin yanıtlanması yaklaşık 10 dakika sürmüştür.

Veri toplama formu:

Veri toplama formu olarak araştırmacılar tarafından oluşturulan yapılandırılmış bir form kullanılmıştır. İlk bölümde öğrencilerin yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik özelliklerine, ikinci bölümde ise, el yıkama ile ilgili, literatürden yararlanılarak oluşturulan bilgi ve tutum sorularına yer verilmiştir. Soruların hazırlanmasında, esas olarak TC Sağlık Bakanlığı'nın 2012 yılında yapmış olduğu Türkiye El Yıkama Araştırması sorularından yararlanılmıştır⁽²³⁾.

Öğrencilerin mevcut el yıkama alışkanlıklarını değerlendirmek için, el yıkamanın gerektiği çeşitli durumlarda (yemeklerden önce, yemeklerden sonra, yemek hazırlamadan önce, dışarıdan eve gelince, gece yatmadan önce, çöplere dokunduktan sonra, alışverişten sonra, öksürük hapşırık sonrası, hayvanlara dokunduktan sonra, hasta birine bakım ve tedavi yapmadan önce ve yaptıktan sonra, toplu taşıma araçlarını kullandıktan sonra gibi) el yıkayıp yıkamadıkları sorgulanmıştır.

Sorular hiçbir zaman (0 puan), bazen (1 puan), her zaman (2 puan) seçeneklerine göre yanıtlanmış ve puanlanmıştır. Öğrencilerin her maddeden aldıkları puanların toplanmasıyla bir "el yıkama skoru" (EYS) elde edilmiş, cinsiyetler arası karşılaştırmalar bu skora göre yapılmıştır.

Çalışmanın verileri "el yıkama becerisi" uygulamalı dersi sırasında toplanmıştır. Bu süreçte COVID-19 pandemisi nedeniyle eğitim online olarak yapılmakta olup, öğrenciler yüzyüze bir el yıkama eğitimi almamıştır. Çalışmanın verileri öğrenciler, dersin başlangıcında, henüz el yıkama eğitimi almadan önce çevrimiçi bir anketi yoluyla toplanmıştır.

Etik izin

Çalışma için etik izin Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmış (Sayı ve Karar No:05/02, Tarih:24.06.2021), çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine göre yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programında analiz edilmiştir. Numerik veriler ortalama standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Verilerin değerlendirilmesinde ki-kare ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalamasının 18.8 ± 1.2 yıl, %56.5'i (n=161) kadın olduğu görülmüştür. Öğrencilerin el yıkama ile ilgili bilgi durumları ve tutumları Tablo 1'de sunulmuştur.

Öğrencilerin %92.2'si COVID-19'un önlenmesinde el yıkamanın çok önemli olduğunu, %83.9'u ellerin yıkandıktan sonra kurulanması gerektiğini, %61.4'ü ellerin soğuk veya sıcak suyla yıkanması arasında hijyenik açıdan fark olmadığını belirtmişlerdir.

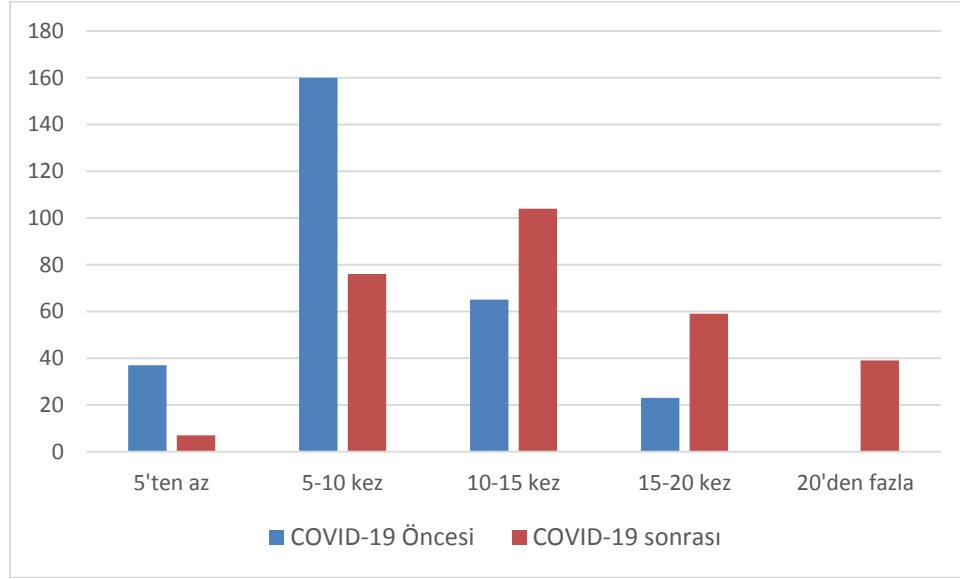
Tablo 1. Öğrencilerin el yıkama konusundaki bilgi ve tutumları.

Değişken		n	%
Cinsiyet	Kadın	161	56.5
	Erkek	124	43.5
1.Sizce COVID-19'un önlenmesinde el yıkama ne kadar önemlidir?	Çok önemli	263	92.3
	Az önemli	17	6.0
	Önemsiz	1	0.4
	Bilmiyorum	4	1.4
	Fikrim yok	7	2.5
2.Hijyenik el yıkamada, eller sabun ve su ile en az ne kadar süre ile yıkanmalıdır?	20 sn den az	10	3.5
	20-30 sn	192	67.4
	31-40 sn	50	17.5
	41 sn ve daha fazla	26	9.1
3.Market, pazar alışverişinde eldiven takıyor musunuz?	Evet	32	11.2
	Hayır	158	55.5
	Arasıra	95	33.3
4.Yanınızda dezenfektan taşıyor musunuz?	Evet	175	61.4
	Hayır	110	38.6
5. Sizce ellerin soğuk ya da sıcak su ile yıkanması arasında hijyenik açıdan fark var mıdır?	Evet	175	61.4
	Hayır	37	13.0
	Fikrim yok	73	25.6
6. Sizce elleri yıkadıktan sonra kurulamak gerekli midir?	Evet	239	83.9
	Hayır	9	3.2
	Fikrim yok	37	13.0
7. COVID-19 pandemisinden önce ellerinizi günde kaç kez yıkamaktaydınız?	5 den az	37	13.0
	5-10 kez	160	56.1
	10-15 kez	65	22.8
	15 den fazla	23	8.1
8.Şu anda ellerinizi günde kaç kez yıkıyorsunuz?	5 den az	7	2.5
	5-10 kez	76	26.7
	10-15 kez	104	36.5
	15-20 kez	59	20.7
	20 den fazla	39	13.7
9. Pandemi sürecinde ellerinizde yıkamaya bağlı hassasiyet, egzama gibi rahatsızlıklar oldu mu?	Evet	67	23.5
	Hayır	218	76.5
10. Dışarı çıkarken aşağıdaki ekipmanların hangilerini kullanıyorsunuz?*	Maske	284	99.6
	Eldiven	29	10.2
	Gözlük	30	57.4
	Siper	1	0.4

*Birden fazla seçenek işaretlenebilmektedir.

Öğrencilerin %89.8'inin el yıkarken parmak araları, parmak uçları, el ayaları ve baş parmaklarını, %66.3'ünün ise el bileklerini yıkadığı saptanmıştır. Pandemi öncesi ellerini günde 10-15 kez yıkayanların oranı %22.8 iken, pandemide %36.5'a yükselmiştir. Pandemi öncesi günde 20'den fazla el yıkayan öğrenci yokken, pandemide öğrencilerin %13.7'si ellerini günde 20 kezden fazla yıkadığını belirtmiştir. Elleri 10 kezden fazla yıkayanların oranı pandemi öncesinde % 22.8 iken, pandemi sonrasında öğrencilerin %70.9'u ellerini günde 10 kereden fazla yıkadığını bildirmiştir. Öğrencilerin pandemi öncesi ve pandemi döneminde el yıkama sıklıkları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1. Öğrencilerin COVID-19 öncesi ve COVID-19 döneminde el yıkama sıklıkları.



Öğrencilerin el yıkama alışkanlıkları ile ilgili sorulara verdikleri yanıtlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Öğrencilerin %61.1'i ellerini yıkarken aksesuarlarını çıkardığını, %80.4'ü giysisinin kollarını kıvrıdığını, %89.8'i parmak aralarını yıkadıklarını, %91.9'u el ayalarını yıkadığını, %86.8'i parmak uçlarını yıkadığını belirtmiştir.

Tablo 2. Öğrencilerin el yıkama alışkanlıkları.

Ellerinizi yıkarken	Sayı (n)	Yüzde (%)
1.Yüzük, saat gibi aksesuarlarınızı çıkarıyor musunuz?		
Evet	174	61.1
Hayır	43	15.1
Bazen	68	23.9
2.Giysisinin kollarını kıvrıyor musunuz?		
Evet	229	80.4
Hayır	11	3.9
Bazen	45	15.8
3.Parmak aralarını yıkıyor musunuz?		
Evet	256	89.8
Hayır	2	0.7
Bazen	27	9.5
4.Baş parmaklarınızı yıkıyor musunuz?		
Evet	241	84.6
Hayır	7	2.5
Bazen	37	13.0
5.El ayalarını yıkıyor musunuz?		
Evet	262	91.9
Hayır	4	1.4
Bazen	19	6.7
6.Parmak uçlarınızı yıkıyor musunuz?		
Evet	236	86.8
Hayır	5	1.8
Bazen	44	15.4
7.El bileklerinizi yıkıyor musunuz?		
Evet	189	66.3
Hayır	20	7.0
Bazen	76	26.7

Öğrencilerin %23.5'i pandemi sürecinde, ellerini sık yıkamaya bağlı olarak ellerinde hassasiyet, egzama gibi rahatsızlıklar yaşadığını belirtmiştir. El yıkama sıklığı arttıkça, ellerde gelişen cilt sorunlarının da anlamlı bir şekilde arttığı saptanmıştır ($p<0.05$, Tablo 3).

Tablo 3. El yıkama sıklığı ile ellerde gelişen cilt sorunlarının değerlendirilmesi.

El yıkama sıklığı	Cilt sorunu olma durumu				p
	Evet		Hayır		
	n	%	n	%	
0- 10 kez	10	14.9	73	33.5	<0.001
11-15 kez	18	26.9	86	39.4	
16-20 kez	17	32.8	37	17.0	
21 ve daha fazla	22	25.4	22	10.1	

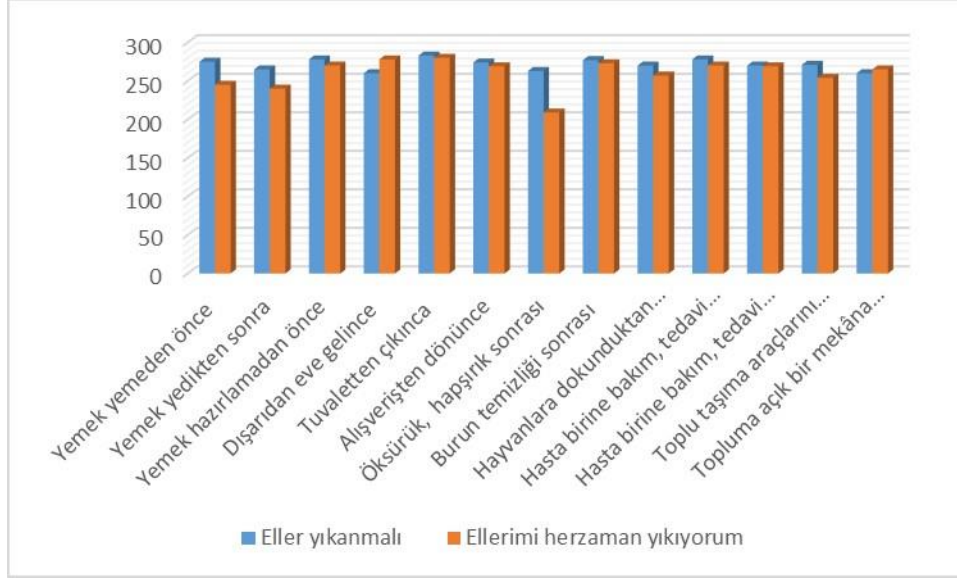
Öğrencilerin el yıkama tutumları ile ilgili sorulara verdikleri yanıtlar Tablo 4'te gösterilmektedir. Öğrencilerin %97.5'i dışarıdan eve gelince, %94.3'ü alışverişten gelince, %98.2'si tuvaletten çıkınca, %89.1'i toplu taşıma aracı kullandıktan sonra ellerini her zaman yıkadıklarını belirtmiştir.

Tablo 4. Öğrencilerin el yıkama konusundaki tutumları.

Aşağıdaki durumlardan hangilerinde ellerinizi yıkıyorsunuz?	Her zaman		Bazen		Hiçbir zaman	
	n	%	n	%	n	%
1.Yemeklerden önce	245	85.9	35	12.3	5	1.8
2.Yemeklerden sonra	240	84.2	36	12.6	9	3.2
3.Yemek hazırlamadan önce	270	94.5	13	4.6	2	0.7
4.Dışarıdan eve gelince	278	97.5	5	1.8	2	0.7
5.Tuvaletten çıkınca	280	98.2	3	1.1	2	0.7
6.Gece yatmadan önce	190	66.6	76	26.7	19	6.7
7.Çöplere dokunduktan sonra	268	94.0	15	5.3	2	0.7
8.Alişverişten sonra	269	94.3	15	5.3	1	0.4
9.Öksürük, hapsirik sonrası	209	83.3	69	24.2	7	2.5
10.Burnumu temizledikten sonra	273	95.7	9	3.2	3	1.1
11.Hayvanlara dokunduktan sonra	257	91.4	24	8.4	4	1.1
12.Hasta birine bakım, tedavi yapmadan önce	270	91.2	19	6.7	6	2.1
13.Hasta birine bakım, tedavi yaptıktan sonra	269	94.4	10	3.5	6	2.1
14.Toplu taşıma araçlarını kullandıktan sonra	254	89.1	25	8.8	6	2.1
15.Topluma açık bir mekâna gittikten sonra	265	90.1	23	8.1	5	1.8

Öğrencilerin el yıkamanın gerekli olduğunu düşündükleri ve ellerini her zaman yıkadıkları durumlarının karşılaştırılması Şekil 2'de görülmektedir.

Şekil 2. Öğrencilerin bazı durumlar için ellerin yıkanmasının gerekli olduğunu düşünme ve ellerini yıkama durumlarının karşılaştırılması.



TARTIŞMA

El hijyeni bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve kontrolünde düşük maliyetli ve kolay uygulanabilen bir güvenlik önlemidir⁽¹⁷⁾. Araştırmamıza katılan öğrencilerin henüz el yıkama becerisi eğitimi almamalarına rağmen, bilgilerinin iyi düzeyde ve tutumlarının olumlu olduğu görülmüştür.

El yıkama durumu kişinin günlük aktivitelerinin türüne bağlı olarak değişebildiği için, el hijyeni için günlük el yıkama sayısı konusunda fikir birliği bulunmamaktadır⁽⁸⁾. Ülkemizde, yapılan bir çalışmada, 18 yaş üzeri katılımcıların sadece %41.5'inin günde 11 kez ellerini yıkadığı saptanmıştır⁽³⁰⁾. Ergin ve ark.'nın⁽⁸⁾ üniversite öğrencileri ile yaptığı bir çalışmada katılımcıların yarısına yakınının ellerini günde 6-10 kez, sadece üçte birinin ise günde 11 kez ve üzerinde yıkadığı belirlenmiştir. Uğurlu ve ark.'nın⁽²⁸⁾ pandemi sonrası Türkiye genelinde 18 yaş üzeri kişilerde yürüttüğü bir çalışmada, katılımcıların %57.7'sinin ellerini günde 11 kez ve üzerinde yıkadığı saptanmıştır. Glabska ve ark.⁽¹⁰⁾ 15-20 yaş adölesanlardaki çalışmasında COVID-19 salgını sırasında katılımcıların %58.4'ü günde 6-15 kez el yıkadıklarını bildirmiş ve bu el yıkama sıklığı, pandemi öncesine göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da öğrencilerin pandemi öncesine göre ellerini anlamlı ölçüde daha fazla yıkadıkları saptanmıştır. Pandeminin akut, yıkıcı etkileri ve çalışmanın yapıldığı dönemde hastalığa özgü ilaç ve aşının olmayışı bu oranların yüksek seyretmesinde etkili olmuş olabilir.

Pandeminin ilanıyla birlikte, el hijyeniyle ilgili verilen toplumsal mesajlar ve el yıkamanın hastalığın yayılımını önlemedeki öneminin anlaşılmasıyla, el yıkama alışkanlıklarında uyumun arttığı söylenebilir. DSÖ tarafından pandeminin ilanı ve Türkiye'de ilk vakanın görülmesiyle birlikte, yazılı ve görsel, her türlü medya kanalından benzeri görülmemiş bir bilgi akışı yaşanmıştır. DSÖ, CDC, TC Sağlık Bakanlığı toplumu bilgilendirme platformlarından sürekli olarak hastalıkla ilgili güncel bilgi paylaşımı yapmışlardır^(4,24,32).

Bir yandan korunma yolları, hijyen uygulamaları ile ilgili bilgilendirmeler yayınlanırken, özellikle ellerin nasıl yıkanması gerektiği konusuna (el sırtı, parmak uçları, parmak araları, el bileklerinin tek tek yıkanması gibi) ve bu yıkanmanın sıralı ve aşamalı görsellerine televizyon, internet, sosyal medya ve kamu spotlarında uzun süre, geniş bir şekilde yer verilmiştir^(23,24,25,26).

Doğru el yıkama için gerekli olan süre en az 20 saniye (sn) olarak bildirilmektedir⁽²⁷⁾. 2012 yılında yapılan Türkiye El Yıkama Araştırması'nda bireylerin %84.6'sı ellerin en az 15 sn. yıkanması gerektiğini belirtmiştir⁽²³⁾. Demir ve ark.'nın⁽⁷⁾ bir üniversite hastanesinde tıp öğrencileri, araştırma görevlileri ve öğretim üyeleriyle yürüttükleri çalışmada doğru el yıkama süresini bilme oranı %51.3 olarak saptanmıştır. Pandemi döneminde Uğurlu ve ark.'nın⁽²⁸⁾ yaptıkları çalışmada katılımcıların %91'i ellerin su ve sabunla en az 15 saniye boyunca yıkanması gerektiğini bildirmişlerdir. Ünal ve ark.'nın⁽²⁹⁾ hemşirelik öğrencileri ile yürüttükleri bir çalışmada, öğrencilerin %98'i ellerini en az 20 saniye yıkadıklarını bildirmiştir. Çalışmamızda, öğrencilerin tamamına yakını hijyenik el yıkamada,

ellerin sabun ve su ile en az 20 saniye yıkanması gerektiğini belirtmiştir. Pandemi döneminde yazılı ve görsel medyada el yıkama ile ilgili yoğun bilgi paylaşımının bu durum üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Eller yıkandıktan sonra kurulması önerilmektedir⁽¹¹⁾. Çalışmamıza katılan öğrencilerin %83.9'unun ellerin yıkandıktan sonra kurulmasının gerekli olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda öğrencilere ellerin sıcak ya da soğuk suyla yıkanması arasında hijyenik açıdan fark olup olmadığı sorulmuş, öğrencilerin yarısından fazlası fark olduğunu yanıtını vermiştir. El yıkamada soğuk veya sıcak su ile yıkamanın hijyenik açıdan fark yaratmadığı bilinmektedir. Ancak, dermatite yol açmamak bakımından ellerin fazla soğuk ya da sıcak su ile yıkanmaması, ılık su tercih edilmesi önerilmektedir⁽¹¹⁾. Öğrencilerin bu konuda bir bilgilendirme ile karşılaşmamış olmaları ya da henüz böyle bir eğitim almamış olmaları bu yanıtlarında etkili olmuş olabilir.

Eller yıkanırken parmak araları, bilekler, parmak uçları, el ayaaları, tırnak uçları ve baş parmakların mutlaka yıkanması önerilmektedir⁽⁶⁾. Çalışmamıza katılan öğrencilerin el yıkama alışkanlıkları değerlendirildiğinde çoğunluğunun ellerini yıkarken parmak araları, parmak uçları, el ayaaları, başparmaklarını yıkadıklarını; yaklaşık üçte ikisinin ise el bileklerini yıkadığı saptanmıştır. El bileklerini yıkama sıklığı diğerlerinden daha düşüktür. Öğrencilerin yaklaşık üçte ikisi ellerini yıkarken yüzük, saat gibi aksesuarlarını çıkardığını belirtmiştir. Ergin ve ark.⁽⁸⁾ ile Uğurlu ve ark.⁽²⁸⁾ çalışmalarında da sonuçlarımızla uyumlu olarak katılımcıların yaklaşık %70' i el yıkarken yüzük, saat gibi aksesuarları çıkarılması gerektiğini ve yıkama esnasında el bileklerinin de mutlaka yıkanması gerektiğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda öğrencilerin tıp eğitiminde henüz el yıkama ile ilgili bir eğitim almadan önce bu bilgileri doğru olarak bilip uygulamaları üzerinde pandemi döneminde el yıkamaya olan vurgunun ve gerek yazılı gerek görsel basında yer alan el yıkama ile ilgili bilgilendirmelerin etkili olmuş olabileceğini düşünüyoruz.

Öğrencilerin el yıkama konusundaki tutumlarına bakıldığında, tamamına yakını tuvaletten çıktıktan sonra, %85' i yemekten önce ve sonra, %91'i sabah uandıktan sonra ellerini her zaman yıkadığını belirtmiştir. Glabska ve ark.⁽¹⁰⁾ Polonya'da ergenlerle yürüttükleri bir çalışmada pandemi sonrası, yemek öncesi ve sonrası el yıkama oranının yüksek (%84.5) olduğunu belirtmiştir. Ayrıca katılımcıların %95.7'sinin tuvaleti kullandıktan sonra, %46.1'inin sabah uandıktan sonra ellerini yıkadığını belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda sabah uandıktan sonra el yıkama oranı bu çalışmada saptandan çok daha yüksek bulunmuştur. Öztürk ve ark.⁽¹⁸⁾ çalışmasında ise çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde katılımcıların tamamına yakını tuvalet sonrası ellerini yıkadığını belirtmiştir. Aynı çalışmada katılımcıların %71.1'i yemekten önce, %80.6'sı yemekten sonra her zaman ellerini yıkadığını belirtmiştir.

COVID-19 pandemisi sürecinde, ellerin sık sık su ve sabun ile yıkanması, su ve sabuna ulaşımın mümkün olmadığı durumlarda ise alkol içeren el dezenfektanı ile temizlenmesi önerilmiştir^(4,32). Ellerin su ve sabunla çok sık yıkanması ve kurulmamasının cilt bariyeri bütünlüğünü ve işlevini değiştirerek el dermatiti riskini artırabileceği ve ellerde bazı cilt sorunlarının görülmesine neden olabileceği bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Çalışmamızda öğrencilerin ellerini yıkama sıklığı ile ellerinde gelişen cilt sorunları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. El yıkama sayısı daha fazla olanların ellerinde cilt sorunları anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır. Lan ve ark.⁽¹⁶⁾ COVID-19'lu hastaların bakımında rol alan 526 sağlık çalışanı ile yaptığı çalışmada, sağlık çalışanlarından %74.5'inde ellerde dermatit geliştiği ve günde 10 kereden fazla ellerini yıkayanların bu durumu daha fazla yaşadığı bildirilmiştir. Türkiye'de toplum genelinde yapılan bir çalışmada el yıkamada su ve sabun kullananlarda cilt sorunlarında anlamlı bir farklılık saptanmazken, el dezenfektanı ve kolonya kullananlarda cilt problemlerinin anlamlı şekilde daha fazla görüldüğü, cilt problemlerinin el dezenfektanı kullananlarda alkol kullananlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır⁽²⁸⁾.

Öğrencilerin "hangi durumda eller yıkanmalıdır?" sorusuna verdikleri yanıtlar ile "hangi durumlarda ellerinizi yıkıyorsunuz?" sorusuna verdikleri yanıtlar karşılaştırıldığında aynı maddeler için ellerin yıkanması gereken durumlar için daha yüksek oranlar saptanmıştır (Örneğin öğrencilerin %96.8'i yemek yemeden önce ellerin yıkanması gerektiğini söylerken, yemekten önce ellerini yıkayanların oranı %85.9'dur). Buna göre öğrenciler ellerin yıkanması gerektiği durumları bilmekte, ancak aynı oranda uygulamamaktadır.

Çeşitli çalışmalarda katılımcıların ellerini yıkamama nedenleri olarak unutma, ihtiyaç hissetmeme, gerekli olduğunu düşünmeme, ellerin yıkanacağı ortamın hijyenik olmaması, gerek görmeme, ellerde çatlak veya alerjik durum olması, sabun olmaması, kağıt havlu olmaması, zamanının olmaması gibi nedenler öne sürülmüştür^(13,18,28). Rol modellerin etkisi bir diğer sebep olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda öğrencilere el yıkamama nedenleri sorulmamıştı. Bu çalışmada da benzer nedenler etkili olmuş olabilir. Ancak daha kapsamlı, ayrı bir çalışma ile el yıkamama nedenlerinin araştırılarak, bilginin tutuma dönüştürülmesinin önündeki engeller belirlenmeli, bilgilerin içselleştirilmesi sağlanmalıdır. Bu konuda sağlanacak bilgi ve motivasyon önemlidir.

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışma tek bir tıp fakültesinin birinci sınıf öğrencileriyle yapılmış olan kesitsel özellikte bir çalışmadır. Bu durum sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca, her ne kadar amacımız birinci sınıf öğrencilerinin tutumlarını değerlendirmek olsa da diğer sınıfların dahil edilmemesi sınıflar arası karşılaştırma yapılamamasına neden olmaktadır. İkinci olarak, çalışmamızda el yıkama davranışı gözlemlerle ya da izleme değil anket yöntemiyle, öğrencilerin beyanına dayalı olarak öğrenilmiştir. Bu durum hatırlama yanlılığına neden olmuş olabilir. Öğrencilerin sosyodemografik özellikleri kısıtlı olarak sorgulanmıştır. Bu nedenle el yıkama durumu ile sosyodemografik özellikler arasındaki ilişkiler yeterince değerlendirilememiştir. Son olarak öğrencilerin pandemi öncesi bilgi düzeyleri ölçülmemiş olduğundan objektif bir karşılaştırma yapılamamıştır.

SONUÇ

Sonuçlarımız, tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinin, tıp fakültesinde henüz el hijyeni konusunda bir ders almamış olmalarına rağmen, el yıkama ile ilgili sorulara büyük ölçüde doğru yanıt verdikleri, el yıkama uyumlarının iyi düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu sonuçta, COVID-19 pandemisi sürecinde el yıkamanın önemine yapılan vurgu ile beraber toplumu bilgilendirme çalışmalarının önemli bir etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

Öğrencilerin bilgi ile ilgili verdikleri yanıtların doğruluk oranlarının, tutum ile ilgili yanıtlarında saptanan oranlardan daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bilgilerin tutuma yeterince yansımadağı, tutumlarının daha da iyileştirilebileceğı düşünülmektedir. Bunun için de, öğrencilerde olumlu tutum geliştirecek eğitimler en erken evrede başlatılıp, tıp eğitimi boyunca sürdürülmelidir. Bilginin tutuma dönüşmesindeki engeller daha geniş çaplı ve kapsamlı araştırmalarla ortaya konulmalıdır.

TEŞEKKÜR

Çalışmaya katılan tıp öğrencilerine teşekkür ederiz.

Bilgilendirilmiş onam: Katılımcıların bilgilendirilmiş onamı alınmıştır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için etik izin Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:24.06.2021, Karar No:05/02)

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Acknowledgement: The authors would like to thank the participants.

Informed Consent: Informed consents of the participants were obtained.

Ethics Committee Approval: Ethical permission for the study was obtained from Atatürk University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (Date: 24.06.2021, Decision No: 05/02)

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

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

KAYNAKLAR

1. Bal S, Şanlı NÖ. Evaluation of the effectiveness of antibacterial wall paint to enhance the hygienic conditions of the interiors. J Fac Eng Archit Gazi Univ. 2020;35(4):1913-22.
2. Basch CH, Hillyer GC, Meleo-Erwin ZC, Jaime C, Mohlman J, Basch CE. Preventive behaviors conveyed on YouTube to mitigate transmission of COVID-19: cross-sectional study. JMIR Public Health Surveill. 2020;6(2):e18807.
3. Birnbach DJ, Rosen LF, Fitzpatrick M, Arheart KL, Everett-Thomas R. Current hand hygiene education is suboptimal. Clin Teach. 2019;16(6):589-92.
4. Centers for Disease Control and Prevention Coronavirus disease 2019 (COVID-19). United States: Centers for Disease Control and Prevention, Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html> (erişim tarihi: 25 Aralık 2020)
5. Czerniewska A, White S. Hygiene programming during outbreaks: a qualitative case study of the humanitarian response during the Ebola outbreak in Liberia. BMC Pub Health. 2020;20(1):1-13.

6. Çaylan R. El hijyeni. *Hastane İnfek Derg.* 2007;11(1):54-9.
7. Demir LS, Aktuğ Demir N, Sümer Ş, Ural O. Bir üniversite hastanesi öğrencileri, araştırma görevlileri ve öğretim üyelerinin el hijyeni hakkındaki bilgi düzeyleri. *Klimik Derg.* 2018;31(2):106-9.
8. Ergin A, Bostancı M, Önal Ö, Bozkurt Aİ, Ergin N. Evaluation of students' social hand washing knowledge, practices, and skills in a university setting. *Cent Eur J Public Health.* 2011;19(4):222-22.
9. Fleischman DS, Webster GD, Judah G, De Barra M, Aunger R, Curtis VA. Sensor recorded changes in rates of hand washing with soap in response to the media reports of the H1N1 pandemic in Britain. *BMJ Open.* 2011;1(2):e000127.
10. Głabaska D, Skolmowska D, Guzek D. Population-based study of the influence of the COVID-19 pandemic on hand hygiene behaviors—Polish adolescents' COVID-19 experience (PLACE-19) study. *Sustainability.* 2020;12(12):4930.
11. Günaydin M. El hijyeni. *ANKEM Derg.* 2012;26(Ek 2):306-8.
12. Handwashing and Making a Solution for Handwashing in Global, Low-Resource Settings. 2021. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/global-covid-19/handwashing.html>. (erişim tarihi 08 Aralık 2021)
13. Hisar F, Hisar KM. Hand-washing practices of women; a qualitative study. *TAF Prevent Med Bullet.* 2012;11(5):537-44.
14. İnan D. El hijyeni ve önemi. *ANKEM Derg.* 2011;25(Ek 2):22-4.
15. Kantor J. Behavioral considerations and impact on personal protective equipment use: Early lessons from the coronavirus (COVID-19) pandemic. *JAAD.* 2020;82(5):1087-8.
16. Lan J, Song Z, Miao X, et al. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. *JAAD.* 2020;82(5):1215-6.
17. Lulla M, Rutkovskis A, Slavinska A, et al. Hand-washing video dataset annotated according to the World Health Organization's hand-washing guidelines. *Data.* 2021;6(4):38.
18. Öztürk M, Saraçoğlu Varol G. Bir yükseköğretim öğrencilerinin el yıkama hakkındaki bilgi ve tutumlarının belirlenmesi. *Türk Klin Sağlık Bil Derg.* 2017;2(3):136-46.
19. Park JH, Cheong HK, Son DY, Kim SU, Ha CM. Perceptions and behaviors related to hand hygiene for the prevention of H1N1 influenza transmission among Korean university students during the peak pandemic period. *BMC Infec Dis.* 2010;10(1):1-8.
20. Rundle CW, Presley CL, Militello M, et al. Hand hygiene during COVID-19: recommendations from the American Contact Dermatitis Society. *JAAD.* 2020;83(6):1730-7.
21. Suess T, Remschmidt C, Schink S, et al. Facemasks and intensified hand hygiene in a German household trial during the 2009/2010 influenza A (H1N1) pandemic: adherence and tolerability in children and adults. *Epidem & Infect.* 2011;139(12):1895-901.
22. Taşkıran N, Khorshid L, Sarı D. Üniversite öğrencilerinin hijyen davranışlarının karşılaştırılması. *Sağlık Toplum.* 2019;29(2):65-78.
23. TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye el yıkama araştırması. Sağlık Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü. (2012).
24. TC Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr>. Erişim tarihi: 01.12.2022.
25. TC Sağlık Bakanlığı. COVID-19 bilgilendirme platformu. El yıkama tekniği [İnternet]. 2020.23. TC Sağlık Bakanlığı. Beni yıka. 2021. Erişim adresi: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38753/0/dogru-yontemle-el-yikamapdf.pdf?_tag1=9CC9492AE0B57B044A6807CFE8F844A05161F8D1 (erişim tarihi: 01 Aralık 2022)
26. TC Sağlık Bakanlığı. Nasıl doğru yöntemle el yıkanır? 2021. Erişim Adresi: <https://www.youtube.com/watch?v=9eTKtcELdbY>. (erişim tarihi:01.12.2022)
27. TC Sağlık Bakanlığı. Toplu Beslenme Çalışanları için Hijyen El Kitabı [Elektronik Sürüm]. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Obezite Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Dairesi Başkanlığı, Ankara. (2012).
28. Uğurlu YK, Durgun H, Nemutlu E, Onurcan K. COVID-19 salgını sırasında Türk toplumunun sosyal el yıkama bilgi ve tutumunun değerlendirilmesi. *J Contemp Med.* 2020;10(4):617-24.
29. Ünal E, Özdemir A, Kaçan CY. COVID-19 pandemisinin hemşirelik öğrencilerinin beslenme ve hijyen alışkanlıklarına etkisi. *Uludağ Tıp Derg.* 2020;46(3):305-11.
30. Üner S, Sevencan F, Başaran E, Balcı C, Bilaloğlu B. To determine some knowledge and attitudes related to The social hand washing of individuals who apply to a primary health center. *TSK Koruyucu Hekim Bul.* 2009;8(3):207-16.

31. World Health Organization. According to the World Health Organization's Hand-Washing Guidelines. Data. 2021;6(4):38.
32. World Health Organization. World Health Organization coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report. Geneva: Switzerland: 2020;1(9).
33. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages: interim guidance, 6 April 2020. World Health Organization; (2020).

İSTANBUL'DA BİR ŞEHİR HASTANESİNDE İZOLE EDİLEN ÜRİNER SİSTEM PATOJENLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*

Betül Naz KALYONCU, M. Esra KOÇOĞLU, Tuncer ÖZEKİNCİ, R. Tuba BIÇER, Gülden AYDIN, Neslihan ÖNDER, Merve ÖZMEN

B. N. Kalyoncu: 0000-0003-0347-1732, M. E. Koçoğlu: 0000-0002-2860-1794, T. Özekinci: 0000-0003-3475-660X, R. T. Biçer: 0000-0002-8497-4405, G. Aydın: 0000-0002-2699-0677, N. Önder: 0000-0001-5286-0908, M. Özmen: 0000-0002-8999-0893

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

ÖZ

İdrar yolu enfeksiyonları, dünyada ve ülkemizde tüm yaş gruplarında karşımıza en sık çıkan enfeksiyonlardır. Kültür sonuçlarının çıkması 24 saati geçmesi nedeniyle, komplikasyon riskini azaltmak amacı ile ampirik tedavi tercih edilmektedir. Ampirik tedavi kullanımı antimikrobiyal ilaçların uygunsuz ve sık kullanımına neden olması, bölgenin antimikrobiyal direncinin bilinmesini gerekli kılmaktadır.

Bu çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen üriner sistem enfeksiyonu etkenlerinin incelenmesi ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarının retrospektif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastanemiz laboratuvarına 01 Ocak 2017 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında idrar yolu enfeksiyonu şüphesiyle gönderilen örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Örnekler rutin mikrobiyolojik standartlara göre laboratuvarında işlenmiş, mikroorganizmaların tanımlama ve antibiyotik duyarlılıkları otomatize sistemlerde yapılmıştır.

Çalışma süresince laboratuvara gönderilen 154725 idrar örneğinden 35460'ında (%22.9) üreme olmuş, 21671'i (%14.0) anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bakteri üreyen (n=23324) numunelerin %57.6'sında Escherichia coli üremiştir. İkinci sıklıkla %14.6 ile Klebsiella pneumoniae ve üçüncü sıklıkta %9.4 ile Enterococcus faecalis gözlenmiştir.

İdrar kültürlerinden en sık izole edilen mikroorganizmalar olan E. coli en yüksek oranda poliklinik hastalarında (%61.8), K. pneumoniae yoğun bakım hastalarında (%21.2) ve E. faecalis ise servis hastalarında (%14.2) gözlenmiştir. İki önemli nonfermenter patojen olan Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii ise beklendiği gibi yoğun bakım ünitesi hastalarında (%12.8 ve %7.0) daha sık gözlenmiştir.

E. coli'nin en dirençli olduğu antibiyotik ampisilin (poliklinik için %63.0, servis için %74.3 ve yoğun bakım ünitesi için %76.0), K. pneumoniae'nın en dirençli olduğu antibiyotikler sefazolin(poliklinik için %61.9, servis için %84.0 ve yoğun bakım ünitesi için %90.0) ve sefepim (poliklinik için %45.1, servis için %71.8 ve yoğun bakım ünitesi için %80.4) olarak tespit edilmiştir. P. aeruginosa'nın en dirençli olduğu antibiyotikler sırasıyla poliklinik ve servis hastalarında levofloksasin (%34.3, %28.4), yoğun bakım ünitesi hastalarında piperasilin/tazobaktamdır (%39.0). A. baumannii suşlarının poliklinik ve servis hastalarında en dirençli olduğu antibiyotik seftazidim (%41.1, %78.0) olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesi hastalarından izole edilen P. aeruginosa ve A. baumannii izolatlarında sırasıyla imipenem (A. baumannii için %100), piperasilin/tazobaktam (%39.0, %100) ve seftazidime (%19.0, %100) karşı yüksek direnç oranları saptanmıştır.

Ayaktan ve yatan hastaların direnç profillerinin farklı olduğunun saptanması, hastane bazında direnç oranlarının bilinmesi kadar bölüm bazında da direnç oranlarının bilinmesinin önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamız E. coli ve K. pneumoniae'nın idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen en yaygın patojenler olarak yerlerini koruduğunu ve yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere direnç oranlarının yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: ampirik tedavi, antibiyotik direnci, idrar, üriner sistem enfeksiyonları

İletişim adresi: Betül Naz Kalyoncu. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

GSM: (0538) 857 07 58

e-posta: drbnkalyoncu@gmail.com

Received/Geliş: 16.11.2022 Accepted/Kabul: 20.03.2023 Published Online/Online Yayın: 28.04.2023

* 37. ANKEM Akıllı Antibiyotik Kullanımı Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.43 (26-30 Ekim 2022, Antalya)

Atıf/Cite as: Kalyoncu BN, Koçoğlu ME, Özekinci T, Biçer RT, Aydın G, Önder N, Özmen M. İstanbul'da bir şehir hastanesinde izole edilen üriner sistem patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2023;37(1):18-27.

ABSTRACT

Evaluation of Urinary System Pathogens and Their Antibiotic Resistance Profiles Isolated in a City Hospital in Istanbul

Urinary tract infections are the most common infections in all age groups in the world and in our country. Empirical treatment is preferred in order to reduce the risk of complications, since the culture results take more than 24 hours. As the use of empirical treatment causes inappropriate and frequent use of antimicrobial drugs, it is necessary to know the antimicrobial resistance of the region.

In this study, it was aimed to evaluate the urinary tract infection agents isolated in our Microbiology Laboratory, and to determine the antibiotic susceptibility of these agents retrospectively.

Samples sent to our hospital laboratory between January 01st 2017 and December 31st 2021 with suspicion of urinary tract infection were analyzed retrospectively in this study. Samples had been processed in the laboratory according to routine microbiological standards, identification and antibiotic susceptibility had been made in automated systems.

During the study, growth was reported in 35460 (22.9%) of the 154725 urine samples sent to the laboratory and 21671 (14.0%) were evaluated as significant. *Escherichia coli* grew in 57.6% of the bacterial growth (n=23324) samples. *K. pneumoniae* was the second most common pathogen with the rate of 14.6%, and *E. faecalis* was the third most common which was seen in 9.4% of samples.

E. coli, which is the most frequently isolated microorganisms from urine cultures, has the highest rate in outpatient (61.8%), *K. pneumoniae* in intensive care patients (21.2%), and *E. faecalis* in service patients (14.2%).

P. aeruginosa and *A. baumannii* were most frequently isolated from intensive care unit patients (12.8% and 7% respectively), while *E. faecalis* (16.6%) has been most frequently isolated from service patients as expected. Highest resistance was detected against ampicillin (outpatient 63.0%, service 74.3% and intensive care unit 76.0%) in *E. coli*, and against ceftazidime (outpatient 61.9%, service 84.0% and intensive care unit 90.0%) and cefepime (outpatient 45.1%, service 71.8% and intensive care unit 80.4%) in *K. pneumoniae*. *P. aeruginosa* was most resistant to levofloxacin (34.3%, 28.4%) in outpatient and service patients, and to piperacillin/tazobactam (%39.0) in intensive care unit patients. Ceftazidime (41.1%, 78.0%) was found to be the most resistant antibiotic of *A. baumannii* strains in outpatient and service patients. High resistance rates against imipenem (100% for *A. baumannii*), piperacillin/tazobactam (39.0%, 100%) and ceftazidime (19.0%, 100%) were detected in *P. aeruginosa* and *A. baumannii* isolates isolated from intensive care unit patients, respectively.

Determining the resistance profiles of outpatients and inpatients differently reveals the importance of knowing the resistance rates on a departmental basis as well as knowing the resistance rates on a hospital basis. Our study revealed that *E. coli* and *K. pneumoniae* are still most commonly pathogenic agents isolated from urinary tract infections, and these agents are still resistant to commonly used antibiotics.

Keywords: antibiotic resistance, empiric therapy, urine, urinary tract infections

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSi) ülkemizde ve dünyada yatan ve ayaktan hastalarda en sık rastlanan enfeksiyonların başında gelmekte ve önemli bir morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır⁽²⁴⁾. ABD'de kadınların yüzde 40'ının hayatının belli bir döneminde üriner sistem enfeksiyonu geçirmesi öngörülmektedir⁽⁴⁾. Her yıl dünyada 150 milyondan fazla kişinin bu hastalığa yakalandığı öngörülmektedir. Üriner sistem enfeksiyonu, piyelonefrit, sepsis, böbrek hasarı, erken doğum ve antibiyotik kullanımına bağlı komplikasyonlar da dahil olmak üzere geniş bir yelpazede neden olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹⁴⁾. Tüm yaş gruplarında ve her iki cinste toplum kökenli ve hastane kökenli ÜSE'lere en sık neden olan mikroorganizmalar, Gram negatif bakterilerdir. Bunlar arasında en sık (%50-90) izole edilen etken *Escherichia coli* iken *Klebsiella pneumoniae* onu izlemektedir⁽¹³⁾. Üriner sistem enfeksiyonlarında çoğunlukla ampirik tedavi başlanma gereksinimi ve bu antibiyotiklere karşı yükselen oranlarda direnç görülmesi, toplumda sık kullanılan tedavilere karşı antibiyotik duyarlılığının bilinmesini gerekli kılmaktadır. Özellikle nozokomiyal etkenlere bağlı olarak şehirler, hastaneler ve hatta klinikler arasında bile farklı antibiyotik duyarlılık oranları görülebileceği için tedavi için seçilecek antibiyotığın önemi daha da artmaktadır⁽²⁴⁾. En sık tercih edilen antibiyotikler kinolonlar, aminopenisilinler, beta-laktam/ beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), fosfomisin, nitrofurantoin, aminoglikozidler, ikinci ve üçüncü kuşak oral sefalosporinlerdir⁽¹²⁾. Avrupa Üroloji Birliği (European Urology Association, EUA) kılavuzuna göre belirli oranların üzerinde direnç görülen antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanılması doğru değildir⁽³⁾.

Bu çalışmada son beş yıllık dönemde her branştan sağlık hizmetinin sunulduğu, aylık ortalama 146818 poliklinik hastasına hizmet veren, 97 yataklı yoğun bakım ünitesi ve 676 yataklı servis kapasitesiyle hem şehir içi hem de şehir dışından gelen hastaların tercih ettiği referans bir hastanede izole edilen üriner sistem enfeksiyonu etkenlerinin antibiyotik duyarlılıklarının incelenerek ülkemiz verilerine katkı sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 01 Ocak 2017 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında yatan ve ayakta hastalara ait idrar yolu enfeksiyonu şüphesiyle gönderilen örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Örnekler 0.01 µL'lik standart öze kullanılarak %5 koyun kanlı agara (bioMérieux, Fransa) ve Chrome ID agara (bioMérieux, Fransa) inoküle edilmiştir. Besiyeri plakları etüvde 35°C'de 24-36 saat inkübe edilmiştir. Koloni sayısı 10⁵ CFU/mL ve üzeri olan veya Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneğinin üriner sistem örneklerinin laboratuvar tanısı rehberine göre etken olarak kabul edilen örnekler çalışmaya dahil edilmiştir⁽¹⁸⁾. Kültürde üreyen ve etken olduğu düşünülen bakterilerin identifikasyonu ve antibiyogramları tam otomatize sistemler (VITEK2 Compact, bioMérieux- Fransa ve VITEK MS, bioMérieux, Fransa) kullanılarak yapılmıştır. Karbapenem direnci gradient test (bioMérieux, Fransa) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda doğrulanmıştır. Kolistin duyarlılık testi mikrodilüsyon yöntemi ile özellikle servis, cerrahi klinikler ve yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerden izole edilen çoklu antibiyotik direnci olan suşlarda çalışılmıştır. Kolistin testi ve otomatize sistemle elde edilen sonuçların yorumu 2017 yılının ilk 6 ayında Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), sonraki dönemlerde European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda yapılmıştır. *Acinetobacter baumannii* için sefepim ve seftazidim antibiyotiklerinin direnç durumları tüm yıllarda CLSI önerileri doğrultusunda yorumlanmıştır^(5,6,7,8,9,23).

BULGULAR

Çalışma döneminde laboratuvarımıza gönderilmiş olan idrar örneklerinden (n=154725) toplam 35460'ında (%22.9) üreme olmuş, bu örneklerden 21671'inde (%14.0) üreyen mikroorganizmaların koloni sayısı 10⁵ CFU/mL ve üzerinde bulunmuş ve etken olarak kabul edilmiştir. Bu örneklerde 25463 mikroorganizma saptanmıştır. Üreyen mikroorganizmaların %91.6'sını bakteriler (n=23324), %8.4'ünü ise mayalar (n=2139) oluşturmuştur. Çalışmaya dahil edilen örneklerin %66'sı (n=15394) kadın, %34'ü (n=7930) erkek hastalardan gönderilmiştir.

İzole edilen bakterilerin dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Gram negatif bakterilerin %93.3'ünü oluşturan *Enterobacteriaceae* üyelerinin %70.9'u (n=13427) *E. coli*, %18.0'i (n=3399) *K. pneumoniae*'dan oluşmaktadır. Gram negatif nonfermenter basillerin %76.6'sının (n=1039) *P. aeruginosa* ve %15.6'sının (n=212) *A. baumannii* olduğu görülmüştür. Etken olan Gram pozitif bakterilerin tümünün Gram pozitif kok olduğu gözlenmiş; %71.9'u (n=2185) *Enterococcus faecalis*, %10.7'si (n=326) *Enterococcus faecium* ve %6.6'sı *Staphylococcus aureus* olarak tanımlanmıştır.

Tablo 1. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler.

Bakteri grubu	Bakteri Altgrubu	Bakteri	Sayı	%
Gram negatifler (n=20284)	Enterobacterales (n=18927)	<i>E. coli</i>	13427	57.6
		<i>K. pneumoniae</i>	3399	14.6
		<i>P. mirabilis</i>	604	2.6
		<i>E. cloacae</i>	573	2.5
		<i>K. oxytoca</i>	237	1.0
		<i>C. koseri</i>	197	0.8
		<i>M. morgani</i>	159	0.7
		<i>P. vulgaris</i>	43	0.2
		Diğer Enterobacteriaceae ailesi üyeleri*	288	1.2
		<i>P. aeruginosa</i>	1039	4.5
		<i>A. baumannii</i>	212	0.9
		Diğer non-fermentatif bakteriler**	106	0.5
		<i>E. faecalis</i>	2185	9.4
		Gram pozitifler (n=3040)	Koklar (n=3040)	<i>E. faecium</i>
<i>S. aureus</i>	200			0.9
Diğer Gram pozitif koklar***	329			1.4
Toplam	23334			100.0

* *Providencia* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Hafnia alvei*, *Salmonella* spp., *Proteus* spp.

** *Pseudomonas* spp., *Achromobacter denitrificans*, *Acinetobacter* spp., *Sphingomonas paucimobilis*, *Myroides* spp., *Oligella urethralis*, *Delftia acidovorans*, *Brevundimonas diminuta*, *Shewanella putrefaciens*

*** *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus agalactiae*.

Çalışmaya dahil edilen bakterilerin poliklinik ve servislere göre dağılımı, görülme yüzdeleri ile birlikte, Tablo 2'de verilmiştir. En sık rastlanan üç bakteri poliklinik, servis ve yoğun bakım hastalarında *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *E. faecalis* olmuştur. Bunlardan *E. coli* en yüksek oranda poliklinik hastalarında (%61.8) *K. pneumoniae* yoğun bakım ünitesi hastalarında (%21.2), *E. faecalis* ise servis hastalarında (%14.2) görülmüştür. İki önemli nonfermentatif patojen olan *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* yoğun bakım ünitesi hastalarında (%11.1 ve %4.4) en yüksek görülme oranlarına ulaşmıştır.

Antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında *E. coli*'nin poliklinik hastalarında en duyarlı olduğu antibiyotikler imipenem ve meropenem iken, servis ve yoğun bakım ünitesi izolatlarında kolistin direnci saptanmamıştır. Poliklinik ve servis hastalarından izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler imipenem ve meropenem, yoğun bakım ünitesi ünitesi izolatlarında en etkili bulunan antibiyotikler fosfomisin ve kolistindir.

E. coli'nin en dirençli olduğu antibiyotik ampisilin (AMP) ve *K. pneumoniae*'nin en dirençli olduğu antibiyotikler sefazolin ve sefepim olarak tespit edilmiştir. *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesi izolatlarında en duyarlı olduğu antibiyotik kolistindir. *P. aeruginosa*'ın en dirençli olduğu antibiyotikler poliklinik ve servis hastalarında levofloksasin, yoğun bakım ünitesi hastalarında piperasilin/tazobaktam olarak saptanmıştır. *A. baumannii* suşlarının poliklinik ve servis hastalarında en dirençli olduğu antibiyotik seftazidim iken yoğun bakım ünitesi hastalarında imipenem, piperasilin/tazobaktam ve seftazidim tüm izolatlarda en yüksek direnç saptanan antibiyotikler olmuştur. İzole edilen suşlarının izole edildiği bölüme göre antibiyotik direnç oranları Tablo 3 ve 4'te verilmiştir. İzole edilen suşların yıllara göre direnç oranları Tablo 5'te verilmiştir. *A. baumannii*'de sefepim özellikle son yıllarda az sayıda çalışıldığı için yıllara göre analiz yapılamamıştır.

Tablo 2. İzole edilen suşların poliklinik ve servislere göre dağılım yüzdesi [(=n) %].

Bakteri grubu	Bakteri Altgrubu	Bakteri	Poliklinik		Servis		YBÜ*	
			n	%	n	%	n	%
Gram negatif	Enterobacterales	<i>Escherichia coli</i>	11938	61.8	1165	39.0	324	31.4
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2671	13.8	509	17.0	219	21.2
		<i>Proteus mirabilis</i>	507	2.6	68	2.3	29	2.8
		<i>Enterobacter cloacae</i>	451	2.3	96	3.2	26	2.5
		<i>Klebsiella oxytoca</i>	192	1.0	39	1.3	6	0.6
		<i>Citrobacter koseri</i>	156	0.8	31	1.0	10	1.0
		<i>Morganella morganii</i>	123	0.6	29	1.0	7	0.7
		<i>Proteus vulgaris</i>	33	0.2	7	0.2	3	0.3
		<i>Diğer Enterobacteriaceae ailesi üyeleri*</i>	217	1.1	58	1.9	13	1.3
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	674	3.5	251	8.4	114	11.1
	Non-fermentatif bakteriler	<i>Acinetobacter baumannii</i>	108	0.6	59	2.0	45	4.4
		<i>Diğer nonfermentatif bakteriler**</i>	56	0.3	28	0.9	22	2.1
		<i>Enterococcus faecalis</i>	1635	8.5	424	14.2	126	12.2
		<i>Enterococcus faecium</i>	117	0.6	147	4.9	62	6.0
Gram pozitif	Koklar	<i>Staphylococcus aureus</i>	159	0.8	34	1.1	7	0.7
		<i>Diğer Gram pozitif koklar***</i>	266	1.4	45	1.5	18	1.7
		<i>Toplam</i>	19303	100.0	2990	100.0	1031	100.0

*YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo 3. İzole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının izole edildiği bölüme göre antibiyotik direnç oranları (%).

Antibiyotik	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	Poliklinik	Servis	YBÜ	Poliklinik	Servis	YBÜ
AMC	38.0	47.3	49.7	36.0	56.4	63.3
AMP	63.0	74.3	76.0	-	-	-
FF	6.4	3.2	6.4	-	-	-
GN	12.8	20.6	16.7	13.8	30.0	42.6
IMP	0.1	0.5	0	3.0	17.0	30.5
CO	0.7	0	0	5.7	17.6	22.8
LEV	30.4	51.4	26.7	35.0	50.0	50.0
ETP	-	-	-	7.0	24.6	44.0
MEM	0.1	0.8	0.3	3.3	18.8	36.5
F	3.3	4.0	1.7	41.0	47.4	58.7
CZ	48.0	74.2	62.5	61.9	84.0	90.0
FEP	30.0	61.5	41.7	45.1	71.8	80.4
CTX	33.3	100	-	50.0	-	-
CRO	33.1	54.6	55.1	41.0	66.5	71.6
CIP	33.1	48.6	48.8	35.4	57.3	61.6
SXT	32.9	43.6	42.6	34.2	56.0	60.7

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, AMP: Ampisilin, FEP: Sefepim, CTX: Sefotaksim, CRO: Seftriakson, CZ: Sefazolin, CIP: Siprofloksasin, ETP: Ertapenem, FF: Fosfomisin, GN: Gentamisin, IMP: İmipenem, CO: Kolistin, LEV: Levofloksasin, MEM: Meropenem, F: Nitrofurantoin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol

Tablo 4. *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının izole edildiği bölüme göre antibiyotik direnç oranları (%).

Antibiyotik	<i>P. aeruginosa</i>			<i>A. baumannii</i>		
	Poliklinik	Servis	YBÜ	Poliklinik	Servis	YBÜ
AK	4.1	11.0	12.1	-	-	-
GN	11.3	16.1	14.6	23.0	56.7	88.6
İMP	12.3	21.7	-	30.0	66.7	100
CO	3.6	4.1	1.8	3.8	1.8	6.7
LEV	34.3	28.4	34.2	35.0	62.5	97.6
MEM	5.8	13.0	26.7	30.6	65.0	97.8
TZP	12.9	26.0	39.0	40.6	69.6	100
FEP	9.4	18.6	17.5	35.8	70.0	97.8
CAZ	10.4	18.2	19.0	41.1	78.0	100
CIP	30.1	23.6	23.3	-	-	-
SXT	-	-	-	25.7	58.3	75.6

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

AK: Amikasin, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, CIP: Siprofloksasin, GN: Gentamisin, İMP: İmipenem, CO: Kolistin, LEV: Levofloksasin, MEM: Meropenem, TZP: Piperasilin-tazobaktam, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol.

Tablo 5. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranları (%)

Bakteri	Yıl	AMC	F	İMP	COL	LEV	MEM	FEP	CAZ	CRO	CIP	SXT
<i>E. coli</i>	2017	34.3	2.4	0.1	1.9	50.0	0.1	24.5		33.0	35.9	36.7
	2018	34.4	1.9	0.1	0.3	46.1	0.1	25.8		36.1	37.2	35.6
	2019	42.1	1.4	0.0	0.3	52.3	0.0	34.2		37.9	32.1	32.4
	2020	43.3	2.2	0.0	0.6	30.2	0.2	35.2		37.8	34.1	33.7
	2021	37.8	2.4	0.3	3.7	50.0	0.3	19.2		29.6	35.6	31.6
<i>K. pneumoniae</i>	2017	31.2	26.6	4.8	19.6		5.9	67.7		37.2	32.2	34.5
	2018	28.8	28.0	4.4	6.8		5.1	52.8		42.3	36.0	38.0
	2019	44.5	24.5	7.5	8.3		8.8	51.6		48.8	42.4	40.1
	2020	43.2	32.4	6.8	3.5		6.6	45.0		47.6	40.4	37.9
	2021	50.7	35.8	10.6	27.2		11.8	57.9		56.1	50.0	44.5
<i>P. aeruginosa</i>	2017			21.4	2.6	35.7	11.5	8.7	13.7		21.3	
	2018			18.1	3.3	31.5	11.0	8.6	9.0		22.4	
	2019			13.0	5.8	30.3	6.4	12.0	12.6		26.1	
	2020			17.1	3.0	29.1	12.8	18.7	18.5		30.1	
	2021			22.1	1.9	39.4	9.0	13.9	13.4		37.4	
<i>A. baumannii</i>	2017			44.2	1.8	47.0	43.4		47.1		47.1	37.7
	2018			51.7	7.1	62.9	53.5		67.8		50.0	37.7
	2019			59.7	4.7	54.8	59.0		58.2		79.6	41.8
	2020			61.1	3.2	67.7	61.1		66.6		95.8	61.1
	2021			56.6	3.3	53.3	56.6		56.6		53.3	43.3

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, F: Nitrofurantoin, İMP: İmipenem, CO: Kolistin, LEV: Levofloksasin, MEM: Meropenem, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, CRO: Seftriakson, CIP: Siprofloksasin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonlarının tanısında altın standart kültürdür. Kültürün sonuçlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlanması 24 saati geçebilmektedir⁽²⁰⁾. Bu durum da idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ampirik tedavi kullanmayı gerekli kılmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonlarında özellikle toplum kaynaklı enfeksiyonlarda AMP, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit (AMC), SXT, siprofloksasin, levofloksasin sıklıkla tercih edilen oral ajanlardır. Tüm dünyada ve ülkemizde poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitelerinde üriner sistem enfeksiyonlarına en sık neden olan etkenler Gram negatif bakterilerdir. Bu bakteriler arasında da en sık gözlenen etken *E. coli*'dir^(2,16). Çalışmamıza dahil edilen 23324 örneğin 13427'sinde (%57.6) *E. coli* üremiştir. Bunu %14.6 ile *K. pneumoniae* ve %9.4 ile *E. faecalis* takip etmektedir. *E.coli* poliklinik hastalarından alınan örneklerin %61.8'inde izole edilirken, servis hastalarında (%39.0) ve yoğun bakım hastalarında (%31.4) daha az gözlenmiştir. *K. pneumoniae* yoğun bakım hastalarında %21.2 ile poliklinik (%13.8) ve servis hastalarında (%17.0) daha sık karşımıza çıkmıştır. *E. faecalis* izolasyonu ise en sık servis hastalarında (%14.2) kendini göstermiştir. *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *E. faecium* ise yoğun bakım hastalarında diğer iki gruba göre daha sık rastlanmıştır. Bu konuda yapılan diğer çalışmaları incelediğimizde bizim çalışmamızla da uyumlu olarak *E. coli* poliklinik hastalarında %51.9-%60.4 oranında karşımıza çıkarken servis ve yoğun bakım ünitesi hastalarından %31.1-%46 izole edilmiştir. *Klebsiella spp.*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. faecium* ise servis ve YBÜ hastalarında poliklinik hastalarına göre daha sık izole edilmiştir^(1,11,17).

Verilerimize göre *E. coli*'nin en yüksek oranda dirence sahip olduğu antibiyotik AMP'dir. Poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesinde saptanan direnç oranları sırasıyla %63.0, %74.3 ve %76.0 olarak bulunmuştur. *E. coli*'nin AMC direnç oranları da poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesi sırasıyla %38.0, %47.3, %49.7 olarak bulunmuştur. İdrar kültürleri üzerine yapılan bir çalışmada *E. coli* için AMP direncinin poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesinde %55'in üzerinde olduğu, AMC için de özellikle yoğun bakım hastalarında direnç oranının %60'a yaklaştığı, en yüksek direncin yoğun bakım ünitesinde ve en düşük direncin poliklinikten izole edilen örneklerde olduğu bildirilmiştir⁽¹³⁾. *K. pneumoniae*'de AMC için direnç oranları ise bir çalışmada %63.9 olarak bildirilirken başka bir çalışmada benzer bir şekilde % 64.7 bildirilmiştir^(11,13). Bizim çalışmamızda poliklinik hastalarında *K. pneumoniae* AMC direnç oranı %36 iken, servis hastaları ve YBÜ'nde yatan hastalardan izole edilenlerde % 56.4 ve %63.4 bulunmuştur. Çilburunoğlu ve ark.⁽¹¹⁾ çalışmalarında *E. coli* için AMC direncini %55.7 ve AMP için %75.8 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin AMP ve AMC antibiyotiklerine karşı direnç oranları bu çalışmalara oranla daha düşük bulunmuş olmasına rağmen özellikle yoğun bakım hastalarında görülen yüksek direnç dikkat çekmektedir. En sık izole edilen bakterinin *E. coli* ve *K. pneumoniae* olması nedeniyle bu iki antibiyotik için verilmesinin doğru olmadığını düşündürmektedir.

YBÜ hastalarından izole edilen *P. aeruginosa*'da en fazla piperasilin/tazobaktama karşı (%39.0) direnç görülmüştür. Yapılan çalışmalarda yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının piperasilin/tazobaktam direncinin %23 olduğu raporlanmıştır⁽¹⁰⁾. Başka bir çalışmada piperasilin/tazobaktam, direnci %26.3 olarak bulunmuştur⁽¹¹⁾.

Ülkemizde son dönemde yayınlanan çalışmalar incelendiğinde, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye ait seftriakson için direnç oranlarının bir çalışmada %49.2 ve %61.2 olarak raporlandığı; bir diğer çalışmada ise yatan hastalardan izole edilen tüm enterobakterilerin seftriakson direncinin %49.2 olarak raporlandığı görülmektedir^(1,11). Duran ve ark.⁽¹³⁾ ise klinik ayrımı yapmadan, izole ettikleri *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının seftriakson direnç oranını sırasıyla %38.5 ve %57.2 olarak raporlamışlardır. Bu çalışmada YBÜ'nden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının seftriakson direnç oranları sırasıyla %55.1 ve %71.6 olarak bulunurken, poliklinik hastalarında sırasıyla % 33.1 ve %41 olarak bulunmuştur. Görülmektedir ki sıklıkla tercih edilen beta-laktam grubu antibiyotikler, enterik bakterilerin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının yarısının ya da daha fazlasının tedavisi için yetersiz kalmaktadır. Antipsödomonal bir sefalosporin olan seftazidim direnç oranlarına baktığımızda *P. aeruginosa* için YBÜ ve servis hastalarında direnç oranlarının sırasıyla %18.2 ve %19 olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada yatan hastalarda seftazidim direnç oranının %24 olduğu raporlanmıştır⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda *A. baumannii* suşlarının YBÜ hastalarında seftazidime karşı direnç oranının %100 olduğu, servis hastalarında bu oranın %78.0'e düştüğü görülmüştür. *A. baumannii* için direnç oranlarının raporlandığı çalışmalarda seftazidim direnç oranları %50 ile %100 arasında raporlanmıştır^(1,11). Bu çalışmaların bazılarında ayaktan yatan hasta ayrımı yapılmadığından direnç oranlarının daha düşük çıktığı görülmüştür.

Oral kullanım kolaylığı olmasından dolayı ampirik tedavide akla gelen antibiyotiklerden biri olan SXT de artan direnç oranları nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Çalışmamızda SXT direnci *E.coli* için poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesinde sırasıyla %32.8, %43.6 ve %42.6 olarak, *K. pneumoniae* için sırasıyla %34.2, %56.0, %60.7 bulunmuştur. Terek ve ark.'nın⁽²²⁾ yaptığı çalışmada *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin SXT duyarlılık oranı %51 ve %76 olarak raporlanmıştır. Duran ve ark.⁽¹³⁾ ile Denk ve ark.'nın⁽¹²⁾ çalışmasında da benzer sonuçlar raporlanmıştır.

Kinolonlar grubu antibiyotikler komplike ve non-komplike üriner sistem enfeksiyonları için iyi seçenek olarak görüle de ABD'de yapılan bir çalışmada kinolon kullanımının artması ile direnç oranlarının arttığına dikkat çekilmektedir⁽²⁵⁾. Çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin siprofloksasin direncinin sırasıyla poliklinik hastaları için %33.0 ve %35.4 olduğu, servis ve yoğun bakım hastalarında ise çok daha yüksek (%48.8-61.6) olduğu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin siprofloksasin direnç oranları %42.9 ve %58.5 olarak, bir başkasında %37.6 ve %40.3 olarak raporlanmıştır^(11,13). Çalışmamızdaki siprofloksasin direnç oranları Meksika'da yapıp 2018 yılında yayınlanan ve birçok farklı ülkeyi değerlendiren çalışmayla ve aynı zamanda ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalarla da uyumlu saptanmıştır⁽²¹⁾. *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında özellikle yoğun bakım hastalarında levofloksasine karşı yüksek oranda (%34.2; %94.6) direnç görülmüştür.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre tüm kliniklerde *E.coli* için en düşük direnç kolistin, imipenem ve meropenem karşı saptanmıştır. *K. pneumoniae*'de ise bu antibiyotiklerde *E. coli* örneklerine oranla daha yüksek direnç saptanmıştır. Yoğun bakım *E. coli* izolatlarında kolistin direnci saptanmazken *K. pneumoniae*'de oran % 22.8 olarak bulunmuştur. *E. coli* yoğun bakım izolatlarında imipenem (%0) ve meropenem (%0.3) direnç oranları ile *K. pneumoniae* direnç oranları (imipenem için %30, meropenem için ise %36) arasında ciddi bir fark bulunmaktadır. Karamanlioğlu ve ark.⁽¹⁶⁾ yaptığı çalışmada *E. coli* için meropenem duyarlılığı hem ayakta hem de yatan hastalarda %90 üzerinde gözlenirken, *Klebsiella* spp. için yatan hastalarda bu oranın %60'ların altına düştüğü gözlenmiştir. Meropenem karşı *P. aeruginosa* suşlarında poliklinik, servis ve yoğun bakım hastalarında sırasıyla %5.8, %13, %26.7 direnç görülmüştür. Hızırolan ve ark.⁽¹⁵⁾ poliklinik, servis ve yoğun bakım hastası olmasına göre direnç oranlarını ayırt etmedikleri bir çalışmada *P. aeruginosa*'nın meropenem direncini %13.1 olarak bildirmişlerdir. YBÜ hastalarındaki *A. baumannii* suşlarının imipenem direncinin %100, meropenem direncinin de %97.8 olduğu görülmüştür. *A. baumannii* için direnç oranlarının raporlandığı çalışmalarda karbapenem direnç oranları %77 ile %100 raporlanmıştır^(1,11).

Çalışmamızda fosfomisin direnç oranları incelendiğinde *E.coli* için poliklinik hastalarında %6.4; servis hastalarında %3.2; yoğun bakım hastalarında ise %6.4 olduğu görülmüştür. Literatürde *E. coli* fosfomisin direnç oranı %0.3-4.2 arasında raporlanmıştır^(2,11,16). Üriner sistem enfeksiyonlarının büyük çoğunluğunu *E. coli* enfeksiyonlarının oluşturduğu düşünüldüğünde, fosfomisin kullanım kolaylığını da göz önüne alırsak ampirik tedavide hala iyi bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

Kolistin hastanemizdeki idrar yolu enfeksiyonu örneklerinden izole edilen bakteriler için en etkili antibiyotiklerden biri olarak öne çıkmıştır. Poliklinikten izole edilen *E. coli* suşlarında %0.7 oranında direnç bulunurken, servis ve yoğun bakım ünitesi izolatlarında direnç saptanmamıştır. *K. pneumoniae* için kolistin direnci %5.7, %17.6, %22.8 olarak, *P. aeruginosa* için %3.6, %4.1, %1.8 ve *A. baumannii* için %3.8, %1.8, %6.7 bulunmuştur. Ülkemizde bir çocuk hastanesinde yapılan çalışmada *P. aeruginosa* örneklerinde kolistin direnci poliklinik hastalarında %3.1, servis hastalarında ise %4.3 olarak bulunmuş olup çalışmamızla uyumlu olduğu görülmüştür⁽¹⁹⁾. Terek ve ark.'nın⁽²²⁾ yaptıkları çalışmada *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* örneklerinde kolistin direncine rastlanmamıştır. Fakat 2020 yılındaki başka bir çalışmada ise *P. aeruginosa* örneklerinde %8.9 oranında direnç gözlenmiştir⁽¹⁵⁾. Ülkemizde yapılan fakat hastaları poliklinik ve servis olarak ayırt etmeyen başka bir çalışmada *E. coli* için kolistin antibiyotiğine karşı direnç oranı %0.8 ve *K. pneumoniae* için %3.1 bulunmuştur⁽¹¹⁾.

Çalışmamızda 2017- 2021 yılları arasında en sık izole edilen bakterilerin yıllara göre değişimi incelendiğinde, genel olarak tüm bakterilerde antibiyotik direncinin artma eğiliminde olduğu, özellikle *K. pneumoniae* suşlarında artan direncin dikkat çektiği saptanmıştır (Tablo 5). Değişen antibiyotik direnç oranlarının, belirtilen yıllarda hastanemizde görev alan uzmanların değişmesi ve uygulanan tedavi protokollerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Retrospektif olarak planlandığı için, otomatize sistemlerden elde edilen bazı duyarlılık sonuçlarının doğrulanıp doğrulanmadığı ile ilgili veri sağlanamamıştır. LBYS üzerinden alınan sonuçlar kullanılmıştır. Aynı şekilde bir grup mikroorganizma tür düzeyinde tanımlanamamıştır. Bu durum çalışmanın kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak, merkezimizde üriner sistem enfeksiyonlarında *E. coli* ve *K. pneumoniae* birinci ve ikinci en sık saptanan bakterilerdir. Üçüncü sıklıkla saptanan bakteri ise *E. faecalis*'tir. Özellikle poliklinik hastalarından izole edilen *E. coli* izolatları için nitrofurantoin ve fosfomisine karşı saptanan düşük direnç oranları, bu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanılabilirliğini göstermektedir. AMP ve AMC'ye karşı görülen direnç ise bu antibiyotiklerin ampirik tedaviden çıkartılması gerektiğini düşündürmektedir. Direnç profillerinin bölgeye ve döneme göre farklılık göstermesi, her merkezin düzenli olarak sürveyans yapması gerektiğini ve hasta yönetimini de bu veriler ışığında yapmasının tedavi başarısını artırmada katkı sağlayacağı kanaatini oluşturmaktadır.

Etik Kurul Onayı: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 2021-0624, Karar tarihi: 08.12.2021).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Compliance approval was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital (Decision no: 2021-0624, Decision date: 08.12.2021).

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

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

KAYNAKLAR

1. Avcıküçük H, Altın N. Evaluation of the distribution and antibiotic resistance profile of strains isolated from urine specimens. *Klimik Derg.* 2022;35(2):95-102. <https://doi.org/10.36519/kd.2022.3974>
2. Avcioglu F, Behçet M. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni Escherichia coli izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2020;50(3):172-7. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.172>
3. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, ve ark. EAU Guidelines on Urological Infections 2022. [<http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>] (erişim tarihi: 07.11.2022).
4. Bono MJ, Leslie SW, Reygaert WC. Urinary Tract Infection. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470195/>].(erişim tarihi: 07.11.2022)
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Document M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 27th Ed. CLSI, Wayne, PA (2017).
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Document M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 28th Ed. CLSI, Wayne, PA (2018).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Document M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 29th Ed. CLSI, Wayne, PA (2019).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Document M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Ed. CLSI, Wayne, PA (2020).
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Document M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 31th Ed. CLSI, Wayne, PA (2021).
10. Çakmaklıoğulları KE, Kuru C. Pseudomonas aeruginosa suşlarının antibiyotik duyarlılıkları: Farklı örnek türlerinde değerlendirme. *ANKEM Derg.* 2019;33(2):37-42. <https://doi.org/10.5222/ankem.2019.197>
11. Çilburunoğlu M, Kirişçi Ö, Yerlikaya H, Uğurlu H, Aral M, Muratdağı G. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi. *Sakarya Tıp Derg.* 2020;10(4):677-83. <https://doi.org/10.31832/smj.802643>

12. Denk A, Tartar AS. İdrar kültürlerinden izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg.* 2015;29(2):51-5.
13. Duran H, Çeken N, Atik TK 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>
14. 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>
15. Hazırolan GÇ, Demir M. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılım özelliklerinin ve antibiyotik direncinin analizi. *ANKEM Derg.* 2020;34(2):48-56. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.048>
16. Karamanlioğlu D, Yıldız PA, Kaya M, Sarı N. İdrar kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerde genişlemiş spektrumlu β -laktamaz oluşturma sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Derg.* 2019;32(3):233-9. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.68>
17. Keskin BH, Çalışkan E, Kaya S, Köse E, Şahin İ. Üriner sistem enfeksiyonlarında etken bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2021;51(3):254-6. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.82787>
18. KLİMUD Rehberleri: Üriner Sistem Örneklerinin Laboratuvar Tanısı Rehberi. KLİMUD-ÜRİ.REH.09/20.Ver02. 2. Baskı, KLİMUD Kaynak No: 7, Ankara (2020). ISBN: 978-605-84108-2-4. [https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/%C3%9Cüriner%20Sistem%20%C3%9Cörneklerinin%20Laboratuvar%20Tan%C4%B1s%C4%B1%20\(Ver2.1-2020\).pdf](https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/%C3%9Cüriner%20Sistem%20%C3%9Cörneklerinin%20Laboratuvar%20Tan%C4%B1s%C4%B1%20(Ver2.1-2020).pdf) (erişim tarihi: 09.03.2023)
19. Kömürlüoğlu A, Aykaç K, Özsürekcı Y, Başaranoğlu ST, Bıçakçığıl A, Liste Ü ve ark. Gram negatif idrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin antibiyotik direnç dağılımı: Tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2018;12(1):10-7. <https://doi.org/10.12956/tjpd.2017.279>
20. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Med Clin North Am.* 2013;97(4):737-57. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.03.006>
21. Sierra-Diaz E., Hernandez-Rios C., Bravo-Cuellar A. Antibiotic resistance: Microbiological profile of urinary tract infections in Mexico. *Cirugia y cirujanos.* 2019;87(2):176-82.
22. Terek EG, Başoğlu TM. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi. *Ege Tıp Derg.* 2013;52(3):136-40.
23. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 7.0 July 2017–Version 11.0 December 2021. <https://www.eucast.org> (Erişim tarihi 07.11.2022)
24. Tosun Aİ, Demirci M, Yılmaz M, Şen H, Sirekbasan L, Şaylan EG, Şengil AZ. İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antimikrobiyal direnç oranları. *ANKEM Derg.* 2016;30(1):1-6. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.041>
25. Waller TA, Pantin SL, Yenior AL, Pujalte GAG. Urinary tract infection antibiotic resistance in the United States. *Prim Care.* 2018;45(3):455-66. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.005>

METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS KLİNİK İZOLATLARININ HIZLI BELİRLENMESİ İÇİN StaResMet®'İN PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kübra YILDIRIM^{1,2}

K. Yıldırım: 0000-0003-0558-8619

¹Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Toplum Beslenmesi Anabilim Dalı, ANTALYA

²Akdeniz Üniversitesi Verem Çalışmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi, ANTALYA

ÖZ

Metisilin direncinin hızlı ve doğru tespiti, *Staphylococcus aureus* ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde önemli bir aşamadır. Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı kültür koleksiyonundan temin edilen *S. aureus* izolatlarında metisilin direncinin hızlı tespiti için StaResMet® kiti (AYCMED Medikal ve Tıbbi Cihazlar San. ve Tic. A.Ş., Samsun, Türkiye) değerlendirilmiştir. Tür düzeyinde tanımlamaları MALDI-TOF (Becton Dickinson, BD) ile yapılarak seçilen 290 adet *S. aureus* izolatı, StaResMet® kiti ile metisilin direnci açısından test edilmiştir. Çalışmada referans yöntem olarak CLSI tarafından önerilen sıvı mikrodilüsyon (SMD) yöntemi kullanılarak sefoksitin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) belirlenmiştir. Test yöntemleri eş zamanlı olarak, aynı bakteriyel inokulumlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kalite kontrol için *S. aureus* ATCC 29213 (metisiline duyarlı) ve *S. aureus* ATCC 43300 (metisiline dirençli) suşları kullanılmıştır. CLSI kriterlerine göre MİK ≤ 4 µg/ml olan suşlar, metisiline duyarlı; MİK ≥ 8 µg/ml olan suşlar ise metisiline dirençli kabul edilmiştir. StaResMet® ile tüm izolatların inkübasyonun altıncı saatinde duyarlılık sonuçları belirlenmiş ve SMD ile 20 saatin sonunda elde edilen duyarlılık sonuçları ile karşılaştırılmıştır. StaResMet® kiti ile alınan duyarlılık sonuçları, SMD ile kategorik olarak 100 % uyumlu bulunmuştur. Referans yöntem ile StaResMet® kit arasında temel uyum oranı 98.27 % olarak saptanmıştır. Her iki yöntem arasında da küçük, büyük veya çok büyük uyumsuzluk bulunmamıştır. StaResMet®, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un saptanmasında hızlı, kullanımı kolay, güvenilir bir kolorimetrik ilaç duyarlılık kiti olup, klinik uygulamalarda kullanılma potansiyelinin yüksek olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: kolorimetrik yöntem, metisilin direnci, *Staphylococcus aureus*, StaResMet®

ABSTRACT

Performance Evaluation of StaResMet® for Rapid Identification of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates

Rapid and accurate detection of methicillin resistance is an important step in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections. We evaluated StaResMet® kit (AYCMED Medical and Medical Devices Industry and Trade Inc. Samsun, Turkey) for rapid detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates obtained from Akdeniz University Hospital Central Laboratory culture collection. Species-level identification was performed with MALDI-TOF (Becton Dickinson, BD) and selected 290 *S. aureus* isolates were tested for methicillin resistance with a StaResMet® kit. In the study, the minimum inhibitory concentration (MIC) of cefoxitin was determined by using the broth microdilution (BMD) method recommended by CLSI as the reference method. Test methods were performed simultaneously using the same bacterial inoculum. *S. aureus* ATCC 29213 (methicillin-susceptible) and *S. aureus* ATCC 43300 (methicillin-resistant) strains were used for quality control. Strains with MIC ≤ 4 µg/ml according to CLSI criteria were methicillin sensitive; Strains with MIC ≥ 8 µg/ml were considered methicillin resistant. Susceptibility results of all isolates were determined at 6th hour of incubation with StaResMet® and compared with BMD susceptibility results obtained at the end of 20 hours. The susceptibility results obtained with the StaResMet® kit were found to be 100% compatible with BMD. The essential agreement between the reference method and the StaResMet® kit was 98.27%. There is no minor, major or very major discrepancy between both methods. StaResMet® is a rapid, easy-to-use and reliable colorimetric drug susceptibility kit for the detection of methicillin-resistant *S. aureus* and was considered to have a high potential to be used in clinical applications.

Keywords: colorimetric method, methicillin resistance, *Staphylococcus aureus*, StaResMet®

İletişim adresi: Kübra Yıldırım, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Akdeniz Üniversitesi Verem Çalışmaları Uygulamaları ve Araştırma Merkezi (AKVUAM), ANTALYA
GSM: (0506) 415 34 45
e-posta: kubrayildirim@akdeniz.edu.tr

Received/Geliş: 03.02.2023 Accepted/Kabul: 27.03.2023 Published Online/Online Yayın: 28.04.2023

Atıf/Cite as: Yıldırım K. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* klinik izolatlarının hızlı belirlenmesi için StaResMet®'in performansının değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2023;37(1):28-32.

GİRİŞ

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları en yaygın hastane patojenleri arasındadır⁽⁴⁾. Metisilin direnci ilk olarak 1961'de stafilokokal beta-laktamaz tarafından yıkıma dirençli ilk penisilin olan metisilin piyasaya sürüldükten kısa bir süre sonra rapor edilmiştir. Metisilin keşfi önemli bir gelişmedir, çünkü *S. aureus*'un birçok hastane izolatı 1950'lerde beta-laktamaz üretimi yoluyla penisiline dirençli hale gelmiştir⁽⁵⁾. Mevcut tüm antibiyotik sınıflarına karşı ortaya çıkan direnç nedeniyle MRSA'nın etken olduğu enfeksiyonların tedavisi giderek zorlaşmaktadır⁽¹²⁾. *S. aureus* genellikle birden fazla sınıf antibiyotiğe aynı anda direnç göstermekte olup MRSA izolatlarının metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) izolatlarına kıyasla diğer antibiyotiklere de daha dirençli olduğu gözlenmiştir⁽¹⁵⁾. Stafilokoklarda metisilin direnci, metisilin direncinden sorumlu olan *mecA* geni tarafından kodlanan ek bir penisilin bağlayıcı protein olan PBP2a nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Metisilin direncinin diğer bir özelliği, farklı direnç seviyelerine sahip heterojen doğasıdır. Çoğu klinik izolat, rutin üreme koşulları altında heterojen bir yapı göstermektedir⁽²⁾. MRSA'nın küresel yayılımı ve sınırlı tedavi seçenekleri göz önüne alındığında, enfeksiyonun etiolojisinin hızlı belirlenmesi önemlidir. Günümüzde amplifikasyona dayalı yöntemlerle ve spesifik gen bölgelerini tespit eden prob temelli yöntemlerle MRSA saptanabilmektedir. Bu moleküler teşhis sayesinde, dünya çapında MRSA enfeksiyonlarının tedavisi önemli ölçüde iyileşmiştir⁽¹⁶⁾. Ancak bu moleküler yöntemlerin uygulanması pahalıdır ve teknik ekipman kullanımı gerektirmektedir. Dolayısıyla her laboratuvar tarafından kolaylıkla uygulanamamaktadır. MRSA'nın saptanması için bir diğer alternatif ise kültür temelli konvansiyonel yöntemlerdir. Sefoksitin ve oksasiline minimum inhibisyon konsantrasyonunu (MİK) belirlemek için sıvı mikrodilüsyon yöntemi (SMD), sefoksitin disk difüzyon testi ve oksasiline salt agar tarama testi *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) tarafından önerilen yöntemlerdir. Bu kültür temelli duyarlılık yöntemlerinin sonuçlanması için 16-24 saatlik bir inkübasyon süresi gereklidir⁽¹⁾. Fakat, kültür temelli yöntemler bazı kolorimetrik yöntemler ile bir araya getirildiğinde duyarlılık sonuçları daha kısa sürede alınmaktadır. StaResMet® (AYCMED Medikal ve Tıbbi Cihazlar San. ve Tic. A.Ş., Samsun, Türkiye), *S. aureus* klinik izolatlarında 6 saat içerisinde metisilin direncini tespit eden, hızlı, kolorimetrik kültür temelli bir ilaç duyarlılık kitidir. Bu test, kit içeriğinde bulunan rezasürinin, canlı hücrelerin metabolizması sonucu rezafurine dönüşmesine bağlı olarak gelişen renk değişiminin ölçümünü esas almaktadır. Bu sayede, MİK değeri gözle görünür bulanıklığın değerlendirilmesine dayanan sıvı mikrodilüsyon gibi referans yöntemlere göre daha erken tanımlanabilmektedir. Bu da StaResMet® ile identifikasyonla aynı gün içerisinde metisilin direncinin saptanabilmesi ve klinisyene erken bildirim yapılabilmesi için avantaj sağlamaktadır.

Bu çalışmada, StaResMet® kitinin metisilin direncini belirlemedeki performansı değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteriyel İzolatlar: Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı kültür koleksiyonundan temin edilen ve tür düzeyindeki tanımlamaları MALDI-TOF MS yöntemi ile (Bruker Daltonik, Almanya) ile yapılan 290 adet *S. aureus* izolatı test edilmiştir. Kontrol olarak *S. aureus* ATCC 29213 (metisiline duyarlı) ve *S. aureus* ATCC 43300 (metisiline dirençli) suşları kullanılmıştır.

Antimikrobiyaller ve Kimyasallar: Sefoksitin antibiyotiği ticari toz şeklinde satın alınmıştır (Sigma- Aldrich C4786, Almanya). Distile su içerisinde çözdürülerek 4096 µg/ml stok solüsyonları hazırlanmış ve küçük hacimler halinde -80°C' de çalışma gününe kadar saklanmıştır.

Besiyerleri: Çalışmada ticari olarak satılan katyon ayarlı Mueller-Hinton sıvı besiyeri (KAMHB) (Becton Dickinson, ABD). SMD mikropoplaklarının hazırlanmasında kullanılmıştır. Bakteriler kanlı agar besiyerlerinde (Becton Dickinson, ABD) çoğaltılmıştır. Besiyerleri üretici firma önerilerine göre hazırlanmıştır.

Bakteri İnokulumları: Her iki test yöntemi için de kanlı agarda üremiş taze bakteri kültürleri kullanılmıştır. Bakteri inokulumları doğrudan koloni süspansiyonu yöntemi ile hazırlanmıştır. İnokulumlar, serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland bulanıklığına göre ayarlanmıştır. Her iki yöntem için de aynı bakteri inokulumları kullanılmıştır.

SMD Yöntemi: SMD için test edilecek sefoksitin konsantrasyonları CLSI tarafından belirtilen sınır değerlere göre hazırlanmıştır⁽¹⁾. Sefoksitin antibiyotiği KAMHB içerisinde seyreltilmiştir. İki kat seri dilüsyonu yapılarak finalde 16-0.5 µg/ml arasında değişen altı farklı konsantrasyon aralığında olacak şekilde 96 kuyucuklu U-tabanlı mikropklara eklenmiştir. Hazırlanan plaklar kullanılıncaya kadar -80°C'de saklanmıştır. Kullanmadan önce oda sıcaklığına gelmesi sağlandıktan sonra test uygulanmıştır. Uygulanan her test plağında üreme kontrol kuyucuğu bulundurulmuş ve son kuyucuklar sterilite kontrol kuyucuğu olarak bırakılmıştır (negatif kontrol).

Bulanıklığı 0.5 McFarland'a ayarlanan bakteri süspansiyonu, KAMHB ile 1:100 dilüsyonu yapılarak sterilite kuyucuğu hariç tüm kuyucuklara 100 µl olacak şekilde inoküle edilmiştir. Plaklar 35°C + 2°C'de 16-20 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda gözle görülebilen bir üremenin olmadığı, en düşük antibiyotik konsantrasyonu, MİK değeri olarak kaydedilmiştir. CLSI kriterlerine göre sefoksitin MİK değeri ≤4 µg/ml olan suşlar metisiline duyarlı, MİK ≥8 µg/ml olan suşlar ise metisiline dirençli olarak kabul edilmiştir⁽¹⁾.

StaResMet® Kiti: StaResMet® test kiti üretici firmanın talimatlarına göre kullanılmıştır. İlk olarak, solüsyon 1'den tüm kuyucuklara 100 µl eklenmiştir. Hazırlanan bakteri süspansiyonlarından 5 µl direkt test kuyucuklarına inoküle edilmiştir. İnkübasyonun ardından plaklar 37°C'de 5 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası plaklar etüvden alınarak tüm kuyucuklara 15 µl solüsyon 2 (mavi renkli indikatör solüsyonu) ilave edilmiştir. İndikatör ilavesi sonrasında plaklar kit prospektüsüne uygun olarak 37°C'de 1 saat daha inkübe edilmiştir. Böylece, testin başlangıcından 6 saat sonra test değerlendirilmiştir. Üreme kontrol kuyucuklarında indikatörün renginin maviden pembeye dönüşmesi test sürecinin geçerli olduğunu göstermiş, geçerli testlerde MİK değeri renk değişikliğinin görülmediği son kuyucuktaki ilaç konsantrasyonu olarak rapor edilmiştir.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Sonuçlar FDA kriterlerine göre analiz edilmiştir⁽⁶⁾. Analizde küçük, büyük veya çok büyük uyumsuzluk ile kategorik ve temel uyum oranları karşılaştırılmalı olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Referans SMD yöntemi ile test edilen 290 S.aureus izolatının 156'sının MRSA, 134'ünün MSSA olduğu belirlenmiştir. StaResMet® test kiti ile elde edilen MİK değerleri, referans SMD yöntemi sonuçları ile karşılaştırılmıştır. İzolatların SMD ve StaResMet® yöntemi ile elde edilen MİK değerlerine göre dağılımları Tablo'da verilmiştir. StaResMet® kiti ile bazı izolatlarda daha düşük MİK değerleri elde edilmesine karşın, her iki test ile elde edilen duyarlılık kategorilerinin aynı olduğu gözlenmiştir. FDA kriterlerine göre analiz edildiğinde; referans yöntem ile StaResMet® kiti arasında kategorik uyum oranı 100%, temel uyum oranı %98.27 olarak belirlenmiştir. Her iki yöntem arasında da küçük, büyük veya çok büyük uyumsuzluk bulunmamıştır.

Tablo. MRSA ve MSSA izolatlarında sıvı mikrodilüsyon ve StaResMet® kiti ile elde edilen MİK değerlerinin dağılımı.

İzolatlar	MİK (µg/ml)	Sıvı Mikrodilüsyon (n)	StaResMet® (n)
MRSA (n=156)	>16	153	121
	16	3	32
	8	0	3
	4	128	119
	2	4	15
MSSA (n=134)	1	2	0
	≤0.5	0	0

TARTIŞMA

S. aureus'un klinik suşları arasında metisilin direncinin tespiti, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında gerçekleştirilen önemli bir işlem olup bu amaçla laboratuvarlarda genellikle disk difüzyon ve SMD yöntemleri kullanılmaktadır⁽¹¹⁾. Geleneksel kültür temelli metotlarla da metisilin direncinin tespiti için 16-24 saat gerekmektedir⁽¹⁾. Ancak günümüzde BD GeneOhm™ MRSA (BD Diagnostics, San Diego, ABD), BD GeneOhm™ StaphSR (BD Diagnostics, San Diego, ABD), Xpert™ (Cepheid, Sunnyvale, ABD), IsoAmp® Rapid Detection kit (BioHelix Corp., ülke/şehir) gibi amplifikasyona dayalı moleküler yöntemlerle MRSA daha kısa sürede doğrudan saptanabilmektedir⁽⁸⁾. Şu anda, IDI-MRSA/GeneOhm MRSA (BD Diagnostics, Franklin Lakes, ABD) ve GeneXpert MRSA (Cepheid, Sunnyvale, ABD) dahil olmak üzere, MRSA'yı doğrudan klinik örneklerden saptamak için FDA onaylı ticari olarak temin edilebilen iki polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) temelli test yaygın olarak kullanılmaktadır. Kantitatif gerçek zamanlı PZR tabanlı yöntemlerin kullanıldığı her iki test de benzerdir, ancak doğrudan *mecA*'yı hedeflemez. Yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar üretmeleri ise her iki testin dezavantajlarıdır⁽⁹⁾. PZR tabanlı testler için, *S. aureus* kromozomundaki sekans değişiklikleri ve *SCCmec* elemanlarının stabil kalmaması zorluk teşkil etmektedir⁽¹⁶⁾. Bu yüzden daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde etmek için konvansiyonel yöntemler ile PZR gibi moleküler yaklaşımların birlikte kullanılması gerektiği bazı çalışmalarla gösterilmiştir⁽¹³⁾. Aynı zamanda, moleküler testlerin pahalı olmaları ve cihaz gereksinimleri nedeniyle birçok küçük laboratuvar tarafından kullanımları kısıtlıdır. Bu durumda hem süre hem de maliyet açısından kolorimetrik test yöntemleri oldukça uygun görünmektedir. Nitrat redüktaz testi (NRT), rezasurin testi (REMA) ve bunların modifikasyonlarını içeren kolorimetrik yöntemler metisilin direncinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır⁽³⁾.

Hafez ve ark.⁽⁷⁾ 100 izolatın metisilin direncinin tespiti için sefoksitin (30 µg) disk difüzyon ve REMA uygulamıştır. İki yöntem arasında çok yüksek anlamlılık ($P < 0.01$) bulmuşlardır. Her iki test yöntemine göre, izolatların %35'i MSSA, %65'i MRSA olarak belirlemişlerdir. REMA'ya göre MRSA olarak belirlenen 65 izolatın 64 tanesinde *mecA* saptamışlardır. Onların çalışmasında, REMA sonuçları aynı zamanda PZR sonuçlarıyla da (*mecA* geni tespiti) çok yüksek anlamlılık ($p < 0.01$) göstermiştir. Çoban⁽³⁾ tarafından yapılan çalışmada 275 *S. aureus* izolatı NRT, REMA ve SMD ile metisilin direncinin saptanması için test edilmiştir. NRT ve REMA, referans yöntem olan SMD ile karşılaştırıldığında sırasıyla kategorik uyum oranı %100, temel uyum oranı ise %99.6 olarak belirlenmiştir. Her üç test yöntemi de *mecA* geni açısından PZR sonuçları ile tam uyumlu bulunmuştur. Soysal ve Çoban⁽¹⁴⁾ tarafından yapılan çalışma da ise StaResMet® kiti ile elde edilen sonuçlar standart yöntem olan SMD testiyle tam uyumlu bulunmuştur. StaResMet® kitinin özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif prediktif değeri %100 olarak belirlenmiştir. Milletli Sezgin ve ark.⁽¹⁰⁾ tarafından yapılan çok merkezli çalışmada 217 MRSA, 252 MSSA izolat StaResMet® kiti ile test edilmiştir. İzolatların kit ile belirlenen duyarlılıkları; VITEK-2, BD Phoenix ve *mecA* PZR sonuçları ile tam uyumlu bulunmuştur. Bu çalışma aynı zamanda StaResMet® kitinin otomatize sistemlerle de yüksek uyumlu olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda test edilen izolatların metisilin direncinin moleküler testler ve lateks aglütinasyon testleri ile doğrulanmamış olması kısıtlılığımız olarak bildirilebilir.

Sonuç olarak, StaResMet® kiti ile MRSA'nın 6 saat gibi kısa bir süre içerisinde saptanabiliyor olması, kullanımının kolay olması, sonuçların yorumlanması için ek bir cihaz veya uzmanlık gerektirmemesi, raf ömrünün uzun olması, referans yöntemlerle uyumlu olması klinikte kullanımı için önemli potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Teşekkür

Çalışmada kullanılan *S. aureus* izolatlarının temini için Akdeniz Üniversitesi Merkezi Laboratuvarı Kültür Birimi sorumlu öğretim üyesi Prof. Dr. Meral Dilara ÖĞÜNÇ hocamıza, StaResMet® test kitlerinin temini için AYCMED firmasına ve Prof. Dr. Ahmet Yılmaz ÇOBAN hocamıza vermiş olduğu desteklerden ötürü teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

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

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

KAYNAKLAR

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th edition. CLSI standard M100. CLSI, Wayne, PA. (2020).
2. Çoban AY, Demirpek U, Çiftçi A, et al. Staphylococcus aureus metisilin direncinin hızlı saptanmasında nitrat redüktaz testi: bir sınır değeri duyarlılık test yöntemi. Mikrobiyol Bul. 2014;48(1):40-7. doi:10.5578/mb.6614
3. Coban AY. Rapid determination of methicillin resistance among Staphylococcus aureus clinical isolates by colorimetric methods. J Clin Microbiol. 2012;50(7):2191-3. doi: 10.1128/JCM.00471
4. Domínguez MA, Liñares J, Martín R. Molecular mechanisms of methicillin resistance in Staphylococcus aureus. Microbiologia. 1997;13(3):301-8.
5. Duckworth G. Controlling methicillin resistant Staphylococcus aureus: Time to return to more stringent methods of control in the United Kingdom? BMJ. 2003;327(7425):1177-8. doi: 10.1136/bmj.327.7425.1177
6. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Class II Special Controls Guidance Document: Antimicrobial Susceptibility Test (AST) Systems, (2009).
7. Hafez HM, Abd El Hamid DH, Tarek D, Gomaa FM. Resazurin microplate assay: Rapid assay for detection of methicillin resistant Staphylococcus aureus. Int J Cur Microb App Sci. 2017;6(4):174-81. doi: 10.546/ijcmas
8. Kurlenda J, Grinholc M. Current diagnostic tools for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Mol Diagn Ther. 2010;14(2):73-80. doi: 10.1007/BF03256356
9. McClure JA, Conly JM, Obasuyi O, et al. A novel assay for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus directly from clinical samples. Front Microbiol. 2020;11:1295. doi: 10.3389/fmicb.2020.01295
10. Milletli Sezgin F, Vural A, Kiraz A, et al. Same-day detection of methicillin resistance in Staphylococcus aureus isolates by StaResMet® Kit. Jundishapur J. Microbiol. 2017;10(11):e14937. doi: 10.5812/jjm.14937
11. Mizusawa M, Carroll KC. Novel strategies for rapid identification and susceptibility testing of MRSA. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020;18(8):759-78. doi: 10.1080/14787210.2020.1760842
12. Nour M, Mastouri M, Nejma MB. Le staphylocoque doré résistant à la méticilline: émergence et bases moléculaires de la résistance. Pathol Biol. 2005;53(6):334-40. doi: 10.1016/j.patbio.2004.08.001
13. Orhan Z, Kayış A, Akyol İ, Kaya E, Aral M. Klinik Staphylococcus aureus izolatlarının bazı antibiyotiklere dirençlerinin fenotipik ve genotipik olarak belirlenmesi. FLORA. 2017;22(3):102-9. doi: 10.5578/flora.64045
14. Soysal M, Coban AY. Staphylococcus aureus izolatlarında metisilin direncinin hızlı tespitinde StaResMet®'in değerlendirilmesi. KLİMİK Derg. 2017;30(2):64-7. doi: 10.5152/kd.2017.16
15. Temiz H, Kaya Ş, Temiz S. Kan kültürlerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında antibiyotiklere direnç. FLORA. 2014;19(2):80-4.
16. Tenover FC, Tickler IA. Detection of methicillin-Resistant Staphylococcus aureus infections using molecular methods. Antibiotics (Basel, Switzerland). 2022;11(2):239. doi: 10.3390/antibiotics11020239

COVID-19 TEDAVİSİNİN NADİR YAN ETKİSİ: FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZU

Arda KAYA¹, Hüseyin Aytaç ERDEM¹, Dündar SABAH², Tansu YAMAZHAN¹, Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN¹

A. Kaya: 0000-0003-3491-5412, H. A. Erdem: 0000-0001-7375-977X, D. Sabah: 0000-0002-3391-2597, T. Yamazhan: 0000-0001-5950-0702, M. I. Taşbakan: 0000-0002-4689-720X

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZ

2019 yılının son günlerinde, Çin'in Hubei eyaletinden etiyolojisi bilinmeyen ardışık pnömoni vakaları bildirilmeye başlanmış ve daha sonra SARS-CoV2 olarak adlandırılacak olan bu yeni tip Coronavirüs kısa sürede tüm dünyaya hızla yayılarak bir pandemiye dönüşmüştür. Bu süreçte tedavide birçok yeni molekül ile birlikte steroidlerin de kullanım sıklığı artmıştır. Steroidlerin pek çok yan etkisi bulunmaktadır ve femur başı avasküler nekrozu steroidlerin uzun süreli kullanımı sonucu görebildiğimiz önemli yan etkilerinden biridir. Bu yazıda COVID-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakım ünitesi ve ardından serviste izlenen bir hastada kısa süreli steroid kullanımı sonucu gelişen bilateral femur başı avasküler nekrozu olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: COVID-19, femur başı avasküler nekrozu, steroid, yan etki

ABSTRACT

A Rare Side Effect of COVID-19 Treatment: Avascular Femoral Necrosis

In the last days of 2019, consecutive pneumonia cases of unknown etiology started to be reported from China's Hubei province, this new type of Coronavirus, which would be named as SARS-CoV2 quickly spread all over the world and turned into a pandemic. During the pandemic, the frequency of use of steroids has increased along with many new molecules in treatment. Steroids have many side effects and, avascular femoral necrosis is one of the important side effects that we can see as a result of long-term use of steroids. In this article, a case of a patient who developed bilateral avascular femoral necrosis as a result of short-term-steroid use for COVID-19 pneumonia was presented.

Keywords: COVID-19, avascular femoral necrosis, side effect, steroid

GİRİŞ

Tüm dünyada ekonomik ve sosyal anlamda günlük hayatı tamamıyla değiştirecek olan yeni bir yılın gelişiminin kutlandığı sıralarda, Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan şehrinde 31 Aralık 2019'da etiyolojisi bilinmeyen ardışık pnömoni vakaları bildirilmeye başlanmıştır. Etkenin Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Coronavirüs olarak tanımlanması sonrasında, COVID-19 pandemisi günümüze kadar tüm dünyada 584 milyon vaka ve 6 milyondan fazla insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur.⁽¹⁸⁾ Tüm bilinmezlikleri ile acı bir şekilde yüzleşmek zorunda kaldığımız COVID-19 pandemisinde hidroklorokin, azitromisin, oseltamivir, lopinavir-ritonavir, kolşisin, IVIG, ivermektin, immün plazma, favipiravir gibi birçok tedavi sınırlı bilimsel kanıt ışığında çaresizlik ve umutla denenmiş, ancak istenen tedavi başarısı tam olarak elde edilememiştir^(14,20).

COVID-19 hastalığının klinik seyri sırasında hücrel ve humoral immünite, kompleman sistemi aktivasyonu, sitokin salınımı, endotel hasarı, koagülasyon kaskadı ve inflamasyon ile birlikte aşırı immün yanıt ortaya çıkması solunum yetmezliği, sepsis ve hatta ölüm gibi klinik tablolara sebep olabileceği düşünülmektedir⁽⁸⁾. Bu patofizyolojinin yavaş yavaş kavranması ile birlikte özellikle oksijen tedavisi ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda aşırı immün yanıtı engellemek amacıyla steroid, baricitinib, tocilizumab, bebtelovimab gibi immün

İletişim adresi: Arda Kaya. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

GSM: (0539) 831 04 83

e-posta: ardaky95@gmail.com

Received/Geliş: 31.10.2022 Accepted/Kabul: 27.03.2023 Published Online/Online Yayın: 28.04.2023

Atıf/Cite as: Kaya A, Erdem HA, Sabah D, Yamazhan T, Işıkgöz Taşbakan M. COVID-19 tedavisinin nadir yan etkisi: Femur başı avasküler nekrozu. ANKEM Derg. 2023;37(1):33-37.

modulator özellikleri ön planda olan ajanların kullanımı ile daha etkin yanıtlar alınmaya başlanmıştır^(7,11,19). Steroidler ilk olarak 19. yüzyılda Thomas Addison tarafından daha sonra kendi adıyla tanımlanacak olan kronik yorgunluk, kaslarda güçsüzlük, kilo kaybı ve ciltte koyulaşma ile karakterize olan Addison hastalığına sahip olan kişilerin adrenal özütlerden fayda görebileceğini bildirmiştir.

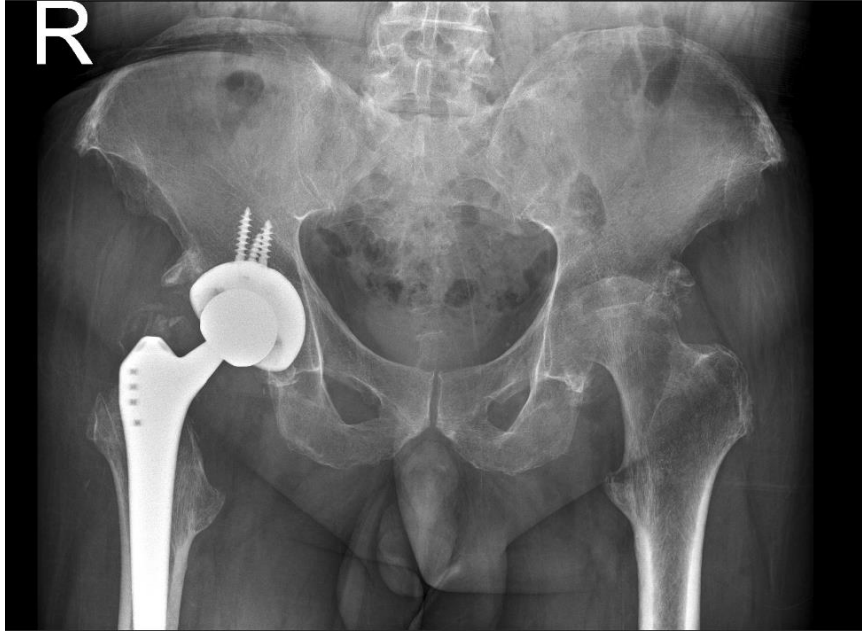
Tedavi edici olarak kullanılması ise romatolog Philip Hench tarafından denenmiştir. Nobel ödülünü 1950 yılında birlikte kazanacağı Tadeus Reichstein da adrenal dokudan ilk kez kortizol hormonunu izole etmeyi başarmıştır. Anti-inflamatuar etkinliğinin keşfinden sonra steroidler mucizevi ilaçlar olarak tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır⁽¹⁶⁾. Ancak steroidlerin sık kullanımı osteoporoz, bozulmuş glukoz toleransı, gastrointestinal kanama, fırsatçı enfeksiyonlar gibi yan etkilerinin karşımıza daha fazla çıkmasına neden olmaktadır. Steroid kullanımında karşılaşılan yan etkiler hem doz hem de kullanım süresi ile ilişkilidir⁽⁶⁾. Uzun süreli ve yüksek doz kullanımda, yan etkiler daha fazla görülsede kısa süreli ve yüksek doz kullanımında da yan etkiler görülebilmektedir⁽⁹⁾. Femur başı avasküler nekrozu (FBAVN) steroidlerin genellikle uzun süreli kullanımı sonucu görülebilen ve öncelikle ilk 6-12 ayda trabeküler kemik ve ardından kortikal kemiklerde kemik kütlesi kaybı sonucu kırıklara yol açabilen ciddi bir klinik tablodur⁽²²⁾. Bu yazıda, literatürde nadiren bildirilen, kısa süreli uygulanmış olmasına rağmen yüksek doz steroid kullanımı sonrası bilateral FBAVN gelişen bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Öncesinde bilinen kronik hastalığı olmayan 61 yaşında erkek hasta, Nisan 2021 tarihinde öksürük, nefes darlığı, ishal ve ateş şikayetleri ile acil servise başvurmuş ve COVID-19 tanısı almıştır. Hastada solunum sıkıntısı gelişmesi nedeniyle non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanmış ve yoğun bakıma yatırılmıştır. Hastanın başvurusunda lökosit değeri $15.76 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$, nötrofil %72.4, sedimentasyon 96 mm, CRP 53 mg/L iken vital bulguları; vücut sıcaklığı 37.8 °C, kan basıncı 122/76 mmHg, oda havasında bakılan oksijen saturasyonu % 89 ve kardiyak nabızı 87/dakika olarak saptanmıştır. Hasta 12 gün yoğun bakımda izlenmiş olup, ilk iki gün 250 mg, 9 gün boyunca da 80 mg metilprednisolon tedavisi almıştır. Hastaya metilprednisolon tedavisinin yanısıra; C vitamini, N-asetilsistein gibi destek tedaviler ve favipiravir, piperasilin-tazobaktam tedavisi de uygulanmıştır. Klinik takibinde oksijen ihtiyacı azalan hastaya 13 gün boyunca 40 mg ve dört gün boyunca da 20 mg olmak üzere toplamda 1820 mg metilprednisolon tedavisi verilmiştir. Salah ile taburcu olduktan üç hafta sonra yaygın kalça ağrısı nedeni ile ortopedi polikliniğine başvuran hastaya sağ ve sol kalça manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral FBAVN tanısı konularak sağ kalça protezi uygulanmıştır. Ancak hasta, operasyondan iki hafta sonra operasyon hattında başlayan ve dış merkezde ampirik olarak verilen amoksisilin/klavulanik asit ve siprofloksasin tedavisine rağmen geçmeyen kızarıklık ve akıntı şikayetleri ile polikliniğimize başvurmuştur. Hastanın vital bulgularında vücut sıcaklığı 36.5°C, tansiyonu 110/70 mmHg, oda havasında bakılan oksijen saturasyonu %98, kardiyak nabızı 83/dakika olarak saptanmış; destekle mobilize olduğu görülmüştür. Sağ kalçadaki operasyon hattında kızarıklık ve ısı artışı olduğu görülen hastanın diğer sistem muayenelerinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır. Hemogram ve biyokimyasında lökosit $10.14 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$, nötrofil %72.3, sedimentasyon 100 mm, CRP değeri 26.18 mg/L olarak gelen hasta; cerrahi alan enfeksiyonu ön tanısıyla servisimize yatırılmıştır.

Şekil 1’de gösterilen grafi ve yara yerine yapılan yüzeysel doku ultrasonunda post-op seroma tespit edilen ve kontrol MRG’sinde “protez etrafında ödem, sıvı koleksiyonu, abse” saptanan hastaya cerrahi girişim gereksinimi açısından ortopedi konsültasyonu istenmiştir. Ortopedi hekimleri tarafından hastanın yaşı ve postoperatif dönemde yaşanabilecek komplikasyonlar nedeniyle girişim veya drenaj planlanmamıştır. Ampirik olarak damar içi yoldan meropenem 3x1 g ve linezolid 2x600 mg başlanmıştır. Üç haftalık antibiyotik tedavisi sonrasında şikayetleri azalan hastanın enfektif göstergeleri kontrol kanlarında CRP 4.13 mg/L, sedimentasyon 23 mm/saat, lökosit değeri $8.73 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$, nötrofil %57 olarak belirlenmiştir. Parenteral tedavinin 21. gününde herhangi bir yakınması olmayan hasta, yerel ve hastanemize ait etken ve antibiyotik direnç profilleri göz önünde bulundurularak oral siprofloksasin 500 mg tablet 2x1 ile poliklinik kontrolü ile tedavisinin üç aya tamamlanması planlanarak taburcu edilmiştir. Olgunun amacı hastadan yazılı onam alınmıştır.

Şekil 1. Hastaya ait pelvis AP grafisi.



TARTIŞMA

Genellikle solunum sistemi yakınmaları ile karşımıza çıkan COVID-19 hastalığının tedavisinde pek çok ilaç denenmektedir. Kullandığımız her yeni molekül doğal olarak farklı yan etkilerin görülme riskini de beraberinde getirmektedir. COVID-19 tedavisinde etkinliği en çok kabul gören ve yan etki profili en çok bilinen ilaçlardan olan steroidler, sitokin fırtınasını engellemek amacıyla özellikle oksijen alan hastalarda kullanılmaktadır. Steroidlerin IL-1, IL-2, IL-6 TNF- α ve IFN- γ gibi birçok proinflamatuvar proteinlerin salınımını ve lökositlerin migrasyonunu engelleyerek sitokin fırtınası ve ARDS gibi ciddi klinik tabloların gelişmesini önlediği düşünülmektedir⁽¹³⁾. Van Paassen ve ark.'nın⁽¹⁷⁾ COVID-19'da steroid kullanımının etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren 44 çalışmayı ve 20197 hastayı dahil ettikleri sistematik derlemelerinde, steroid kullanımının COVID-19 mortalitesini önemli şekilde azalttığı (OR 0.72 (95%CI 0.57–0.87)) gösterilmiştir. Steroid kullanımında osteoporoz, bozulmuş glukoz toleransı, gastrointestinal kanama gibi yan etkiler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. AVFN, yaklaşık %3-40 oranda uzun süreli ve yüksek doz steroid kullanan hastada oluşan ve birçok morbiditeye neden olan bir hastalıktır^(2,12). Osteonekroz açısından özellikle uzun dönem günlük 20 mg üstünde prednizolon kullanan kişiler, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığı ile takipli hastalar ve çocuklar risk altındadır⁽²²⁾. AVFN genellikle steroid kullanımı, travma, pankreatit, alkol bağımlılığı, orak hücreli anemi ve radyasyon gibi nedenlerle de oluşabilmekle birlikte, femur başını tutarak kalça ve dizde yansıyan ağrıya neden olabilir⁽¹⁵⁾. İlerlemiş AVFN'nun tedavisi ise genellikle total kalça protezi veya artroplastidir^(4,21). Bu olguda kalça protezi uygulanmış olup klinik iyileşme sağlanmış ancak takibinde gelişen cerrahi alan enfeksiyonu nedeniyle ek tedavi ihtiyacı gelişmiştir. Kalça protezi operasyonlarında enfeksiyon gelişme riski % 0.5-1 arasındadır⁽¹⁰⁾. Enfeksiyon patogenezi lokal, operasyon sırasında, komşuluk yolu ile veya hematogen yolla gelişebilir. Bu olguda enfeksiyon operasyondan sonraki 2. haftada gelişmiş olup, erken protez enfeksiyonu olarak sınıflandırılmıştır. Erken protez enfeksiyonlarında en sık etken *Staphylococcus aureus* olup, genellikle intraoperatif kontaminasyon sonucu gelişmektedir⁽¹⁾. Bu noktada olgumuzda COVID-19 tedavisi sonrası gelişen avasküler nekroz gelişimi ve buna bağlı operasyon geçirmesi, ardından cerrahi alan enfeksiyonu ve ek tedavi ihtiyacının gerekmiş olduğu düşünüldüğünde, genel olarak COVID-19 enfeksiyon süreci başarılı olarak atlatılmış olsa bile ardından doğal olarak yaşanabilecek komplikasyonlar ile sağlık bakım maliyetlerinin, iş yoğunluğunun, olası manevi kayıpların daha da artabileceği aşikardır. Abse ve cerrahi alan enfeksiyonu gelişen olgumuzda cerrahi girişim yapılamamış olması, laboratuvar ve klinik iyileşme sağlansa da klinik izlemde tedavi başarısızlığı veya takipte ek komplikasyonlar ile karşılaşmamıza neden olabilecek bir eksikliklerdir.

COVID-19'a bağlı gelişebilecek beklenen mortalite ve morbiditenin yanısıra COVID-19 sonrası uzun süre devam eden yorgunluk, nefes darlığı, halsizlik, eklem ağrısı, anozmi, psikolojik ve nörokognitif fonksiyonlarda bozulma gibi semptomların eşlik ettiği ve uzun COVID olarak tanımlanan klinik tablo en az pandemi kadar dikkat çekmeye başlamıştır⁽³⁾. Bununla birlikte özellikle IL-6 reseptör antagonistlerin ve steroidlerin yoğun kullanıldığı kişilerde aspergilloz, mukormikoz gibi invaziv fungal enfeksiyonların yanı sıra Hepatit B ve tüberküloz reaktivasyonlarının da görülebiliyor olması, COVID-19 geçiren riskli kişilerde sıkı bir takip sürecini gerektirmektedir⁽⁵⁾. Ancak; tüm COVID-19 süreci sonrasında bazı hastalarda kardiyovasküler, respiratuar ve nöromuskuler sistem ile ilişkili yakınmalarının uzun bir süre daha devam etmesi, özellikle gelişebilecek fırsatçı enfeksiyonlar ve metabolik bozukluklar klinisyenleri doğru tanıya ulaşmada zorlayan bir basamaktır. Bu nedenle özellikle yüksek doz steroid tedavisi almış olan hastalarda AVFN gibi nadir de olsa karşılaşılabilecek farklı klinik tabloların da akla gelmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

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

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

KAYNAKLAR

1. Alwan NA, Johnson L. Defining long COVID: Going back to the start. *Med (New York, N.Y.)*. 2021;2(5):501-4. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.03.003>.
2. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(2):94-124. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.33724b>
3. Campbell C, Andersson MI, Ansari MA, et al. Risk of reactivation of hepatitis B virus (HBV) and tuberculosis (TB) and complications of hepatitis C virus (HCV) following tocilizumab therapy: a systematic review to inform risk assessment in the COVID-19 era. *Front Med*. 2021;8:706482. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.706482>.
4. Fye MA, Huo MH, Zatorski LE, et al. Total hip arthroplasty performed without cement in patients with femoral head osteonecrosis who are less than 50 years old. *J Arthroplasty*. 1998;13(8):876-81. [https://doi.org/10.1016/s0883-5403\(98\)90193-0](https://doi.org/10.1016/s0883-5403(98)90193-0).
5. Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat Microbiol*. 2022;7(8):1127-40. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01172-2>
6. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1119-24. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092163>
7. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2021;9(12):1407-18. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)
8. Mavi D, İnkaya AÇ. COVID-19 İmmün patogenezi. *FLORA*. 2020;25 <https://doi.org/10.5578/flora.69606>
9. Min KH, Rhee CK, Jung JY, et al. Characteristics of adverse effects when using high dose short term steroid regimen. *Korean J Audiol*. 2012;16(2):65-70. <https://doi.org/10.7874/kja.2012.16.2.65>
10. Parvizi J, Fassihi SC, Enayatollahi MA. Diagnosis of periprosthetic joint infection following hip and knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2016;47(3):505-15. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2016.03.001>
11. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N England J Med*. 2021;384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.

12. Seamon J, Keller T, Saleh J, et al. The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis*. 2012;60:1763. <https://doi.org/10.1155/2012/601763>
13. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, et al. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol*. 2019;10:1744. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01744>.
14. Şimşek-Yavuz S, Komsuoğlu Çelikyurt Fİ. An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2021;51(SI-1):3372-90. <https://doi.org/10.3906/sag-2106-250>
15. Tierney Jr. LM, McPhee SJ, Papadakis MA. *Current Medical diagnosis and treatment*. 36. Baskı, s. 798-799, Stamford: Appleton & Lange, New York (1997).
16. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*. 2019;10:1545. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01545>
17. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020; 24(1):696. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03400-9>
18. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 14. Edition 105. 17 August 2022. [<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---17-august-2022>]. (Erişim Tarihi: 13/09/2022)
19. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499-518. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11330>
20. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19, Interim WHO solidarity trial results. *N England J Med*. 2021;384(6):497-511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
21. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis*. 2001;33(Suppl 2):S94-106. <https://doi.org/10.1086/321863>
22. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid adverse effects. 2022 In StatPearls. İnternet adresi: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>] Erişim Tarihi: (15/09/2022)

ANKEM DERGİSİ YAZIM KURALLARI

HAKEMLİK VE DEĞERLENDİRME SÜRECİ

Dergide yayınlanacak tüm yazıların yayınlanması hakkındaki karar editörlere aittir. Ancak editörler bu kararlarını hakemlerin önerileri doğrultusunda şekillendirirler.

ANKEM Dergisi'ne gönderilen tüm çalışmalar çift-kör hakem değerlendirmesine tabi tutulmaktadır. Bu değerlendirmede her aşamayı bilen kişi sadece editör ve/veya sorumlu yardımcı editördür. Yazarlar çalışmasını değerlendirecek hakemin kim olduğunu, hakemler de çalışmasını değerlendirdiği yazarları bilemez.

Gönderilecek her çalışmayı, alanında uzman, tercihan üç olmak üzere en az iki hakem değerlendirir. Makalelerin hızlı bir şekilde değerlendirilebilmesi için editörler tarafından her türlü çaba gösterilir. Hakem görüşlerinin farklılık göstermesi durumunda makalelerin değerlendirme süreçlerinde son karar yetkisi editördedir.

Ön Değerlendirme Süreci

İlgili editör, gelen çalışmayı derginin amaç ve kapsamına, yazım kurallarına uygun olup olmadığına, bilimsel, İngilizce ve Türkçe dil yeterliliğine göre inceler. Editör bu aşamada yazara sorular iletebilir, düzeltme isteyebilir.

Yapılan inceleme sonucunda uygun bulunan makaleler hakem değerlendirmesi sürecine alınır, derginin yayın kurallarına ve yayın politikasına uygun bulunmayan veya bilimsel olarak yeterli bulunmayan makaleler sorumlu yazara iade edilir.

Yazım Kuralları

ANKEM Dergisi'ne gönderilecek makalelerde araştırma ve yayın etiğine uygunluk en başta aranan özelliklerdir. ANKEM Dergisi 29. ciltten itibaren yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayınlanmakta, her sayıda araştırma makalesi ağırlıklı olmakta, derleme ve olgu sunumuna az sayıda yer verilmektedir.

Yazarların, www.orcid.org adresinden edinecekleri ORCID numaralarını bildirmeleri gerekmektedir.

MAKALE HAZIRLAMA

Makaleler microsoft word programında yazılmış olmalı ve ankem@ankemdernegi.org.tr adresine gönderilmelidir. Ayrıca makalenin başka bir dergide yayınlanmadığını, yazarların makalenin ANKEM Dergisinde yayınlanmasını ve tüm içeriğini onayladıklarını bildiren ve bütün yazarların imzaladığı, Bio, Dr, Uzm Dr, Prof Dr.... gibi akademik unvanlarını da içeren "**Telif Hakkı Devir ve Çıkar çatışması Beyan Formu**" ve gerekli olduğunda Etik Kurul onayı e-posta ile aynı adrese gönderilmeli ve istenirse dernek adresine gönderilebilmesi için ıslak imzalı orijinalleri yazarlarca saklanmalıdır. Olgu sunumları için bilgilerin yayınlanabileceğine dair hastadan veya yasal vasisinden alınan imzalı aydınlatılmış onam formu, bunun mümkün olmadığı durumlarda etik kurul izni alınması şarttır. Aydınlatılmış onam belgeleri ve etik kurul izin belgelerinin orijinallerinin gerektiğinde sağlanma sorumluluğu yazarlara aittir. Yazışmacı yazarın posta adresi, tel, GSM, faks numaraları, e-posta adresi ve diğer tüm yazarların e-posta adresleri ve ORCID numaraları belirtilmelidir. İlgili yazar dışındaki yazarların onayları ayrıca e-posta ile de alınmaktadır.

Makale önceden yapılmış bir sunu ile ilgili ise sununun yapıldığı toplantı, isim-tarih-yer ve sunu numarası ile bildirilmelidir. Herhangi bir destek alınmışsa, destek alınan kurum ve varsa ilgili proje numarası belirtilmelidir.

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

1. Yazım ve dil düzeni:

Makaleler Türkçe veya İngilizce olarak yayınlanır. Dilimize yerleşmiş terimler yazım kurallarımıza göre kullanılmalı, Türk Dil Kurumu'nun hazırladığı "Yeni Yazım Kılavuzu" ve "Türkçe Sözlük" esas alınmalıdır. Metin içinde kullanılan (tablo ve kaynaklardakiler dışında) Lâtince mikroorganizma adları italik yazılmalıdır. İlk kullanıldığında tam olarak yazılan mikroorganizma adı, daha sonraki kullanışlarında cins adının ilk harfi kullanılarak kısaltmalıdır. İlk yazımda "*Escherichia coli*", sonrakilerde "*E. coli*" gibi. Stafilokok, streptokok gibi Türkçe'ye yerleşmiş cins adları ve antibiyotik adları Türkçe olarak yazılmalıdır. Latince kökenli in vitro, in vivo, sensu stricto, sensu lato gibi terimler italik yazılmalıdır. Yanında birim gösterilmeyen ondan küçük sayılar yazı ile yazılmalı, rakam ile yazılan sayılara takılar kesme işareti ile eklenmelidir ("beş hasta, suşların 38'i" gibi). Sıra belirten sayılar: beşinci veya 118. 118'inci gibi yazılmalıdır. Ondalık kesirler virgöl yerine nokta ile ayrılmalı ve % işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır ("%5,5" yerine "%5.5" gibi). Birim eklenen sayılardan, art arda yazılan sayılar arasındaki virgüllerden sonra bir harflik boşluk bırakılmalıdır (10 ml, Tablo 1, 2, 3, 4 1., 2., 3. sıra gibi). Boyama yöntemi olan Gram büyüklük harfle, bakteri tanımlamak için kullanıldığında ise Gram (-/+) yerine Gram negatif/pozitif şeklinde yazılmalıdır. Cümleler zorunluluk olmadıkça rakamla gösterilen sayılarla başlamamalıdır. Makaleler bir zorunluluk olmadıkça "mişli geçmiş" kipi ile yazılmalıdır.

2. Yazı formu:

Bir çalışma ile ilgili makaleler BAŞLIK, İNGİLİZCE BAŞLIK, ÖZ, ABSTRACT, GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEM, BULGULAR, TARTIŞMA, KAYNAKLAR bölümlerini içermelidir. TEŞEKKÜR yazmak isteniyorsa kaynaklardan önceye konulmalıdır. Derleme makaleler BAŞLIK, İNGİLİZCE BAŞLIK, ÖZ, ABSTRACT bölümleri içermeli ve yazarın uygun göreceği şekilde bölümlere ayrılmalıdır. Olgu sunumlarında BAŞLIK, İNGİLİZCE BAŞLIK, ÖZ, ABSTRACT, GİRİŞ, OLGU ve TARTIŞMA bölümleri olmalıdır. Dergide yayınlanan çalışmalarla ilgili görüşler ve bunlara ilgili çalışmanın yazarlarının yanıtlarına "Editöre mektup" bölümünde yer verilir. Editöre mektup olarak gönderilen görüşler kısa tutulmalı, zorunlu olmadıkça 500 sözcük ve 5 kaynaktan fazla kullanılmamalı, ÖZ ve İngilizce "ABSTRACT" yazılmamalıdır.

Başlıkta yazar adlarında, soyadlar büyük harfle olmak üzere, ön adlar da açık olarak yazılmalıdır. Yazarların çalıştığı kuruluş adresi en kısa şekli ile yazar adlarının altında gösterilmeli, yazarlar farklı kuruluşlarda çalışıyorlarsa adlar ve kuruluşlar sayılarla belirtilmelidir. Yazarların başvuru tarihinde çalıştıkları kurumun yanı sıra, farklı ise, çalışmanın yapıldığı tarihteki kurumları da belirtilmelidir. Bu bilgiyi doğru verebilmek için bir yazar için birden fazla kurum bilgisi girilebilir.

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

ABSTRACT yazılırken Öz'e sadık kalınmalıdır. Abstract'tan sonra (anahtar kelimelere karşılık) 4-6 "Keywords" Türkçe anahtar sözcükleri bulduğunuz sayfadaki Medical Subject Headings (MESH) (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) karşılığında yer alan sözcüklerden seçilmelidir. GİRİŞ konuyu anlamayı kolaylaştıracak bilgileri ve çalışmanın amacını kısa ve özlü bir şekilde vermelidir.

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

BULGULAR, çalışmanın sonuçlarını gerekiyorsa tablo ve şekillerin yardımı ile vermelidir. Şekil, grafik ve fotoğraf çok gerekmedikçe kullanılmamalıdır. Tablolarda verilen bilgiler metinde tekrarlanmamalı, gerekirse önemli kısımları vurgulanmalıdır.

TARTIŞMA bölümü bulgular ve tabloların tekrarı olmamalı, bulguların önemli yönlerini vurgulamalı ve başka araştırmacıların bulguları ile karşılaştırmalıdır. Makale, tablo ve şekiller dışında 10 sayfayı, kaynak sayısı (derlemeler dışında) 25'i geçmemelidir. Daha uzun makaleler editörler kurulunca gerekli görülürse kabul edilir, kurulca kısaltılabilir veya yazardan kısaltması istenebilir.

Tablo ve şekil düzeni: Tablolar alt ve üst çizgiler ve gereğine göre ara çizgileri içermeli (gereksiz yatay ve dikey çizgilerden kaçınılmalı), Arap rakamları ile sıralanmalı, tablo adı tablo üst çizgisinin üstüne yazılmalıdır. Tablonun adı içeriğine uygun en kısa şekilde olmalıdır. Bulguların kolay anlaşılması için tablolar halinde verilmesine gayret edilmeli, ancak metin içinde birkaç cümle ile belirtilen hususlar için ayrıca tablo düzenlenmemelidir. Metin içinde tablodaki bilgiler gereksiz yere tekrar edilmemeli, önemli hususların belirtilmesi ile yetinilmelidir. Tablolarda (ve metinde) ortalamalar ve yüzde oranları anlamlı değilse tam sayıdan sonra yürütülmemeli (veya anlamlı olduğu kadar yürütülmeli), en yakın sayıya yuvarlanarak gösterilmelidir. Örneğin: 34 suşun 13'ünü %38 olarak belirtmek anlamayı kolaylaştırıcı olabilir, fakat bu oran %38.2 şeklinde uzatılmamalıdır. Uzatmadaki ilk rakamın binde bir olasılığı gösterdiği, ancak büyük sayılarda bu olasılığı belirtmek hakkı olacağı düşünülmelidir. Ortalamalar anlamlı olacak ve kolay anlaşılacak şekilde verilmelidir. Örneğin eritrosit sayımlarının ortalaması 4,365,248 değil, 4,365,000 olarak verilmelidir. Makaleye ancak çok gerekli ise eklenecek şekil, grafik, kimyasal formül, fotoğraf, mikrofotograf "Şekil" olarak adlandırılıp sıralanmalıdır.

KAYNAKLAR harf dizinine göre sıralanmalı ve yazım şekli "Vancouver" kaynak gösterme stiline uygun olmalıdır. Aşağıdaki örnekler ve dergimizin web sayfasındaki yazım kurallarından da örnek alınabilir. (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) Yararlanılan bütün eserler kaynak olarak verilmeli, fakat sayıyı arttırma amacıyla kaynak kullanılmamalıdır. Yararlı olacak Türkçe kaynaklar göz ardı edilmemelidir. Kaynakların tamamının metin içinde kullanılmış olması ve metin içinde kullanılanların tamamının da kaynaklar listesinde yer alması gereklidir.

Kaynaklara atıf yaparken metin içinde cümle sonuna konacak paranteze numarası yazılmalıdır: "...gösterilmiştir^(1,5,6)" gibi. Metinde kaynak verilirken yazar adı kullanılıyorsa kaynak numarası yazar adının yanına yazılmalıdır. Smith ve Jones'a⁽⁴⁾ göre....., ikiden fazla yazar varsa Smith ve ark.'a⁽⁴⁾ göre..... gibi.

Kaynak listesi hazırlanırken altı veya daha az sayıdaki yazarların tümünün adları kullanılmalı, yedi ve daha fazla yazarlı kaynaklarda ilk üç yazar adından sonra "et al." veya "ve ark." kısaltması kullanılmalıdır.

Kaynaklar listesi harf dizinine göre sıralanmalıdır. Sıralamada bütün yazar adları aynı olan kaynaklar için yıl, aynı yılda ve dergide ise cilt ve sayfa numarası dikkate alınmalı, aynı yılda farklı dergide olan kaynaklardan metin içinde önce geçene önde yer verilmelidir.

Kaynak verilirken aşağıdaki örnekler esas alınmalı, noktalama, sözcük ve harf aralıkları, büyük harfler, dergi, cilt, sayı, sayfa numaraları buna göre yazılmalıdır.

- Dergi adları: Uluslararası dergiler “PubMed Journals Database”, yerli dergiler “<http://www.atifdizini.com/Journals/tr-index.html>” adresindeki şekilde kısaltılmalıdır.
 - Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the clinical and laboratory standards institute. Clin Infect Dis. 2007;44(6):867-73. <https://doi.org/10.1086/511864>
- İnternette kullanılan kaynaklarda:
 - Yazarlı ise; ANKEM Dergisi yazım kurallarına uygun olarak yazar adı, konu başlığı, sayfanın ait olduğu kurum, erişim adresi ve erişim tarihi şeklinde verilmelidir: Töreci K. Ankem Dergisinin genç yazarlarına, ANKEM Derneği, <http://www.ankemderneği.org.tr/?sp=konuk0606> (erişim tarihi 1.1.2015)
 - Yazarlı değil ise; konu başlığı, sayfanın ait olduğu kurum, erişim adresi ve erişim tarihi şeklinde verilmelidir. Inappropriate antibiotic use for pneumonia common. Medscape Infectious Diseases, <http://www.medscape.com/viewarticle/876918>, (erişim tarihi 30.03.2017)
- Kaynak olarak kitap ve kitap bölümü kullanıldığında yazım şekli ve noktalama işaretleri bakımından aşağıdaki örnekler esas alınmalıdır:
 - Kitap: 4. Baron EJ, Peterson LR, Fingeold SM. Bailey and Scott’s Diagnostic Microbiology, 9. baskı, s.168-204, Mosby Co., London (1994).
 - Kitap bölümü: 4. Swenson JM, Hindler JA, Peterson LR. Special tests for detecting antibacterial resistance, “Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, 6. baskı” kitabında s.1356-72, ASM Press, Washington (1995).
 - Yerli kitaplarda basımevinin değil, yayınlayan kuruluşun adı ve varsa yayın numarası kullanılmalıdır. “İst Tıp Fak Yayını No.20, İstanbul (2001)” gibi.
- Kongre bildirileri: ANKEM Kongrelerindeki özetler ve sunuların ANKEM Dergisinde yayınlanması gibi bir dergide yayınlanan bildiriler dergideki diğer makaleler gibi kaynak verilir. Özel bir kongre kitabında yayınlananlar şu örneğe göre kaynak verilebilir:
 - Akyüz Z, Dinç U, Güler NC ve ark. Hastanemizde 2005-2008 yılları arasında kan örneklerinden izole edilen kandida türlerinin dağılımının belirlenmesi, XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, s.846-7, Bodrum (2008) (sayfa yerine Poster no. da olabilir).

MAKALE GÖNDERME VE GERİ ÇEKME

Makale Gönderme: Makaleler ankem@ankemderneği.org.tr adresine gönderilmelidir.

Makale Geri Çekme: Yayın politikalarımız gereği, geri çekme işlemlerinde dergi editörüyle yazar işbirliği yapmak durumundadır.

Değerlendirme aşamasındaki çalışmasını geri çekme talebinde bulunmak isteyen yazar, gerekçesini içeren dilekçeyi, bütün yazarların onayı olduğunu belirten ıslak imzalı bir şekilde, elektronik ya da basılı olarak yayın kuruluna iletmelidir.

Yayın Kurulu gelen talebi inceler ve en geç on gün içerisinde yazara dönüş sağlar. Yayın kurulu tarafından geri çekme talebi onaylanmadıkça, makale gönderim aşamasında telif hakları ANKEM Dergisi'ne devredilmiş olan çalışma başka bir dergiye değerlendirme için gönderilemez.

İLETİŞİM

Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği

Adres: Topkapı Mahallesi Turgut Özal Millet Cad. No: 176 Kat:5 D:16 Fatih, İSTANBUL

Tel: 0212 219 9339-40

Faks: 0212 219 9341

E-mail: ankem@ankemderneği.org.tr

Web: <http://www.ankemderneği.org.tr>

E-mail: ankem@ankemderneği.org.tr

Yayınevi: DergiPark