

Cilt / Volume 52

Sayı / Number 2

Haziran / June 2022

ISSN 0258-2171

e-ISSN 2458-7516



Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi

Journal of Turkish Society of Microbiology

- ✓ **Candida Vajinitinin Tedavisinde Otesekonazol (VT-1161): Güncel Durum**
- ✓ ***Klebsiella pneumoniae* Klinik Suşlarında, 2012-2020 Yılları Arasında Karbapenem Direnç Oranlarındaki Değişimin ve Direnç Genlerinin Araştırılması**
- ✓ **İstanbul İli Hizmet Bölgemizde Genç Erişkin Nüfusta Kızamık Seroprevalansının Araştırılması**
- ✓ **COVID-19 Tanılı Bir Hastada İlk Kez Saptanan *Herbaspirillum huttiense* Bakteriyemisi, Olgu Sunumu**

ISSN 0258-2171
e-ISSN 2458-7516

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY



Cilt / Volume 52
Sayı / Number 2
Haziran / June 2022



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 52 Sayı / Number 2 Haziran / June 2022

Editör / Editor in Chief

Çağrı Ergin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli
0000-0001-7783-8723

Bölüm Editörleri / Section Editors

Sebahat Aksaray; Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul
0000-0002-0552-1337

Ebru Evren; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0001-7615-0521

Bedia Dinç; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara
0000-0001-8318-2556

Ramazan Gümrall; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-2303-8234

Derya Dirim Erdoğan; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir
0000-0001-6927-9917

Özgür Kurt; Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0002-5584-517X

Gürhan Çiftçioğlu; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Teknokent, 3. Kat No.324 Avclar, İstanbul
0000-0001-6927-9917

Nüket Sivri; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Ana Bilim Dalı, İstanbul
0000-0002-4269-5950

Serap Süzük Yıldız; Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ankara, Türkiye
0000-0002-4820-6986

Sahibi / Owner

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Adına
On Behalf of The Turkish Society of Microbiology

Prof. Dr. Sebahat Aksaray

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Prof. Dr. Çağrı Ergin
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Morfoloji Binası
Kınıklı / Denizli
Orcid no: 0000-0001-7783-8723
Tel: 0258 296 24 91
E-posta: tmcdeditor@gmail.com
www.tmc-online.org

Mart, Haziran, Eylül, Aralık olmak üzere
yılıda 4 kez yayınlanır.

© 2022. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derneği'ne aittir. Yazılı ön izinsiz materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İhtikarları'na uymaktadır.

© 2022. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to Turkish Society of Microbiology. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.

Yayın Türü: Yaygın Süreli

Yayıncılık Hizmetleri / Publishing Services

Akdema Bilişim Yayıncılık ve Dan. Tic. Ltd. Şti.
Adres: Balkiraz Mah. Saraycık Cad. No: 19/6 Mamak/Ankara
Sertifika no: 52576
E-posta: bilgi@akdema.com
Tel: +90 533 166 80 80
Web: www.akdema.com

Baskı / Printing

Teknoart Digital Ofset Reklamcılık Matbaacılık İth. İhr. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Adres: Cevizlidere Mahallesi 1288 Sok. No: 1/1 Çankaya/Ankara
Sertifika no: 47644
Tel: +90 312 473 92 97
Web: www.printandsmile.com.tr

Danışmanlar Kurulu / Advisory Board

Ahmet Çalışkan, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli
0000-0002-1156-3787

Aylin Döğen, Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin
0000-0002-0388-306X

Betil Özhak, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya
0000-0001-5224-1824

Cihan Kabukçu, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli
0000-0003-3331-5714

Duygu Fındık, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya
0000-0002-0342-0364

Duygu Öcal, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0001-9929-267X

Ebru Us, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0001-9705-1792

Ezgi Gülten, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0003-0248-7716

Fatma Mutlu Sarıgüzel, Erciyes Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri
0000-0003-2747-0208

Filiz Kibar, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana
0000-0003-2983-2399

Fusun Cömert, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak
0000-0003-0161-6897

Güle Çınar, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-7635-8848

Gülendam Bozdayı, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-6036-6819

Hatice Ertabaklar, Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın
0000-0001-7997-6433

Hatice Yazısız, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya
0000-0002-7285-4764

Işıl Fidan, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0001-6296-5017

Macit İlkit, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana
0000-0002-1174-4182

Mümtaz Cem Şirin, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta
0000-0002-7349-3438

Özgür Kurt, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0001-5575-588X

Rıza Adaleti, SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İstanbul
0000-0001-9576-6794

Sibel Aydoğan, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara
0000-0001-8820-032X

Süleyha Hilmioğlu Polat, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
0000-0001-8850-2715

Tuba Dal, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0001-7045-1462

Tülin Demir, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji
Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara
0000-0003-2708-2838



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

DERLEME / REVIEW

- **Candida Vajinitinin Tedavisinde Otesekonazol (VT-1161): Güncel Durum**
Oteseconazole in the Treatment of Candida Vaginitis: Current Status
Ayşe Sultan Karakoyun, Mete Sucu, Macit İlkit 89-94

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- **Klebsiella pneumoniae Klinik Suşlarında, 2012-2020 Yılları Arasında Karbapenem Direnç Oranlarındaki Değişimin ve Direnç Genlerinin Araştırılması**
Investigation of Carbapenem Resistance Ratio Changes and Resistange Genes in Clinical Isolates of Klebsiella pneumoniae Between 2012 to 2020
Murat Telli 95-102
- **At Serumunun Farklı Konsantrasyonlarının Trichomonas vaginalis Kriyoprezervasyonuna Etkisi**
The Effects of Different Concentrations of Horse Serum on Trichomonas vaginalis Cryopreservation
Vildan Turan Faraşat, İbrahim Çavuş, Ahmet Özbilgin 103-108
- **Gebelerde Candida Vajinitinin Epidemiyolojisi**
Epidemiology of Candida Vaginitis in Pregnant Women
Ahmed Chaabaawi, Mete Sucu, Ayşe Sultan Karakoyun, Nevzat Ünal, Ertan Kara, Macit İlkit 109-118
- **Sağlık Çalışanlarının COVID-19 Aşı Tutumu**
Attitudes of Healthcare Workers Towards COVID-19 Vaccination
Efdal Oktay Gültekin, Onur Gültekin 119-130
- **İstanbul İli Hizmet Bölgemizde Genç Erişkin Nüfusta Kızamık Seroprevalansının Araştırılması**
Investigation of Measles Seroprevalance in Young Adults in Our Service Area in Istanbul Province
Caner Yürüyen, Büşra Yıldırım Tosun, Sebahat Aksaray 131-134

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **COVID-19 Tanılı Bir Hastada İlk Kez Saptanan Herbaspirillum huttiense Bakteriyemisi, Olgu Sunumu**
Bacteremia Caused by Herbaspirillum Huttiense in a Patient with COVID-19, Case Report
Rümeysa Tuba Biçer, Büşra Güneysu Yazar, Abdurrahman Sarmış, Neslihan Önder, Tuncer Özekinci 135-138
- **Moraxella Bakteriyemisi: Üç Olgu Sunumu**
Moraxella Bacteremia: Three Case Reports
Özgenur Demirkol, Meltem Sarı, Ayşegül Karahasan, Marisa Marku, Nuri Çağatay Cimşit 139-143

YAZARLARA BİLGİ VII-VII

ETİK POLİTİKALAR IX-X

HAKEMLERE BİLGİ XI

Candida Vajinitinin Tedavisinde Otesekonazol (VT-1161): Güncel Durum

Oteseconazole in the Treatment of Candida Vaginitis: Current Status

Ayşe Sultan Karakoyun*[✉], Mete Sucu**[✉], Macit İlkit*[✉]

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Atf/Cite as: Karakoyun AS, Sucu M, İlkit M. *Candida* vajinitinin tedavisinde otesekonazol (VT-1161): Güncel durum. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(2):89-94.

öz

Mantar enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılmakta olan antifungallerin ilaç-ilaç etkileşimlerinin ve yan etki (hepatotoksikite ve kardiyotoksikite gibi) risklerinin fazla olması nedeniyle yeni antifungal ilaç arayışı süregelmektedir. Azol grubu antifungaller invazif ve mukoza enfeksiyonlarının tedavisinde en sık tercih edilen ilaç sınıflarındandır. Bu grup ilaçlar mantar hücre zarının yapısında yer alan ergosterol sentezinden sorumlu lanosterol 14 α -demetilaz enzimini hedef alır. Ancak, insan sitokromları ile de etkileşime girdiklerinden kullanımları sınırlıdır. Otesekonazol (VT-1161), tetrazol sınıfı yeni kuşak bir antifungal ilaçtır. Mantara ilişkin sitokrom P450 51 (CYP51)'e seçici olarak bağlanarak etki etmesi sonucunda daha az ilaç-ilaç etkileşimine ve daha az yan etkiye neden olur. VT-1161'in flukonazole dirençli *Candida albicans* ve *Candida krusei*, ekinokandinlere dirençli *Candida glabrata*, dermatofit, *Cryptococcus*, *Rhizopus* ve *Coccidioides* türlerine etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. *Candida* vajiniti (CV) tüm dünyada prevalansı giderek artan önemli bir sorundur. VT-1161 yüksek oral biyoyararlanım, uzun plazma yarı ömrü (> 48 saat) ve vajina mukozasına geçişinin iyi olması ile özellenir. Bu derlemede, otesekonazolün etki alanı ile in vivo ve in vitro veriler güncel bilgiler eşliğinde sunulmuştur. Akut ve rekürren CV'nin sınırlı tedavi seçenekleri göz önüne alındığında, VT-1161 güvenli ve etkili bir seçenek olarak görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Antifungal direnç, tetrazol, vulvovajina kandidozu

ABSTRACT

Antifungal drugs used for the treatment of fungal infections have a high risk of drug-drug interactions and side effects (such as hepatotoxicity and cardiotoxicity). Therefore, the search for novel antifungal drugs continues. Azole antifungals are among the most preferred drug classes in the treatment of invasive and mucosal fungal infections. This group of drugs targets lanosterol 14 α -demethylase, which is responsible for the synthesis of ergosterol in the structure of the fungal cell membrane. However, their use is limited, as they also interact with human cytochrome enzymes. Oteseconazole (VT-1161) is a new-generation antifungal drug class of tetrazole. It causes fewer drug-drug interactions and side effects, as it acts by selectively binding to the fungal cytochrome P450 51 (CYP51). Studies have also shown that VT-1161 is effective against fluconazole-resistant *Candida albicans* and *Candida krusei*, echinocandin-resistant *Candida glabrata*, dermatophytes, *Cryptococcus*, *Rhizopus*, and *Coccidioides* species. *Candida* vaginitis (CV) is an important problem with an increasing prevalence globally. VT-1161 is characterized by high oral bioavailability, a long plasma half-life (> 48 hours), and effective penetration into the vaginal mucosa. This review presents up-to-date information on the spectrum activity of oteseconazole and in vivo and in vitro data. Considering the limited treatment options for acute and recurrent CV, VT-1161 seems to be a safe and effective option.

Keywords: Antifungal resistance, tetrazole, vulvovaginal candidosis

Alındığı tarih / Received:
14.12.2021 / 14.December.2021

Kabul tarihi / Accepted:
28.01.2022 / 18.January.2022

Erken çevrimiçi / First Published:
10.06.2022 / 10.June.2022

ORCID Kayıtları

A. S. Karakoyun 0000-0002-2717-6343
M. Sucu 0000-0002-6889-7147
M. İlkit 0000-0002-1174-4182

✉ macitilkit@gmail.com

GİRİŞ

“Azol antifungal” sınıfı ilaçların moleküler hedefi lanosterol 14 α -demetilazdır ve bu sınıfta yer alan ilaçlar mukoza kandidozları başta olmak üzere birçok mantar enfeksiyonunun tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılırlar^(1,2). Bu ilaçların hedeflerinde olmayan insan sitokrom P450 enzim sisteminin inhibisyonu ile kardiyotoksisite, hepatotoksisite veya görme bozuklukları gibi yan etkiler oluşur⁽¹⁾. Yine azol grubu ilaçlar, insan sitokromlarını inhibe ederek (CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2C19 gibi) ilaç-ilaç etkileşimine neden olurlar. Bu nedenle azol grubu antifungallerin ilaç-ilaç etkileşimleri önemlidir ve plazma düzeylerinin izlemi gereklidir⁽³⁾. CYP19 gibi endokrin biyosentetik enzimlerin inhibisyonu ise gebelik sırasında flukonazol [Australian-Therapeutic Goods Administration (Au-TGA) Kategori D, 150 mg/gün dozunda FDA Kategori C]⁽⁴⁾, itrakonazol (Au-TGA Kategori B3)⁽⁵⁾ veya vorikonazolün (Au-TGA Kategori B3)⁽⁶⁾ kullanımına ilişkin sınırlamalar getirir⁽⁷⁾. Gebelik sırasında, özellikle ilk trimesterde, artan düşük riski ve henüz net olmayan doğumsal defekt ilişkisi nedeniyle “oral azol” tedavisinden kaçınılması önerilmektedir⁽⁸⁾. İtrakonazol kullanımı ile hepatotoksisite gelişiminin mekanizması çok iyi anlaşılmasa da bu durumun karaciğer sitokromları ile etkileşim sonucunda ortaya çıkabileceği düşünülmüştür⁽⁹⁾.

Otesekonazol (VT-1161), ağız yolu ile kullanılan tetrazol sınıfı yeni kuşak bir antifungal ilaçtır. Mantar hücresinde hedefi lanosterol 14 α -demetilaz enzimidir ve sitokrom P450 51 (CYP51)'e seçici bağlanarak inhibe eder. Lanosterol demetilaz, mantar üremesi için gerekli olup, ergosterol sentezinin erken basamaklarını katalize eden bir steroldür. CYP51, mantar hücre zarının oluşumunu ve bütünlüğünü sağlar. CYP51'in özgün inhibisyonu ise mantarda toksik sterollerin birikimine neden olur^(1,2). Yukarıda anılan nedenlerle hedefte olmayan insan sitokromlarını etkilemeksizin mantara ilişkin CYP51'in özgün inhibisyonu mantar tedavisinde önemli bir adım olacaktır. Mevcut azol ilaçların düşük terapötik indeksi göz önüne alındığında yüksek terapötik indeksi olan ve tedaviye dirençli mantarları toksik düzeylerin altında plazma konsantrasyonları ile yenebilen ilaç yeni bir umut olacaktır⁽¹⁰⁾. VT-1161, memeli CYP enzimlerini daha az inhibe ederek daha

az ilaç-ilaç etkileşimine ve daha az yan etkiye neden olur⁽¹⁾.

Mevcut antifungal ilaçlara çoklu veya tam direncin görülmesi yeni antifungal ilaçların geliştirilmesinde önemli bir gereksinim ve basamak olmuştur. Çoklu ilaca dirençli veya tam dirençli *Candida* enfeksiyonlarının tedavisi amacı ile geliştirilen yeni kuşak antifungal ilaçlar arasında ibreksafungerp (SCY-078) ve otesekonazol (VT-1161) sayılabilir⁽²⁾. İbreksafungerp'in klinik ve mikolojik özellikleri bir başka eserde ayrıntılı olarak irdelenmiş olup, *Candida* vajiniti (CV)'nin tedavisinde kullanımı 1 Haziran 2021'de FDA tarafından onaylanmıştır⁽¹¹⁾. Bu derlemede, yeni bir antifungal ilaç olan otesekonazolün etki alanı yanında *in vivo* ve *in vitro* veriler güncel bilgiler eşliğinde meslektaşlarımızın bilgisine sunulmuştur.

Antifungal etki ve hedef mantarlar

VT-1161'in invazif mantar enfeksiyonlarının tedavisindeki yeri henüz erken faz klinik çalışmaları aşamasında iken, rekürren CV ve onikomikoz tedavisinde Faz II ve Faz III çalışmaları başlamış ve ümit verici sonuçlar elde edilmiştir⁽¹²⁻¹⁴⁾. Çeşitli çalışmalar, VT-1161'in *Candida*⁽¹⁾ ve dermatofit (*Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* ve *Epidermophyton floccosum*)⁽¹⁵⁾ türleri yanında *Cryptococcus*⁽¹⁶⁾, *Rhizopus*⁽¹⁷⁾ ve *Coccidioides*⁽¹⁸⁾ türlerine etkili olduğunu göstermiştir. Ancak, triazol ve tetrazol ilaçlar arasında olası çapraz direncin var olabileceği ve mekanizmasının; (i) hedef enzimin modifikasyonu, (ii) aşırı salınımı veya (iii) PDR-1 aracılı ilaç pompa taşıyıcıları ile oluşabileceğine ilişkin erken dönem kanıtlara rastlandığı bildirilmiştir^(19,20).

VT-1161'in flukonazole dirençli *Candida albicans* ve *Candida krusei* (MIC ≤ 0.15 $\mu\text{g/ml}$) ile ekinokandinlere dirençli *Candida glabrata* izolatlarına *in vitro* potent etki gösterdiği kaydedilmiştir^(19,20). Ayrıca, farede oluşturulan flukonazole dirençli *C. albicans* vajiniti modelinde VT-1161'in *in vivo* etkisi gösterilmiştir⁽²¹⁾. Oysa *C. krusei*'nin flukonazole intrinsik dirençli olduğu, *C. glabrata*'nın dirençli izolatlarının ise her geçen gün artış gösterdiği bilinmektedir⁽²²⁾. Önemli bir diğer nokta da CV olgularının %80–90'ında *C.*

albicans etken iken, özellikle son 20 yılda *albicans*-dışı *Candida* türlerinde (örneğin, *C. glabrata* ve *C. krusei*) dikkat çekici artış olmasındır⁽²³⁾. Bu durum, tedavide yaşanan önemli zorlukların nedenleri arasında sayılabilir.

Candida vajinitinin tedavisi

Rekürren CV (RCV) toplumun tüm katmanlarını etkileyen ve prevalansı tüm dünyada giderek artan önemli bir sorundur. Tedavisi güçtür ve mevcut tedavi seçenekleri sınırlıdır. Akut CV tipik olarak tek doz (150 mg flukonazol) ve kısa süreli tedavi seçenekleri ile topikal ve oral azol antifungaller ile tedavi edilirken, RCV'nde uzun süreli bir tedaviye gereksinim duyulmaktadır^(24,25). RCV'nin tedavisinde ilk seçenek oral azol antifungaller olup, tek başına topikal azollerin yeri yoktur⁽²⁵⁾. Tedavide ilk olarak 1986'da ketokonazol başarı ile uygulanmış, ancak hepatotoksisite sorunu nedeni ile terk edilmiştir⁽²⁶⁾.

Sobel⁽²⁷⁾, 2004'te RCV'nde flukonazolün başarı ile uygulandığını bildirmiş ve günümüze dek flukonazol hem akut hem RCV'nin tedavisinde ilk seçenek olarak yer almıştır^(24,27). RCV ataklarının tedavisinde flukonazol kullanımı etkilidir, ancak flukonazol idame tedavisini takip eden altı ay içinde, kadınların yaklaşık %50'sinde yineleyen CV atakları görülmüştür^(27,28). Bu nedenle RCV'nin tedavi planında akut yakınmalara yönelik 7–14 günlük topikal tedavi veya her 72 saatte bir 150 mg oral flukonazolün üç doz kullanımına ek olarak 6 ay boyunca haftada bir 150 mg flukonazol idame tedavisi önerilmektedir^(25,27). RCV atakları çoğu kez 1–2 yıl boyunca devam eder, hatta bazı kadınlar 4–5 yıl bazen 10 yıl süresince CV atakları yaşamaktadır⁽²⁴⁾. Her ne kadar flukonazol kullanımı klinik rekürrensi azaltsa da anlaşıldığı üzere uzun süreli iyileşmeye erişim güçtür. Flukonazole bağlı karaciğer toksisitesi ve ilaç-ilaç etkileşimi bu ilacın güvenliğini sorgulayan unsurlardır. Ayrıca, RCV'nin başarı ile tedavi edilebilmesi için enfeksiyon bölgesinde ilacın yeterli konsantrasyona ulaşması gerekmektedir. Ağız yolu ile kullanılan flukonazolün yarı ömrü görece kısa olduğundan ilaç bırakıldıktan sonra uzun süreli koruma sağlamayacaktır. Bu nedenle, RCV tedavisinde güvenli ve etkili ilaca yönelik arayışlar ısrarla sürmektedir^(27,28).

Ayrıca, giderek artan flukonazol direnci de bir başka sorundur⁽²⁷⁻²⁹⁾. Azol direncine daha çok *albicans*-dışı *Candida* türlerinde rastlanmaktadır. Bu türlerin etken olduğu vajinitlerin en çok %50'sinde topikal veya oral azol tedavisine yanıt alınabilmektedir⁽³⁰⁾. Ancak, flukonazole dirençli *C. albicans* izolatlarında giderek artış görülmesi endişe vericidir^(31,32). Collins ve ark.⁽²⁸⁾ *C. albicans*'ın etken olduğu RCV'nde flukonazol süpresyon tedavisinin CV semptomlarını önlemede hayli etkili olduğunu, ancak ender olarak tedavi ettiğini ve idame tedavisinden sonra sıklıkla CV ataklarının oluştuğunu bildirmişlerdir. Uzun süreli flukonazol idame tedavisinden sonra *C. albicans* izolatlarında direnç oluşması da bir başka önemli komplikasyondur⁽²⁸⁾.

Gebelik dönemi Candida vajiniti

Candida vajinitinin üreme çağındaki kadınlarda özellikle de gebelik döneminde insidansı yüksektir ve gebelik tedavi seçenekleri için sınırlamalar oluşturur^(23,33). Gebelik döneminde CV'nde tedavide ilk seçenek topikal antifungallerdir. Hemen daima klotrimazol (500 mg tek doz) veya mikonazolün (1.200 mg tek doz veya 200 mg/gün–7 gün süre ile) vajina yolu ile uygulanması önerilir^(25,33,34). Bir imidazol türevinin bir başka imidazol ilaca üstün olduğunu gösteren kanıt yoktur. Ayrıca, 14 gün süre ile topikal nistatin önerilebilir, ancak bu ilaç henüz ülkemizde yoktur⁽³³⁾.

Gebelik dönemi RCV'nde uzun süreli flukonazol tedavisini irdeleyen bir araştırma henüz yoktur. Hemen daima, semptomatik RCV atağının 7 günlük topikal imidazol uygulaması ile azaltılması tercih edilmektedir⁽³³⁾. Ancak, gebelik döneminde oral flukonazol kullanımı da az değildir⁽⁸⁾. Gebelerde yüksek doz (400–800 mg/gün) oral flukonazol tedavisinin doğumsal defektlere yol açabileceği gösterilmiştir⁽³⁵⁾. Gebeliğin 1. trimesterinde oral flukonazol kullanımı, kafa kemikleri, yüz, kalp ve kemiklerde çeşitli anormalliklere neden olabileceği bilindiğinden önerilmez^(8,33). Mølgaard-Nielsen ve ark.⁽³⁶⁾ ise 1. trimesterdan sonra tek doz oral 150 mg/gün flukonazol tedavisi ile artmış doğumsal defekt riskini istatistiksel olarak ilişkilendirmemiş olsa da çalışmanın az sayıda gebede yapılması ilacın kullanımına sınırlama getirmektedir.

Candida vajiniti ve VT-1161

VT-1161'in oral biyoyararlanımı yüksek olup, plazma yarı ömrü uzundur (>48 saat) ve vajina mukozasına geçişi kusursuzdur. Garvey ve ark.⁽²¹⁾ VT-1161'in azole dirençli *albicans*-dışı *Candida* vajiniti izolatlarına *in vitro* etkinliğinin yüksek düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada elde edilen *in vitro* veriler daha sonra bildirilen iki ayrı klinik CV araştırması ile de uyumlu bulunmuştur^(12,13). Brand ve ark.⁽¹³⁾ RCV'nin tedavisine ilişkin Faz IIb çalışmasında VT-1161'in ümit verici ve güvenli olduğunu, 48 haftalık izlemde rekürrens oranının %0 olduğunu bildirmişlerdir. Yine Brand ve ark.⁽¹²⁾ akut CV'nde VT-1161'in etkinliğini irdeledikleri bir Faz II araştırmasında, ilacı 300 mg/gün, 600 mg/gün ve günde iki kez 600 mg olmak üzere farklı dozlarda üç gün süre ile uygulamış ve tek doz 150 mg flukonazol ile sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, iyileşme oranlarını, sırası ile, %75, %85.7, %78.6 ve %62.5 bildirmişlerdir⁽¹²⁾.

SONUÇ

Antifungal ilaç geliştirilmesinin pahalı ve uzun bir süreç olduğu bilinmektedir. Umut verici olduğu düşünülen birçok antifungal ilaç; bütçe veya klinik araştırma yetersizliği nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır. Son 20 yılda yeni bir antifungal geliştirilmemesine karşılık, otesekonazol ve benzeri ilaçlar mantar hastalıklarının tedavisinde yeni bir seçenek olarak gösterilmektedir. İlacın keşfi ile birlikte klinik kullanıma sunulması arasında 10–15 yıllık bir zaman dilimi olduğu düşünülürse, antifungal tedavide başarı oranları için henüz yeterli kanıt yoktur ve daha çok veriye gereksinim duyulmaktadır. Bununla birlikte, otesekonazola ilişkin *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, diğer azol antifungal ilaçlara kıyasla özellikle *Candida* türlerine daha güçlü etkisini ve mantara ilişkin CYP51'i seçici inhibe ettiğini göstermiştir. Bu nedenle, daha az ilaç-ilaç etkileşimi ve hepatotoksositeye neden olduğu vurgulanmıştır. Kısaca gerek akut gerekse rekürren CV'nin tedavisinde VT-1161'in güçlü bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 1. VT-1161 ve flukonazolün mikolojik ve farmakolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	VT-1161	Flukonazol
Antifungal grup	Tetrazol grubu	Triazol grubu
Etki mekanizması	Lanosterol 14 α -demetilaz inhibitörü	Lanosterol 14 α -demetilaz inhibitörü
Plazma yarı ömrü	> 48 saat	~30 saat
Etki		
<i>Candida albicans</i>	Evet	Evet (kazanılmış direnç)
<i>albicans</i> -dışı <i>Candida</i>	Evet	Kısmen (intrinsik direnç)
Azol dirençli <i>Candida</i>	Evet	Hayır
Dermatofit	Evet	Evet
<i>Coccidioides spp.</i>	Evet	Evet
<i>Cryptococcus spp.</i>	Evet	Evet
<i>Rhizopus spp.</i>	Evet	Hayır
Yan etki		
ilaç-ilaç etkileşimi	Hayır (CYP51)	Evet (CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP19)
Hepatotoksite	Hayır	Evet
Kardiyotoksite	Hayır	Evet

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Warrillow AG, Hull CM, Parker JE, et al. The clinical candidate VT-1161 is a highly potent inhibitor of *Candida albicans* CYP51 but fails to bind the human enzyme. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(12):7121-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.03707-14>
2. Seiler GT, Ostrosky-Zeichner L. Investigational agents for the treatment of resistant yeasts and molds. *Curr Fungal Infect Rep.* 2021;15(3):104-15. <https://doi.org/10.1007/s12281-021-00419-5>
3. Nivoix Y, Levêque D, Herbrecht R, Koffel JC, Beretz L, Ubeaud-Sequier G. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(12):779-92. <https://doi.org/10.2165/0003088-200847120-00003>
4. Nørgaard M, Pedersen L, Gislum M, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: A Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(1):172-6. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn157>
5. Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):617-20. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.105962>
6. Mikus G, Scholz IM, Weiss J. Pharmacogenomics of the triazole antifungal agent voriconazole. *Pharmacogenomics.* 2011;12(6):861-72. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.18>
7. Kragie L, Turner SD, Patten CJ, Crespi CL, Stresser DM. Assessing pregnancy risks of azole antifungals using a high throughput aromatase inhibition assay. *Endocr Res.* 2002;28(3):129-40. <https://doi.org/10.1081/erc-120015045>
8. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, et al. Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies. *CMAJ.* 2019;191(7):E179-87. <https://doi.org/10.1503/cmaj.180963>
9. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2409-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01657-09>
10. Suzuki Y, Tokimatsu I, Sato Y, et al. Association of sustained high plasma trough concentration of voriconazole with the incidence of hepatotoxicity. *Clin Chim Acta.* 2013;424:119-22. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.05.025>
11. Karakoyun AS, İlkit M. *Candida* vajiniti tedavisinde umut: İbreksafungerp. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2021;51(4):326-33. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.71602>
12. Brand SR, Sobel JD, Nyirjesy P, Ghannoum MA, Schotzinger RJ, Degenhardt TP. A randomized phase 2 study of VT-1161 for the treatment of acute vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e1518-24. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1204>
13. Brand SR, Degenhardt TP, Person K, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):624.e1-624.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.001>
14. Elewski B, Brand S, Degenhardt T, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of VT-1161 oral tablets in the treatment of patients with distal and lateral subungual onychomycosis of the toenail. *Br J Dermatol.* 2021;184(2):270-80. <https://doi.org/10.1111/bjd.19224>
15. Garvey EP, Hoekstra WJ, Moore WR, Schotzinger RJ, Long L, Ghannoum MA. VT-1161 dosed once daily or once weekly exhibits potent efficacy in treatment of dermatophytosis in a guinea pig model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(4):1992-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.04902-14>
16. Wang L, Zhang M, Guo J, et al. In vitro activities of the tetrazole VT-1161 compared with itraconazole and fluconazole against *Cryptococcus* and non-*albicans Candida* species. *Mycologia.* 2021;113(5):918-25. <https://doi.org/10.1080/00275514.2021.1913949>
17. Gebremariam T, Wiederhold NP, Fothergill AW, et al. VT-1161 protects immunosuppressed mice from *Rhizopus arrhizus* var. *arrhizus* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(12):7815-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.01437-15>

18. Wiederhold NP, Shubitz LF, Najvar LK, et al. The novel fungal Cyp51 inhibitor VT-1598 is efficacious in experimental models of central nervous system coccidioidomycosis caused by *Coccidioides posadasii* and *Coccidioides immitis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4):e02258-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02258-17>
19. Schell WA, Jones AM, Garvey EP, Hoekstra WJ, Schotzinger RJ, Alexander BD. Fungal CYP51 inhibitors VT-1161 and VT-1129 exhibit strong in vitro activity against *Candida glabrata* and *C. krusei* isolates clinically resistant to azole and echinocandin antifungal compounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):e01817-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01817-16>
20. Nishimoto AT, Wiederhold NP, Flowers SA, et al. In vitro activities of the novel investigational tetrazoles VT-1161 and VT-1598 compared to the triazole antifungals against azole-resistant strains and clinical isolates of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(6):e00341-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00341-19>
21. Garvey EP, Hoekstra WJ, Schotzinger RJ, Sobel JD, Lilly EA, Fidel PL Jr. Efficacy of the clinical agent VT-1161 against fluconazole-sensitive and -resistant *Candida albicans* in a murine model of vaginal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5567-73. <https://doi.org/10.1128/AAC.00185-15>
22. Arastehfar A, Gabaldón T, Garcia-Rubio R, et al. Drug-resistant fungi: An emerging challenge threatening our limited antifungal armamentarium. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(12):877. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120877>
23. Chaabawi AAM, Sucu M, Karakoyun AS, Ünal N, Kara E, İlkit M. Gebelerde *Candida* vajinitinin epidemiyolojisi. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2022;52(2):109-18. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.82621>
24. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):15-21. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.067>
25. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
26. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. A prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *N Engl J Med*. 1986;315(23):1455-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM198612043152305>
27. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med*. 2004;351(9):876-83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033114>
28. Collins LM, Moore R, Sobel JD. Prognosis and long-term outcome of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis caused by *Candida albicans*. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(1):48-52. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000496>
29. Sobel JD, Nyirjesy P. Oteseconazole: an advance in treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Future Microbiol*. 2021;16:453-61. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0173>
30. Mintz JD, Martens MG. Prevalence of non-albicans *Candida* infections in women with recurrent vulvovaginal symptomatology. *Adv Infect Dis*. 2013;3(4):238-42. <https://doi.org/10.4236/aid.2013.34035>
31. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, Kaye KS, Sobel JD. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1407-14. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31827307b2>
32. Sobel JD, Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(9):971-7. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1476490>
33. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(6):462. <https://doi.org/10.1007/s11908-015-0462-0>
34. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137. PMID: 26042815.
35. Lopez-Rangel E, van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(11):919-23. <https://doi.org/10.1002/bdra.20189>
36. Mølgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Oral fluconazole during pregnancy and risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2013;369(21):2061-2. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1312226>

***Klebsiella pneumoniae* Klinik Suşlarında, 2012-2020 Yılları Arasında Karbapenem Direnç Oranlarındaki Değişimin ve Direnç Genlerinin Araştırılması**

*Investigation of Carbapenem Resistance Ratio Changes and Resistance Genes in Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae* Between 2012 to 2020*

Murat Telli*

* Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Atf/Cite as: Telli M. *Klebsiella pneumoniae* klinik suşlarında, 2012-2020 yılları arasında karbapenem direnç oranlarındaki değişimin ve direnç genlerinin araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(2):95-102.

Öz

Amaç: Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi ülkemizde ve dünyada çok ciddi sorundur. Karbapenem dirençli bakteride çeşitli mekanizmalar ile oluşmakta ve bunun en sık nedeni karbapenemaz enzim üretimidir. Çalışmamızın amacı; hastanemizde 2012-2020 yılları arasında direnç oranlarındaki değişimin ve dirence neden olan karbapenemaz enzim tiplerinin araştırılmasıdır.

Yöntem: 2012-2020 yılları arasında laboratuvarımıza gönderilmiş çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş *K. pneumoniae* suşlarından, karbapenemlere dirençli olarak bulunmuş olanlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu suşlarda KPC, OXA-48, NDM, IMP ve VIM direnç genleri polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılmıştır.

Bulgular: 2012-2020 yılları arasında toplam 291 (%7.5) adet karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşu bulunmuştur. Suşların sahip olduğu direnç genlerinin dağılımı; tek bir direnç genine sahip suşların sayısı OXA-48, NDM-1, KPC ve VIM sırasıyla, 113 (%38.8), 32 (%11.0), 7 (%2.4), 5 (%1.7). Birden fazla direnç genine sahip suşların dağılımı ise şöyleydi: OXA-48+NDM 123 (%42.3), OXA-48+KPC iki adet, OXA-48+VIM iki adet, NDM+KPC bir adet ve NDM+IMP bir adet olarak bulunmuştur.

Sonuç: Hastanemizde, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşları yıllar içinde giderek artan oranda bulunmuştur. OXA-48 direnç geni en sık (%38.8) tekil gen olarak bulunmuştur. NDM direnç geni ise ikinci sıklıkta bulunmuştur. Bunun yanında ise OXA-48+NDM ikili gen varlığı hastanemiz en sık (%42.3) direnç mekanizması olarak bulunmuştur. Bu nedenlerle, KDKp suşlarında düzenli epidemiyolojik taramalarının ve direnç mekanizmalarının bölgesel ve ulusal olarak araştırmalarının yapılmasının bu bakteriye bağlı enfeksiyonların tedavisinde ve direncin kontrolünde çok önemli olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Klebsiella pneumoniae*, karbapenemlere direnç, karbapenemazlar

ABSTRACT

Objective: Infections due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* has been a serious problem in our country and the world. Carbapenem resistance occurs in several mechanism, where the most common one is the production of carbapenemase enzyme. The aim of this study is to investigate the changes in resistance ratio and resistance mechanism in our hospital between 2012 to 2020.

Methods: Carbapenem resistant strains that has been detected in *K. pneumoniae* strains isolated from several clinical samples were included in this study. KPC, OXA-48, NDM, IMP and VIM resistance genes were investigated by polymerase chain reaction.

Results: A total of 291 (7.5%) carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates were identified between 2012 and 2020. The distribution of the resistant genes of strains was as follows: strains with single genes: OXA-48, NDM-1, KPC and VIM were 113 (38.8%), 32 (11.0%), 7 (2.4%) and 5 (1.7%), respectively. Strains with multiple genes were identified as follows: OXA-48+NDM was 123 (42.3%), OXA-48+KPC was 2 and one strain of each for OXA-48+VIM, NDM+KPC, NDM+IMP.

Conclusion: The ratio of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* strains was found to be elevated in our hospital. OXA-48 resistance gene was the most prevalent (38.8%) single gene, followed by NDM resistance genes. In addition, coexistence of OXA-48+NDM (42.3%) genes was the most prevalent resistance mechanism in our hospital. Therefore, continuous screening of resistance in KDKp strains, and investigation of resistance mechanisms in local and national studies are highly important in the treatment of infections due to these bacteria and control of resistance.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, resistance of carbapenems, carbapenemase

Alındığı tarih / Received:
19.11.2021 / 19.November.2021

Kabul tarihi / Accepted:
14.02.2022 / 14.February.2022

Erken çevrimiçi / First Published:
10.06.2022 / 10.June.2022

ORCID Kayıtları

M. Telli 0000-0003-2648-881X

✉ mutelli@hotmail.com

GİRİŞ

Enterobacteriaceae ailesinde yer alan *Klebsiella* spp., saprofit bir cinstir. *Klebsiella pneumoniae* ise bu cinsin insanda oluşturduğu enfeksiyonların %70'inden sorumlu olan türdür. *Klebsiella pneumoniae*, gastrointestinal sistemde, deride, nazofarenkste, kolonize hâlde bulunabilir. Nekrotizan pnömoni, piyojenik karaciğer absesi, endoftalmi gibi ciddi toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilir. 1970'den sonra ise önemli bir nozokomiyal enfeksiyon etkeni olmuştur. Özellikle ciddi idrar yolu enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu ve kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olmaktadır⁽¹⁾.

Özellikle 1980'lerden sonra artmaya başlayan antibiyotiklere direnci nedeniyle *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisi, büyük sorun hâline gelmeye başlamıştır. Sefalosporinler, aminoglikozidler ve kinolonlar *K. pneumoniae*'nin tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotiklerdir. Bunlara karşı gelişen direnç ampirik tedavide yetersizliklere ve hasta mortalite ve morbiditesinde artışa neden olmaktadır. Bunun yanında, nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde de önemli ölçüde tedavi sorunları oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün global düzeyde, antibiyotiklere dirençli bakteriler listesinde, en başta yer alan öncelikli bakterilerinden biridir. Bu çok ilaca dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında etkili, son tedavi seçeneklerinin en önemlisi karbapenem grubu antibiyotikleridir. Ancak, bunlara karşı oluşan direnç de artmakta, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (KDKp) suşları tüm dünyada endişe verici bir durum oluşturmaktadır^(1,2).

Ülkemizde 2010 yılından sonra görülmeye başlayan karbapenem dirençli enterik bakteriler, 2013 yılına kadar sporadik hastane salgınları şeklindeyken, 2014-2015 yıllarından sonra tüm ülkede endemik hâlde gelmiştir⁽³⁾. Ülkemizin de yer aldığı Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) çalışmasının 2020 raporuna göre ülkemizde *K. pneumoniae* suşlarında karbapenem direnç oranı %39'dur⁽⁴⁾.

Karbapenemlere direnç mekanizmalarından olan enzimatik direnç, iki mekanizma ile meydana gelir;

(1) yapısal mutasyonlarla kombine beta-laktamaz aktivitesi, (2) karbapenem antibiyotikleri hidrolize eden karbapenemaz enzimlerinin üretimidir. Karbapenemazlar, Ambler sınıflandırmasında moleküler yapılarına göre; A, B ve D olarak sınıflandırılırlar. Sınıf A ve D karbapenemazlar aktif bölgelerinde serin gereksinimi olan enzimlerdir. Sınıf B ise beta-laktamaz aktivitesi için çinko gereksinimi olan, metallo beta-laktamazlardır (MBL). Sınıf A'da *KPC*, *GES*, *IMI*, *NMC-A*, *SME*, *SFC* karbapenemaz genleri yer alır. Bunlar içinde tüm dünyada yaygın olarak bulunan gen, transfer edilebilir *KPC* genidir. *KPC* tüm beta-laktam antibiyotikleri hidrolize edebilir. Bunun yanında, *blaKPC* taşıyan suşlar fluorokinolon, aminoglikozid, trimethoprim-sülfametaksazol'e de dirençli olan çoklu ilaca dirençli suşlardır. Sınıf D enzimler oksasilini hidrolize edebilmeleri nedeniyle OXA tipi beta-laktamazlar olarak isimlendirilir. *K. pneumoniae*'de özellikle OXA-48 tip enzim en sıktır. Sınıf B metallo beta-laktamazlar kompleks bir grup enzimdir. Beta-laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilemezler. Beta-laktam hidrolizi için çinkoya gereksinimleri olmaları nedeniyle metal bağlayan EDTA gibi şelatörler ile inhibe olurlar. *Enterobacteriaceae*'ler içinde transfer edilebilen MBL genleri *IMP*, *VIM* ve *NDM*'dir⁽⁵⁾.

Günümüzde *Enterobacteriaceae* ailesinde, en çok aktarılabılır karbapenemaz enzimlerine sahip tür *K. pneumoniae*'dir.

Bu direnç genleri içerisinde en yaygın olarak *KPC*, *IMP*, *NDM*, *VIM*, *OXA-48* direnç genleri farklı ülkelerde endemik olarak saptanabilir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, *OXA-48* geni endemik olması nedeniyle en sık saptanan karbapenemaz genidir. Ancak, bunun yanında birbirine yakın sıklıkta *KPC* ve *NDM* direnç genleri de görülmektedir^(3,6-8).

Hastanemizde de ilk olarak 2012 yılında görülmeye başlayan KDKp suşları, ilerleyen yıllarda giderek artan oranlarda görülmeye başlamıştır. Çalışmamızın amacı, hastanemizde izole edilmiş KDKp suşların sıklığını ve yıllara göre değişimini ve dirence en sık neden olan *OXA-48*, *KPC*, *NDM-1*, *VIM* ve *IMP* direnç genlerinin varlığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (08.04.2021 tarih ve 2021/75-6 karar No.) onaylanmıştır.

Bakteri Suşları: Hastanemiz, Tıbbi Mikrobiyoloji, Bakterioloji Laboratuvarı'na 2012-2020 yılları arasında gönderilen klinik örneklerden izole edilmiş, karbapenemlere dirençli bulunmuş *K. pneumoniae* suşları çalışmaya dâhil edilmiştir. Her hastaya ait izole edilmiş ilk ve tek suş çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma için hastalardan örnek alımı veya hastalara herhangi bir girişim de bulunulmamıştır. İzole edilen suşlar çalışma zamanına kadar -20 derece saklanmıştır. Bu suşların canlandırma işlemleri, üç defa tekrarlanacak pasajlar olacak şekilde, koyun kanlı agar besiyeri kullanılarak yapılmıştır.

Bakteri tanımlama ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları: suşların tür düzeyinde tanımlanmaları, tam otomatik bakteri tanımlama sistemi (Phoenix, BD, ABD) ve geleneksel biyoşimik testler kullanılarak yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları, disk difüzyon yöntemi ve tam otomatik antibiyotik duyarlılık test yöntemi (Phoenix, BD, ABD) kullanılarak belirlenmiştir. Karbapenem dirençli suşların, imipenem ve meropenem antibiyotiklerine karşı minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, gradient difüzyon yöntemi (MTS, Liofilchem, İtalya)

ile belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılık sonuçları "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" kılavuzu 2021 yılı sınır değerlerine göre yorumlanmıştır. Kalite kontrol suşu olarak ATCC 25922 suşu kullanılmıştır.

Karbapenem direnç genlerinin araştırılması: suşlardan DNA eldesi, kaynatma yöntemi ile şu şekilde yapılmıştır; koyun kanlı besiyerindeki bir gecelik taze kolonilerden birkaç tanesi (koloni büyüklüğüne göre 2 ila 4 koloni), 400 µl distile su çözdürüldükten sonra 98°C'da 10 dk. bekletilmiştir. Daha sonra bu çözelti 14.000 rpm de 5 dk. santrifüj edildikten sonra üstteki sıvı ayrılıp, hedef DNA araştırmalarında kullanılmıştır. Karbapenem grubu antibiyotiklere dirence neden olan *OXA-48*, *KPC*, *NDM*, *VIM* ve *IMP* genlerinin varlığı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile araştırılmıştır⁽⁹⁻¹²⁾. Direnç genlerinin araştırılmasında kullanılan primerler Tablo 1'de gösterilmiştir. Pozitif kontrol olarak daha önceden direnç geni saptanmış ve sekansla doğrulanmış izolatların DNA'ları kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda, 2012-2020 yılları arasında toplam 3.899 *K. pneumoniae* suşu taranmıştır. İki yüz doksan bir (%7.5) adet karbapenem dirençli suş bulunmuş ve çalışmaya dâhil edilmiştir. Karbapenem dirençli bulunan *K. pneumoniae* suşlarının yıllar içinde, 2012'den 2020 yılları arasında dağılımı sırasıyla, 2

Tablo 1. Karbapenem direnç genlerini belirlemede kullanılan primer dizinleri

Primer İsmi	Primer dizini	Ürün büyüklüğü	Kaynak
IMP F	5'-GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC-3'	188	9
IMP-R	5'-CCAAACYACTASGTTATCT-3'		
VIM-F	5'-GATGGTGGTGGTGCAGCATA-3'	390	9
VIM-R	5'-CGAATGCGCAGCACCAG-3'		
NDM F	5'-CCAATATTATGCACCCGGTCG-3'	812	10
NDM R	5'-ATGCGGGCCGATGAGTGATTG-3'		
KPC F	5'-TGCTACTGTATCGCCGTC-3'	900	11
KPC R	5'-CTCAGTGCTCTACAGAAAACC-3'		
OXA-48 F	5'-TTGGTGGCATCGATTATCGG-3'	743	12
OXA-48 R	5'-GAGCACTTCTTTGTGATGGC-3'		

(%0.6), 2 (%0.6), 3 (%1.0), 18 (%4.8), 39 (%7.5), 33 (%8.6), 64 (%11.4), 58 (%9.4) ve 72 (%14.2) olmuştur (Tablo 2).

Karbapenem dirençli bulunan *K. pneumoniae* suşlarının örnek dağılımı; idrar 157 (%57), kan 77 (%27), solunum yolu 30 (%10), yara 20 (%7) ve diğer 7 (%2) idi (Tablo 3).

Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşların kliniklere göre dağılımı; dâhili servisler (%40), yoğun bakımlar (%36), cerrahi servisleri (%15), pediatri servisleri (%9) olarak belirlenmiştir (Tablo 4). Suşların 46 (%16) tanesi poliklinik hastalarına ait örneklerdi.

Tablo 2. Karbapenem dirençli suşların yıllara göre dağılımı

Yıllar	KDKp Suş sayıları	Toplam suş	Yüzde (%)
2012	2	313	0.6
2013	2	309	0.6
2014	3	305	1
2015	18	375	4.8
2016	39	522	7.5
2017	33	386	8.6
2018	64	563	11.4
2019	58	617	9.4
2020	72	509	14.2
Toplam	291	3899	7.5

Tablo 3. Suşların izole edildikleri örneklere göre dağılımı

Örnek türü	Sayı	%
İdrar	157	54
Kan	77	27
Solunum yolu	30	10
Yara	20	7
Diğer	7	2

Tablo 4. Suşların kliniklere göre dağılımı

Klinikler	Sayı	%
Dahiliye kliniği	118	40
Yoğun bakımlar	104	36
Cerrahi kliniği	43	15
Pediatri kliniği	26	9

Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarının, imipenem $MiK_{50/90}$ değeri $>32/>32$, MiK aralığı $2->32$, meropenem $MiK_{50/90}$ değeri $>32/>32$ ve MiK aralığı $0.5->32$ olarak bulunmuştur. KDKp suşlarında direnç genlerine göre $MiK_{50/90}$ dağılımı ise; imipenem için, *OXA-48* $8/>32$, *NDM*, *KPC*, *VIM* ve *OXA-48+NDM* için $>32/>32$, meropenem için $MiK_{50/90}$ dağılımı, *OXA-48*, *NDM*, *KPC*, *VIM* ve *OXA-48+NDM* için $>32/>32$ olarak bulunmuştur (Tablo 5).

Suşların sahip olduğu direnç genlerinin dağılımı; tek bir direnç genine sahip suşların sayısı *OXA-48*, *NDM*, *KPC* ve *VIM* sırasıyla, 113 (%38.8), 32 (%11.0), 7 (%2.4) ve 5 (%1.7) olarak bulunmuştur (Tablo 6). Birden fazla direnç genine sahip suşların dağılımı; *OXA-48+NDM* 123 (%42.3), *OXA-48+KPC* iki adet, *OXA-48+VIM* bir adet, *NDM+KPC* bir adet, *NDM+IMP* bir adet olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Antibiyotiklere karşı artan direnç, enfeksiyon hastalıklarının tedavisini gittikçe zor hale getirmektedir. Karbapenemler, *K. pneumoniae* gibi çok ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerdir. Ancak, son 10 ila 20 yılda *K. pneumoniae*'da artan oranlarda karbapenem direnci bildirilmeye başlamıştır. *K. pneumoniae* nozokomiyal olarak, sıklıkla, idrar yolu enfeksiyonu ve kan dolaşım enfeksiyonu gibi hastalar arasında kolay bulaşan enfeksiyonlara neden olmaktadır. Karbapenem direnci de bu tip enfeksiyonların tedavisinde sorun oluşturmaktadır. Karbapenem dirençli *K. pneumoniae*'ye bağlı kan dolaşım enfeksiyonlarında, hassas suşlarla karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite oranları bildirilmiştir^(13,14). Bizim hastanemizde de 2012 itibaren giderek artan sıklıkta KDKp suşları izole edilmeye başlanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün CAESAR 2020 raporuna göre ülkemizde *K. pneumoniae* suşlarında karbapenem direnç oranı %25–50 arasındadır. Avrupa genelinde ise direnç sıklığı, %10'dan az (İskandinav ülkeleri, Hollanda) veya %50'den fazla (Ukrayna, Yunanistan) oranlarda değişiklik göstermektedir^(4,15). Ülkemizde 2013 yılına kadar tekli hastane olguları şeklinde

Tablo 5. Suşların MiK_{50}/MiK_{90} dağılımları

	İmipenem $MiK_{50}/_{90}$ (sayı)	İmipenem MiK dağılım aralığı	Meropenem $MiK_{50}/_{90}$ (sayı)	Meropenem MiK dağılım aralığı
Tüm suşlar	>32/>32 (268)	2->32	>32/>32 (269)	0.5->32
<i>OXA-48</i>	8/>32 (101)	2->32	32/>32 (101)	0.5->32
<i>NDM</i>	>32/>32 (32)	8->32	>32/>32(32)	8->32
<i>KPC</i>	>32/>32 (7)	16->32	>32/>32 (7)	32->32
<i>VIM</i>	>32/>32(5)	4->32	>32/>32(5)	2->32
<i>OXA-48 +NDM</i>	>32/>32(113)	4->32	>32/>32(114)	4->32

Tablo 6. Direnç genleri ve yıllara göre dağılımı

Yıllar	<i>OXA-48</i>	<i>NDM</i>	<i>KPC</i>	<i>VIM</i>	<i>OXA48+NDM</i>	<i>OXA-48+KPC</i>	<i>OXA-48+VIM</i>	<i>NDM+KPC</i>	<i>NDM+IMP</i>	Direnç geni tespit edilemeyen
2012	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
2013	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2014	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2015	13	0	0	0	5	0	0	0	0	0
2016	13	5	0	0	17	0	1	0	0	3
2017	7	1	0	1	24	0	0	0	0	0
2018	25	6	1	1	28	0	0	0	1	2
2019	17	4	5	1	27	2	0	1	0	1
2020	35	16	1	2	18	0	0	0	0	0
Toplam (%)	113 (38.8)	32 (11.0)	7 (2.4)	5 (1.7)	123 (42.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (2.0)

görülen *Enterobacteriaceae*'da karbapenem direnci, 2014 yılından sonra endemik duruma geçmeye başlamıştır⁽³⁾. Hastanemiz verilerinin de bulunduğu çok merkezli HİTİT-2 çalışmasında 2007 yılında *K. pneumoniae* suşlarında imipeneme direnç oranı %3.8 olarak bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Son yıllarda ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda, KDKp oranları %20-51 arasında bildirilmektedir^(14,17-21). Bizim çalışmamızda da, *K. pneumoniae* suşlarımızda 2012 yılından sonra görülmeye başlayan karbapenem direnci, 2020 yılı sonunda, tüm izole edilen *K. pneumoniae* suşları içinde KDKp oranımız %7.5 olarak bulunmuştur. Yıllar içinde de direnç oranlarında artış (%0.6'dan %14.2) olduğu görülmüştür. Ancak, hastanemizdeki KDKp oranları ülkemizde geneli ile karşılaştırıldığında daha düşük oranda bulunmuştur.

Karbapenem direncine neden olan çeşitli enzimler tüm dünyada yayılmıştır. Bu enzimlerin sıklığı ülkelere değişiklik göstermektedir. KDKp suşlarında ilk olarak izole edilmiş olan KPC enzimi, ABD, İtalya ve Yunanistan, İsrail ve Çin' de endemik iken, *NDM-1* direnç geni Hindistan, Pakistan, Çin ve Balkanlarda ve endemiktir. İlk olarak Türkiye'de izole edilen bir suşta tespit edilmiş olan *OXA-48* direnç geni, ülkemizde endemik olarak bulunmaktadır⁽¹²⁾. Ülkemizde endemik olarak bulunan *OXA-48* geni, Kuzey Afrika ülkelerinde ve bazı Avrupa ülkelerinde de (İspanya ve Belçika) endemiktir. *IMP* direnç geni Japonya ve Tayvan' da endemik iken *VIM* direnç geni ise Yunanistan'da endemiktir^(1,5,13).

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda, tekli direnç geni *OXA-48* varlığı en sık direnç mekanizması, *OXA-48* ve *NDM-1* direnç geni birlikteliği ise ikinci sıklıkta bildirilmiştir⁽²¹⁻²⁴⁾.

2014 yılında ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada KDKp suşlarında en çok tekli genlerden *OXA-48* bulunmuş, çoklu gen içeren suşlarda ise *NDM-1* ve *OXA-48*, *VIM* ve *OXA-48*, *NDM-1* ve *VIM* birlikteliği gösterilmiştir⁽²⁵⁾. Yine 2019 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada, karbapenem dirençli suşlarda, en çok tekli direnç geni *OXA-48*, ikinci sıklıkta ise *KPC* direnç geni bildirilmiştir. *NDM-1* direnç geni ise üçüncü sıklıktaki direnç geni, *OXA-48* ve *NDM-1* direnç geni birlikteliği ise dördüncü sıklıkta bildirilmiştir⁽⁸⁾. Genç ve ark.⁽²⁶⁾ yaptıkları çalışmada tekil olarak, en sık *OXA-48* (%81.05), ikinci sıklıkta *NDM* (%38.9) direnç genini bulmuşlar, çoklu direnç geni birlikteliği ise *OXA-48+KPC* ve *KPC+NDM* birlikteliğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da ülkemizde endemik olarak görülen *OXA-48* direnç geni, KDKp suşlarında, en sık tekli gen (%38.8) olarak bulunmuştur. Ülkemizde sıklığı giderek artmakta olan *NDM-1* direnç geni ise bizim bölgemizde ikinci sıklıkta (%11.0) tekli gen olarak bulunmuştur. *OXA-48* ile *NDM-1* direnç geni birlikteliği (%42.3) ise çalışmamızda *K. pneumoniae* suşlarında karbapenemlere direnç neden olan en sık direnç mekanizması olarak bulunmuştur. Bu oran bizim araştırmalarımıza göre Türkiye’de bu kombinasyonun en yüksek olduğu bölgedir. Ülkemizde daha az sıklıkta bildirilen *KPC* ve *VIM* direnç genleri ise hastanemizde, son yıllarda giderek artan oranda görülmeye başlanmıştır. Ayrıca bir suşta *IMP+NDM-1* direnç geni birlikteliği bulunmuştur. Literatür taramasına göre, bu direnç geni birlikteliği Türkiye’de ilkdir.

İlk kez 2007 yılında ülkemizde *VIM* direnç geni bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Sunulan çalışmada da *VIM* direnç genine sahip beş suşun dört tanesi poliklinik hastalarına ait örneklerden izole edilmiştir. Bu durum hastanemizin bir turizm bölgesinde olması nedeniyle, ülkemize dışarıdan yeni dirençli klonların girmeye başlaması ve bunları tespitimiz olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda test ettiğimiz direnç genleri (*KPC*, *OXA-48*, *NDM-1*, *VIM*, *IMP*) içermeyen altı KDKp suşu bulunmuştur. Bu suşlarda, test edilmeyen farklı direnç genleri (*SIM*, *GIM*, *SME*, *IMI* vb.) veya porin kaybı gibi farklı direnç mekanizmaları olabileceği düşünülmüştür⁽²⁸⁾. Bu suşlar için araştırmalarımız devam etmektedir.

Çalışmanın eksik yönü, KDKp suşlarında klonal ilişkiyi gösteren bir veri olmamasıdır. Bu nedenle hastanemizde dirençli bir klona bağlı salgından bahsedilememektedir. Ayrıca poliklinik hastalarının daha önceki hastane yatışlarının kontrol edilememesi nedeniyle, polikliniklere ait örneklerden elde edilen KDKp suşları olmasına rağmen toplum kaynaklı KDKp varlığını tam olarak açıklığa kavuşmamaktadır.

Sonuç olarak çalışmada, hastanemizde yıllar içinde giderek artan oranda KDKp suşlarının varlığı gösterilmiştir. Ayrıca ülkemizde endemik olarak bulunan *OXA-48* direnç geni en sık (%38.8) tekil gen olarak bulunmuştur. *NDM-1* direnç geni ise artık ülkemizde endemik olmaya başladığı görülmektedir. Bunun yanında ise *OXA-48+NDM-1* ikili gen varlığı hastanemiz KDKp izolatlarında en sık (%42.3) direnç mekanizması olarak bulunmuştur. Bu direnç profilinin yayılması, karbapenem dirençli bakterilerin tedavisi için yeni geliştirilen seftazidim/avibaktam gibi yeni antibiyotiklerin, tedavide kullanımında ciddi bir engel olarak karşımıza çıkacaktır. Ayrıca *IMP+NDM-1* gibi direnç birlikteliği ise yeni direnç gelişim mekanizmalarının oluşmaya başladığını göstermiştir. Bu sebeplerle, KDKp suşlarında düzenli epidemiyolojik taramalarının ve direnç mekanizmalarının bölgesel ve ulusal olarak araştırmalarının yapılmasının bu bakteriye bağlı enfeksiyonların tedavisinde ve direncin kontrolünde çok önemli olduğu düşünülmüştür.

Etik kurul onayı: Bu çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (08.04.2021 tarih ve 2021/75-6 karar numarası) onaylanmıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Aydın Adnan Menderes University, Non-invasive Research Ethics Committee (04.08.2021; 2021/75-6).

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

KAYNAKLAR

1. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):5873-84. <https://doi.org/10.1128/AAC.01019-15>
2. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-27. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
3. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL; European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(45):pii=30062. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062>
4. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2020. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2020/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2020> (Erişim tarihi: 04.11.2021)
5. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: The impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis.* 2017;215(suppl_1):S28-36. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282>
6. Hazirolan G, Karagöz A. Emergence of carbapenemase-producing and colistin resistant *Klebsiella pneumoniae* ST101 high-risk clone in Turkey. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2020;67(4):216-21. <https://doi.org/10.1556/030.2020.01275>
7. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):153-63. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30257-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30257-2)
8. Süzük Yıldız S, Şimşek H, Bakkaloğlu Z, et al. Türkiye’de 2019 yılı içinde izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında karbapenemaz epidemiyolojisi. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(1):1-16. <https://doi.org/10.5578/mb.20124>
9. Ellington MJ, Kistler J, Livermore DM, Woodford N. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo-beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(2):321-2. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl481>
10. Solé M, Pitart C, Roca I, et al. First description of an *Escherichia coli* strain producing NDM-1 carbapenemase in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(9):4402-4. <https://doi.org/10.1128/AAC.00642-11>
11. Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JD. Laboratory detection of *Enterobacteriaceae* that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol.* 2012;50(12):3877-80. <https://doi.org/10.1128/JCM.02117-12>
12. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):15-22. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.1.15-22.2004>
13. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Front Microbiol.* 2016;7:895. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00895>
14. Büyüktuna SA, Hasbek M, Çelik C, et al. Yoğun bakım ünitesinde gelişen *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonları: Karbapenem direnci ve hasta mortalitesi ile ilgili risk faktörleri. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(3):378-91. <https://doi.org/10.5578/mb.69679>
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.

16. Gur D, Hascelik G, Aydin N, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. J Chemother. 2009;21(4):383-9.
<https://doi.org/10.1179/joc.2009.21.4.383>
17. Yürüyen C, Daldaban Dinçer Ş, Yanılmaz Ö, Boz ES, Aksaray S. Yoğun bakım ünitelerinde kümülatif antibiyogram ile antibiyotik direncinin izlenmesi. Mikrobiyol Bul. 2018;52(4):329-39.
<https://doi.org/10.5578/mb.67408>
18. Candevir Ulu A, Güven Gökmen T, Kibar F, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* at a Turkish centre: Is the increase of resistance a threat for Europe?. J Glob Antimicrob Resist. 2017;11:10-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.06.012>
19. Duran H, Çeken N, Kula Atik T. İdrar kültüründen izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları: Dört yıllık analiz. ANKEM Derg. 2020;34(2):41-7
<https://doi.org/10.5222/ankem.2020.041>
20. Temiz H, Özbek E, Vural DG, Özekinci T. *Klebsiella* izolatlarının antimikrobiyal direnç oranlarının değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2015;45(2):68-74.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2015.068>
21. Uyanık Parlak A, Gündüoğlu H, Parlak M, Bayram Y, Otlu B. *Klebsiella pneumoniae* suşlarında OXA-48 ve alt türevlerinin araştırılması ve fenotipik yansıma. ANKEM Derg. 2021;35(1):1-8.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2021.001>
22. Okalin ŞŞ, Sarı Kaygısız AN, Ergon MC, Öktem İMA. Karbapenem dirençli *Enterobacterales* izolatlarında karbapenemaz genlerinin araştırılması: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nden ilk KPC bildiri. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(4):375-81.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.94899>
23. Tekintaş Y, Çilli F, Eraç B, Yaşar M, Aydemir SŞ, Hoşgör Limoncu M. Klinik *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında karbapenemaz üretiminin saptanmasında polimeraz zincir reaksiyonu ve fenotipik yöntemlerin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2017;51(3):269-76.
<https://doi.org/10.5578/mb.57333>
24. Ciftci E, Sesli Cetin E, Us E, Haydar Kutlu H, Cicioglu Arıdoğan B. Investigation of carbapenem resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae* by using phenotypic tests and a molecular assay. J Infect Dev Ctries. 2019;13(11):992-1000.
<https://doi.org/10.3855/jidc.10783>
25. Çakar A, Akyön Y, Gür D, et al. Türkiye'de 2014 yılı içinde izole edilen karbapenem dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında karbapenemaz varlığının araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2016;50(1):21-33.
<https://doi.org/10.5578/mb.10695>
26. Genç S, Koyalı F, Özçelik EY. Molecular characterization of carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* strains by multiplex PCR and PFGE methods: The first *K. pneumoniae* isolates co-producing OXA-48/KPC and KPC/NDM in Turkey. J Infect Chemother. 2022;28(2):192-198.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.10.009>
27. Yildirim I, Ceyhan M, Gur D, Mugnaioli C, Rossolini GM. First detection of VIM-1 type metallo-beta-lactamase in a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate from Turkey also producing the CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase. J Chemother. 2007;19(4):467-8.
<https://doi.org/10.1179/joc.2007.19.4.467>
28. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. Curr Opin Infect Dis. 2019;32(6):609-16.
<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000608>

At Serumunun Farklı Konsantrasyonlarının *Trichomonas vaginalis* Kriyoprezervasyonuna Etkisi[§]

The Effects of Different Concentrations of Horse Serum on *Trichomonas vaginalis* Cryopreservation

Vildan Turan Faraşat*[✉], İbrahim Çavuş*[✉], Ahmet Özbilgin*[✉]

* Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Atıf/Cite as: Turan Faraşat V, Çavuş İ, Özbilgin A. At serumunun farklı konsantrasyonlarının *Trichomonas vaginalis* kriyoprezervasyonuna etkisi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(2):103-108.

ÖZ

Amaç: *Trichomonas vaginalis* kamçı ve aksostil gibi yapıları olan tek hücreli bir protozoondur ve yalnızca insanı enfekte eder. Oluşturduğu hastalık tablosu "trichomoniasis" olarak isimlendirilen bu parazit, tüm dünyada cinsel yolla bulaşan etkenler arasında üst sıralarda yer almaktadır. Tanısal amaçla kültür yöntemleri kullanılmaya devam edilse de mikroorganizmayı sürekli alt kültürler ile saklamak yerine kriyoprezervasyon yöntemlerini kullanmak parazitin özelliklerini güvenle ve uzun süre korumasına yardımcı olur. Bu çalışmada, *Trichomonas vaginalis* kriyoprezervasyonunda çeşitli oranlarda at serumu kullanmanın canlılık üzerine etkisini saptamayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamızda, ATCC 30188 kodlu *Trichomonas vaginalis* izolatının TYM besiyerine ekimleri yapılmıştır. Kriyoprezervasyon işleminde belirli miktar besiyerine %20, %50, %70 ve %90 oranlarında at serumu + DMSO eklenmiş, steril kriyotüplerin içerisine 1 ml aktararak dondurulmuştur. Çalışma zamanı izolat canlandırılmış, sonraki günlerde üremesi kontrol edilmiştir.

Bulgular: Kriyoprezervasyon işleminde *Trichomonas vaginalis* izolatlarında at serumunun artan oranlarda kullanımının canlılığa katkıda bulunduğu görülmüştür. Yüzde 20, %50, %70 ve %90 oranında at serumu ile kriyoprezervasyonu yapılmış izolatların canlılıkları sırasıyla %50, %60, %70 ve %75 olarak bulunmuştur. İzolatın takip eden günlerde benzer şekilde yüksek oranlarda üremeye devam ettiği fark edilmiştir.

Sonuç: *Trichomonas vaginalis*'in kriyoprezervasyon işleminde at serumunun artan oranlarda kullanılması olumlu bir etkiye sahiptir. Kriyoprezervasyon protokolleri oluşturulurken, hem hücrelerin ve mikroorganizmaların birbirinden farklı biyolojik özellikleri göz önünde bulundurulmalı hem de kullanılan biyokimyasal içeriğin uygun oranları hesaplanmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Trichomonas vaginalis*, at serumu, kriyoprezervasyon

ABSTRACT

Objective: *Trichomonas vaginalis* is a single-celled protozoan with structures such as flagella and axostyle, and it infects only the humans. This parasite, the causative agent of trichomoniasis, ranks high among sexually transmitted agents all over the world. Although culture methods continue to be used for diagnostic purposes, using cryopreservation methods instead of keeping the microorganism with continuous subcultures helps maintenance of the safe for a long time. In this study, we aimed to determine the effects of using horse serum at various rates on the viability of *Trichomonas vaginalis* trophozoites during cryopreservation.

Methods: In our study, the isolate of *Trichomonas vaginalis* encoded as ATCC 30188 was cultivated in TYM media. For cryopreservation, 20%, 50%, 70%, and 90% of horse serum + DMSO were added to a certain amount of medium and 1 ml of the mixture was transferred into sterile cryotubes and frozen. It was thawed at the time of the study and checked for growth in the following days.

Results: It has been observed that increasing rates of horse serum in *Trichomonas vaginalis* isolates contributes to viability in cryopreservation. The viability of the isolates cryopreserved with 20%, 50%, 70% and 90% of horse serum were found to be 50%, 60%, 70% and 75%, respectively. The isolate continued to grow at similar high rates in the following days, as well.

Conclusion: The use of increasing concentrations of horse serum has a positive effect in the cryopreservation of *Trichomonas vaginalis*. Unique biological properties of cells and microorganisms should be taken into account while creating cryopreservation protocols, and the most appropriate rates of all biochemical content should be calculated.

Keywords: *Trichomonas vaginalis*, horse serum, cryopreservation

Alındığı tarih / Received:
31.05.2021 / 31.May.2021

Kabul tarihi / Accepted:
27.07.2021 / 27.July.2021

Erken çevrimiçi / First Published:
10.06.2022 / 10.June.2022

ORCID Kayıtları

V. Turan Faraşat 0000-0002-8464-4502
İ. Çavuş 0000-0002-3860-0146
A. Özbilgin 0000-0003-3613-8741

✉ vildanturan45@gmail.com

[§]Bu çalışmanın bir kısmı, Uluslararası 21. Parazitoloji Kongresi'nde (28 Eylül-03 Ekim 2019, Çeşme, İzmir) poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Trichomonas vaginalis tek hücreli, kamçılı, mikroaerofilik vajinit etkeni bir protozondur. Bu protozoonun oluşturduğu hastalık olan trichomoniasis cinsel yolla bulaşan nonviral etkenler arasında ilk sırayı almaktadır. 2016 yılı için tüm dünyada 156 milyon yeni olgunun olduğu düşünülmektedir⁽¹⁾. Trichomoniasis, önemli bir iş günü kaybı nedenidir⁽²⁾. Türkiye’de prevalans, çalışmaların yapıldığı topluluğun sosyoekonomik özelliklerine, yıllar ve kullanılan tekniklere göre değişmektedir. Yereli ve ark.⁽³⁾ 1997 yılında prevalansı %13.1, Östan ve ark.⁽⁴⁾ 2005 yılında %4.7, Doğan ve ark.⁽⁵⁾ 2019 yılında %6.7-%8.6 arasında bulmuşlardır.

Trichomoniasis, kadınlarda yaklaşık %50 oranında asemptomatik olsa da görülen semptomlar hafiften şiddetliye doğru değişmektedir. Sıklıkla akıntı, kızarıklık, kaşıntı, yanma ve ağrılı cinsel ilişki gibi vajinit semptomları görülen bu hastalık uygun tedavi edilmediğinde servisit, uretrit, pelvik inflamatuvar hastalık, infertilite, servikal kanser ile de ilişkilidir⁽⁶⁻⁸⁾. Gebelik süresinde trichomoniasis enfeksiyonu, preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek ile ilişkilidir⁽⁹⁾. Erkeklerde *T. vaginalis* enfeksiyonu genellikle asemptomatik olsa da dizüri ve akıntı ile seyreden uretrit tabloları, ateş, sık ve ani idrara çıkma isteği ve genital bölgede ağrı ile seyreden prostatit tabloları görülebilir⁽¹⁰⁾.

Hareketli parazitleri görebileceğimiz vajinal veya servikal örneklerden direkt mikroskopi yöntemi, tanıda ilk tercih edilebilecek yöntemdir. Direkt mikroskopi tüm diğer metotlara göre kolay, hızlı, ucuz ve en az tecrübe isteyen metottur. Günümüzde moleküler yöntemler de tanı için kullanılmaktadır, ancak bu mikroorganizma için hâlen kültürün altın standart olduğu kabul edilmektedir⁽¹¹⁾. Tanı amacıyla parazitleri üretebilmek için sıvı ve katı olmak üzere çeşitli besiyerleri kullanılmaktadır. Sıklıkla TYM (Trypticase-Yeast Extract-Maltose), CPLM (Sistein-Pepton-Karaciğer-Maltoz) gibi at serumu içeren besiyerinde üretilip, çoğaltılmakta ve sürekli pasajlar ile saklanmaktadır⁽¹²⁾.

Mikroorganizmayı sürekli pasajlar ile saklamak çok maliyetlidir, hem iş gücü kaybına neden olmaktadır hem de parazitin çeşitli orijinal biyolojik ve metabolik özelliklerinin kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Laboratuvarda uygulanan tanı testleri ve araştırmalar için canlı parazitlere gereksinim duyulmaktadır. Parazitlerin kültür ortamlarının yenilenmesi sırasında yapılabilecek hatalar, parazitin ölmesine ve araştırma sırasında geri dönüşsüz kayıplara neden olur. Parazit suşlarının besiyerlerinde sürdürülmesinin zor, pahalı ve zaman alıcı olması gibi nedenlerle yapılan kriyoprezervasyon işlemi, canlı hücre ve dokuların korunması için çok düşük sıcaklıkların kullanılmasıdır. Kriyoprezervasyon ile parazit, ilk günkü gibi virülansı korunmuş hâliyle saklanabilmektedir. *Plasmodium* spp, *Leishmania* spp, *Toxocara canis* gibi kan parazitlerinin hatta nematod larvalarının kriyoprezervasyon protokolleri ile saklandığı bilinmektedir⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Kriyoprezervasyon yöntemini kullanılması, aşı, ilaç ve etken madde taramaları gibi çalışmaların sağlıklı sonuçlanması için parazitin güvenli ve uzun süre, özelliklerini kaybetmemesini sağlar⁽¹⁷⁾.

Farklı mikroorganizmaların üretiminde kullanılan besiyerlerinde kullanılan at serumunun olumlu etkileri bilinmektedir, aynı zamanda bakteri kriyoprezervasyonunda etkisini araştıran çalışmalar da olmuştur⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Türkiye’de de *T. vaginalis* üretiminde besiyerlerinde at serumu kullanılmıştır⁽²⁰⁾. *T. vaginalis* in vitro besiyerlerindeki üretiminde at serumu tercih edilmektedir, ancak kriyoprezervasyonunda ne düzeyde etkili olabileceği yeterince bilinmemektedir. Bu nedenle biz de çalışmamızda, *T. vaginalis* kriyoprezervasyonunda at serumunun canlılık üzerine etkisini saptamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Parazit Bankası’nda bulunan ATCC 30188 kodlu *Trichomonas vaginalis* izolatu kullanıldı. Sıvı azot tankında korunan izolat çıkarılarak 37°C’lik su banyosunda çözdürüldü daha sonra TYM besiyerlerine ekimleri yapıldı.

TYM besiyeri hazırlama: Trypticase, yeast extract, maltose, L-cysteine HCl, L-ascorbic acid, KH_2PO_4 , K_2HPO_4 , distile su içerisinde karıştırıldıktan sonra agar eklendi ve çözünmesi sağlandı. Hazırlanan besiyeri otoklavlandı. Otoklavdan çıktıktan sonra 45°C'ye kadar soğuması beklendi ve 100 ml steril 56°C'de 30 dk'da inaktive edilmiş at serumu eklendi. Vida kapaklı tüplere dağıtıldı. Penicilin G, streptomycin, amphotericin B karışımı antibiyotik eklendikten sonra TYM besiyeri olarak kullanıldı.

Sıvı azot tankından çıkarılarak TYM besiyerine ekimi yapılan ATCC 30188 kodlu *T. vaginalis* izolatı 37°C'de inkübe edildi. Gün aşırı üreme durumu kontrol edildi. Üçüncü gün sonunda TYM besiyerinde bol miktarda üreyen izolat çalışmamızda kullanılmıştır.

Kriyoprezervasyon işleminden önce TYM besiyerinde üreyen izolatın canlılık durumu trypan blue boyası ile Thoma lamında sayılarak kontrol edildi. Çalışmaya başlamadan önce *T. vaginalis* izolatı 10^4 parazit/ml olacak şekilde ayarlandı. Daha sonra 3 ml parazit içeren besiyeri içerisine son konsantrasyonu %15 olacak şekilde farklı oranlarda DMSO+at serumu eklendi ve homojen bir şekilde karıştırıldı (Tablo 1). Karıştırıldıktan sonra steril kriyo tüplerin içerisine 1

ml olacak şekilde aktarıldı. Kriyo tüpleri "cool cell" kutularına konarak -86°C'lik derin dondurucuya aktarıldı ve burada bir gece bekletildi. Ertesi gün "cool cell" kutuları içerisindeki kriyo tüpleri sıvı azot tanklarına aktararak kriyoprezervasyon işlemi tamamlandı^(21,22).

Sıvı azot tankına aktarılan örnekler altı ay sonra çıkarılarak 37°C'lik su banyosunda çözdürüldü ve canlılık kontrolleri trypan blue boyası ile Thoma lamında sayılarak yapıldı. Canlılık kontrolleri yapılan izolatlar TYM besiyerine ekimleri yapılarak 37°C'lik etüve kaldırıldı. Örneklerin canlılık durumları gün aşırı trypan blue boyası ile Thoma lamında sayılarak incelendi.

BULGULAR

Yaptığımız çalışma sonucunda günlere göre *T. vaginalis* kültürünün üreme yoğunlukları Tablo 2'de verilmiştir. Kriyoprotektana ilave edilen sırasıyla %20, %50, %70 ve %90 at serumu ile %50, %60, %70 ve %75 kriyoprezervasyon sonrası canlılık saptanmıştır (Tablo 2). Takip eden günlerde canlandırma günündeki oranlara paralel şekilde *T. vaginalis* üremeleri görülmüştür.

Tablo 1. Kriyoprezervasyon aşamasında Kriyoprotektana ilave edilen at serumu yüzdeleri

At Serumu Oranı (%)	At Serumu Miktarı (µl)	Kriyoprotektan* Miktarı (µl)	TYM** Besiyeri Miktarı (µl)	Toplam Besiyeri Miktarı (µl)
%20	90	360	2550	3000
%50	225	225	2550	3000
%70	315	135	2550	3000
%90	405	45	2550	3000

*DMSO: Dimetilsülfoksit; **TYM: Trypticase, Yeast Extract, Maltose

Tablo 2. Kriyoprezervasyon sonrası *Trichomonas vaginalis*'lerin üreme oranları

At Serumu Yüzdesi (%)	Kriyoprezervasyon Aşamasında*	Canlandırılma Günü	2. Gün*	3. Gün*
20	10^4	%50 canlı	3×10^5	3×10^6
50	10^4	%60 canlı	4×10^5	4×10^6
70	10^4	%70 canlı	4×10^5	4×10^6
90	10^4	%75 canlı	5×10^5	5×10^6

* Parazit/ml

TARTIŞMA

Trichomonas vaginalis, viral olmayan cinsel yolla bulaşan etkenler arasında sık saptanan patojenlerdendir⁽²³⁾. Parazitlerin uygun şekilde saklanabilmesi, kriyoprezervasyon yöntemleri ile olasıdır. Dondurma sırasında oluşan buz kristallerinin hücreleri parçalayabildiği, doğrudan mekanik etkilerle ya da sıvı fazın bileşimindeki değişikliklere bağlı olarak hücrelere zarar verdiği bilinmektedir. Bu nedenle kriyoprotektan adı verilen bileşikler kullanılmaktadır⁽¹²⁾. Ancak, hücreler yüksek doz kriyoprotektanlar ile karşılaştığında, ozmotik dehidratasyona uğrarlar. Bu nedenle kriyoprezervasyon protokolleri belirlenirken, hücrelerin birbirinden farklı biyolojik özellikleri göz önünde tutularak hesaplanmalıdır⁽¹²⁾. Pek çok parazitin en ideal kriyoprezervasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Çavuş ve ark.⁽¹⁷⁾ *Leishmania* türlerinde yaptıkları çalışmada, kriyoprezervasyon işlemi sonrasında %60-65 canlılık oranını elde etmişlerdir. Verma ve ark.⁽²⁴⁾ *Sarcocystis* türlerinde farklı yaşam döngülerinde başarılı oldukları kriyoprezervasyon protokollerini çalışmalarında paylaşmışlardır. Filardi ve ark.⁽²⁵⁾ *Trypanosoma cruzi* kriyoprezervasyon çalışmalarında suşların biyolojik özelliklerinin değişmediğini saptamışlardır. Laurimae ve ark.⁽²⁶⁾ ise 35 yıl önce kriyoprezerve ettikleri *Echinococcus multilocularis* protokolekslerinde %76 metasetodlarında %42 canlılık oranları saptamışlardır.

Trichomonas vaginalis'in in vitro kültürlerinde at serumunu değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Atambay ve ark.⁽²⁰⁾ yaptıkları çalışmada, insan, at ve koyun serumlarında üremeleri karşılaştırmışlardır. Benzer şekilde Dağcı ve ark.⁽²⁷⁾ yaptıkları çalışmada, insan, at ve fetal sığır serumu (Fetal Bovine Serum-FBS) kullanarak *T. vaginalis* üremesine olan etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmalara göre, at serumu olumlu katkı yapmakla beraber, suşa göre değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Üstün ve ark.⁽²²⁾ gliserin ve dimetilsülfoksit ile *T. vaginalis* kriyoprezervasyonunu yaptıklarını bildirmişleridir. Matsuo⁽²⁸⁾ *T. vaginalis* kriyoprezervasyonunda çeşitli kriyoprotektan oranlarında ve yavaş soğutma-hızlı dondurma sonucunda canlılık oranlarını değerlendirmiştir. Yavaş

soğutma protokolü, hızlı dondurma protokolüne göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek canlılık oranlarına sahip bulunmuştur. Miyake ve ark.⁽²⁹⁾'nın kriyoprezervasyon çalışmasında, *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Leishmania amazonensis*, *Blastocystis hominis*, *Trypanosoma brucei gambiense*, *Pentatrichomonas hominis* protozoan parazitlerinin canlılığının korunmasına kriyoprotektan maddelerin ve ısı değişimlerinin etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada, gliserol, polivinilpirolidon, propanediol, yumurtasarı, at serumu ve DMSO ayrı kriyoprotektan maddeler olarak kullanılmıştır. Tüm bu çalışmaların sonucunda, at serumunun kriyoprotektan madde olarak değil kriyoprotektan maddeleri dengeleyici olarak kullanılması daha uygun gibi görünmektedir. At serumunun, *T. vaginalis*'i kaplayarak koruyucu olabileceği ve aynı zamanda at serumu kullanımının DMSO'nun daha seyreltik hâle gelip zehirli etkisinin hafiflemesini sağlayarak canlılığa katkısı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, at serumunun artan oranlarda kullanılması kriyoprezervasyon işleminin sonunda canlılığa ve parazitin çoğalmasına katkıda bulunmuştur. *T. vaginalis* kriyoprezervasyon işleminin optimizasyonu için çalışmaların devam edeceği düşünülmüştür.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: Global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019;97(8):548-62. <https://doi.org/10.2471/BLT.18.228486>
2. Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545-602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)

3. Yereli K, Balcioglu IC, Degerli K, Ozbilgin A, Daldal N. Incidence of *Trichomonas vaginalis* among women having vaginal discharge, in Manisa, Turkey. *J Egypt Soc Parasitol.*1997;27(3):905-11. PMID: 9425833.
4. Östan I, Sözen U, Limoncu ME, Kilimcioğlu AA. Manisa'da vajinal akıntılı kadınlarda *Trichomonas vaginalis* sıklığı. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 2005;29(1):7-9. PMID: 17167734.
5. Dogan N, Gitmez F. Eskişehirde kadın doğum kliniklerine başvuran kadınlarda *Trichomonas vaginalis* görülme sıklığının farklı yöntemlerle araştırılması ve çeşitli sosyal değişkenlerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi. *Osmangazi J Med.* 2019;41(1):46-57. <https://doi.org/10.20515/otd.425776>
6. Petrin D, Delgaty K, Bhatt RGG. Clinical and microbiological aspects of vaginitis. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(2):300-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.2.300>
7. Zhang Z, Begg CB. Is *Trichomonas vaginalis* a cause of cervical neoplasia? Results from a combined analysis of 24 studies. *Int J Epidemiol.* 1994;23(4): 682-90. <https://doi.org/10.1093/ije/23.4.682>
8. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Relation of tubal infertility to history of sexually transmitted diseases. *Am J Epidemiol.*1993;137(5):577-84. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116711>
9. Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP, et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. *Sex Transm Dis.*1997;24(6):353-60. <https://doi.org/10.1097/00007435-199707000-00008>
10. Krieger JN, Jenny C, Verdon M, et al. Clinical manifestations of trichomoniasis in men. *Ann Intern Med.* 1993;118(11):844-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-11-199306010-00003>
11. Bachmann LH, Hobbs M, Sena A, et al. *Trichomonas vaginalis* genital infections: Progress and challenges. *Clin Infect Dis.* 2011;53(Suppl 3):S160-72. <https://doi.org/10.1093/cid/cir705>
12. Korkmaz M, Ok ÜZ. Parazitolojide Laboratuvar. Yayın No: 23. İzmir, Türkiye: Türkiye Parazitoloji Derneği, 2011: 405-7.
13. Mutetwa SM, James ER. Cryopreservation of *Plasmodium chabaudi*. II. Cooling and warming rates. *Cryobiology.* 1984;21(5):552-8. [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(84\)90054-3](https://doi.org/10.1016/0011-2240(84)90054-3)
14. Ramp T, Eckert J, Gottstein B. Cryopreservation and long-term in vitro maintenance of second-stage larvae of *Toxocara canis*. *Parasitol Res.* 1987;73(2):165-70. <https://doi.org/10.1007/BF00536474>
15. Hobbs MM, Seña AC. Modern diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection. *Sex Transm Infect.* 2013;89(6):434-8. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2013-051057>
16. Gill JH, Redwin JM. Cryopreservation of the first-stage larvae of trichostrongylid nematode parasites. *Int J Parasitol.* 1995;25(12):1421-6. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(95\)00074-7](https://doi.org/10.1016/0020-7519(95)00074-7)
17. Çavuş İ, Ocak F, Kaya T, Özbilgin A. Manisa ilimizde görülen leishmaniasis etkeni *Leishmania türlerinin* kriyoprezervasyonu. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 2017. 2017; 41(3):152-5. <https://doi.org/10.5152/tpd.2017.5267>
18. Ramos MI, Hermosura ME, Nakabayashi T. Cultivation of *Plasmodium falciparum* using animal serum (Horse, calf and bovine) as human serum substitute. *Zentralbl Bakteriolo Mikrobiolo Hyg A.* 1986;262(4):551-8. [https://doi.org/10.1016/s0176-6724\(86\)80149-3](https://doi.org/10.1016/s0176-6724(86)80149-3)
19. Shahamat M, Paszko-Kolva C, Mai UEH, Yamamoto H, Colwell RR. Selected cryopreservatives for long term storage of *Helicobacter pylori* at low temperatures. *J Clin Pathol.* 1992;45(8):735-6. <https://doi.org/10.1136/jcp.45.8.735>
20. Atambay M, Karaman, Ü, Aycan ÖM, Daldal N. Farklı serumların *Trichomonas vaginalis*'in CPLM besiyerinde üreme süresine ve yoğunluğuna etkisi. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 2002;26(4):374-6.
21. Üner A, Özbek Y. Cryopreservation prensipleri ve parazitolojideki uygulamaları. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 1990;14(2):91-110.
22. Üstün Ş, Taşcı S, Dağcı H, et al. *Trichomonas vaginalis*'in gliserin ve dimetilsülfoksit ile kriyoprezervasyonu. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 1994;18(4):431-3.
23. Schumann JA, Plasner S. Trichomoniasis. [Updated 2021]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534826> (Erişim tarihi: Ekim 2021).
24. Verma SK, Lindsay DS, Grigg ME, Dubey JP. Isolation, culture and cryopreservation of *Sarcocystis* species. *Curr Protoc Microbiol.* 2017;45:20D.1.1-27. <https://doi.org/10.1002/cpmc.32>
25. Filardi LS, Brener Z. Cryopreservation of *Trypanosoma cruzi* bloodstream forms. *J Protozool.* 1975;22(3):398-401. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1975.tb05190.x>
26. Laurimäe T, Kronenberg PA, Alvarez Rojas CA, Ramp TW, Eckert J, Deplazes P. Long-term (35 years) cryopreservation of *Echinococcus multilocularis* metacystodes. *Parasitology.* 2020;147(9):1048-54. <https://doi.org/10.1017/S003118202000075X>

27. Dağcı H, Üstün Ő, Akısu Ç, Aksoy Ü. The effect of human, horse and fetal bovine sera on the growth of *Trichomonas vaginalis*. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2003;17(2):101-5.
28. Matsuo J. A simple and rapid method for cryopreservation of *Trichomonas vaginalis*. Parasitol Res. 2007;101(4):907-11.
<https://doi.org/10.1007/s00436-007-0559-y>
29. Miyake Y, Karanis P, Uga S. Cryopreservation of protozoan parasites. Cryobiology. 2004;48(1):1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2003.10.004>

Gebelerde *Candida* Vajinitinin Epidemiyolojisi

Epidemiology of *Candida* Vaginitis in Pregnant Women

Ahmed Chaabaawi^{*@}, Mete Sucu^{**@}, Ayşe Sultan Karakoyun^{*@}, Nevzat Ünal^{***@}, Ertan Kara^{****@}, Macit İlkit^{**@}

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

*** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Adana, Türkiye

**** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Atf/Cite as: Chaabaawi A, Sucu M, Sultan Karakoyun A, Ünal N, Kara E, İlkit M. Gebelerde *Candida* vajinitinin epidemiyolojisi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2022;52(2):109-118.

Öz

Amaç: Her dört kadından üçünün yaşamları boyunca en az bir kez maruz kaldığı *Candida* vajiniti (CV)'nin en önemli risk faktörlerinden birisi de gebeliktir. Sunulan çalışmada, rutin gebelik takibi yapılan kadınlarda CV'nin prevalansı, trimesterlere göre dağılımı, etken mantar türlerinin belirlenmesi ve identifikasyon yöntemlerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Nisan 2021–Haziran 2021 tarihleri arasında hastanemize başvuran rastgele seçilmiş 250 gebeden posterior forniks sürüntü örneği alındı. Klinik örnekler, doğrudan mikroskop incelemesi, Gram boyaması, mantar kültürleri (CHROMagar *Candida* [CAC] ve Sabouraud glikoz agar) ile değerlendirildi. İzole edilen maya mantarları germ-tüp testi, mısır unlu-tween 80 agarda yapısal özelliklerinin değerlendirilmesi, CAC'da üreme özellikleri ve MALDI-TOF MS yöntemi ile identifiye edildi.

Bulgular: Mantar vajinitlerinin prevalansı %43.2 idi. Mantar vajinitli 108 olgunun 22'si (%20.4) rekürren vajinit atakları tarif etti ve olguların %82.4'ü ikinci ve üçüncü trimesterde idi ($p>.05$). En sık izole edilen mantar türü *Candida albicans* (%49.6) olup, diğer türler *C. glabrata* (%35.3), *C. krusei* (%7.5), *C. kefyr* (%3.4), *C. tropicalis* (%1.7), *Saccharomyces cerevisiae* (%1.7) ve *C. dubliniensis* (%0.8) idi. Polifungal popülasyon 10 olguda (%9.3) görüldü ve en sık *C. albicans* + *C. glabrata* (%60) birlikteliği bulundu.

Sonuç: Geçtiğimiz 10 yıl içerisinde, hastanemizde vajinit etkeni olarak belirlenen *C. albicans* oranı azalma eğiliminde iken, *C. glabrata* ve *C. krusei*deki artış endişe vericidir.

Anahtar kelimeler: Kromojenik agar, tanı, vulvovajina kandidozu

ABSTRACT

Objective: *Candida* vaginitis (CV), which involves three in four women at least once in their lifetimes, poses a significant risk to pregnancy. This study aimed to determine the prevalence of CV in women undergoing follow-up routine pregnancy examinations, its distribution by trimester, and the most common causative species and to compare identification methods.

Methods: Posterior fornix swab samples were taken from 250 randomly selected pregnant women presenting to our hospital between April and June 2021. The samples were evaluated by direct microscopic examinations, Gram staining, and fungal cultures (CHROMagar *Candida* [CAC] and Sabouraud glucose agar). Yeast isolates were identified by germ-tube tests, micromorphology on corn meal-Tween 80 agar, colony appearance on CAC, and the MALDI-TOF MS.

Results: The prevalence of fungal vaginitis was 43.2%. Of the 108 diagnosed patients with fungal vaginitis, 20.4% experienced recurrent vaginitis, and 82.4% were in the second or third trimester ($p>.05$). The most common fungal species were *Candida albicans* (49.6%), followed by *C. glabrata* (35.3%), *C. krusei* (7.5%), *C. kefyr* (3.4%), *C. tropicalis* (1.7%), *Saccharomyces cerevisiae* (1.7%), and *C. dubliniensis* (0.8%). Polifungal populations were present in 10 cases (9.3%), in which *C. albicans* + *C. glabrata* (60%) was the most common coexistence.

Conclusion: While the rate of *C. albicans* identified as the causative agent of vaginitis in our hospital has declined in the last decade, the increase in *C. glabrata* and *C. krusei* is alarming.

Keywords: Chromogenic agar, diagnosis, vulvovaginal candidosis

Alındığı tarih / Received:

05.01.2022 / 05.January.2022

Kabul tarihi / Accepted:

03.03.2022 / 05.March.2022

Erken çevrimiçi / First Published:

10.06.2022 / 10.June.2022

ORCID Kayıtları

A. Chaabaawi: 0000-0003-3530-2247

M. Sucu: 0000-0002-6889-7147

A. S. Karakoyun: 0000-0002-2717-6343

N. Ünal: 0000-0001-5121-3100

E. Kara: 0000-0003-2486-8683

M. İlkit: 0000-0002-1174-4182

✉ macitilkit@gmail.com

GİRİŞ

Candida cinsi maya mantarları, insanlarda deri, gastrointestinal sistem ve vajinanın normal florasında bulunur. Ancak, fırsatçı veya nozokomiyal hastalıklara neden olurlar⁽¹⁾. Vajinada *Candida* sayısının artmasına karşılık, mukoza hasarı veya immünsüpresyon olmadığında hastalık belirtisi olmaz. Bu durum, asemptomatik *Candida* kolonizasyonu olarak tanımlanır. *Candida* vajiniti (CV) veya vulvovajina kandidozu ise vajinada *Candida* türlerine bağlı inflamasyon sonucu farklı semptom ve bulguların olmasıdır⁽²⁾.

Candida vajiniti, tüm dünyada her yıl milyonlarca kadını yalnızca fiziksel olarak değil psikolojik ve sosyal olarak da olumsuz etkileyen önemli bir sorundur⁽³⁾. Kadınların %70–75'i yaşamları boyunca en az bir kez, %40'ından fazlası ise iki veya daha fazla CV atağı geçirmektedir⁽²⁻⁵⁾. En az bir atağın mantar kültürü ile kanıtlanmış olduğu ve yılda dört ve üzeri CV atağı geçirilmesi, rekürren CV (RCV) olarak tanımlanır⁽²⁾. RCV, bir yılda 130 milyondan fazla kadını etkilemektedir. Bu sayının 2030 yılından itibaren 158 milyonu aşacağı öngörülmüştür. RCV'nin tüm dünyada yıllık prevalansı 100.000 kadında 3.871 olup, Türkiye'de ise bu sayı 100.000 kadında 3.342 olarak hesaplanmıştır^(3,6).

Gebelikte yükselen östrojen seviyesi, vajinada flora üyesi *Candida* türlerinin maya şeklinden hife dönüşümünü ve vajina epitelinde glikojen yapımını uyarır. Sonuçta, kolonize *Candida* türlerinin kolayca kullanabileceği karbon kaynağını oluşturur. Bu nedenle gebelerde CV insidansı artmaktadır^(5,7,8). CV'nin tipik semptomları arasında kaşıntı, yanma, kızarıklık, şişme ve akıntı bulunur. Benzer semptomlar gebe kadınlarda da izlenir. Gebelik sırasında CV'nin, erken membran rüptürü ve kötü gebelik sonucu gibi gebelik komplikasyon riskini artırdığına ilişkin kanıtlar vardır. CV ender olarak korioamniyonite neden olur, ancak gerçekleşmesi durumunda neonatal enfeksiyon, yüksek oranda mortalite ve nörogelişimsel bozukluğa yol açabilir^(7,9). Üstelik gebelikte CV'nin tedavisinde bazı sınırlamalar söz konusu olup, genellikle imidazol türevi ilaçların vajinal uygulamaları tercih edilmektedir.

En sık görülen CV etkenleri *Candida albicans* başta olmak üzere *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* ve *Candida krusei*'dir. CV'lerinde etken olarak genellikle tek bir tür mantar izole edilmekle birlikte, %1–10'unda birden fazla mantar türü (polifungal populasyon) etkindir^(8,10,11). Son yıllarda CV etkenleri arasında *albicans*-dışı *Candida* türlerinin sıklığı artmaktadır. Bu artışın başlıca nedenlerinin CV tanısının çoğu zaman yanlış ve eksik konulması veya yaygın reçetesiz ilaç kullanımının olduğu düşünülmektedir⁽²⁾.

CV'nin tanısında klinik semptom ve bulgulara ek olarak risk faktörleri sorgulanmalı, vajinanın pH ölçümü, doğrudan mikroskop değerlendirmesi ve mantar kültürü rutin olarak uygulanmalıdır^(2,5,8). Doğrudan mikroskop değerlendirmesinde artan sayıda tomurcuklanan maya hücrelerine ek olarak yalancı hif ve/veya gerçek hif yapısının görülmesi CV'nin ön tanısını destekler. Ancak, tedaviye dirençli türlerin ve *albicans*-dışı *Candida* türlerinin belirlenmesi için ön tanının kültürle doğrulanması önerilir. *Candida*'ların izolasyonunda ve laboratuvar tanısında en sık kullanılan besiyeri Sabouraud glikoz agar (SGA)'dır. Bu besiyerinde izole edilen maya kolonilerinin tür düzeyinde identifikasyonu 2–6 gün kadar sürebilir. Alternatif olarak tek plakta izolasyon ve tür düzeyinde hızlı (48 saat) identifikasyona olanak veren kromojenik besiyerleri kullanılabilir⁽¹²⁾. Ayrıca, SGA tek başına kullanıldığında farklı türlerin varlığı (polifungal populasyon) saptanamayabilir. Bu nedenle CV'nin laboratuvar tanısı için en az bir kromojenik besiyeri kullanılması önerilmektedir^(8,10).

Bu çalışmada, rutin gebelik takibi yapılan gebelerde CV'nin; (i) prevalans, (ii) klinik şekil (akut ve rekürren), (iii) etken türler ve (iv) trimesterlere göre dağılımının belirlenmesi planlandı. CV'nin mikolojik tanısı için SGA ile CHROMagar *Candida*TM v9.0 (CAC) besiyerleri tercih edildi. Ayrıca, CAC besiyerinin tanımlama sonuçları MALDI-TOF MS yöntemi ile karşılaştırıldı. Çalışma sonuçları, ayrıca, hastanemize ait 10 yıl önceki gebe CV verileri ile kıyaslandı ve sunuldu⁽¹³⁾.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma popülasyonu ve klinik örneklerin alınması:
Nisan 2021–Haziran 2021 tarihleri arasında Çukurova

Üniversitesi Balcalı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne gebelik takibi amacı ile başvuran rastgele seçilmiş 250 gebe çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden gebelerden aydınlatılmış onam belgesi alındı. Gebelerin vajina posterior forniks bölgesinden steril eküvyon ile alınan sürüntü örnekleri 1–2 ml sıvı Sabouraud besiyeri içerisinde aynı gün Tıbbi Mikoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (14.02.2020 tarih ve 44 kayıt numarası) onaylandı.

Klinik örneklerin laboratuvar değerlendirmesi:

Doğrudan mikroskop değerlendirmesi: Laboratuvara gelen klinik örnekler lam-lamel arası preparat ve Gram boyamasının ardından mantar elemanları (tomurcuklanan maya hücreleri, gerçek ve/veya yalancı hif oluşumu) yönünden değerlendirildi.

Mantar kültürleri: Vajinit tanısında mantar kültürü "altın standart" kabul edildi⁽⁸⁾. Klinik örneklerin SGA ve CAC besiyerlerine seyreltme/tek koloni ekim yöntemi ile eş zamanlı olarak ekimleri yapıldı. Her iki besiyeri 37°C'de iki gün boyunca inkübasyona bırakıldı. Yirmi dört ve 48 saat sonunda besiyerlerinde üreme varlığı/yokluğu, koloni sayısı, koloni morfolojileri ve pigmentasyonu, polifungal üreme değerlendirildi ve kaydedildi^(10,11). Klinik ve mikolojik bulgulara göre akut ve rekürren CV ayırımı yapıldı⁽¹⁰⁾.

***Candida*'ların tür düzeyinde identifikasyonu:**

CHROMagar *Candida*: Üretici firmanın önerileri doğrultusunda kolonilerin renk ve şekli değerlendirildi. Buna göre, yeşil (*C. albicans*), metalik mavi (*C. tropicalis*), kuru pembe (*C. krusei*), lila/kahverengi (*C. glabrata/C. kefyr*) ve beyaz (diğer *Candida* türleri) olarak kabul edildi ve tür ön tanıları kaydedildi.

Germ-tüp (Çimlenme borusu) testi: Test edilecek koloniden öze ucu ile bir miktar alındı, steril ependorfıta 0.5 ml taze insan serumu içinde süspanse

edildi. Hazırlanan karışım 37°C'de 2 saat inkübasyona bırakıldı. İki saat sonunda süspansiyondan lam-lamel arasına alınan bir damla ışık mikroskopunda incelendi. Germ-tüp oluşturan maya kolonileri *C. albicans* olarak tanımlandı. 37°C'de 24 saat sonunda germ-tüp oluşturmayan maya mantarları ise *C. glabrata* olarak tanımlandı⁽¹⁴⁾.

Mısır unlu-Tween 80 (Corn-meal) agarda yapısal özelliklerin değerlendirilmesi: Aktif üreyen bir maya kolonisi Dalmau yöntemi esas alınarak mısır unlu agar besiyeri plağının ortasına, plağı kesmeden veya hafifçe çizerek, birbirine paralel dört çizgi şeklinde ekildi, ekim çizgileri üzerine lamel kapatıldı. 27°C'de 72 saat inkübasyona bırakıldı. Yetmiş iki saat sonunda ışık mikroskopunda 40x büyütmele objektif ile blastospor, gerçek ve/veya yalancı hif ve klamidospore varlığı ve yokluğu ile şekil ve dizilimleri değerlendirildi⁽¹⁴⁾.

Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon iyonizasyon-uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS): CAC besiyerinde farklı renk oluşturan her bir koloninin tanımlanması amacıyla MALDI-TOF MS (Bruker Biotyper; Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) kullanıldı. Koloniden 1 µl alınıp MALDI kaset kuyusuna konuldu ve oda ısısında kuruması beklendi. Sonrasında üzerine 1 µl %70'lik formik asit ve biyomarkerların belirlenmesi için matriks solüsyonu eklendi ve yine oda ısısında kuruması beklendi. Kuruyan kaset kuyularındaki örnekler cihaza yerleştirilip analiz işlemine başlandı. MALDI-TOF MS skorları üreticinin talimatlarına göre; 2.3–3 arası log-skore değeri yüksek doğrulukta tür düzeyinde tanı, 2–2.29 arası skor güvenli cins ve olası tür düzeyinde tanı, 1.7–1.99 arası olası cins düzeyinde tanı ve 0–1.69 arası skor ise güvenilir olmayan tanı şeklinde değerlendirildi⁽¹⁵⁾.

Referans izolatlar: Maya kolonilerinin CAC besiyerinde renk ve şekilleri yanında germ-tüp testi ve yapısal özelliklerinin incelenmesinde; *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* ATCC 90018 kontrol izolat olarak kullanıldı.

İstatiksel analiz: Verilerin girilmesi ve analizi için "Statistical Package for the Social Sciences IBM SPSS Statistics 22.0" istatistik programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ise ortalama ve standart sapma olarak verildi. Çapraz tablolar için, Pearson ki-kare testi kullanılarak istatistiksel anlamlılık belirlendi. Normal dağılıma uymamalarından dolayı tek değişkenli analizlerde Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Analizler %95 güven aralığında çalışıldı. Tüm analizlerde, $p < .05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm katılımcıların yaş ortalaması 29 ± 5.8 iken, mantar vajiniti tanımlanan 108 gebenin yaş ortalaması 29 ± 5.7 (min: 17, maks: 48) idi. Mantar vajinitlerinin en fazla görüldüğü yaş grubu 26–30 yaş aralığı ve olguların %59.4'ü 30 yaş ve altında idi (Tablo 1). Yaş grupları ile akut ve rekürren vajinit olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.52$). Mantar vajiniti saptanan gebelerin toplam %82.4'ü gebeliğin üçüncü (%42.6) ve ikinci (%39.8) trimesterlerinde idi ($p>0.05$; Tablo 2). CV'li 108 olgunun 22'si (%20.4) rekürren vajinit atakları tarifledi. Rekürren mantar vajinitlerinin en sık görüldüğü yaş aralığı ise 21–25 idi. Mantar vajinitlerinin gebelik trimesterlerine ve klinik şekillere göre dağılımları Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Gebelerin yaş grupları ve vajinit klinik şekillerine göre dağılımı; n (%)

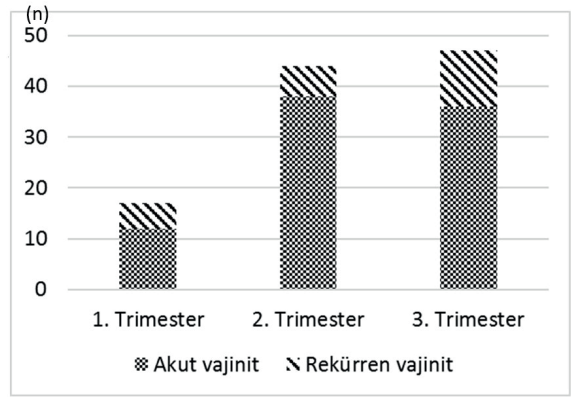
Yaş grupları	Tüm katılımcılar	Akut vajinit	Rekürren vajinit
15–20	17 (6.8)	5 (83.3)	1 (16.7)
21–25	59 (23.6)	19 (76.0)	6 (24.0)
26–30	71 (28.4)	28 (82.4)	6 (17.6)
31–35	69 (27.6)	24 (85.7)	4 (14.3)
36–40	29 (11.6)	7 (58.3)	5 (41.7)
41–45	4 (1.6)	2 (100)	-
≥ 46	1 (0.4)	1 (100)	-
Toplam	250 (100.0)**	86 (79.6)*	22 (20.4)*

Yaş grupları ile akut ve rekürren vajinit olmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.52$). *Satır yüzdesi; **Kolon yüzdesi.

Tablo 2. Gebelerin ve mantar vajiniti tanılı olguların gebelik trimesterlerine göre dağılımı; n (%)

Trimester	I.	II.	III.	Toplam
Mantar vajiniti – var	17 (15.7)	44 (40.7)	47 (43.6)	108 (100.0)
Mantar vajiniti – yok	32 (22.5)	46 (32.4)	64 (45.1)	142 (100.0)
Toplam	49 (19.6)	90 (36.0)	111 (44.4)	250 (100.0)

$p>0.05$



Şekil 1. Gebelik trimesterlerine göre akut ve rekürren vajinitli 108 olgunun dağılımı

Mikolojik bulgular: Vajina sürüntü örneklerinden 108 (%43.2)'inde mantar üremesi oldu. Her iki besiyeri arasında izolasyon farkı yoktu. Bu 108 klinik örnekten 117'si *Candida* türleri ve 2'si *Saccharomyces cerevisiae* olmak üzere 119 maya mantarı izolasyonu yapıldı (Tablo 3). En çok izole edilen mantar türü *C. albicans* (59 izolat; %49.6) idi. Diğer türler, sırası ile *C. glabrata* (%35.3), *C. krusei* (%7.5), *C. kefyr* (%3.4), *C. tropicalis* (%1.7), *S. cerevisiae* (%1.7) ve *C. dubliniensis* (%0.8) idi.

Doğrudan mikroskop değerlendirmesi: 250 gebenin vajina sürüntü örneklerinin doğrudan mikroskop değerlendirmesi ve Gram boyaması sonucu 35 (%14) örnekte artmış sayıda maya hücreleri (blastospor), yalancı hif veya gerçek hif görüldü.

CHROMA_gar *Candida* (CAC)'da üreme özellikleri: Maya kolonilerinin renk ve şekil yönünden 24 saat sonu değerlendirmelerine kıyasla 48 saat sonunda yapılan değerlendirmelerinde renklenme daha belirgin olmakla birlikte, aralarında fark yoktu. Mantar kültürlerinin 98'inde (%90.7) monofungal

popülasyon, 10'unda ise (%9.3) polifungal popülasyon görüldü. Tablo 3'te izole edilen mantar türleri, monofungal ve polifungal popülasyon ve vajinitlerin klinik türlerinin (akut veya rekürren) dağılımları verilmiştir. *Candida kefyr* izolatlarından 2 izolat beyaz, 1 izolat pembe ve 1 izolat ise lila renkte idi. *Candida dubliniensis* izolatı yeşil ve 2 *S. cerevisiae* izolatı ise lila koloni oluşturdu. İzole edilen diğer türlerde renk oluşumu firmanın önerileriyle uyumlu idi. CAC besiyerinin etken türlere göre duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo 4'te verilmiştir.

Polifungal izolasyon: İki veya daha fazla mantar üremesi olan 10 hasta örneğinden toplam 21 *Candida*

Tablo 3. CHROMagar *Candida* besiyerinde izole edilen maya mantarlarının vajinit kliniğine göre dağılımı

Maya türleri (n)	Vajinit kliniği	
	Akut vajinit	Rekürren vajinit
Monofungal izolasyon		
<i>C. albicans</i> (49)	38	11
<i>C. glabrata</i> (35)	28	7
<i>C. krusei</i> (7)	6	1
<i>C. kefyr</i> (3)	2	1
<i>C. tropicalis</i> (1)	1	-
<i>C. dubliniensis</i> (1)	1	-
<i>S. cerevisiae</i> (2)	2	-
Polifungal izolasyon		
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i> (6)	4	2
<i>C. albicans</i> + <i>C. krusei</i> (2)	2	-
<i>C. albicans</i> + <i>C. kefyr</i> (1)	1	-
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i> + <i>C. tropicalis</i> (1)	1	-
Toplam (108)	86	22

Tablo 4. CHROMagar *Candida* besiyerinin çeşitli maya türlerinde duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk değerleri (%)

	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida tropicalis</i>
Duyarlılık	100.0	100.0	100.0	100.0
Özgüllük	98.3	96.1	99.1	100.0
PPV	98.3	93.3	90	100.0
NPV	100.0	100.0	100.0	100.0
Doğruluk	99.1	97.5	99.2	100.0

izolatı elde edildi. Polifungal popülasyonların hepsine *C. albicans* eşlik ediyordu.

iii. Germ-tüp testi: İkinci saatte değerlendirilen germ-tüp testi; 59 *C. albicans* izolatının 52'sinde ve 1 *C. dubliniensis* izolatında pozitif bulundu. *Candida glabrata* suşlarının hiçbirinde 24 saat sonunda germ-tüp oluşumu görülmedi. Germ-tüp testinin *C. albicans* için duyarlılık ve özgüllüğü, sırası ile %88.1 ve %98.3 idi.

MALDI-TOF MS sonuçları: Bu çalışmada, CAC ve MALDI-TOF MS tür tanımlamaları karşılaştırıldı (Tablo 5). MALDI-TOF MS identifikasyonda altın standart yöntem olarak kabul edildi. İzole edilen 119 maya izolatından yedisi (4'ü *C. kefyr*, 2'si *S. cerevisiae* ve 1'i *C. dubliniensis*) CAC besiyerinde doğru tanımlanamadı. CAC besiyerinde *C. albicans* olarak tanımlanan bir maya izolatı MALDI-TOF MS yöntemi ile *C. albicans* var. *africana* olarak tanımlandı. Ayrıca, Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi'ne gebelik takibi amacı ile başvuran kadınlarda mantar vajinitlerinin prevalansı ve etkenleri 10 yıl önceki veriler⁽¹³⁾ ile karşılaştırıldı (Tablo 6).

TARTIŞMA

Candida vajiniti, tanı ve tedavi yöntemlerinin teorik olarak iyi bilinmesine karşılık, günlük uygulamalarda ihmal edilen ve gelişigüzel tedavi edilen bir hastalıktır.

Tablo 5. CHROMagar *Candida* ve MALDI-TOF MS tür tanımlamalarının karşılaştırılması

	CHROMagar <i>Candida</i> Pozitif (n)	MALDI-TOF MS Pozitif (n)
<i>Candida albicans</i>	60	59
<i>Candida krusei</i>	10	9
<i>Candida tropicalis</i>	2	2
<i>Candida glabrata</i>	45	42
<i>Candida kefyr</i>	-	4
<i>Candida dubliniensis</i>	-	1
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	-	2
Diğer mantar türleri (beyaz koloni)	2	-
Toplam	119	119

Tablo 6. Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesine gebelik takibi amacı ile başvuran kadınlarda mantar vajinitlerinin prevalansının ve etkenlerinin 2011 ve 2021 yılları karşılaştırılması; n (%)

	2011 ⁽¹³⁾ # (n=372)	2021 ^(Sunulan çalışma) (n=250)
Prevalans	139 (37.4)	108 (43.2)
<i>Candida albicans</i>	119 (65.7)	59 (49.6)
<i>Candida glabrata</i>	40 (22.1)	42 (35.3)
<i>Candida krusei</i>	6 (3.3)	9 (7.6)
Toplam izolat sayısı	181	119

#: Güzel ve ark.⁽¹³⁾

Özellikle gebelikte anne ve yenidoğan sağlığını etkileyebilen önemli bir halk sağlığı sorunudur^(2,7,8). Bu çalışmada, hastanemize gebelik takibi amacı ile başvuran gebelerde CV'nin güncel epidemiyolojisinin belirlenmesi amaçlandı ve sonuçlar hastanemize ait 10 yıl önceki verilerle karşılaştırıldı⁽¹³⁾.

Çalışmamızda, CV olgularının en fazla görüldüğü yaş grubu 26–30 yaş aralığı olup, birçok literatür verisiyle uyumludur^(3,16-18). CV'nin üreme çağındaki kadınlarda diğer yaş gruplarına kıyasla daha sık görülmesinin nedenlerinden birisi de östrojen maruziyetidir. Literatürde, östrojen-CV ilişkisini sorgulayan araştırmalarda östrojen artışının (hormon tedavisi, gebelik vb.) CV'nin prevalansını artırdığı, östrojen azlığı ve over atrofisinin (menopoz vb.) ise prevalansı azalttığı bildirilmiştir^(2,8). Leli ve ark.⁽¹⁹⁾ İtalya'da, 344 hastada CV'nin prevalansını gebelerde (%31.4) gebe olmayanlara göre (%19.9) daha yüksek bulmuşlardır. Hindistan'da⁽²⁰⁾ ise bu oranlar, sırası ile %45 ve %28.9, Nijerya'da⁽²¹⁾ %43 ve %29, yine Nijerya'da⁽²²⁾ %54 ve %18.6, Brezilya'da⁽²³⁾ ise %92.3 ve %72.9 olarak bildirilmiştir.

Waikhom ve ark.⁽¹⁷⁾ çalışmalarında, trimesterlere göre CV'nin dağılımını üçüncü trimesterde belirgin şekilde baskın (%88.3) bildirmiş, ancak semptomlar ile gebelik trimesteri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını vurgulamışlardır. Çalışmamızda, CV tanısı alan gebelerin %82.4'ü ikinci ve üçüncü trimesterde idi. CV olgularının yalnızca %20.4'ünün RCV olarak tanımlandığı çalışmamıza karşılık, Güzel ve ark.'nın⁽¹³⁾ CV epidemiyolojisini değerlendirdikleri çalışmalarında, 372 gebenin 193'ünde (%51.9)

RCV (semptomlu+semptomsuz) tanımlanmıştır. Çalışmamızda, RCV oranının düşük bulunmasının nedeninin hastaların vajina enfeksiyonlarını tarif etme konusunda çekince göstermeleri olabileceği düşünüldü. Fardiazar ve ark.⁽¹⁸⁾ CV'li 150 gebenin takibini yaptıkları ve gebelik trimesterlerinde rekürrens oranlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, çoğunluğu ikinci ve üçüncü trimesterlerde olmak üzere, RCV'lerinde trimesterler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bildirmişlerdir ($p < 0.001$). Hormon düzeylerinde (östrojen ve progesteron) artışın CV'ne yatkınlık oluşturması, gebelerde, özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde, prevalansın ve rekürrenslerin yüksek olmasını açıklar^(5,7).

CV prevalansı farklı bölgelerde iklim, etnik kökene, kadınların beslenme ve hijyen alışkanlıklarına göre farklılık gösterir^(3,8). Yakın zamanda yayınlanan bazı literatür verilerine göre, gebelerde CV prevalansı %17–65 olarak bildirilmiştir^(13,17,24-27). Çalışmamız sonucu ortaya koyduğumuz prevalans %43.2 (108/250) olup, Güzel ve ark.⁽¹³⁾ tarafından 2011'de %37.4 (139/372) olarak bildirilen bölgemiz verilerine kıyasla artış görüldü.

Vajina sürüntü örneklerinin doğrudan mikroskopik ve Gram boyalı değerlendirmesinin, CV tanısı için duyarlılığı %19–80 arasında bildirilmiştir^(2,8,28). Çalışmamızda, mantar kültürü ile tanımlanan CV'li olgulardan yalnızca %32.4'ünde vajina sürüntüsünün mikroskopik incelemesinde mantar hücresi görüldü. Düşük mikroorganizma yoğunluğu veya taşıma besiyerinden yayma preparat hazırlanmasının yalancı-negatifliğe neden olabileceği düşünüldü⁽⁴⁾. Bu durumun önüne geçmek için klinik örneklerin hasta başında doğrudan lam üzerine yayması yapılabilir veya 1–2 saat içerisinde ekim yapılacak ise taşıma besiyeri miktarı 0.5 ml'ye düşürülebilir.

Mantar vajinitlerinde etken türlerin doğru ve hızlı tanımlanmasına gereksinim vardır. Kromojenik besiyerlerinin performansı ve mantar vajinitlerinde tutarlılığı daha önce birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, CAC besiyerinin, *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei* için duyarlılığı %100 iken, özgüllük değerleri, sırası ile %98.3, %96.1 ve %99.1 idi. Buna karşılık, Özcan ve ark.⁽¹¹⁾ vajina

kaynaklı 104 *C. albicans* için 72 saat inkübasyon sonrası CAC besiyerinin duyarlılık ve özgülüğünü, sırası ile %87.5 ve %100 bildirmişlerdir. Bu farklılık, inkübasyon sürelerinin farklı olması nedeniyle olabilir. *Candida krusei* için CAC'nın doğruluk değeri sınırlı izolat sayısına karşılık yüksek idi (%99.2). *Candida krusei* kolonilerinin pembe renginin yanında bulanık, düzensiz sınırlı olması identifikasyonda yardımcıdır⁽¹²⁾. *Candida glabrata* ve diğer mayaların CAC besiyerinde benzer renkte (lila) koloni oluşturabildiği görüldüğünden *C. glabrata* tanısında CAC besiyerinin doğruluğu konusunda ortak bir görüş yoktur^(11,12). Buna karşılık çalışmamızda, *C. glabrata* için CAC'nın özgülüğünün yüksek olması (%96.1) ve yalancı negatiflik olmaması bu türün identifikasyonu için önemlidir.

Candida albicans, mantar vajinitlerinde en baskın etken (%85–95) iken, *albicans*-dışı *Candida* ve diğer mayaların etken olduğu vajinitlerin prevalansı artmaktadır⁽²⁹⁾. Bu çalışmada izole edilen *C. albicans* (%49.6) oranı Çukurova bölgesinden bildirilen önceki çalışmalar [%50.4⁽¹⁰⁾, %57.1⁽¹¹⁾ ve %65.7⁽¹³⁾] ile Çin ve Tanzanya verilerine kıyasla [%79.8⁽²⁴⁾ ve %63.4⁽²⁵⁾] önemli ölçüde düşük bulundu. Çalışmamızda, *albicans*-dışı *Candida* türleri arasında en sık izole edilen etken *C. glabrata* (%35.3) idi. *Candida glabrata*, CV tedavisinde öncelikli tercih edilen ilaçlara dirençli olup, rekürren vajinitlere neden olmasına rağmen, çoğu zaman göz ardı edilmektedir^(8,29). *Candida glabrata* vajinitlerinin prevalansı 2007'de Çetin ve ark.⁽³⁰⁾ tarafından %29.6 ve 2011'de ise Güzel ve ark.⁽¹³⁾ tarafından %22.1 olarak bildirilmiştir. *Candida krusei* vajinitlerinin prevalansı önceleri %1 olarak tahmin edilmesine karşılık,^(29,31) çalışmamızda bu oran %7.5 idi. Güzel ve ark.⁽³¹⁾ farklı olguların vajina sürüntülerinden elde edilen 560 *Candida* izolatından 28'inin *C. krusei* (%5) olduğunu bildirmişlerdir. *Candida krusei* flukonazole doğal dirençli olduğundan tedavi başarısızlıklarına ve alternatif tedavi arayışlarına neden olur⁽²⁹⁾. *Albicans*-dışı *Candida* vajinitlerinin, özellikle *C. glabrata* ve *C. krusei*'nin, prevalansı literatür verilerinde %10–20 olarak gösterilirken, hastanemiz örneğinde görüldüğü gibi son 10 yılda bu oranların hızla artışı hastalar ve hekimler açısından endişe vericidir. Bu durum, antifungal ilaçların yaygın ve rastgele kullanımı ile tetiklenmektedir^(2,29).

Ülkemizde Hazırolan ve ark.⁽³²⁾ CV'li olgularda *C. dubliniensis* ve *C. africana*'nın prevalansını değerlendirdikleri çalışmada, daha önce *C. albicans* olarak tanımlanmış 376 vajina kaynaklı *Candida* izolatının *HWP1* gen polimorfizmini incelemişlerdir. İzolatların üçü *C. africana* (%0.8) ve üçü *C. dubliniensis* (%0.8) olarak tanımlanmış ve Türkiye'de vajina örneklerinden ayrılan ilk *C. africana* izolatlarını bildirmişlerdir⁽³²⁾. Bu varyant ve türlerin klinik ve mikolojik öneminin anlaşılması için daha fazla sayıda ve çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Bir klinik örnekte polifungal popülasyonun belirlenmesinde kromojenik besiyerlerinin kullanılması ideal kabul edilir^(10,11). Çalışmamızda, polifungal popülasyonun oranı %9.3 idi ve *C. albicans* popülasyonlara daima eşlik ediyordu. Bölgemizde vajina sürüntü örneklerinde bu oran daha önce %14.1⁽¹⁰⁾, %13⁽¹¹⁾ ve %12.7⁽¹³⁾ olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda bildirilen en yaygın polifungal popülasyon dağılımı ise, *C. albicans* + *C. glabrata*^(10,11) veya *C. albicans* + *C. tropicalis*⁽¹³⁾ idi. *Candida albicans* vajina örneklerinde en yaygın *Candida* türü olduğundan tüm popülasyonlara eşlik etmesi beklenen bir durumdur⁽⁸⁾. Kromojenik besiyeri kullanılmadığında *albicans*-dışı *Candida* türleri, özellikle *C. glabrata* gözden kaçabilir ve tedavide sorun yaşanabilir bu nedenle en az bir kromojenik besiyeri kullanımının CV'lerinin hızlı ve doğru tanısını kolaylaştırdığı ortadadır⁽¹⁰⁾.

Germ-tüp testi, *C. albicans*'ın identifikasyonu için ucuz ve hızlı bir yöntemdir, ancak yalancı-pozitif ve yalancı-negatif sonuçlar verebilir⁽¹²⁾. Çalışmamızda, germ-tüp testinde yalancı-pozitiflik bulunmamasına karşılık, 59 *C. albicans* izolatının yedisinde germ-tüp negatif idi. Pereira ve ark.⁽³³⁾ benzer bir çalışmada, kromojenik agar ve MALDI-TOF MS yöntemi ile doğruladıkları vajina kökenli 79 *C. albicans* izolatından 75'inde germ-tüp oluşumu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, referans yöntem olarak kullanılan MALDI-TOF MS, maya türlerinin identifikasyonu için yaygınlaşmaya başlayan bir yöntemdir ve %90'ın üzerinde özgülüğe sahiptir⁽³³⁾. Ayrıca, Erdem ve ark.⁽³⁴⁾ *Candida* türlerinin identifikasyonunda "altın standart" olan DNA dizi analizi kullanıldığında

MALDI-TOF MS yönteminin morfolojik yöntemlerden (mısırunlu-Tween 80 agar) daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir. MALDI-TOF MS cihazı ve kurulumu ilk aşamada pahalı olsa da yüksek doğruluk oranları ve test başına kullanılan malzemelerin ucuz olması maliyeti önemli ölçüde azaltır⁽³⁵⁾. Sonuç olarak, MALDI-TOF MS yöntemi *Candida* türlerinin tanımlanması için hızlı ve doğru bir tekniktir. Ancak, daha güvenli identifikasyon sonucu için klasik yöntemler (germ-tüp testi, mısır unu-Tween 80 agar ve kromojenik besiyeri) ile birlikte kullanılması önerilmektedir^(8,15,34,35). Genel olarak MALDI-TOF MS, maya mantarlarının tür düzeyinde tanısında başarılı bir yöntemdir ve tanımlama için log-skor değerlerinin 1.7'ye dek düşürülmesinde sakınca olmadığı bildirilmiştir⁽³⁶⁾.

Sonuç olarak, tanı konulmamış veya tedavi edilmemiş mantar vajinitleri önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastanemizde gebelerde mantar vajiniti prevalansı %43.2 olup, son 10 yılda özellikle *C. glabrata* ve *C. krusei* prevalansındaki artış dikkat çekicidir. Gebelerde mantar vajinitlerinin tanısının ve tedavi planının göz ardı edilmesi gebe ve yenidoğan sağlığı için birçok risk barındırmaktadır. Mantar vajinitlerinin tanı ve tedavisinin yalnızca klinik semptom ve bulgulara dayanarak yapılması; (i) tam kür sağlanamamasına, (ii) rekürrenslerin artmasına, (iii) ilaca dirençli türlerin ortaya çıkmasına ve (iv) *albicans*-dışı *Candida* vajinitlerinin artmasına zemin hazırlar. Bu durumun önüne geçmek için öncelikle klinik muayene ve mikolojik tanının mesleki eğitim basamaklarında yeri ve önemi vurgulanmalıdır.

Mantar vajinitleri ile mücadelede:

1. Birinci basamak sağlık hizmetleri dâhil olmak üzere tüm sağlık çalışanları CV'nin klinik ve mikolojik tanısı ve yönetimi hakkında bilgilendirilmelidir.
2. Kür sağlanamayan veya rekürrens olan hastalarda; klinik tanının laboratuvar tanı ile desteklenmesi (olabiliyorsa kromojenik besiyeri kullanılmalı), etken olan türlerin belirlenmesi ve gerekirse ilaç direnci çalışmaları yapılması konusunda Tıbbi Mikrobiyoloji veya

Tıbbi Mikoloji laboratuvarlarından destek istenmelidir.

3. Geçtiğimiz 10 yıl içerisinde, hastanemizde vajinit etkeni olarak belirlenen *C. albicans* oranı azalma eğiliminde iken, *C. glabrata* ve *C. krusei*'deki artış endişe vericidir.
4. Gebelerde CV önemli bir halk sağlığı sorunudur ve klinisyen-mikrobiyolog iş birliği ile yönetilmelidir.

Etik kurul onayı: Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (14.02.2020 tarih ve 44 kayıt numarası) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TYL-2020-12831 no. proje olarak desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Cukurova University, Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (02.14.2020; 44).

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

Funding: Çukurova University Scientific Research Projects (TYL-2020-12831)

KAYNAKLAR

1. Seyedmousavi S, İlkit M, Durdu M, et al. *Candida* ve kandidoz: Epidemiyoloji, tanı, tedavi, antifungal ilaç direnci ve konağın genetik yatkınlığında güncel durum. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2015;45(1):1-11. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2015.001>
2. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet. 2007;369(9577):1961-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60917-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60917-9).
3. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: A systematic review. Lancet Infect Dis. 2018;18(11):e339-47. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30103-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30103-8)

4. Sustr V, Foessleitner P, Kiss H, Farr A. Vulvovaginal candidosis: Current concepts, challenges and perspectives. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4):267. <https://doi.org/10.3390/jof6040267>
5. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905-27. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2015.1091805>
6. Hilmioglu-Polat S, Seyedmousavi S, Ilkit M, et al. Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey. *Mycoses*. 2019;62(1):22-31. <https://doi.org/10.1111/myc.12842>
7. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17(6):462. <https://doi.org/10.1007/s11908-015-0462-0>
8. Ilkit M, Guzel AB. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: A mycological perspective. *Crit Rev Microbiol*. 2011;37(3):250-61. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2011.576332>
9. Maki Y, Fujisaki M, Sato Y, Sameshima H. *Candida* chorioamnionitis leads to preterm birth and adverse fetal-neonatal outcome. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2017;2017:9060138. <https://doi.org/10.1155/2017/9060138>
10. Guzel AB, Ilkit M, Akar T, Burgut R, Demir SC. Evaluation of risk factors in patients with vulvovaginal candidiasis and the value of chromID *Candida* agar versus CHROMagar *Candida* for recovery and presumptive identification of vaginal yeast species. *Med Mycol*. 2011;49(1):16-25. <https://doi.org/10.3109/13693786.2010.497972>
11. Ozcan K, Ilkit M, Ates A, Turac-Bicer A, Demirhindi H. Performance of Chromogenic *Candida* agar and CHROMagar *Candida* in recovery and presumptive identification of monofungal and polyfungal vaginal isolates. *Med Mycol*. 2010;48(1):29-34. <https://doi.org/10.3109/13693780802713224>
12. Pincus DH, Orenga S, Chatellier S. Yeast identification—past, present, and future methods. *Med Mycol*. 2007;45(2):97-121. <https://doi.org/10.1080/13693780601059936>
13. Guzel AB, Ilkit M, Burgut R, Urunsak IF, Ozgunen FT. An evaluation of risk factors in pregnant women with *Candida* vaginitis and the diagnostic value of simultaneous vaginal and rectal sampling. *Mycopathologia*. 2011;172(1):25-36. <https://doi.org/10.1007/s11046-011-9392-z>
14. Walsh TH, Hayden TH, Larone DH. Larone's Medically Important Fungi: A Guide to Identification. 6th ed. Washington DC: ASM Press, 2018.
15. Marklein G, Josten M, Klanke U, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for fast and reliable identification of clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol*. 2009;47(9):2912-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.00389-09>
16. Yang L, Su MQ, Ma YY, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and ERG11 mutations of *Candida* species isolated from pregnant Chinese Han women. *Genet Mol Res*. 2016;15(2):gmr7168. <https://doi.org/10.4238/gmr.15027168>
17. Waikhom SD, Afeke I, Kwawu GS, et al. Prevalence of vulvovaginal candidiasis among pregnant women in the Ho municipality, Ghana: species identification and antifungal susceptibility of *Candida* isolates. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):266. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02963-3>
18. Fardiazar Z, Ronaci F, Torab R, Goldust M. Vulvovaginitis candidiasis recurrence during pregnancy. *Pak J Biol Sci*. 2012;15(8):399-402. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2012.399.402>
19. Leli C, Mencacci A, Meucci M, et al. Association of pregnancy and *Candida* vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. *Minerva Ginecol*. 2013;65(3):303-9. PMID: 23689173.
20. Siddiqui R. Clinical patterns and risk factors of vulvovaginal candidiasis among women of reproductive age attending a tertiary Hospital in Central India. *Stam J Microbiol*. 2020;9(1):27-31. <https://doi.org/10.3329/sjm.v9i1.45655>
21. Sampson T, George AP. Evaluating the risk of *Candida albicans* associated with gestation amongst women in Port Harcourt, River State, Nigeria. *IJPR*. 2020;3(3-4):1-7. <https://doi.org/10.9734/IJPR/2019/v3i430098>
22. Wokem GN, Ndukwu CB. *Albicans* candidiasis among women and infants at two health facilities in Port Harcourt, Rivers State, Nigeria. *Nigerian J Parasitol*. 2015;36(1):55-60.
23. Dias LB, de Souza Carvalho Melhem M, Szeszs MW, Filho JM, Hahn RC. Vulvovaginal candidiasis in Mato Grosso, Brazil: Pregnancy status, causative species and drugs tests. *Braz J Microbiol*. 2011;42(4):1300-7. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822011000400009>
24. Zhai Y, Liu J, Zhou L, et al. Detection of *Candida* species in pregnant Chinese women with a molecular beacon method. *J Med Microbiol*. 2018;67(6):783-9. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000740>

25. Mushi MF, Mmole A, Mshana SE. *Candida* vaginitis among symptomatic pregnant women attending antenatal clinics in Mwanza, Tanzania. BMC Res Notes. 2019;12(1):775. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4793-z>
26. Ghaddar N, Anastasiadis E, Halimeh R, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of *Candida albicans* causing vaginal discharge among pregnant women in Lebanon. BMC Infect Dis. 2020;20(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4736-2>
27. Abdelaziz ZA, Ibrahim ME, Bilal NE, Hamid ME. Vaginal infections among pregnant women at Omdurman Maternity Hospital in Khartoum, Sudan. J Infect Dev Ctries. 2014;8(4):490-7. <https://doi.org/10.3855/jidc.3197>
28. Mylonas I, Bergauer F. Diagnosis of vaginal discharge by wet mount microscopy: A simple and underrated method. Obstet Gynecol Surv. 2011;66(6):359-68. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31822bdf31>
29. Makanjuola O, Bongomin F, Fayemiwo SA. An update on the roles of non-albicans *Candida* species in vulvovaginitis. J Fungi (Basel). 2018;4(4):121. <https://doi.org/10.3390/jof4040121>
30. Cetin M, Ocak S, Gungoren A, Hakverdi AU. Distribution of *Candida* species in women with vulvovaginal symptoms and their association with different ages and contraceptive methods. Scand J Infect Dis. 2007;39(6-7):584-8. <https://doi.org/10.1080/00365540601148491>
31. Güzel AB, Aydın M, Meral M, Kalkanç A, İlkit M. Clinical characteristics of Turkish women with *Candida krusei* vaginitis and antifungal susceptibility of the *C. krusei* isolates. Infect Dis Obstet Gynecol. 2013;2013:698736. <https://doi.org/10.1155/2013/698736>
32. Hazirolan G, Altun HU, Gumral R, Gursoy NC, Otlu B, Sancak B. Prevalence of *Candida africana* and *Candida dubliniensis*, in vulvovaginal candidiasis: First Turkish *Candida africana* isolates from vulvovaginal candidiasis. J Mycol Med. 2017;27(3):376-81. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.04.106>
33. Pereira LC, Correia AF, da Silva ZDL, et al. Vulvovaginal candidiasis and current perspectives: new risk factors and laboratory diagnosis by using MALDI-TOF for identifying species in primary infection and recurrence. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(8):1681-93. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04199-1>
34. Erdem H, Erganiş S, Evren E, Aksakal FN, Çağlar K, Kalkanç A. *Candida* cinsi mayaların tür düzeyinde tanımlanmasında kullanılan yöntemlerin karşılaştırmalı analizi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2017;47(3):114-24. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2017.114>
35. Dhiman N, Hall L, Wohlfel SL, Buckwalter SP, Wengenack NL. Performance and cost analysis of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for routine identification of yeast. J Clin Microbiol. 2011;49(4):1614-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.02381-10>
36. Quintilla R, Kolecka A, Casaregola S, et al. MALDI-TOF MS as a tool to identify foodborne yeasts and yeast-like fungi. Int J Food Microbiol. 2018;266:109-118. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.11.016>

Sağlık Çalışanlarının COVID-19 Aşı Tutumu

Attitudes of Healthcare Workers Towards COVID-19 Vaccination

Efdal Oktay Gültekin^{*✉}, Onur Gültekin^{**✉}

* Toros Üniversitesi, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Mersin, Türkiye

** Tarsus Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Tarsus, Mersin, Türkiye

Atıf/Cite as: Oktay Gültekin E, Gültekin O. Sağlık çalışanlarının COVID-19 aşı tutumu. Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2022;52(2):119-130.

Öz

Amaç: Sağlık çalışanları COVID-19 aşılmasına yönelik tutumları konusunda toplum için rol modelleri sunarlar. Bu nedenle sağlık çalışanlarının aşılamaya yönelik tutumları, pandemi kontrol altına alma çabalarını önemli ölçüde etkileyebilir. Bu çalışmada, Tarsus Devlet Hastanesi sağlık çalışanlarının aşılanmalarından sonra COVID-19 aşılama kararlarına karşı geliştirilen tutumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Betimleyici tipteki araştırmanın evrenini, Tarsus Devlet Hastanesi'nde çalışan 18 yaş üzeri çalışmaya katılmaya gönüllü bireyler oluşturmuştur. Kartopu örnekleme yöntemi kullanılarak 12-16 Temmuz 2021 tarihleri arasında 266 sağlık çalışanına ulaşılmış ve çevrimiçi bir ankete dayalı kesitsel bir çalışma yapılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya katılan 170 sağlık çalışanının (%63.9) kadını, 119'unun (%44.8) ise 40-49 yaş grubunda olduğu belirlendi. Sağlık çalışanlarının 167'sinin (%62.8) doktor/hemşire olduğu, 182'sinin (%86.4) kronik bir hastalığı olmadığı ve kronik hastalığı olanların %30.5'inin hipertansiyonu olduğu belirlendi. Yüz seksen altı (%69.9) sağlık çalışanının COVID-19 geçirmediği saptandı. Katılımcıların 254'ü (%95.5) COVID-19 aşısı oldu ve 170'i (%63.9) BioNTech® aşısını tercih etti. Doksan birinin (%34) her yıl düzenli olarak influenza aşısı olduğu belirlendi. Doktor/hemşirelerin COVID-19 aşısına yönelik olumlu tutum puanlarının diğer sağlık personeline göre anlamlı ve yüksek olduğu saptandı. Her yıl ve bazı yıllarda düzenli grip aşısı yaptıranların aşı yaptırmayanlara göre olumsuz tutumlarının daha az olduğu belirlendi.

Sonuç: Sonuç olarak bu çalışmada, sağlık çalışanları arasında COVID-19 aşısının teşvik edilmesi için destekleyici, bilgilendirici bir yaklaşımdan oluşan çok yönlü bir müdahalenin kritik öneme sahip olduğu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Sağlık çalışanı, COVID-19 aşı, tutum

ABSTRACT

Objective: Health care workers [HCWs] present role models for communities for attitudes towards COVID-19 vaccination. Hence, attitudes of HCWs towards vaccination can crucially affect the efforts aiming to contain the pandemic. The aim of this study is to determine the attitudes of Tarsus State Hospital healthcare workers to COVID 19 vaccines after vaccination.

Methods: The population of this descriptive study consisted of voluntary individuals over 18 years old who were working in Tarsus State Hospital. Using the snowball sampling method between 12-16.07.2021, 266 healthcare workers were included in this cross-sectional study based on an online questionnaire.

Results: It was determined that 170 HCWs (63.9%) were female and 119 (44.8%) were in the 40-49 age group. According to the results of the assessment; 167 HCWs (62.8%) were doctors/nurses, 182 (86.4%) did not have a chronic disease, and 30.5% of those with chronic diseases had hypertension. A total of 186 HCWs (69.9%) did not catch COVID-19 and 254 (95.5%) were vaccinated against COVID-19, with 170 (63.9%) preferred Biontech® vaccine. It was determined that 91 (34%) of them had regularly been vaccinated for influenza yearly. It was also determined that the positive attitude scores of the doctors/nurses towards the COVID-19 vaccine were significant and higher than the other health personnel.

Conclusion: Outcomes of this study indicates that a multifaceted intervention consisting of a supportive, informative approach is critically important for promoting COVID-19 vaccination among healthcare professionals.

Keywords: Healthcare workers, COVID-19 vaccination, attitude

Alındığı tarih / Received:

18.01.2022 / 18.January.2022

Kabul tarihi / Accepted:

30.03.2022 / 30.March.2021

Erken çevrimiçi / First Published:

10.06.2022 / 10.June.2022

ORCID Kayıtları

E. Oktay Gültekin 0000-0002-0962-152X

O. Gültekin 0000-0003-3444-9044

✉ efdaloktay@gmail.com

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19); insanları etkileyen, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARSCoV-2)'nin neden olduğu bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır. İlk olarak 2019 yılında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde keşfedilmiş olup, dünya genelinde yayılarak pandemiye yol açmıştır. Enfeksiyonun bulaşma ve yayılma hızı diğer viral enfeksiyonlara göre oldukça hızlı olduğundan hâlâ kontrol altına alınamamıştır⁽¹⁾.

COVID-19 hızla büyüyen önemli bir halk sağlığı krizi hâline gelmiş, yaklaşık 275 milyon kişiyi bu virüsten etkilenmiş olup, Aralık 2021'e kadar yaklaşık 5 milyon ölüm rapor edilmiştir. Türkiye'de, Aralık 2021 itibarıyla 9 milyondan fazla olgu ve 80.778 ölüm bildirilmiştir⁽²⁾. Bu ölümleri azaltmak ve pandemiye yavaşlatabilmek için basit ama etkili korunma yolları mevcuttur. Bu korunma yolları; sosyal mesafe, maske takma, el yıkama ve kalabalık kapalı alanlardan kaçınma ile bu konularda genel nüfusu eğitmektir. Ayrıca etkili halk sağlığı önlemlerinin yanı sıra hastalık ve ölümü azaltmak için etkili aşılamanın da gerekli olduğu bilinmektedir⁽²⁾. COVID-19 aşısının kabul edilmesi, pandemi ile mücadelede önemli bir rol oynamaktadır. Erken aşılama toplum sağlığı için özellikle yüksek risk altında olan (yaşlılar, kronik ve otoimmün hastalığı olanlar ve gebeler) bireyler için oldukça önemlidir. Ülkemizde erken aşılama için aday olarak kabul edilen yüksek risk grupları arasında sağlık çalışanları öncelikli kişilerdir. Ancak, ülkemizde bazı sağlık çalışanlarının 2 doz SinoVac® aşılama sonrası COVID-19 hastalığına yakalandığı bildirilmiştir⁽³⁾. Bu durum sonrası yaygın aşılamanın önündeki engelleri daha iyi belirleyebilmek için sağlık çalışanlarının geliştirilen COVID-19 aşılmasına ilişkin tutumlarını dikkate almak önemlidir. Bu nedenle, sağlık çalışanlarının rolü, hastalara ve topluluklara tavsiye vermenin yanı sıra rol modelleme davranışı yoluyla özellikle önemli hâle gelmektedir. Sağlık çalışanları arasında mevsimsel ve/veya pandemik grip aşılarının yapımını değerlendiren araştırma çalışmalarında, bu popülasyonda aşı kabulünün düşük olduğu saptanmıştır⁽⁴⁾. Düşük algılanan yaralar, enfeksiyon riski, yan etkilerden korkma, güvenlik ve etkinlikle ilgili endişeleri içeren bir çok faktörün aşı kabulünü zorlaştırdığı bildirilmiştir⁽⁵⁾. Bu doğrultuda

bu çalışmada, Tarsus Devlet Hastanesi sağlık çalışanlarının COVID-19'a karşı aşılalmalarından sonra, bu aşılara tutumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Toros Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu tarafından, 17.06.2021 ve 2194 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırma verileri 12 Temmuz 2021 ile 16 Temmuz 2021 tarihleri arasında Tarsus Devlet Hastanesi sağlık çalışanlarının geliştirilen COVID-19 aşılara karşı tutumunun belirlemek amacıyla dijital ortamda toplanmıştır. G*Power 3.1.9.2 programı kullanılarak yapılan güç analizi sonucunda; 0.20 etki büyüklüğü, %90 güç ve %5 hata payı ile toplamda en az 265 örnek sayısı yeterli bulunmuştur (N=265). Betimleyici tipteki araştırmanın evrenini, Tarsus Devlet Hastanesi'nde çalışan 18 yaş üzeri çalışmaya katılmaya gönüllü bireyler oluşturmuştur. Kartopu örnekleme yöntemi kullanılarak, 12-16 Temmuz 2021 tarihleri arasında Tarsus Devlet Hastanesi 266 sağlık çalışanına ulaşılmıştır. Çalışmamızda, Geniş ve ark.'nın geliştirdiği "COVID-19 Aşısına Yönelik Tutum" ölçeği kullanılmıştır. Ölçek beşli Likert tipi şeklinde hazırlanmış olup, 9 sorudan oluşmaktadır. Anket 3 ana bölümden oluşmaktadır⁽⁶⁾. İlk bölümde, ankete katılanların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve aylık gelirleri gibi sosyodemografik özellikleri; ikinci bölümde, katılımcıların sağlık durumu, COVID-19 geçirme durumu ve aşı geçmişi; üçüncü bölümde de COVID-19 aşısına karşı sağlık çalışanlarının tutumu hakkında bilgi toplanmıştır.

COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği Puanlaması: Geniş ve ark. tarafından 2020 yılında geliştirilen COVID-19 Aşısına Yönelik Tutumlar Ölçeği, 9 maddeli olup, iki alt boyuttan (Olumlu tutum: "ailemdikilerin bu hastalıkla ilgili geliştirilecek/geliştirilen aşıyı olmasını isterim, ilk fırsatta bu hastalıkla ilgili geliştirilecek/ geliştirilen aşıyı olmak isterim, bence herkes bu hastalıkla ilgili geliştirilecek/geliştirilen aşıyı yaptırmalı, geliştirilecek/ geliştirilen aşı hakkında yapılan açıklamalara güveniyorum" maddeleri; olumsuz tutum: "geliştirilecek/geliştirilen aşı

hastalığın bulaşmasına neden olabilir, geliştirilecek/ geliştirilen aşının koruyucu etkisinin olmayacağını/ olmadığını düşünüyorum, geliştirilecek/geliştirilen aşı tehlikelidir, geliştirilecek/ geliştirilen aşının etkililiği yeterince test edilmeyeceğini/edilmediğini düşünüyorum” maddeleri) oluşmaktadır. Ölçekte bulunan ifadeler, “Kesinlikle katılmıyorum. (1)”, “Katılmıyorum. (2)”, “Kararsızım. (3)”, “Katılıyorum. (4)”, “Kesinlikle katılıyorum. (5)” şeklinde değerlendirilmektedir. Olumsuz tutum alt boyutlarındaki maddeler (5, 6, 7, 8 ve 9. maddeler) ters olarak puanlanmaktadır. Ölçek alt boyutundaki madde puanlarının toplanmasıyla elde edilen toplam puanın o alt boyuttaki madde sayısına bölünmesiyle 1-5 arasında bir değer elde edilir. Olumlu tutum alt boyutundan (1, 2, 3 ve 4. maddeler) alınan yüksek puanlar, aşıya yönelik tutumun olumlu olduğunu göstermektedir. Olumsuz tutum alt boyutundaki maddeler ters çevrildikten sonra hesaplanır ve bu alt boyut puanlarındaki yükseklik, aşıya karşı olumsuz tutumun daha az olduğunu göstermektedir. Ters maddeler 1→5; 2→4; 3→3; 4→2; 5→1 şeklinde kodlanmaktadır⁽⁶⁾.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizler SPSS (Ver. 24) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri), bağımsız üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grup için anlamlı fark çıkan değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmamızda, 170 sağlık çalışanının (%63.9) kadın, 119'unun (%44.8) 40-49 yaş grubunda ve 123'ünün

(%46.2) lisans mezunu olduğu belirlenmiştir. Yüz altmış yedi çalışanın (%62.8) doktor/hemşire olduğu, 66'sının (%24.8) gelirinin >6.000 TL olduğu, 182'sinin (%86.4) kronik hastalığının olmadığı ve kronik hastalığı olanların %30.5'inin hipertansiyonu olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Yüz seksen altı sağlık çalışanının (%69.9) COVID-19 geçirmediği, 254'ünün (%95.5) COVID-19 aşısı olduğu, 170'inin (%63.9) aşı tercihinin BioNTech® olduğu ve 26'sının (%9.8) her yıl düzenli olarak influenza aşısı olduğu belirlenmiştir (Tablo 2). Yapılan istatistiksel değerlendirmede, sağlık çalışanlarının cinsiyetlerine, yaş sınıflarına, gelir düzeyi ve kronik hastalık durumuna göre COVID-19 aşısına yönelik tutumlar ölçeği arasındaki farkın anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p > 0.05$) (Tablo 3). Sağlık çalışanlarının eğitim düzeylerine ve mesleklerine göre COVID-19 aşısına yönelik tutumlar ölçeği olumlu tutum puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlenmiştir ($p < 0.05$). Bu anlamlı farka göre, lisans ve lisansüstü mezunların COVID-19 aşısına yönelik olumlu tutum puanları, lise mezunu olanlara göre doktorların/hemşirelerin de diğer sağlık personellerine göre COVID-19 aşısına yönelik olumlu tutum puanları anlamlı ve yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 3). COVID-19 geçirme durumlarına ve aşı olma durumlarına göre COVID-19 aşısına yönelik tutumları Tablo 4'te verilmiştir. Sağlık çalışanlarının COVID-19 geçirme durumuna göre COVID-19 aşısına yönelik tutumlar ölçeği olumlu ve olumsuz tutum puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$). Yapılan istatistiksel incelemeye göre sağlık çalışanlarının COVID-19 aşısı olma durumlarına göre COVID-19 aşısına yönelik tutumlar ölçeği olumlu tutum puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Sağlık çalışanlarının COVID-19 aşı tercihi durumuna göre COVID-19 aşısına yönelik tutumlar ölçeği olumlu tutum puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p < 0.05$). BioNTech®, Sinovac® ve Turkovac® olmak isteyenlerin olumlu tutum puanları, aşı olmayı tercih etmeyenlere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Sağlık çalışanlarının her yıl düzenli influenza aşısı olma durumuna göre COVID-19 aşısına yönelik tutumlar ölçeği olumsuz tutum puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Her yıl düzenli ve bazı yıllar influenza aşısı olanlar ile influenza aşısı olmayanlar arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir. Her yıl ve bazı yıllar düzenli influenza

Tablo 1. Sağlık çalışanlarının sosyodemografik özellikleri

Değişken (N=266)	n	%
Cinsiyet		
Kadın	170	63.9
Erkek	96	36.1
Yaş sınıfları		
18-29	30	11.3
30-39	77	28.9
40-49	119	44.8
50-59	37	13.9
≥60	3	1.1
Eğitim düzeyi		
İlkokul	14	5.2
Ortaokul	2	0.8
Lise	50	18.8
Ön lisans	35	13.2
Lisans	123	46.2
Lisansüstü	42	15.8
Meslek		
Doktor	55	20.7
Hemşire veya ebe	112	42.1
Diğer sağlık personelleri	99	37.2
Gelir düzeyi (TL)		
<4000	61	22.9
4000-4500	38	14.3
4501-5000	42	15.8
5001-5500	36	13.5
5501-6000	23	8.7
>6000	66	24.8
Kronik hastalık		
Var	84	31.6
Yok	182	68.4
Hastalığın adı*		
Astım	10	9.5
Diabetes mellitus	18	17.1
Hipertansiyon	32	30.5
Kalp ve Damar hastalığı	23	21.9
Hipotroidi	6	5.7
Diğer	16	15.3

Tablo 2. Sağlık çalışanlarının COVID 19 geçirme durumu ve aşı geçmişi

Değişken (N=266)	n	%
Covid-19 geçirme		
Evet	80	30.1
Hayır	186	69.9
Covid-19 aşısı olma		
Evet	254	95.5
Hayır	12	4.5
COVID 19 aşılamaında tercih şansınız olsaydı		
Aşı yaptırmayı düşünmezdim	26	9.8
BioNTech®	170	63.9
Moderna®	1	0.4
Sinovac®	42	15.8
Sputnik V®	5	1.8
Turkovac®	22	8.3
Her yıl düzenli İnfluenza aşısı olma		
Her yıl düzenli	26	9.8
Bazı yıllar	65	24.4
İnfluenza aşısı olmuyor	175	65.8

aşısı olanların aşıya karşı olumsuz tutumunun aşı olmayanlara göre daha az olduğu belirlenmiştir.

Olumlu/olumsuz tutumlar ölçeğine verilen yanıtlar yüzdesi Tablo 5'te verilmiştir. Olumlu tutumlar ölçeğinden, "Ailedekilerin bu hastalıkla ilgili geliştirilecek/geliştirilen aşığı olmasını isterim.", ifadesine %39.4 oranında, "Kesinlikle katılıyorum." ve %28.1 oranında, "Katılıyorum.", "İlk fırsatta bu hastalıkla ilgili geliştirilecek/geliştirilen aşığı olmak isterim." ifadesine %33.4 oranında, "Kesinlikle katılıyorum." ve %31.2 oranında, "Katılıyorum.", "Bence herkes bu hastalıkla ilgili geliştirilecek/geliştirilen aşığı yaptırmalı." ifadesine %36.4 oranında, "Kesinlikle katılıyorum." ve %30.4 oranında, "Katılıyorum, geliştirilecek/geliştirilen aşı hakkında yapılan açıklamalara güveniyorum." ifadesine %20.6 oranında, "Kesinlikle katılıyorum." ve %25.1 oranında, "Katılıyorum." ifadelerini işaretledikleri saptanmıştır. Olumsuz tutumlar ölçeğinden; "Geliştirilecek/geliştirilen aşı hastalığın bulaşmasına neden olabilir." ifadesine %48.1 oranında, "Kesinlikle katılmıyorum."

Tablo 3. Sağlık çalışanlarının sosyodemografik özelliklerine göre COVID-19 aşısına yönelik tutumların karşılaştırılması

Değişken (N=266)	n	Covid-19 aşısına yönelik tutumlar ölçeği			
		Olumlu tutum		Olumsuz tutum	
		$\bar{x} \pm S.S.$	Medyan (IQR)	$\bar{x} \pm S.S.$	Medyan (IQR)
Cinsiyet					
Kadın	170	3.50±1.36	4.0 (2.8)	4.02±0.76	4.2 (1.0)
Erkek	96	3.44±1.39	4.0 (2.6)	4.12±0.66	4.2 (0.8)
İstatistiksel analiz*		Z=-0.213		Z=-0.968	
Olasılık		p=0.831		p=0.333	
Yaş sınıfları					
18-29	30	3.90±0.99	4.0 (1.3)	3.82±0.90	4.1 (1.6)
30-39	77	3.40±1.35	3.8 (2.0)	3.99±0.69	4.0 (0.8)
40-49	119	3.51±1.39	4.0 (2.8)	4.13±0.68	4.2 (0.8)
≥50	40	3.19±1.53	3.8 (2.9)	4.15±0.79	4.2 (1.0)
İstatistiksel analiz		$\chi^2=3.695$		$\chi^2=4.697$	
Olasılık		p=0.296		p=0.195	
Eğitim düzeyi					
İlkokul/Ortaokul(1)	16	3.72±1.10	3.8 (1.4)	3.89±0.51	4.0 (0.5)
Lise(2)	50	2.86±1.47	2.8 (2.6)	4.14±0.73	4.2 (1.0)
Ön lisans(3)	35	3.28±1.32	3.8 (2.0)	3.99±0.82	4.2 (1.2)
Lisans(4)	123	3.69±1.29	4.0 (1.8)	4.04±0.77	4.2 (1.0)
Lisansüstü(5)	42	3.65±1.39	4.0 (2.1)	4.12±0.62	4.2 (0.5)
İstatistiksel analiz		$\chi^2=13.231$		$\chi^2=3.524$	
Olasılık		p=0.010		p=0.474	
Fark		(2-4.5)			
Meslek					
Doktor (1)	55	3.75±1.43	4.5 (1.8)	4.27±0.48	4.2 (0.6)
Hemşire veya ebe (2)	112	3.63±1.28	4.0 (1.9)	4.01±0.82	4.2 (1.0)
Diğer sağlıkçılar (3)	99	3.15±1.37	3.5 (2.0)	4.00±0.73	4.0 (1.0)
İstatistiksel analiz		$\chi^2=10.491$		$\chi^2=3.806$	
Olasılık		p=0.005		p=0.149	
Fark		(1.2-3)			
Gelir düzeyi (TL)					
<4000	61	3.12±1.40	3.5 (2.1)	4.03±0.67	4.0 (0.9)
4000-4500	38	3.45±1.26	4.0 (2.8)	4.03±0.84	4.1 (1.3)
4501-5000	42	3.50±1.37	3.9 (2.4)	3.94±0.89	4.2 (1.1)
5001-5500	36	3.48±1.41	3.8 (2.8)	4.11±0.85	4.2 (1.2)
5501-6000	23	3.77±1.18	4.0 (2.3)	3.93±0.71	4.0 (1.4)
>6000	66	3.70±1.41	4.1 (1.8)	4.20±0.52	4.2 (0.6)
İstatistiksel analiz		$\chi^2=7.920$		$\chi^2=3.150$	
Olasılık		p=0.161		p=0.677	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 4. Sağlık çalışanlarının sağlık durumu, COVID 19 enfeksiyon durumu ve aşı öyküsüne göre COVID-19 aşısına yönelik tutumlarının karşılaştırılması

Değişken (N=266)	n	Covid-19 aşısına yönelik tutumlar ölçeği			
		Olumlu tutum		Olumsuz tutum	
		$\bar{x} \pm S.S.$	Medyan (IQR)	$\bar{x} \pm S.S.$	Medyan (IQR)
Kronik hastalık					
Var	84	3.20±1.48	3.8 (2.5)	4.14±0.70	4.2 (0.6)
Yok	182	3.61±1.29	4.0 (2.0)	4.02±0.74	4.0 (1.0)
İstatistiksel analiz*		Z=-1.873		Z=-1.454	
Olasılık		p=0.061		p=0.146	
Covid-19 geçirme					
Evet	80	3.50±1.31	3.9 (2.3)	4.02±0.72	4.1 (0.8)
Hayır	186	3.46±1.39	4.0 (2.8)	4.08±0.73	4.2 (0.8)
İstatistiksel analiz		Z=-0.155		Z=-0.668	
Olasılık		p=0.877		p=0.504	
Covid-19 aşısı olma					
Evet	254	3.53±1.36	4.0 (2.3)	4.10±0.69	4.2 (0.8)
Hayır	12	2.38±1.14	2.3 (1.4)	3.21±1.10	3.2 (1.7)
İstatistiksel analiz		Z=-2.671		Z=-2.967	
Olasılık		p=0.008		p=0.003	
Covid-19 aşı tercihi					
Aşı olmayacak(1)	26	2.57±1.14	2.5 (1.9)	3.09±0.83	3.1 (1.3)
BioNTech®(2)	170	3.61±1.38	4.0 (1.8)	4.21±0.60	4.2 (0.6)
Sinovac®(3)	42	3.51±1.33	4.0 (2.4)	3.96±0.71	4.0 (1.3)
Turkovac®(4)	22	3.63±1.32	4.0 (2.4)	4.19±0.65	4.3 (1.0)
İstatistiksel analiz		$\chi^2=14.327$		$\chi^2=37.271$	
Olasılık		p=0.002		p=0.000	
Fark		(1-2.3.4)		(1-2.3.4)	
Düzenli İnfluenza					
Her yıl düzenli(1)	26	3.70±1.39	4.0 (1.7)	4.45±0.49	4.4 (0.7)
Bazı yıllar(2)	65	3.59±1.44	4.0 (2.5)	4.22±0.59	4.3 (0.6)
Aşı olmayan(3)	175	3.40±1.34	3.8 (2.5)	3.93±0.78	4.0 (1.0)
İstatistiksel analiz		$\chi^2=3.442$		$\chi^2=15.251$	
Olasılık		p=0.179		p=0.000	
Fark		(1.2-3)			

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

ve %37.9 oranında, "Katılmıyorum.",Geliştirilecek/ geliştirilen aşının koruyucu etkisinin olmayacağını/ olmadığını düşünüyorum." ifadesine %44.3 oranında, "Kesinlikle katılmıyorum." ve %36.4 oranında, "Katılmıyorum."Geliştirilecek/geliştirilen aşı tehlikelidir." ifadesine %27.4 oranında,

"Kesinlikle katılmıyorum." ve %33.8 oranında, "Katılmıyorum."Geliştirilecek/geliştirilen aşının etkililiği yeterince test edilmeyeceğini/edilmediğini düşünüyorum." ifadesine %40.9 oranında, "Kesinlikle katılmıyorum." ve %37.2 oranında, "Katılmıyorum." ifadelerini işaretledikleri belirlenmiştir.

Tablo 5. Sağlık çalışanlarının COVID-19 aşısına yönelik tutumlar ölçeğinden elde edilen frekansların dağılımı

	Kesinlikle Katılmıyorum n (%)	Katılmıyorum n (%)	Kararsızım n (%)	Katılıyorum n (%)	Kesinlikle Katılıyorum n (%)
Ailedekilerin bu hastalıkla ilgili geliştirilecek/ geliştirilen aşığı olmasını isterim	40 (1.5)	31 (11.6)	15 (5.6)	75 (28.1)	105 (39.4)
İlk fırsatta bu hastalıkla ilgili geliştirilecek geliştirilen aşığı olmak isterim	43 (16.1)	30 (11.2)	21 (7.8)	83 (31.2)	89 (33.4)
Bence herkes bu hastalıkla ilgili geliştirilecek/ geliştirilen aşığı yaptırmalı'	41 (15.4)	32 (12.0)	15 (5.6)	81 (30.4)	97 (36.4)
Geliştirilecek geliştirilen aşı hakkında yapılan açıklamalara güveniyorum	54 (20.3)	41 (15.4)	49 (18.4)	67 (25.1)	55 (20.6)
Geliştirilecek/geliştirilen aşı hastalığın bulaşmasına neden olabilir	128 (48.1)	101 (37.9)	23 (8.6)	11 (4.1)	3 (1.1)
Geliştirilecek/geliştirilen aşının koruyucu etkisinin olmayacağını/olmadığını düşünüyorum	123 (46.2)	88 (33.0)	32 (12)	17 (6.3)	6 (2.2)
Geliştirilecek/geliştirilen aşı tehlikelidir	118 (44.3)	97 (36.4)	42 (15.7)	7 (2.6)	2 (0.7)
Geliştirilecek geliştirilen aşının etkililiği yeterince test edilmeyeceğini/edilmediğini düşünüyorum	73 (27.4)	90 (33.8)	51 (19.1)	35 (13.1)	17 (6.3)
Aşı olmadan da salgını atlatabileceğimi düşünüyorum.	109 (40.9)	99 (37.2)	28 (10.5)	18 (6.7)	12/(4.5)

TARTIŞMA

Aşılar, dünyanın birçok yerinde bulaşıcı hastalığın ortadan kaldırılmasından ve kontrolünden sorumlu olan, yaşam kurtaran buluşlardır⁽⁷⁾. Aşılı bireyler arasında doğrudan bağışıklık sağlamanın ve hastalıkları önlemenin yanı sıra nüfusun daha büyük bir bölümünün bağışık olması durumunda aşılınmamış bireyleri sürü bağışıklığı yoluyla koruduğu gösterilmiştir⁽⁸⁾.

Ülkemizde, 10 Temmuz 2021 tarihi itibarıyla 16 yaş ve üstü aşılanmakta olup, (yaklaşık olarak 65 milyon) bu nüfusun %60.6'sının (yaklaşık 51 milyon) aşısı tamamlanmış bulunmaktadır⁽⁹⁾. Aşılanan sağlık çalışanı sayısı ise yaklaşık bir milyondur. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, aşılanmanın güvenliği ve gerekliliği konusundaki kamuoyunda tartışmalar devam ederken sağlık çalışanlarının aşılanma sonrası geliştirilen COVID-19 aşılara yönelik tutumlarını değerlendiren ilk çalışmalardan biridir. Sağlık çalışanlarının aşı sonrası tutumu ile ilgili az sayıda literatüre ulaşıldığı için çoğunlukla aşı öncesi tutum çalışmalarını tartışacağız.

Bu çalışmanın amacı, Tarsus Devlet Hastanesi sağlık çalışanlarının COVID-19 aşılarını olduktan sonraki öznel duygularını göstermektir. Elde edilen sonuçlar, pandeminin bu şekilde durdurulabileceğine inanan katılımcıların kendi aşılara yönelik olumlu tutumunu doğrulamaktadır. Bu görüş; İtalya'da 2021 yılında yapılan ve COVID-19 aşısının pandemiyi sona erdirmenin tek yolu olabileceğini gösteren araştırma sonuçlarıyla örtüşmektedir⁽¹⁰⁾.

COVID-19 pandemi sürecinde, salgının önlenmesinde ve tedavilerin uygulanmasında sağlık çalışanlarının oldukça önemli bir role sahip olduğu bilinen bir gerçektir⁽¹¹⁾. Daha önce yapılan bir çalışmada, sağlık çalışanlarının aşıya yönelik olumlu tutumlarının, genel halkta aşı alım oranını olumlu yönde etkileyebileceğini ortaya koymuştur⁽¹²⁾. Bu nedenle sağlık çalışanlarının bilimsel ve tıbbi eğitimleri olduğu için aşılar karşı tutumlarının olumlu olması beklenir. Ancak, sağlık çalışanları homojen bir grup ve çoğu aşılanma alanında uzman değildir⁽¹³⁾. Çok sayıda araştırma, sağlık çalışanları arasında, bu konudaki eğitim düzeyleriyle ters orantılı olarak değişen yaygınlık ve yoğunluk düzeylerinde aşı çekincesinin bulunduğunu göstermektedir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. İsrail'de yapılan

bir çalışmada, doktorlar ve hemşireler arasındaki COVID-19 aşı kabul oranlarında fark gözlemlenmiştir. Mesleki kategoriler arasında aşı kabul oranlarındaki farklılıklar daha önce mevsimsel grip aşısı için gözlemlenmiş olup, hemşireler doktorlardan daha az aşı kabul eden kişiler olduğu saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Bu gözlem; hemşirelerin, hastalarla doktorlar veya eczacılardan daha fazla ve daha uzun süreli temasları olduğu için hastane ortamında bir endişe hâline gelebilir⁽¹⁸⁾. Fransa'da SARSCoV-2 ile enfekte sağlık çalışanları arasında hemşirelerin en çok etkilenen meslek kategorisinde olduğu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

Doktor, hemşire ve ebe dışındaki diğer sağlık personelleri de (idari personel, teknikerler, temizlik görevlileri ve güvenlik görevlileri) hastalarla günlük temasları nedeniyle COVID-19 hastalık riski yüksek gruptadır. Bu doğrultuda bu çalışanlarında aşı tutumları bizler için önemlidir⁽²⁰⁾. Çalışmamızla uyumlu olarak, Belçika, Nepal, Fransa, Slovenya, İsrail ve Kongo'dan bildirilen çalışmalarda da diğer sağlık çalışanlarının doktor/hemşireye kıyasla COVID-19 aşısına karşı daha olumsuz tutum sergilediği belirlenmiştir⁽²¹⁻²⁶⁾. Bu verilerin aksine Birleşik Arap Emirlikleri'nden yapılan araştırmalar, doktorlar arasında aşya karşı en düşük istekliliği veya olumsuz tutumu ortaya koymuştur⁽²⁷⁾.

COVID-19'un yayılmasını ve ölüm oranını yavaşlatmak için, doğal enfeksiyon yoluyla bağışıklığın yerine aşılama yoluyla sürü bağışıklığının sağlanması zorunludur. Aşının %100 etkili olduğu varsayılarak nüfusun en az %70'inin aşılmasıyla COVID-19 için sürü bağışıklığı elde edilebilir⁽²⁸⁾. Ülkemizde de Ekim 2021 tarihinden itibaren yaklaşık 109 milyon doz aşı uygulanmış olup, bu nüfusun %70.18'ine karşılık gelmektedir.

İnfluenza aşısı, grip ve komplikasyonlarının önlenmesinde en etkili yöntemdir. Potansiyel vektör rolünde olan sağlık çalışanlarının aşılması, 1981'den beri CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri) tarafından grip bulaşını azaltabilmek için önerilmektedir. Aşılama sonrası sağlık çalışanlarında influenza benzeri semptomlar ve hastane enfeksiyonu riski azalır ve böylece hastalarda oluşacak morbidite ve mortalite önemli ölçüde

azalır⁽²⁹⁾. Çalışmalar, sağlık çalışanlarının influenza aşısı ile aşılmasının hasta ölümlerini ve personel eksikliğini azalttığını göstermiştir⁽³⁰⁻³²⁾. COVID-19 aşılmasından da benzer bir yarar beklemek mantıklı olacaktır. İtalya'da yapılan bir çalışmada, grip aşısı olan katılımcıların SARS-CoV 2'ye karşı aşı olmaya istekli olduklarını bildirme olasılıkları önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır⁽³³⁾.

Sağlık çalışanlarında, grip aşısına diğer aşılarla (kızamık, kızamıkçık, kabakulak, hepatit B ve tüberküloz) göre ciddi bir direnç vardır. İnfluenza aşısının etkinliğine inanmamak, aşı nedeniyle hastalanmaktan korkmak veya aşının yan etkilerine sahip olmak ve grip hastalığını hafife almak sağlık çalışanlarının aşı yaptırmak istememe nedenleri arasındadır⁽²⁹⁾. Sağlık çalışanlarının, pandemik influenza aşısıyla ilgili geçmiş deneyimleri, onların COVID-19'a karşı geliştirilen aşiyı olmayı kabul etmelerini olumsuz etkilemektedir⁽³⁴⁾. Araştırmamıza katılan sağlık çalışanlarının %34.2'sinin her yıl veya bazı yıllar influenza aşısı yaptırdığını ve bu durumun genel olarak olumlu bir aşı algısına neden olduğunu belirtmek olasıdır. Bu sonuca göre, her yıl ve bazı yıllar düzenli influenza aşısı olanların aşya karşı olumsuz tutumunun, aşı olmayanlara göre daha az olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar da sonucumuzu destekler niteliktedir^(4,26). Yaş, eğitim düzeyi, gelir durumu gibi sosyodemografik özellikler insanların bir konu hakkında tutumlarını olumlu ya da olumsuz etkileyebileceği düşünülürken, araştırmamızda sağlık çalışanlarının cinsiyetleri, yaş sınıfları ve gelir düzeyleri COVID-19 aşısına yönelik tutumlarını etkilememiştir. Araştırma sonuçlarımızın aksine ABD'de artan yaş, gelir ve eğitim düzeyinin COVID-19 aşısına yönelik tutumları olumlu etkilediği ve bu aşılardan kabulü arttığı saptanmıştır^(8,35). Yapılan çalışmalar, özellikle artan yaşla birlikte çevresel etmenlere karşı savunmasızlığının artacağı ve bu durumda aşı kabulünü artıracığı vurgulanmıştır^(23,36-40).

Bazı COVID-19 aşılarda (örneğin, Pfizer-BioNTech® ve Moderna®) >%90 etkinlik bildirilmiş olup, Tarsus Devlet Hastanesi sağlık çalışanları tarafından da Pfizer-BioNTech® %63.9 oranıyla en sık tercih edilen aşı olarak karşımıza çıkmaktadır. Çin'de yapılan bir çalışmada, sağlık çalışanları arasında %50.3 ve %79.3

arasında etkinliği olan Çin aşılarının kullanımı tercih edildiği bildirilmiştir⁽⁴¹⁾.

Farklı ülkelerde yapılan bir dizi çalışmada, genel nüfusun %30-40'ı veya daha fazlası, COVID-19'a karşı geliştirilen/geliştirilecek olan aşılaraya yönelik olumsuz tutumlar göstermiştir^(42,43). Bu olumsuz tutumun başlıca nedeninin, geliştirilen aşıların güvenli olmayacağı endişesi olduğunu düşündürmektedir⁽⁴³⁾. Arap ülkelerinde ve Birleşik Devletler'de yapılan çalışmalarda, aşı kabulünde en sık seçilen engeller arasında yan etki ve güvenlik endişelerinin olduğu belirlenmiştir^(38,44). Los Angeles'ta sağlık çalışanları (n=540) üzerine yapılan bir araştırmada, katılımcıların aşılanma niyetlerini şekillendirmede zaman çizelgesinin (%83.5) daha etkili olduğu belirtilmiştir⁽⁴⁵⁾. Çalışmamızda da, "Geliştirilen aşı hakkında yapılan açıklamalara güveniyorum." ifadesine %20.3 oranında, "Kesinlikle katılmıyorum." ve %15.4 oranında, "Katılmıyorum." ifadelerini işaretledikleri bulunmuştur. Araştırma sonuçlarımız diğer ülkelerde yapılan çalışmaları destekler niteliktedir.

Sağlık çalışanlarının aşı hakkında yapacakları yararlı bilgilendirmeler, bu aşıları yakınlarına yaptırma durumları ve aşı güvenliği konusunda korkunun olmaması toplumda aşı yaptırma oranını etkileyeceği düşünülmektedir⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Türk pratisyen hekimlerin grip aşısı konusundaki bilgi düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, %75.3'ü aşı hakkında iyi düzeyde bilgi sahibi olduğu saptanmış olup, bilgi düzeyi ile aşılanma oranı arasında da önemli bir ilişki bulunmuştur. Her yıl düzenli olarak aşı yaptıran doktorların hastalarını ve sağlık çalışanlarını aşı yaptırmaya teşvik ettiği görülmüştür⁽⁴⁹⁾. Yapılan bir çalışmada, sağlık çalışanlarının 2/3'sinden fazlası, yakın aile üyelerine ve arkadaşlara COVID-19 aşısı önereceklerini söylemiştir⁽⁵⁰⁾. Araştırmamızda, katılımcıların yarısından fazlası geliştirilecek/geliştirilmiş aşığı ailesindeki kişilere önereceğini bildirmiştir. Ayrıca, hükümete ola güvenin artması ve bu konuda yapılan açıklamaların da toplumda COVID-19 aşısına yönelik tutum üzerinde olumlu bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Lazarus ve ark.'nın⁽⁴²⁾ çalışmasına göre, hükümete toplumsal güvenin yüksek olduğu ülkelerde (örneğin, Çin, Güney Kore ve Singapur)

COVID-19 aşısının onaylanma oranı %80'i aştığı belirtilmiştir.

COVID-19 hastalığı özellikle obezite, diyabet, hipertansiyon ve astım gibi kronik rahatsızlığı olan kişiler için büyük tehdit oluşturmaktadır⁽⁵¹⁾. Bu durum COVID-19 hastalığına karşı geliştirilen aşılaraya karşı tutumları etkileyecektir. İtalya'da yapılan bir çalışmada, sağlık çalışanlarının 2/3'sinden fazlasının, birlikte yaşadıkları veya yakın temasları arasında yüksek risk kategorilerine (kronik hastalık) ait kişilerin bulunduğunu ve bu faktörün aşı olma isteğini olumlu ölçüde etkilediği belirtilmiştir⁽³³⁾. Bu verilerin aksine, farklı sağlık koşullarına sahip hastaları içeren çalışmalarda, genel popülasyona kıyasla genellikle aşılanma niyetinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir^(40,52). Bizim araştırmamızda ise, kronik hastalığı olan sağlık çalışanlarının COVID-19 aşılarına yönelik olumlu ve olumsuz tutumları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kronik hastalığı olan kişilerin ciddi COVID-19 sonuçları açısından daha yüksek risk altında olmasına rağmen, bu veriler bu grupların aşılanmanın ve COVID-19 hastalığının sağlık durumları üzerindeki etkisi hakkında ek bilgiye gereksinim duyduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, belli sayıda sağlık çalışanının COVID-19 aşısı konusunda temkinli davrandığı ve başlıca endişenin aşının güvenliği olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma, destekleyici, bilgilendirici bir yaklaşımdan oluşan çok yönlü bir müdahalenin, sağlık çalışanları arasında COVID-19 aşısının teşvik edilmesi için kritik derecede önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Toros Üniversitesi, Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu tarafından (17.06.2021 tarih ve 2194 kayıt numarası) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Toros University, Scientific Research and Publishing Ethics Committee (06.17.2021; 2194).

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

KAYNAKLAR

1. Kwok KO, Li KK, Wei WI, Tang A, Wong SYS, Lee SS. Influenza vaccine uptake, COVID-19 vaccination intention and vaccine hesitancy among nurses: A survey. *Int J Nurs Stud.* 2021;114:103854. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103854>
2. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> (Erişim tarihi: 16 Mayıs 2022)
3. MCBÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Sağlık Çalışanlarının Yürüttüğü "Sinovac Aşısının Bağışıklık Yanıtı 3. Ay İzlem Sonuçları" Paylaşıldı. https://www.mcbu.edu.tr/Haber/MCBUTipFakultesiHastanesiSaglikCalisanlarininYuruttuğuSinovacAşısınınBağışıklıkYanıtı3_Aylizlem_Sonuçları_Paylasildi_15_36_49 (Erişim tarihi: 24 Haziran 2021)
4. Scardina G, Ceccarelli L, Casigliani V, et al. Evaluation of flu vaccination coverage among healthcare workers during a 3 years' study period and attitude towards influenza and potential COVID-19 vaccination in the context of the pandemic. *Vaccines (Basel).* 2021;9(7):769. <https://doi.org/10.3390/vaccines9070769>
5. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
6. Geniş B, Gürhan N, Koç M, et al. Development of perception and attitude scales related with COVID-19 pandemic. *Pearson J Soc Sci Humanit.* 2020;5(7):306-28. <https://doi.org/10.46872/pj.127>
7. Alle YF, Oumer KE. Attitude and associated factors of COVID-19 vaccine acceptance among health professionals in Debre Tabor Comprehensive Specialized Hospital, North Central Ethiopia; 2021: cross-sectional study. *Virusdisease.* 2021;32(2):272-8. <https://doi.org/10.1007/s13337-021-00708-0>
8. Fisher KA, Bloomstone SJ, Walder J, Crawford S, Fouayzi H, Mazor KM. Attitudes toward a potential SARS-CoV-2 vaccine: a survey of US adults. *Ann Int Med.* 2020;173(12):964-73. <https://doi.org/10.7326/M20-3569>
9. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Çocuk, 2020. TÜİK Haber Bülteni. 2021;37228. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Cocuk-2020-37228> (Erişim tarihi: Ocak 2021)
10. Caserotti M, Girardi P, Rubaltelli E, Tasso A, Lotto L, Gavaruzzi T. Associations of COVID-19 risk perception with vaccine hesitancy over time for Italian residents. *Soc Sci Med.* 2021;272:113688. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.113688>
11. Shreffler J, Petrey J, Huecker M. The impact of COVID-19 on healthcare worker wellness: A scoping review. *West J Emerg Med.* 2020;21(5):1059-66. <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.7.48684>
12. Schwarzsinger M, Verger P, Guerville MA, et al. Positive attitudes of French general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: a missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public?. *Vaccine.* 2010;28(15):2743-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.01.027>
13. Verger P, Scronias D, Dauby N, et al. Attitudes of healthcare workers towards COVID-19 vaccination: a survey in France and French-speaking parts of Belgium and Canada, 2020. *Eurosurveillance.* 2021;26(3):2002047. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.3.2002047>
14. Verger P, Dubé E. Restoring confidence in vaccines in the COVID-19 era. *Expert Rev Vaccines.* 2020;19(11):991-3. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1825945>
15. Karlsson LC, Lewandowsky S, Antfolk J, et al. The association between vaccination confidence, vaccination behavior, and willingness to recommend vaccines among Finnish healthcare workers. *PloS One.* 2019;14(10):e0224330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224330>
16. Wilson R, Zaytseva A, Bocquier A, et al. Vaccine hesitancy and self-vaccination behaviors among nurses in southeastern France. *Vaccine.* 2020;38(5):1144-51. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.018>
17. Dror AA, Eisenbach N, Taiber S, et al. Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(8):775-9. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00671-y>
18. Jiang L, Ng HL, Ho HJ, et al. Contacts of healthcare workers, patients and visitors in general wards in Singapore. *Epidemiol Infect.* 2017;145(14):3085-95. <https://doi.org/10.1017/S0950268817002035>
19. France, Santé Publique. Recensement national des Cas de COVID-19 Chez les professionnels en établissements de santé. *Santé publique France [Internet],* 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/recensement-national-des-cas-de-covid-19-chez-les-professionnels-en-etablissements-de-sante>
20. Hunter E, Price DA, Murphy E, et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet.* 2020;395(10234):e77-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\[20\]30970-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736[20]30970-3)

21. Spinewine A, Péteïn C, Evrard P, et al. Attitudes towards COVID-19 vaccination among hospital staff - Understanding what matters to hesitant people. *Vaccines*. 2021;9(5):469. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050469>
22. Paudel S, Palaian S, Shankar PR, Subedi N. Risk perception and hesitancy toward COVID-19 vaccination among healthcare workers and staff at a medical college in Nepal. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:2253-61. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S310289>
23. Gagneux-Brunon A, Detoc M, Bruel S, et al. Intention to get vaccinations against COVID-19 in French healthcare workers during the first pandemic wave: a cross-sectional survey. *J Hosp Infect*. 2021;108:168-73. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.020>
24. Petravić L, Arh R, Gabrovec T, et al. Factors affecting attitudes towards COVID-19 vaccination: An online survey in Slovenia. *Vaccines*. 2021;9(3):247. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030247>
25. Shacham M, Greenblatt-Kimron L, Hamama-Raz Y, et al. Increased COVID-19 vaccination hesitancy and health awareness amid COVID-19 vaccinations programs in Israel. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3804. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073804>
26. Nzaji MK, Ngombe LK, Mwamba GN, et al. Acceptability of vaccination against COVID-19 among healthcare workers in the Democratic Republic of the Congo. *Pragmat Obs Res*. 2020;11:103-9. <https://doi.org/10.2147/POR.S271096>
27. Zigron A, Dror AA, Morozov N, et al. COVID-19 vaccine acceptance among dental professionals based on employment status during the pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:13. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.618403>
28. Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: where are we?. *Nature Rev Immunol*. 2020;20(10):583-4. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00451-5>
29. Korkmaz N, Nazik S, Gümüştakım RŞ, et al. Influenza vaccination rates, knowledge, attitudes and behaviours of healthcare workers in Turkey: A multicentre study. *Int J Clin Pract*. 2021;75(1):e13659. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13659>
30. Dini G, Toletone A, Sticchi L, Orsi A, Bragazzi N L, Durando P. Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum Vac Immunother*. 2018;14(3):772-89. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1348442>
31. Zaffina S, Gilardi F, Rizzo C, et al. Seasonal influenza vaccination and absenteeism in health-care workers in two subsequent influenza seasons (2016/17 and 2017/18) in an Italian pediatric hospital. *Expert Rev Vac*. 2019;18(4):411-8. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1586541>
32. Murti M, Otterstatter M, Orth A, et al. Measuring the impact of influenza vaccination on healthcare worker absenteeism in the context of a province-wide mandatory vaccinate-or-mask policy. *Vaccine*. 2019;37(30):4001-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.06.014>
33. Di Gennaro F, Murri R, Segala FV, et al. Attitudes towards Anti-SARS-CoV2 vaccination among healthcare workers: Results from a national survey in Italy. *Viruses*. 2021;13(3):371. <https://doi.org/10.3390/v13030371>
34. Bish A, Yardley L, Nicoll A, Michie S. Factors associated with uptake of vaccination against pandemic influenza: a systematic review. *Vaccine*. 2011;29(38):6472-84. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.06.107>
35. Malik AA, McFadden SM, Elharake J, Omer SB. Determinants of COVID-19 vaccine acceptance in the US. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100495. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100495>
36. Detoc M, Bruel S, Frappe P, Tardy B, Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A. Intention to participate in a COVID-19 vaccine clinical trial and to get vaccinated against COVID-19 in France during the pandemic. *Vaccine*. 2020;38(45):7002-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.041>
37. Zdziarski K, Landowski M, Zabielska P, Karakiewicz B. Subjective feelings of Polish doctors after receiving the COVID-19 vaccine. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12):6291. <https://doi.org/10.3390/ijerph18126291>
38. Shekhar R, Sheikh AB, Upadhyay S, et al. COVID-19 vaccine acceptance among health care workers in the United States. *Vaccines*. 2021;9(2):119. <https://doi.org/10.3390/vaccines9020119>
39. Mohamed-Hussein AA, Makhlof H, Abd El Aal H, Kholief K, Saad MM, Abdellal DA. A national survey of potential acceptance of COVID-19 vaccines in healthcare workers in Egypt. *medRxiv* 2021:2021.01.11.21249324 <https://doi.org/10.1101/2021.01.11.21249324>
40. Yurttas B, Poyraz BC, Sut N, et al. Willingness to get the COVID-19 vaccine among patients with rheumatic diseases, healthcare workers and general population in Turkey: a web-based survey. *Rheum Int*. 2021;41(6):1105-14. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04841-3>

41. Zimmer C, Corum J, Wee SL. Coronavirus vaccine tracker. *The New York Times*. 2021;20. (Erişim tarihi: 08 Aralık 2021)
42. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nature Med*. 2021;27(2):225-8. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1124-9>
43. COCONEL Group. A future vaccination campaign against COVID-19 at risk of vaccine hesitancy and politicisation. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(7):769-70. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30426-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30426-6)
44. Cyranoski D. Arab nations first to approve Chinese COVID vaccine - despite lack of public data. *Nature*. 2020;588(7839):548. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03563-z>
45. Gadoth A, Halbrook M, Martin-Blais R, et al. Cross-sectional assessment of COVID-19 vaccine acceptance among health care workers in Los Angeles. *Ann Int Med*. 2021;174(6):882-5. <https://doi.org/10.7326/M20-7580>
46. Trogen B, Oshinsky D, Caplan A. Adverse consequences of rushing a SARS-CoV-2 vaccine: implications for public trust. *JAMA*. 2020;323(24):2460-1. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8917>
47. Chew NW, Cheong C, Kong G, et al. An Asia-Pacific study on healthcare workers' perceptions of, and willingness to receive, the COVID-19 vaccination. *Int J Infect Dis*. 2021;106:52-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.069>
48. Papagiannis D, Rachiotis G, Malli F, et al. Acceptability of COVID-19 vaccination among Greek health professionals. *Vaccines*. 2021;9(3):200. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030200>
49. Ciblak MA, Nohutçu N, Gürbüz İ, Badur S, Güldal D. Aile hekimliğinde grip ve grip aşısı: Bilmek uygulama için yeterli mi?. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2021;16(4):157-63. <https://doi.org/10.2399/tahd.12.92005>
50. Takamatsu A, Honda H, Kojima T, Murata K, Babcock H. Promoting COVID-19 vaccination among healthcare personnel: A multifaceted intervention at a tertiary care center in Japan. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;1-6. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.325>
51. Strizova Z, Smetanova J, Bartunkova J, Milota T. Principles and challenges in anti-COVID-19 vaccine development. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(4):339-49. <https://doi.org/10.1159/000514225>
52. Soares P, Rocha JV, Moniz M, et al. Factors associated with COVID-19 vaccine hesitancy. *Vaccines*. 2021;9(3):300. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030300>

İstanbul İli Hizmet Bölgesinde Genç Erişkin Nüfusta Kızamık Seroprevalansının Araştırılması

Investigation of Measles Seroprevalance in Young Adults in Our Service Area in Istanbul Province

Caner Yürüyen*, Büşra Yıldırım Tosun**, Sebahat Aksaray**

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Atf/Cite as: Yürüyen C, Yıldırım Tosun B, Aksaray S. İstanbul ili hizmet bölgemizde genç erişkin nüfusta kızamık seroprevalansının araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(2):131-134.

Öz

Amaç: Bölgemizdeki kızamık seroprevalansı ile ilgili veri toplanması ve yaş gruplarına göre dağılımda genç erişkin yaş grubu özelinde (18-28 yaş) farklılık olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak-Kasım 2021 dönemi içinde mikroeliza yöntemi ile 8.654 serum örneğinde kızamık IgG antikorları araştırılmıştır. Hastalar 8-17 yaş (n=377), 18-28 yaş (n=6360) ve 29 yaş ve üstü (n=1917) olarak gruplanmıştır. Yaş grupları sonuçları arasındaki fark ki-kare testiyle değerlendirilmiş ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Ortalama hasta yaşı 25.8 olan hastaların %70'nin seropozitif ve %21'nin ise negatif olduğu bulunmuştur. Seropozitiflik oranları 8-17 yaş grubunda %52, 18-28 yaş grubunda %66 ve 29 yaş ve üstünde ise %87 olarak belirlenmiştir. Üç yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız kızamık hastalığına karşı genç yaş gruplarında yeterli antikor yanıtı bulunmadığını ve bu bireylerin kızamığa duyarlı olduklarını göstermiştir.

Alındığı tarih / Received:
16.03.2022 / 16.March.2022

Kabul tarihi / Accepted:
03.05.2022 / 02.May.2022

Erken çevrimiçi / First Published:
10.06.2022 / 10.June.2022

ORCID Kayıtları

C. Yürüyen 0000-0001-5164-5296
B. Yıldırım Tosun 0000-0002-3884-9347
S. Aksaray 0000-0002-0552-1337

✉ cyuruyen@gmail.com

Anahtar kelimeler: Kızamık, Seroprevalans, Mikro-Eliza

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to collect data about measles seroprevalance in our region and to determine if young adults (18-28 years) dissociated from other age groups.

Methods: In total, 8654 samples were analysed with microelisa reagents within January 1st and November 30th, 2021. Samples were divided into three age groups: 8-17 years, 18-28 years and 29 years and above. Results from different groups were compared using chi-square test with p<0.05 considered as statistically significant.

Results: The average age was 25.8. Seventy percent of patients were seropositive, while 21% were seronegative. Rates of seropositivity were 52% in 8-17 years age group, 66 % in 18-28 years age group, and 87 % in 29 years and above age group. Differences between the age groups were statistically significant (p<0.05).

Conclusion: Our study showed that young adults did not have sufficient antibody levels against measles and were susceptible to it.

Keywords: Measles, Seroprevalance, Micro-Elisa

GİRİŞ

Kızamık, aşı ile önlenemeyen ve Dünya Sağlık Örgütü'nün eliminasyon programına aldığı bir hastalıktır. Kızamık aşısı ülkemizde ulusal aşı programında yer almaktadır. Aşı programı içerisinde 1987-1998 yılları arasında 9. ayda tek doz uygulanırken, 1998-2006 yılları arasında 9. ay ve ilköğretim birinci sınıfta iki doz, 2006 yılından sonra ise 12. ay ve ilköğretim birinci sınıfta iki doz olarak uygulanmıştır⁽¹⁾.

Ülkemizde kişilerin kızamık için serolojik durumu yalnızca kızamık hastalığı tanısı için değil aynı zamanda işe giriş/staja başlangıç veya periyodik muayeneler sırasında incelenmektedir. Tarama amaçlı örnekler sık olarak genç erişkin yaş grubundan gelmektedir. Laboratuvarımızda rutin kızamık IgG test çalışması devam ederken elde edilen sonuçların beklenen seropozitiflik oranlarını göstermediği fark edilmiş ve bu konuyu inceleme gereksinimi doğmuştur. Bu çalışma ile ülkemizdeki kızamık seroprevalansı ile ilgili veri toplanması ve genç erişkin yaş grubunun (18-28 yaş) diğer yaş gruplarından ayrışıp ayrışmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (29.11.2021 tarih ve 305 kayıt numarası) onaylanmıştır.

Laboratuvarımızda kızamık İmmunglobulin G (IgG) testi serum örnekleri, ETI-Max (Diasorin®, İtalya) otomatik mikroeliza yöntemi kullanılarak çalışılmaktadır. Çalışmamız 1 Ocak-30 Kasım 2021 dönemini kapsamıştır. Bu dönem içinde test, 16 Nisan 2021'e kadar İmmunolab (Immunolab GmbH, Kassel, Almanya) ile 16 Nisan-30 Kasım arası ise Viron/Serion (Institut Virion\Serion GmbH, Würzburg, Almanya) ile çalışılmıştır. Test sonuçları kategorik olarak negatif, ara/şüpheli ve pozitif şeklinde raporlanmıştır.

İlgili döneme ait kızamık IgG test sonuçları laboratuvar bilgi yönetim sisteminden alınarak kişisel bilgisayarda Excel programına aktarılmıştır. Tekrar eden hastaların

sonuçları listeden çıkarılmıştır. Tekrar eden hastalarda farklı kategorik sonuçlar olması hâlinde pozitif sonuç, eğer pozitif yoksa ara değer/şüpheli sonuç listede bırakılmıştır. İki farklı marka kit için sonuçların oranları ayrı ayrı olarak ve ikisi birlikte toplam olarak hesaplanmıştır. Ülkemizde iki doz kızamık aşısı ilköğretim birinci sınıfta tamamlandığı için çalışmaya 8 yaş ve üstü dâhil edilerek veriler toplanmıştır. Hastalar 8-17 yaş, 18-28 yaş ve 29 yaş üstü olarak gruplanmıştır. Yaş grupları sonuçları arasındaki fark ki-kare (χ^2) testiyle araştırılmış ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

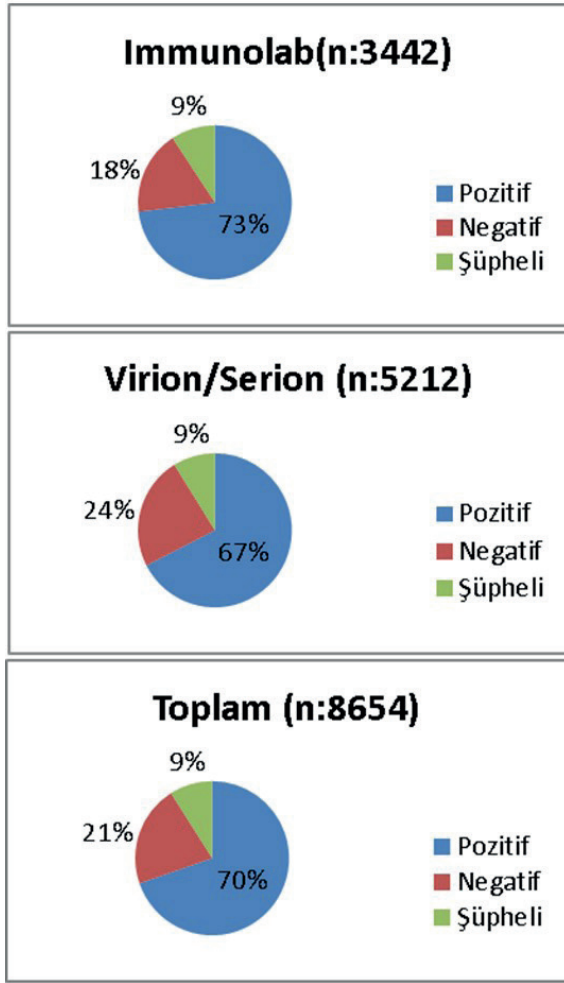
BULGULAR

Çalışma dönemi boyunca 9.199 örnek işleme alınmıştır. Aynı hastalara ait tekrar eden örnekler listeden çıkarılarak 8.654 örnek değerlendirilmiştir. Bu örneklerin 3.442'si Immunolab marka kit ile 5.212'si Viron/Serion marka kit ile çalışılmıştır. Ayrı kitler ile ve toplam olarak elde edilen sonuçlar Şekil 1'de verilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 25.8 olarak bulunmuştur. Kitler ayrı olarak alındığında da ortalama yaşlar benzerdir (26.1 ve 25.7). 8-17 yaş grubunda 377 (%4) kişi, 18-28 yaş grubunda 6.360 (%74) kişi ve 29 yaş üstü 1.917 (%22) kişi yer almıştır. Yaş gruplarına göre toplam sayılar ve kategorik sonuçlar Şekil 2'de verilmiştir. Yaş gruplarında elde edilen sonuçlar birbirlerinden istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p < 0.001$).

TARTIŞMA

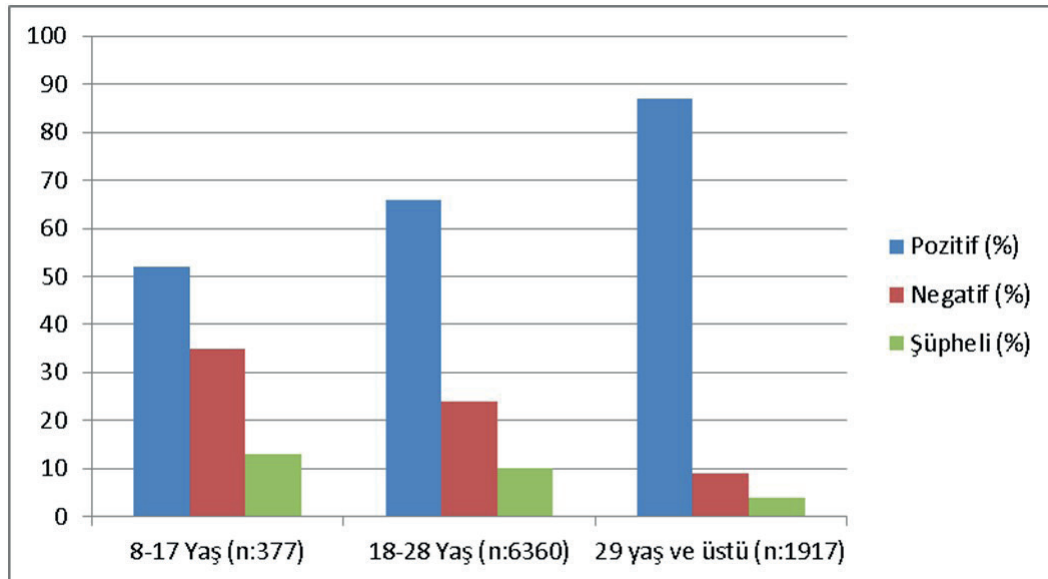
Bölgemizdeki kızamık IgG seroprevalansını %70 olarak bulduk. Çalışmamızda olduğu gibi kızamık IgG için beklenenden düşük düzeyde seropozitiflik saptanan çalışmalar mevcuttur. Köse ve Temoçin⁽²⁾ Yozgat şehir hastanesi çalışanlarında, kızamık seroprevalansını araştırdıkları çalışmalarında 18-25 yaş arasındaki pozitiflik oranını %72 olarak bulmuşlardır. Saç ve ark.⁽³⁾ hemşirelik okulu öğrencilerinde yaptıkları bir çalışmada, kızamık IgG pozitiflik oranını %82 olarak belirlemişlerdir. Yine Kader ve ark.'nın⁽⁴⁾ Yozgat'ta hemşirelik öğrencileri ile yaptıkları çalışmada, kızamık



Şekil 1. Sonuçların kategorik olarak dağılımı

bağışıklık oranı %83 olarak bulunmuştur. Karadeniz ve Alaşehir'in⁽⁵⁾ üniversite hastanesinde çalışanları ve okuyan öğrencileri dâhil ettikleri bir çalışmada, kızamık seroprevalans oranı %57 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın dikkat çekici yanı, kızamık için duyarlı bireylerin oranı 18-26 yaş arasında %46 iken, 38 yaş üstünde %0 olarak bulunmasıdır. Yukarıdaki çalışmaların ortak özellikleri yakın tarihli ve genç yaş grubunu incelemiş olmalarıdır. Literatürde daha eskiye gidildiğinde veya incelenen popülasyonun yaş ortalaması yükseldiğinde seroprevalansın arttığı görülmektedir. Örneğin, Özgüler ve ark.⁽⁶⁾ yaş ortalaması 37 olan sağlık çalışanlarında yaptıkları çalışmada, kızamık IgG pozitiflik oranını %99 olarak bulmuşlardır. Benzer şekilde, Çelikkbaş ve ark.'nın⁽⁷⁾ 2005 yılında sağlık çalışanları ile yaptıkları bir çalışmada, pozitiflik oranı %98.6 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda ve benzer yaş gruplarının incelendiği son yıllarda yayınlanmış çalışmalarda, kızamık seroprevalansının düşük olarak bulunması bu yaş grubunun aşılama geçmişi ile ilgili olabilir. 1987-1998 yılları arasında 9. ayda tek doz uygulanan kişiler yeterli yanıt oluşturamamış veya sonradan eklenen rapel dozu olmamış olabilirler. 1998'den sonra doğanların iki doz aşısı farklı nedenlerle tamamlanmamış olabilir. Aşılama geçmişi ile ilgili veriye sahip olmadığımız için bu konuda nedensellik ilişkisi kurmamız olası olmamıştır.



Şekil 2. Yaş gruplarına göre antikor pozitifliğinin dağılımı

Diğer bir neden yalnızca aşılama ile elde edilen antikor yanıtının uzun süreli ve yeterli olmayışı olabilir. Konu ile ilgili ülkemizden Karaayvaz ve ark.'nın⁽⁸⁾ yaptığı çalışma bu konuda ilgi çekici sonuçlara ulaşmıştır. Bu çalışmaya göre, yenidoğanların kordon kanında seropozitiflik oranı %72.5 olarak bulunmuş, tek doz aşı olmuş 2-4 yaş grubundaki seropozitiflik oranı %80 iken 5-6 yaş grubunda bu oranın %66'ya düştüğü tespit edilmiştir.

Nedeni ne olursa olsun bu çalışma sonucunda, kızamık hastalığına karşı genç yaş gruplarında yeterli antikor yanıtı bulunmadığı ve bu bireylerin kızamığa duyarlı oldukları gösterilmiştir. Kızamığa duyarlı bireylerin varlığı salgın olasılığını artıran en önemli nedendir. Bu nedenle özellikle genç yaş grubunda hatırlatma dozunun planlanmasına yönelik çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (29.11.2021 tarih ve 305 kayıt numarası) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Haydarpaşa Training and Research Hospital, Clinical Research Ethics Committee (11.29.2021; 305).

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

KAYNAKLAR

1. Özmert EN. Dünya'da ve Türkiye'de aşılama takvimindeki gelişmeler. Çocuk Sağlığı ve Hast Derg. 2008;51(3):168-75.
2. Köse H, Temoçin F. Yozgat şehir hastanesi çalışanlarında kızamık seroprevalansı. Klimik Derg. 2018;31(2):144-7. <https://doi.org/10.5152/kd.2018.34>
3. Saç R, Aysin Taşar M, Yalaki Z, et al. Hepatitis A, hepatitis B, measles, mumps, rubella and varicella seroprevalence in Turkish adolescent nursing students. Nobel Med. 2019;15(1):33-40.
4. Kader Ç, Erbay A, Akça NK, Polat MF, Polat S. Immunity of nursing students to measles, mumps, rubella, and varicella in Yozgat, Turkey. Am J Infect Control. 2016;44(1):e5-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.08.021>
5. Karadeniz A, Akduman Alaşehir E. Seroepidemiology of hepatitis viruses, measles, mumps, rubella and varicella among healthcare workers and students: Should we screen before vaccination?. J Infect Public Health. 2020;13(4):480-4. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.01.309>
6. Özgüler M, Saltık-Güngör L, Kaygusuz T, Papila Ç. Elazığ eğitim ve araştırma hastanesi sağlık çalışanlarında hepatit A, hepatit B, kızamık ve kızamıkçık seroprevalansı. Klimik Derg. 2016;29(1):10-4. <https://doi.org/10.5152/kd.2016.03>
7. Celikbas A, Ergonul O, Aksaray S, et al. Measles, rubella, mumps, and varicella seroprevalence among health care workers in Turkey: Is prevaccination screening cost-effective?. Am J Infect Control. 2006;34(9):583-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.04.213>
8. Karaayvaz S, Oğuz MM, Beyazova U, et al. Evaluation of measles immunity in Turkey: Is it still a threat?. Turkish J Med Sci. 2019;49(1):336-40. <https://doi.org/10.3906/sag-1809-54>

COVID-19 Tanılı Bir Hastada İlk Kez Saptanan *Herbaspirillum huttiense* Bakteriyemisi, Olgu Sunumu

Bacteremia Caused by Herbaspirillum huttiense in a Patient with COVID-19, Case Report

Rümeysa Tuba Biçer*, Büşra Güneysu Yazar*, Abdurrahman Sarmış**, Neslihan Önder**, Tuncer Özekinci**

* İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

** İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Atf/Cite as: Biçer R, Güneysu Yazar B, Sarmış A, Önder N, Özekinci T. COVID-19 tanılı bir hastada ilk kez saptanan *Herbaspirillum huttiense* bakteriyemisi, olgu sunumu. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2022;52(2):135-138.

Alındığı tarih / Received:

19.11.2021 / 19.November.2021

Kabul tarihi / Accepted:

20.01.2022 / 20.January.2022

Erken çevrimiçi / First Published:

10.06.2022 / 10.June.2022

ORCID Kayıtları

R. T. Biçer 0000-0002-8497-4405
B. Güneysu Yazar 0000-0001-5684-1667
A. Sarmış 0000-0002-8156-6633
N. Önder 0000-0001-5286-0908
T. Özekinci 0000-0003-3475-660X

✉ rtbicer91@gmail.com

Öz

Herbaspirillum huttiense; oksidaz pozitif betaproteobacteria sınıfında yer alan non-fermenter Gram negatif bir basildir. Genel olarak yaşam alanı rizosfer olan *H. huttiense*, mısır ve buğday gibi gıdaların yanı sıra yer altı sularından da izole edilmiştir. İnsanlarda ender olarak görülen *H. huttiense* bakteriyemisi, hem immünespresif hem de immünkompetan bireylerde bildirilmiştir. Bu makalede, COVID-19 tanılı bir hastada ilk kez *H. huttiense* bakteriyemi olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: COVID-19, bakteriyemi, *Herbaspirillum huttiense*

ABSTRACT

Herbaspirillum huttiense is an oxidase positive, non-fermenting gram negative bacillus, belonging to the class Betaproteobacteria. *H. huttiense* which has rhizosphere as general habitat is isolated from food like corn and wheat, and from underground water resources. *H. huttiense* bacteremia is rare in humans, but has already been reported in both immunosuppressive and immunocompetent individuals. Here, a case of *H. huttiense* bacteremia is presented in a patient with COVID-19 for the first time.

Keywords: COVID-19, bacteremia, *Herbaspirillum huttiense*

GİRİŞ

Herbaspirillum cinsi bakteriler ilk kez 25 yıl önce bitki izolatlarında tanımlanmış ve betaproteobacteria sınıfında yer alan non-fermenter Gram negatif basillerdir. Bugüne kadar mısır, buğday, pirinç, şeker kamışı, muz ve ananas gibi gıdaların yanı sıra yer altı suyu ve içme suyu dağıtım sistemlerinden ve kistik fibrozis tanılı hastaların solunum yollarından izole edilmişlerdir. Üreaz, oksidaz ve katalaz pozitif, polar flagellalı, zorunlu aerob bakteriler olan *Herbaspirillum* türleri, %5 koyun kanlı agarda Gram negatif basil koloni morfolojisi şeklinde, grimsi, non-hemolitik, dairesel ve pürüzsüz olarak görülmektedirler. *Herbaspirillum* cinsi içerisinde tanımlanmış türlerden yalnızca birkaç

tanesinin insanlar için patojen olduğu bildirilmiştir. Bu türlerin başta hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma) olmak üzere immün sistemi baskılanmış hastalarda çeşitli enfeksiyonlara neden oldukları bildirilmiştir. Kistik fibrozis nedeniyle takipli bir grup hastanın balgam ve kan kültürü örneklerinde *Herbaspirillum* türleri izole edilmişse de klinik önemi tam olarak saptanamamıştır⁽¹⁾. İlk defa siroz tanılı bir hastada sellülit ve bakteriyemi etkeni olarak *Herbaspirillum seropedicae* sorumlu tutulmuştur⁽²⁾. *Herbaspirillum* spp. türleri sıklıkla fırsatçı enfeksiyon etkeni olarak bildirilmiş olsalar da immünkompetan bireylerde pnömoni etkeni olarak bildirildiği olgular da mevcuttur^(3,4). Bizim olgumuz ise, Pubmed, Google Scholar indeks araştırmalarımıza göre ülkemizde COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda tedavi alan

bir hastada *Herbaspirillum huttiense* bakteriyemisi bildirim yapılan ilk olgudur.

OLGU

Hipertansiyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısıyla takip edilen 72 yaşında kadın hasta, 12 Aralık 2020 tarihinde solunum güçlüğü ile Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Acil Servisi'ne başvurmuştur. Hastanın acil serviste ilk değerlendirmesinde, arteriyel tansiyonu 128/77 mmHg, kalp tepe atımı 150/dk., solunum sayısı 40/dk. ve ateşi 36.6 °C, periferik oksijen saturasyonu (SPO₂) %40 olarak saptanmış ve hastaya endotrakeal entübasyon uygulanmıştır. İleri tetkik amacıyla yapılan toraks bilgisayarlı tomografi incelemesinde, bilateral periferik yaygın infiltrasyon görülmüştür. Hasta COVID-19 pnömonisi ön tanısıyla yoğun bakım ünitesine alınmıştır. Hastadan alınan kombine nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneğinden yapılan SARS-CoV-2 RT-PCR testi "Bio-speedy SARS CoV-2 Double Gene RT-qPCR" kiti ile BioRad Real Time PCR cihazında pozitif olarak raporlanmıştır. Tam kan sayımı sonuçlarına göre, lökosit 14300/µL, nötrofil 11260/µL, lenfosit 2200/µL olarak saptanmıştır. Yine kanda bakılan C-reaktif proteini 14.27 mg/dl (referans değerler: 0-5 mg/dl) olarak yüksek saptanmıştır. Hastanın tedavisine seftazidim, klindamisin ve lopinavir antibiyotik ve antiviral ilaçlar eklenmiştir. Hastadan 29 Aralık 2020'de kültür yapılması amacıyla alınan tek set kan örneği hasta başında Bactec kan kültürü şişesine inoküle edilmiş ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilmiştir. Kan kültürü şişesi BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) tam otomatik kan kültürü sisteminde inkübe edilmiş ve 19 saat sonra üreme saptanmıştır. Gram boyama ile yapılan mikroskopik incelemede, Gram negatif basil görülmüştür. Pozitif sinyal veren şişeden alınan 1 ml'lik örneklerden %5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve MacConkey agarlara subkültür yapılmıştır. 37 °C'da 24 saatlik inkübasyonları tamamlandığında her üç petride de üreme saptanmıştır. MALDI-TOF kütle spektroskopisi (VİTEK MS, Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) yöntemi ile *H. huttiense* olarak tanımlanmıştır. Hastanın 8 Ocak 2021'de mikrobiyoloji laboratuvarına kabul edilen kan kültüründe MALDI-TOF kütle spektroskopisi yöntemi ile *Klebsiella pneumoniae*, 10 Ocak

2021'de kabul edilen kan kültüründe ise MALDI-TOF kütle spektroskopisi yöntemi ile yine *H. huttiense* üremiştir. Hastanın yoğun bakım ünitesindeki takibi sırasında amikasin, meropenem, kolistin, tigesiklin ve flukanazol antimikrobialerinin tedavisine eklendiği izlenmiştir. Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 13 Ocak 2021'de kabul edilen kan kültüründe üreme olmamıştır. Hasta tüm tedavilere rağmen, 14 Ocak 2021'de covid-19 nedeniyle kaybedilmiştir.

Hastanın 29 Aralık ve 10 Ocak tarihlerindeki kan kültürlerinde saptanan *H. huttiense* bakteri izolatının MALDI-TOF MS doğru tanımlama oranı %99.9'dur. Buna karşın, aynı tarihlerdeki bu örnekler VİTEK 2 (bioMérieux, Fransa) yöntemi ile *Burkholderia cepacia* olarak sonuç vermiştir. VİTEK 2 yöntemi ile saptanan antibiyotik MİK (Minimum inhibitör Konsantrasyon) değerlerinin sonuçları CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute M100-ED30:2020) diğer Non-Enterobacterales Gram negatif bakteriler kriterlerine göre değerlendirilmiş, MİK değerleri ve sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Herbaspirillum türleri insan patojeni olarak ilk defa 2005 yılında kronik karaciğer hastalığı öyküsü olan 49 yaşında bir erkek hastada sellülit etkeni olarak kan kültüründe saptanmıştır⁽²⁾. 2010 yılında Ziga ve ark.

Tablo 1. CLSI Kriterlerine göre antibiyotik duyarlılık sonuçları

Antibiyotik	MİK	Sonuç
Piperasilin	8	Duyarlı
Seftazidim	1	Duyarlı
Meropenem	≤0.25	Duyarlı
Levofloksasin	0.5	Duyarlı
Tetrasiklin	≤1	Duyarlı
İmipenem	0.25	Duyarlı
Amikasin	16	Duyarlı
Tobramisin	4	Duyarlı
Siprofloksasin	1	Duyarlı
Netilmisin	16	Orta Duyarlı
Aztreonam	16	Orta Duyarlı
Gentamisin	8	Orta Duyarlı

⁽⁵⁾ akut lenfoblastik lösemi teşhisi konulmuş pediatrik onkoloji hastasının kan kültüründen *Herbaspirillum* spp. izole etmişlerdir. 2018'de Aslaner ve ark.⁽³⁾ hastanede akut böbrek yetmezliği nedeniyle tedavi gören immünkompetan bir hastada *H. huttiense* bakteriyemisi bildirmişlerdir. Bu olgu sunumu Türkiye'den bildirilen ilk olgudur.

MALDI-TOF MS güvenilir ve geniş bir veri tabanı bulunduran spektroskopik bir yöntemdir. *H. huttiense*, MALDI TOF veri tabanına eklenmeden önce 16s rRNA gen sekanslama sonucu ile "*H. aquaticum/huttiense*" olarak raporlanmış, 16s rRNA ikisi arasında ayırım yapamamıştır. *Herbasprillum* türleri taksonomide *Burkholderiales* takımı içerisinde bulunduğu için bu filogenetik yakınlık yanlış tanımlamaya neden olabilmektedir^(6,7). Kistik fibrozis tanısı ile takip edilen hastaların bir kısmında başlangıçta otomatize sistemler ile *B. cepacia* olarak tanımlanan etkenlerin MALDI-TOF MS gibi yöntemler ile *H. huttiense* olarak tanımlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur⁽⁸⁾. Yanlış tanımlama, *H. huttiense*'nin antibiyogram sonuçlarından farklı antibiyotik duyarlılık sonuçları raporlanmasına ve hastalara farklı antibiyoterapi uygulanmasına neden olarak klinik açıdan ciddi sonuçlar doğurabilir. İki bakteri arasındaki ayırım, *B. cepacia*'nın, *H. huttiense*'ye göre, antibiyotiklere daha dirençli bir bakteri olması ile yapılabilir.

Çalışmamızın kısıtlılığı teknik olanaksızlıklar nedeniyle 16s rRNA sekans analizi yapılamamış olmasıdır; ancak, gelen örneklerden üreyen bakteriler MALDI-TOF MS yöntemi ile %99.9 güvenilirlikle tanımlanmış ve üreyen bakterinin üreaz, oksidaz ve katalaz gibi biyokimyasal özellikleri *H. huttiense* ile uyumlu bulunmuştur⁽⁶⁾.

Mikrobiyoloji laboratuvarlarında MALDI-TOF MS ve moleküler yöntemlerin kullanımının artması ile *H. huttiense*'nin doğru şekilde tanımlanması sağlanmalıdır. Bu sayede gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilecek ve uygun antibiyoterapi kullanımı ile başarılı bir tedavi elde edilecektir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (14.02.2020 tarih ve 44 kayıt numarası) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Cukurova University, Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (02.14.2020; 44).

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

KAYNAKLAR

1. Spilker T, Uluer AZ, Marty FM, et al. Recovery of *Herbaspirillum* species from persons with cystic fibrosis. J Clin Microbiol. 2008;46(8):2774-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.00460-08>
2. Tan MJ, Oehler RL. Lower extremity cellulitis and bacteremia with *Herbaspirillum seropedicae* associated with aquatic exposure in a patient with cirrhosis. Infect Dis Clin Pract. 2005;13(5):277-9. <https://doi.org/10.1097/01.idc.0000170026.41994.8d>
3. Aslaner H, Kılıçaslan N, Yılmaz N, Akıncı E, Bodur H. İmmünkompetan bir hastada *Herbaspirillum huttiense* bakteriyemisi. Turkiye Klinikleri J InternMed. 2018;3(2):77-80. <https://doi.org/10.5336/intermed.2018-61474>
4. Regunath H, Kimball J, Smith LP, Salzer W. Severe community-acquired pneumonia with bacteremia caused by *Herbaspirillum aquaticum* or *Herbaspirillum huttiense* in an immune-competent adult. J Clin Microbiol. 2015;53(9):3086-8. <https://doi.org/10.1128/jcm.01324-15>
5. Ziga ED, Druley T, Burnham CA. *Herbaspirillum* species bacteremia in a pediatric oncology patient. J Clin Microbiol. 2010;48(11):4320-1. <https://doi.org/10.1128/JCM.01479-10>
6. Baldani JI, Pot B, Kirchoff G, et al. Emended description of *Herbaspirillum*; inclusion of [*Pseudomonas*] *rubrisubalbicans*, a milk plant pathogen, as *Herbaspirillum rubrisubalbicans* comb. nov.; and classification of a group of clinical isolates (EF group 1) as *Herbaspirillum* species 3. Int J Syst Bacteriol. 1996;46(3):802-10. <https://doi.org/10.1099/00207713-46-3-802>

7. Marques da Silva R, Caugant DA, Eribe ER, et al. Bacterial diversity in aortic aneurysms determined by 16S ribosomal RNA gene analysis. J Vasc Surg. 2006;44(5):1055-60.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.07.021>
8. Liu C, Kwon MJ, Kim M, Byun JH, Yong D, Lee K. Septicemia caused by *Herbaspirillum huttiense* secondary to pneumonia. Ann Lab Med. 2019;39(3):340-2.
<https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.3.340>

Moraxella Bakteriyemisi: Üç Olgu Sunumu

Moraxella Bacteremia: Three Case Reports

Özgenur Demirkol*[©], Meltem Sarı*[©], Ayşegül Karahasan*[©], Marisa Marku**[©], Nuri Çağatay Çimşit***[©]

* Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

** Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*** Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atıf/Cite as: Demirkol Ö, Sarı M, Karahasan A, Marku M, Çimşit NÇ. *Moraxella* bakteriyemisi: Üç olgu sunumu. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(2):139-143.

Öz

Amaç: *Moraxella* türleri mukozal yüzeylerde kolonize olabilen Gram negatif, oksidaz ve katalaz pozitif bakterilerdir. En yaygın saptanan tür olan *Moraxella catarrhalis* çocukluk çağında sinüzit, orta kulak iltihabı ve erişkinlerde kronik alt solunum yolu hastalığında sıklıkla izole edilen patojenlerden biridir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlarda pnömöniye neden olabilir. *M. catarrhalis* pnömönişi ender olarak bakteriyemi ile ilişkilidir. *M. catarrhalis*, BRO-1 ve BRO-2 genleri nedeniyle çoğunlukla beta laktamlara dirençlidir. Çalışmamızda, kan örneklerinden izole edilen üç *Moraxella* olgusu sunulmaktadır.

Yöntem: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2020 Aralık ayı ile 2021 Ekim ayları arasında kan kültürlerinde *Moraxella* türleri üreyen olgular incelemeye alınmıştır.

Bulgular: *Moraxella catarrhalis*'in etken olduğu iki hastada pnömöni sonrası bakteriyemi gelişmiştir. Meme kanseri nedeniyle opere olmuş, diabetes mellitus tanılı 68 yaşında kadın hasta antibiyotik tedavisine rağmen 8. günde kaybedilmiş, kronik bir hastalığı olmayan üç yaşındaki erkek hasta ise 10 gün antibiyotik tedavisi sonrası iyileşerek taburcu edilmiştir. Üçüncü olgumuz kronik lenfositler lösemi ve meme kanseri tanısıyla kemoterapi alan 46 yaşında kadın hasta olup, sinüzit sonrası *Moraxella nonliquefaciens*'e bağlı bakteriyemi gelişmiş bu hasta da antibiyotik tedavisi ile iyileşmiştir.

Sonuç: Gram negatif diplokoklar kan örneklerinde ender olarak saptanmakta, dikkatli direk inceleme ile erken devrede klinisyeni uyarmak olası olduğunda etkili antibiyotik tedavisi başlanması yaşam kurtarıcı olmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Moraxella*, bakteriyemi, pnömöni

ABSTRACT

Objective: *Moraxella* species are Gram-negative, oxidase and catalase-positive bacteria that can colonize mucosal surfaces. *Moraxella catarrhalis*, the most commonly detected species, is one of the most frequently isolated pathogens in childhood sinusitis, otitis media and chronic lower respiratory tract disease in adults. It can cause pneumonia in immunocompromised patients or those with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *M. catarrhalis* pneumonia is rarely associated with bacteremia. *M. catarrhalis* is mostly resistant to beta-lactams due to its BRO-1 and BRO-2 genes. We present three cases of *Moraxella* isolated from blood samples in our study.

Methods: Cases in which *Moraxella* species were grown in blood cultures between December 2020 and October 2021 at Marmara University Pendik Training and Research Hospital were examined.

Results: *Moraxella catarrhalis* caused bacteremia after pneumonia in two patients. Operated for breast cancer, A 68-year-old female patient with diabetes mellitus died on the 8th day despite antibiotic treatment, and a 3-year-old male patient without a chronic disease was discharged after 10 days of antibiotic treatment. Our third case, a 46-year-old female patient who was diagnosed with chronic lymphocytic leukemia and breast cancer and received chemotherapy, developed bacteremia due to *Moraxella nonliquefaciens* after sinusitis, and this patient recovered with antibiotic treatment.

Conclusion: Gram-negative diplococci are rarely detected in blood samples, and when it is possible to warn the clinician at an early stage with careful direct examination, initiation of effective antibiotic therapy is life-saving.

Keywords: *Moraxella*, bacteremia, pneumonia

Alındığı tarih / Received:
08.11.2021 / 08.November.2021
Kabul tarihi / Accepted:
21.02.2022 / 21.February.2022
Erken çevrimiçi / First Published:
10.06.2022 / 10.June.2022

ORCID Kayıtları

Ö. Demirkol 0000-0003-1738-3928
M. Sarı 0000-0003-2620-7782
A. Karahasan 0000-0002-1560-2624
M. Marku 0000-0001-7352-5359
N. Ç. Çimşit 0000-0003-4735-4140

✉ ozgedemirkol1995@gmail.com

GİRİŞ

Moraxella (eski adıyla *Branhamella*) *catarrhalis*, 19. yüzyılın sonunda tanımlanmıştır. *Moraxella*, *Moraxellaceae* familyasına mensup, Gram negatif bir bakteridir. *M. catarrhalis*, Gram negatif, hareketsiz, katalaz pozitif, oksidaz pozitif, DNAaz pozitif, MacConkey besiyerinde çoğunlukla üremeyen, çikolata agarda gri-beyaz koloniler oluşturan, non fermenter zorunlu aerob bir diplokoktur⁽¹⁾. *Moraxella nonliquefaciens*'in çoğu özelliği *M. catarrhalis*'e benzemekle birlikte, DNAazının negatif olması ve beta laktamlara çoğunlukla duyarlı olması ile *M. catarrhalis*'ten ayrılır⁽²⁾. *M. catarrhalis* ve *M. nonliquefaciens*, üst solunum yollarının normal florasında bulunabilir⁽³⁾.

Moraxella türleri otitis media, sinüzit, akut bronşit, KOAH hastalarında bronkopnömoni, konjunktivit, septik artrit ve bakteriyemi etkenidir. Sağlıklı kişilerde sinüzit ve otitis media; bağışıklığı baskılanmış hastalarda menenjit, pnömoni ve endokardit etkeni olmaktadır⁽⁴⁾.

Bu makalede, iki hastada *M. catarrhalis*'e ve bir hastada *M. nonliquefaciens*'e bağlı gelişen bakteriyemi olguları sunulmaktadır.

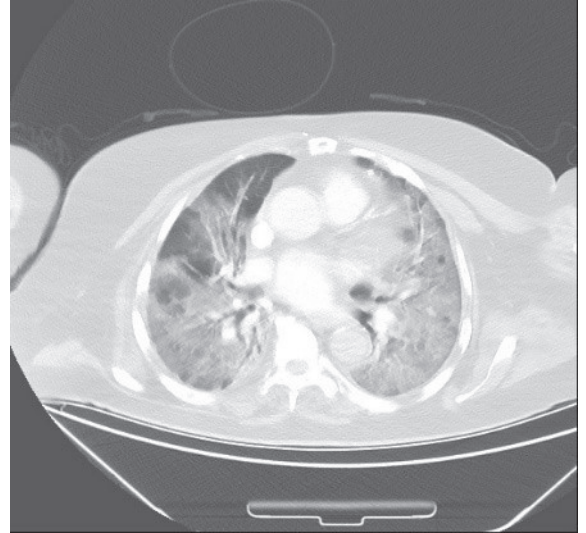
Olgu 1

Meme kanseri nedeniyle 2018 yılında opere olan, bilinen diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı tanıları olan 68 yaşında kadın hasta, 28 Eylül 2021 tarihinde nefes darlığı ve hâlsizlik yakınmaları ile hastanemizin acil servisine başvurmuştur. Hastadan alınan Yeni Coronavirüs Hastalığı (COVID-19) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testi pozitif olarak sonuçlanmıştır. Hastada takipne gelişmesi ve oksijen saturasyonunda düşme olması nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan hasta entübe edilmiştir. Hastanın ateşi 36.7°C, nabızı 120/dk., tansiyonu 200/111 mmHg, oksijen saturasyonu %82, solunum sayısı 32/dk. olarak ölçülmüştür. Pnömoni ön tanısı düşünülen hastanın beyaz küresi 5300/µL, nötrofil sayısı 4500/µL, C Reaktif Protein (CRP) 56 mg/L ve Prokalsitonin (PCT) 0.1 µg/L olarak bulunmuş; toraks bilgisayarlı tomografisinde her iki

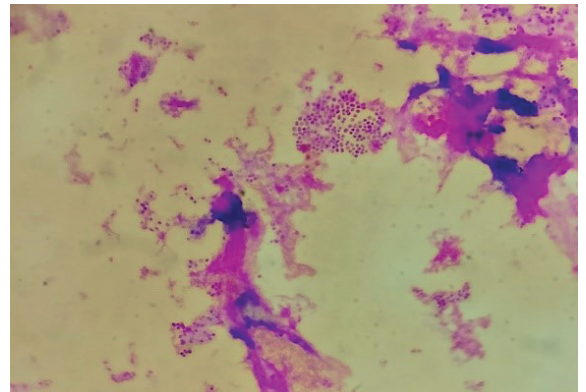
akciğer parankiminde diffüz buzlu cam görünümü saptanmıştır (Resim 1). Bu görünüm COVID-19 pnömonisi lehine yorumlanmıştır ve bakteriyel pnömoni lehine bir bulguya rastlanmamıştır. Ampirik piperasilin tazobaktam ile antimikrobiyal tedaviye başlanmıştır.

Hastadan alınan kan örnekleri Bact/ALERT kan kültür cihazında (BioMérieux, Fransa) inkübe edilmiş ve 72. saatte pozitif sinyal alınması üzerine hazırlanan Gram boyalı preparatta Gram negatif diplokoklar görülmüştür (Resim 2).

Bir gece boyunca 37°C'de yapılan inkübasyon sonrasında, çikolata agarda saf ve yoğun olarak, beyaz-gri hemoliz yapmayan koloniler üremiştir.



Resim 1. Hastaya ait toraks bilgisayarlı tomografisinde diffüz buzlu cam görünümü



Resim 2. Kan kültürünün direk bakısında görülen gram negatif diplokoklar

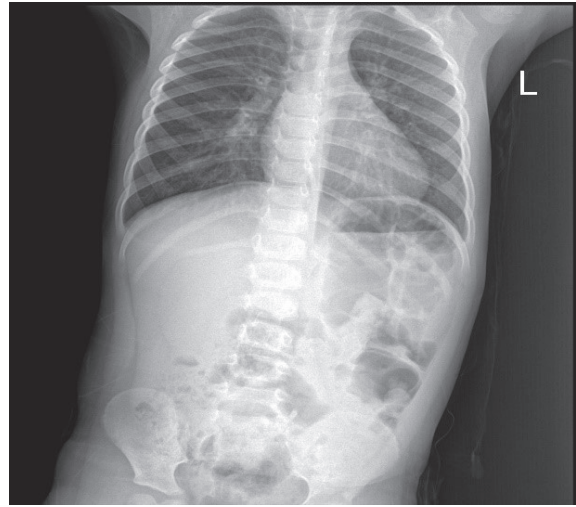
Gram negatif diplokok morfolojisinde, katalaz pozitif, oksidaz pozitif bakteriler matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS, VITEK MS, BioMérieux, Fransa) ile *M. catarrhalis* olarak tanımlanmıştır. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) klinik sınır değerleri tablosunda önerildiği şekilde, disk difüzyon yöntemi ile yapılan antimikrobiyal duyarlılık testinde mikroorganizma trimetoprim sülfametaksazole, sefuroksime, sefepime, eritromisine duyarlı; sefotaksim ve amoksisilin klavulonik aside dirençli bulunmuştur.

Hastanın tedavisinde birinci gün ampirik olarak piperasilin tazobaktam başlanmış, ikinci gün akut faz reaktanlarında artış gözlenmesi ve hastanın kliniğinin kötüye gitmesi nedeniyle meropenem+siprofloksasin tedavisine geçilmiştir. Dördüncü gün meropenem+siprofloksasin tedavisi de bırakılıp seftriakson tedavisine başlanmıştır. Hasta, sekizinci günde seftriakson tedavisine devam edilirken kaybedilmiştir.

Olgu 2

Bilinen kronik bir hastalığı olmayan üç yaşındaki erkek hasta, 24 Eylül 2021 tarihinde hastanemizin acil servisine ateş ve öksürük yakınmaları ile başvurmuştur. Hastadan alınan COVID-19 PCR testi negatif olarak sonuçlanmıştır. Pnömoni ön tanısı düşünülen hastanın pediatri servisine yatışı gerçekleştirilmiştir. Hastanın ateşi 36.3°C, oksijen saturasyonu %97 olarak ölçülmüştür. Nabızı 72-112/dk. aralığında, tansiyonu 64-99/71-114 mmHg aralığında, solunum sayısı 22-28/dk. aralığında bulunmuştur. Hastanın akciğer oskültasyonunda raller duyulmuştur. Hastanın beyaz küresi 17600/μL, nötrofil sayısı 15100 /μL, CRP 7.3 mg/L, PCT 0.3 μg/L olarak bulunmuştur. Çekilen akciğer grafisinde sağ parakardiyal bölgede infiltrasyon saptanmıştır (Resim 3) ve bu görünüm inflamasyon bulgusu olarak yorumlanmış ve ampirik olarak ampicilin sulbaktam tedavisi başlanmıştır.

Hastadan alınan kan kültüründe 24. saatte üreme olmuştur ve kan kültürü direkt bakısında Gram negatif diplokoklar görülmüştür.



Resim 3. Akciğer grafisinde sağ parakardiyal bölgede saptanan infiltrasyon

Bir gece boyunca 37°C'de yapılan inkübasyon sonrasında, çikolata agarda saf ve yoğun olarak, beyaz-gri hemoliz yapmayan koloniler üremiştir. Gram negatif diplokok morfolojisinde, katalaz pozitif, oksidaz pozitif bakteriler MALDI-TOF MS ile *M. catarrhalis* olarak tanımlanmıştır. EUCAST klinik sınır değerleri tablosunda önerildiği şekilde, disk difüzyon yöntemi ile yapılan antimikrobiyal duyarlılık testinde mikroorganizma trimetoprim sülfametaksazole, sefuroksime, sefepime, eritromisine ve sefotaksime duyarlı; amoksisilin klavulonik aside dirençli bulunmuştur.

Hasta on günlük 4x1 gram ampicilin sulbaktam tedavisi sonrası iyileşerek taburcu edilmiştir.

Olgu 3

Üç yıl önce kronik lenfositer lösemi (KLL) ve bir yıl önce ileri meme kanseri tanılarını almış olan 46 yaşında kadın hasta, meme kanseri için mastektomi olmayı kabul etmemiştir. Nisan 2021'de çekilen Pozitron Emisyon Tomografisi sonucuna göre her iki kanserde de progresyon saptanması üzerine, KLL tedavisine öncelik verilmesi planlanarak KLL tedavisi için 29 Nisan 2021 tarihinde hastanemizin hematoloji servisine yatırılmıştır. Yatışının 13. gününde sinüzit kliniği gelişen hastadan, kemoterapi tedavisi sonrası hemogram, CRP, PCT ve kan kültürü istenmiştir. Beyaz küresi 100/μL, nötrofil sayısı 0/μL, CRP 226.78 mg/L,

PCT 6.53 µg/L olarak bulunmuştur. Hastaya ampirik piperasilin tazobaktam tedavisi başlanmıştır.

Hastadan alınan kan kültüründe 20. saatte üreme olmuştur ve kan kültürü direkt bakısında Gram negatif diplokoklar görülmüştür. Bir gece 37°C'de yapılan inkübasyon sonrasında, çikolata agarda saf ve yoğun olarak, beyaz-gri hemoliz yapmayan koloniler üremiştir. Gram negatif diplokok morfolojisinde, katalaz ve oksidaz pozitif bakteriler MALDI-TOF MS ile *M. nonliquefaciens* olarak tanımlanmıştır. *M. nonliquefaciens* için antimikrobiyal duyarlılık testleri henüz standardize edilmemiş ve klinik sınır değerler belirlenememiş olduğundan hastada piperasilin tazobaktam (BioMérieux, Fransa), meropenem (Liofilchem, İtalya), gentamisin (BioMérieux, Fransa) için gradiyent test çalışılarak minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri bulunmuştur. Piperasilin tazobaktam MİK değeri 0.047 mg/L, meropenem MİK değeri 0.003 mg/L, gentamisin MİK değeri 0.125 mg/L olarak bulunmuştur.

Hastaya piperasilin tazobaktam tedavisi verilirken tedavinin üçüncü gününde akut faz reaktanlarında artış gözlenmesi sonucu bu tedavi sonlandırılmış ve 3x1 gram meropenem tedavisine geçilmiştir. Sekiz günlük meropenem tedavisi sonrasında bu tedavi de sonlandırılıp yine beş günlük piperasilin tazobaktam tedavisine geçilmiştir. Takip eden beş gün boyunca antibiyotik tedavisi tamamen bırakılmıştır. Altıncı günde hastada yine nötropeni gelişmesi ve akut faz reaktanlarında artış olması sonucu piperasilin tazobaktam tedavisine dönülmüştür. Hasta dokuz günlük piperasilin tazobaktam tedavisi sonrası iyileşmiş ve antibiyotik tedavisi sonlandıktan iki gün sonra taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Moraxella catarrhalis ve *M. nonliquefaciens* özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, ender olarak da bağışıklık sistemi normal kişilerde endokardit, artrit, menenjit, bakteriyemi gibi birçok klinik tabloya neden olmaktadır. Takanori ve ark.⁽⁵⁾ pediatrik hastalarda saptadıkları sekiz *M. catarrhalis* bakteriyemi olgusundan yalnızca

birinin immunkompetan olduğunu, altı hastada transnazal cihazlar da dâhil olmak üzere bir tıbbi cihaz kullanımı olduğunu ve sekiz izolatin tamamının beta laktamaz üreten penisiline dirençli suşlar olduğunu bildirmişlerdir. Miguel ve ark.⁽⁶⁾ biri 76 yaşındaki immunkompetan kadın hastada beta laktamaz üretmeyen, diğeri ise 85 yaşındaki immunkompromize kadın hastada beta laktamaz üreten *M. catarrhalis* suşunun neden olduğu iki bakteriyemi olgusu saptamışlardır. Carlos ve ark.⁽⁷⁾ üç yaşındaki evre-4 nöroblastomlu bir erkek hastada *M. nonliquefaciens*'in neden olduğu bir bakteriyemi olgusu, Hiroki ve ark.⁽⁸⁾ 81 yaşında kemik metastazı yapmış akciğer kanserli bir hastada *M. catarrhalis*'in neden olduğu bir bakteriyemi olgusu bildirmişlerdir. Shamra ve ark.⁽⁹⁾ Amerika'daki bir kanser tedavisi merkezinde tedavi gören üç hastadan ikisinde *M. catarrhalis* ve birinde *Moraxella osloensis*'e bağlı gelişen bakteriyemi olgusu saptamışlardır. Lokesh ve ark.⁽¹⁰⁾ aort kapak biyoprotezi olan 63 yaşındaki bir erkek hastada, *M. catarrhalis* bakteriyemisine sekonder protez kapak endokarditi olgusunu bildirmişlerdir.

Tanımlanan olguların çoğunluğunda hematolojik maligniteler, solid tümörler ve diabetes mellitus gibi immün sistemi baskılayan altta yatan bir hastalık bulunmaktadır⁽⁵⁻⁹⁾. Sunduğumuz üç olgudan birincisinde diabetes mellitus, üçüncü olguda KLL ve meme kanseri bulunması nedeni ile immün baskılanma söz konusudur. Ancak, ikinci olgu immunkompetan bir çocuk hastadır, bu durum oldukça ilgi çekicidir. Ahmed ve ark.⁽¹¹⁾ yayınladıkları bir derlemede, iki yaşından küçük on yedi hastada gelişen *M. catarrhalis* bakteriyemisinde, on yedi hastadan on üçünün immunkompetan olduğunu bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda olduğu gibi çocuk hastalarda *M. catarrhalis* bakteriyemisi gelişimi için immün baskılanma şart olmayabilir.

Moraxella bakteriyemi olgularının çoğunluğunda kan kültüründe saptanan tür *M. catarrhalis* iken *M. nonliquefaciens* ve *M. osloensis* yalnızca birer hastada bildirilmiştir⁽⁵⁻¹⁰⁾. Üç olgumuzun ikisinde *M. catarrhalis*; birinde *M. nonliquefaciens* saptanmıştır. Bildirilen olguların çoğunluğu on sekiz yaşından küçük hastalardır, ancak sunduğumuz olgulardan birinci ve

üçüncü olgu on sekiz yaşından büyük hastalardır. Bildirilen olgularda uygun antibiyotik tedavisi sonrası tamamen iyileşme sağlanmıştır. Sunduğumuz ilk olguda, antibiyotik tedavisine rağmen, hastanın kaybedilmesi immün baskılanma ve COVID-19 pnömonisine bağlı olabilir.

Moraxella catarrhalis, *BRO-1* ve *BRO-2* genlerine bağlı olarak çoğunlukla beta laktamlara direnç göstermektedir. *M. catarrhalis* olgularımızın ilkinde disk difüzyon testi ile sefotaksim ve amoksisilin klavulonik aside; ikinci olguda amoksisilin klavulonik aside direnç saptanmıştır. *M. nonliquefaciens* için piperasilin tazobaktam, meropenem, gentamisin için gradiyent test çalışılarak MİK değerleri saptanmış, "Antimikrobiyal duyarlılık testleri henüz standardize edilmemiş ve klinik sınır değerler belirlenememiştir." uyarı notuyla klinisyene bilgi verilmiştir.

Üst solunum yollarının normal florasında yer alabilen *Moraxella* türleri ile gelişen bakteriyemi durumu son derece enderdir. Sunduğumuz olgularda, laboratuvar tanısı kan kültüründen yapılan Gram boyalı preparatlarda Gram negatif diplokokların görülmesi, çikolata agarda gri-beyaz tipik kolonilerin üremesi ve MALDI-TOF MS ile *M. catarrhalis* ve *M. nonliquefaciens* olarak tanımlanması ile gerçekleştirilmiştir. Kan örneklerinde ender olarak saptanan bu mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlarda dikkatli direk inceleme ile erken devrede klinisyeni uyararak mümkün olduğunda etkili antibiyotik tedavisi başlanması yaşam kurtarıcı olmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Church DL. Aerobic Bacteriology. In: Leber LA (ed.). Clinical Microbiology Procedures Handbook. Washington: Springer-ASM, 2016.
2. Procop GW, Church DL, Hall GS, et al. *Neisseria* Species and *Moraxella catarrhalis*. In: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2017:614-69.
3. Riedel S, Morse SA, Mietzner T, Miller S. Medical Microbiology. New York: Springer-Mc Graw Hill, 2019.
4. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. Philadelphia: Springer-Elsevier, 2016.
5. Funaki T, Inoue E, Miyairi I. Clinical characteristics of the patients with bacteremia due to *Moraxella catarrhalis* in children: a case-control study. BMC Infect Dis. 2016;16:73. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1408-3>
6. Ariza-Prota MA, Pando-Sandoval A, García-Clemente M, Fole-Vázquez D, Casan P. Community-acquired *Moraxella catarrhalis* bacteremic pneumonia: Two case reports and review of the literature. Case Rep Pulmonol. 2016;2016:5134969. <https://doi.org/10.1155/2016/5134969>
7. Correa-Martínez CL, Rauwolf KK, Schuler F, Füller M, Kampmeier S, Groll AH. *Moraxella nonliquefaciens* bloodstream infection and sepsis in a pediatric cancer patient: case report and literature review. BMC Infect Dis. 2019;19(1):836. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4489-y>
8. Anezaki H, Terada N, Kawamura T, Kurai H. *Moraxella catarrhalis* bacteremic pneumonia. IDCases. 2020;19:e00712. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00712>
9. Zaman S, Greene J. *Moraxella* bacteremia in cancer patients. Cureus. 2021;13(5):e15316. <https://doi.org/10.7759/cureus.15316>
10. Shahani L, Tavakoli Tabasi S. *Moraxella catarrhalis* bacteraemia and prosthetic valve endocarditis. BMJ Case Rep. 2015;2015:bcr2014207368. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207368>.
11. Ahmed A, Broides A, Givon-Lavi N, Peled N, Dagan R, Greenberg D. Clinical and laboratory aspects of *Moraxella catarrhalis* bacteremia in children. Pediatr Infect Dis J. 2008;27(5):459-61. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181646d82>

YAZARLARA BİLGİ

- Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin yayın organı olup ilgili alanlardaki özgün araştırma, derleme, olgu sunumu, bilimsel haberler, bilimsel kitap ve dergi tanıtım yazıları ile okuyucu mektuplarını yayımlayan hakemli bir dergidir.
- Dergi Mart, Haziran, Eylül ve Aralık olmak üzere üç ayda bir çıkar ve dört sayıda bir cilt tamamlanır.
- Yazılar Türkçe olarak yollanmalıdır.
- Yazıların sorumluluğu yazarlarına aittir.
- Yayımlanması istenen metnin dayandığı çalışma, daha önce bir yerde yayımlanmamış ya da yayımlamak üzere teslim edilmiş veya kabul edilmiş olmamalıdır. Özet biçiminde yayımlanmış bir ön bildirin bitmiş biçimine yer verilebilir.
- Dergiye gönderilen yazılar, ilk olarak dergi standartları açısından incelenir. Derginin istediği forma uymayan yazılar, daha ileri bir incelemeye gerek görülmeksizin yazarlarına iade edilir. Bu nedenle gereksiz yere zaman ve emek kaybına yol açılmaması için, yazı sahipleri dergi kurallarını dikkatli incelemek zorundadır.
- Dergi kurallarına uygunluğuna karar verilen yazılar Danışma Kurulundan veya konu ile ilgili kişilerden en az iki hakeme gönderilir ve hakemlerden yayına uygun olup olmadığı konusunda görüşleri alınır. Düzeltme isteniyorsa tekrar yazara gönderilir. Bu incelemeden geçen yazılar, Yayın Kurulu tarafından tekrar değerlendirilir ve basılacağı yer ve sayı kararlaştırılır.
- Danışma ve Yayın Kurulları; düzeltme, kontrol ve dizgi aşamasında yayıncı, yazılarda düzeltme yapmak, biçiminde değişiklikler istemek ve yazarları bilgilendirerek kısaltma yapmak yetkisine sahiptir. Yazarlardan istenen değişiklik ve düzeltmeler yapılanaya kadar, söz konusu yazılar yayın programında sırada bekletilir.
- Teslim edilmiş bir metnin tümünün veya bir bölümünün bir başka yerde yayımlanması söz konusu olursa editörlere bilgi verilmesi zorunludur.

Başvuru

- Sadece on-line başvurular kabul edilir.
- Başvurularda, tüm yazarların adları ve adresleri, açık olarak yazılmalıdır. Tüm yazarların ORCID numaraları başvuru esnasında on-line olarak ilgili alana eklenmelidir. ORCID ID kaydı için <https://orcid.org> adresini kullanınız. Ayrıca, yazının tüm yazarlar tarafından onaylandığını ve daha önce hiçbir yerde yayımlanmadığını ve teklif hakkının dergiye bırakılacağını belirten ve tüm yazarlar tarafından imzalanmış web sayfasındaki belgenin (Copyright-Telif) on-line olarak sisteme yüklenmesi veya posta ile aşağıdaki adrese gönderilmesi zorunludur.
- İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalarla ilgili olarak etik kurulların onaylarının ve gönüllülerden alınmış yazılı onam formlarının da on-line olarak sisteme yüklenmesi ve posta ile aşağıdaki adrese gönderilmesi zorunludur.

Prof. Dr. Çağrı Ergin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Kınıklı Kampüsü / Denizli

Tel: 0258 296 2491

E-posta: tmcdditor@gmail.com

Metin Çeşitleri

- Metin çeşitlerinde on-line olarak yönlendirme bulunmaktadır.
- **Özgün Araştırma:** Gerekli ve uygun sayıda şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik; en çok 250 sözcük içeren Türkçe ve İngilizce özetler; Türkçe ve İngilizce 3 anahtar sözcük ve ana metinden oluşmalıdır.
- **Derleme:** 1-4 şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik; en çok 200 sözcük içeren Türkçe ve İngilizce Özetler; 3 anahtar sözcük ve ana metinden oluşmalıdır.
- **Olgu Sunumu:** Yeterli sayıda şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik; en çok 20 kaynak; 200 sözcüğü geçmeyen İngilizce-Türkçe Özet; 3 anahtar sözcük ve ana metinden oluşmalıdır.
- **Editöre Mektup:** Daha önce yayımlanmış olan bir yazı hakkında, yeni bir araştırma bulgularının bildirilmesi veya bir görüş bildirimini olabilir. Bir şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik ve en çok 5 kaynak içerebilir.

Metin yazımı esnasında uyulacak kurallar

- Yazının Türkçe başlığı kısa, açık ve içeriği tam yansıtır olmalıdır.
- Yabancı dilde başlık Türkçe başlık ile birebir uyuşmalıdır.
- On-line ilgili formlarda tüm aşamalar doldurulmalıdır
- Araştırma daha önce bir bilimsel toplantıda bildiri (sözlü veya poster) olarak sunulmuş ise, bu bilgi toplantının adı ve tarihiyle birlikte belirtilmelidir.
- Olgu sunumu, derleme, editöre mektup gibi diğer metin çeşitlerinde bölümlü özet hazırlamaya gerek yoktur.
- Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı ve kaynak, şekil, tablo ve atf yer almamalıdır.
- Ana metin sayfaları, metin çeşidine göre bölümlendirilmelidir. Özgün araştırmalar amacın belirtildiği giriş, gereç ve yöntem, bulgular ve tartışma kısımlarından oluşmalıdır. Bulgu ve tartışmanın kısa olduğu metinlerde iki başlık birleştirilerek de aktarılabilir. Olgu sunumu amacın belirtildiği kısa bir girişten sonra detaylı olgu ve tartışmadan oluşmalıdır. Derlemelerde önce kısa bir giriş yapılmalıdır ve ardından derlemenin konusuna uygun oluşturulmuş bölümleri kapsamalıdır.
- Mikroorganizma adları ve MİK veya PFGE gibi kısaltmalar ilk kullanıldıklarında tam olarak, açık şekilleriyle yazılmalı mikroorganizma adı daha sonraki kullanımlarda cins adının ilk harfi kullanılarak kısaltılmalıdır. *Staphylococcus aureus S. aureus* gibi. Paragraf başında ise bu kısaltma kullanılmamalı, isim tam olarak yazılmalıdır.
- *Escherichia coli* ve *Entamoeba coli* gibi, kısaltmaları aynı olacak adlar aynı yazıda geçtiğinde yazı boyunca kısaltılmadan kullanılmalıdır. Stafilokok, streptokok gibi sadece cins adı geçen cümlelerde dilimize yerleşmiş cins adları Türkçe olarak yazılabilir.
- Yanında birim gösterilmeyen ondan küçük sayılar yazı ile yazılmalı, rakam ile yazılan sayılara takılar kesme işareti ile eklenmelidir. Üç hasta suşların 28'i gibi. Mümkün olduğunca cümlelere sayılarla başlanmamalıdır.
- Boyama yöntemi olan Gram büyük harfle yazılmalıdır. Bakteri tanımlamasında ise küçük harf kullanılmalıdır. Örneğin gram negatif kok yazılmalıdır. Negatif / pozitif kelimeleri açık olarak yazılmalı; (-) veya (+) kısaltmaları kullanılmamalıdır.

- Bir teşekkür yazısı varsa Kaynaklar'dan önce olmalıdır.
- Çalışma kazanılmış bir burs veya proje ile tamamlanmışsa belirtilmelidir.
- Kaynaklar listesinde yer alan kaynakların tamamının metin içinde kullanılmış olması gereklidir.
- Kaynaklar metin içinde geçiş sırasına göre sıralanmalı ve metin içinde cümle sonuna konacak parantez içine, üst simge olarak yazılmalıdır. Örneğin; gösterilmiştir^(1,5,6).....Kaynak yazımı sırasında boşluk bırakmayınız
- Metinde kaynaklar üst simge olarak bulunmalıdır
- Metinde kaynak verilirken yazar adı kullanılıyorsa kaynak numarası yazar adının yanına yazılmalıdır. Örneğin; Smith ve Gordon'a⁽⁴⁾ göre Kaynak yazımı sırasında boşluk bırakmayınız
- Henüz yayınlanmamış veriler ve çalışmalar Kaynaklar bölümünde yer almamalıdır.
- Dergimiz, başka çalışmalarda bildirilen kaynakların aktarma şekline kullanılmasını kabul etmemektedir. Yazarlar tarafından doğrulanmayan kaynaklara bağlı olarak çalışma değerlendirme dışı bırakılabilir.
- Kaynaklarda, yazar sayısının altı veya daha az olması durumunda tüm yazarların isimleri yazılmalıdır. Yazar sayısının altıdan fazla olması durumunda ise ilk üç yazarın ismi yazılmalı, sonrasında Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde ise "et al." ilave edilmelidir.
- Dergi isimlerinin kısaltılması Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılmalıdır (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>). Index Medicus'ta bulunmayan dergi adları kısaltılmadan yazılmalıdır.
- Dergide kaynaklar yazılırken temel olarak Türkçe'ye uyarlanmış **Vancouver yazım stili** (Örnekler aşağıdadır) esas alınmalı; noktalamalar, kelime ve harf aralıkları, büyük harfler, dergi ve cilt numarası buna göre düzenlenmelidir.

Örnekler

A. Makaleler

Kaynak yazımlarında italik, boşluk, noktalama işaretleri kullanımına kesinlikle dikkat ediniz.

- **Standart Dergi Makalesi:** Courvalin P, Davies J. Mechanisms of resistance to aminoglycosides. Am J Med. 1977;62(6):868-72. <https://doi.org/.....>
- **Dergi Ekinde (Supplement) yer alan makale:** Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial Candida infections. Chest. 2003;123(Suppl 5):S500-3. <https://doi.org/.....>
- **Elektronik dergi makalesi:** Lam PV, Tadros M, Fong IW. Mandibular osteomyelitis due to Raoultella species. JMM Case Rep. 2018;5. İnternet adresi: <http://.....> Erişim tarihi: .././20.. <https://doi.org/.....>

B. Kitaplar

- **Kitap:** Appanna VD. Human Microbes - The Power Within Health, Healing and Beyond. Singapur: Springer Singapur; 2018.

- **e-kitap:** Appanna VD. Human Microbes - The Power Within Health, Healing and Beyond. Singapur: Springer Singapur; 2018. İnternet adresi: <http://.....> Erişim tarihi: .././20..
- **Kitap bölümü:** Piret J. Antiviral drug resistance in herpesviruses. In: Berghuis A, Matlashewski G, Sheppard D, Wainberg MA (Eds.) Handbook of antimicrobial resistance. New York: Springer-Verlag, 2017:87-122. (Türkçe kitaplar için; cümle sonuna kitabında ifadesini ekleyiniz.)
- **Kurumsal yayın:** CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard M27-A3. 3rd ed. CLSI, Wayne: ABD; 2008.
- **Sürelî resmi yayın:** TC Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı hastalıklar sürveyans ve kontrol esasları yönetmeliği. Resmi Gazete. 30.05.2007(26537).
- **Sürelî resmi yayın (internet):** TC Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı hastalıklar sürveyans ve kontrol esasları yönetmeliği. Resmi Gazete. 2007(26537). İnternet adresi: <http://.....> Erişim tarihi: .././20..
- **Kongre Bildiri Özeti:** Başustaoğlu AC, Süzük S, Mumcuoğlu İ, ve ark. Kan kültürü uygulamalarının değerlendirilmesi: EpiCenter verilerinin kullanımı. XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 16-20 Kasım 2016, Belek, Antalya; 2016:TPS-85.
- **Tez:** Öktem İMA. Endoservikal sürüntü örneklerinde Chlamydia trachomatis hücre kültürü sonuçlarının direk floresan antikor (DFA) ve enzim immunoassay (EIA) yöntemleri ile karşılaştırılması [Tıpta uzmanlık tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 1998.

C. Sanal Ortam

- **Web sitesi:** World Health Organization. Global strategy for. Geneva: World Health Organization. 2001 [<http://www.who.international>]. (Erişim tarihi:).

Şekil, Tablo, Fotoğraf, Resim, Grafik

- Tablo, şekil, fotoğraf, resim ve grafikler Arap rakamları ile numaralandırılmalı ve yazı içinde geçtiği yerler belirtilmelidir.
- Tablo başlığı tablo üst çizgisinin üstüne, sol kenardan başlanarak yazılmalı ve tablo sıra numarasından sonra nokta kullanılmalıdır. Örneğin; Tablo 1. E. coli izolatlarının MİK dağılımları, gibi.
- Tablolarda kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır.
- Tablolarda metnin tekrarı olmamalıdır
- Şekil, fotoğraf, resim ve grafiklere ait açıklamalar ana metninle beraber en sona eklenerek yollanmalıdır.
- Şekillerde ölçü önemli ise üzerine cm veya mm'yi gösteren bir ölçek çizgisi konmalıdır.
- Fotoğraflar tanınmayı engelleyecek şekilde olmalı ve hastalardan yazılı onam alınmalıdır.
- İsim, baş harfler, hastane kayıt numarası gibi kimlik bilgileri yazılmamalıdır.

Tablo, şekil, fotoğraf, resim ve grafikler gibi dökümanlar başka bir yayından alıntı ise yazılı baskı izni mutlaka gönderilmelidir.

ETİK POLİTİKALAR

Yayın Etiği

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi yayın süreçleri, bilginin tarafsız ve saygın bir şekilde oluşturulması ve yayımlanmasını ilke olarak benimsemiştir. Bilimsel bir çalışmayı ortaya koyan tüm paydaşların (yazar, editör, hakem, yayıncı ve okuyucu), bilimin doğru bir şekilde ilerlemesine katkı sağlaması hedeflendiğinden, hazırlanan bilimsel çalışmaların bilimsel etik ilkelere uygunluğuna önem verilmektedir. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisinin tüm paydaşlarının aşağıdaki yayın etiği ilkelerine uyması beklenmektedir. Bu etik ilkeler, COPE (Committee on Publication Ethics) ve ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) tarafından hazırlanan yönerge ve akışlar dikkate alınarak hazırlanmıştır. Aşağıda belirtilen etik ilkeler haricinde kalan konu ve durumlar için COPE ve ICMJE'nin rehberleri esas alınır.

Yazarların Etik Sorumlulukları

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisine makale gönderen yazarların aşağıda belirtilen etik ilkelere uyması beklenmektedir.

- Makalenin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Yazarın çalışmayla ilişkili verilerin doğruluğundan emin olması, araştırmasına ilişkin kayıtlarını düzenli tutması ve olası bir istek üzerine bu verilere erişim sağlayabilmesi gerekir.
- Yazarların gönderdikleri çalışmaların özgün olması beklenmektedir. Başka çalışmalardan yararlanmaları durumunda eksiksiz ve doğru bir biçimde atıfta bulunmaları ve/veya alıntı yapmaları gerekmektedir.
- Yazarlar gönderdiği makalenin başka bir yerde yayınlanmadığından veya kabul edilmediğinden emin olmalıdır.
- Yazar listesinde yer alan kişilerin tümü, çalışmanın yürütülmesi ve yayımlanması sürecinde yazarlık katkısı sunmuş olması gerekmektedir. Yazarlık ölçütlerini tam karşılamayan ve çalışmaya katkı sağlayanlar varsa teşekkür bölümünde belirtilmelidir.
- Çok yazarlı makalelerde yazarların araştırmaya katkıları (fikir oluşturma, çalışmanın tasarımı, uygulama, istatistik, yazımı gibi) telif hakkı devir formunda belirtilerek, editör kuruluna iletilmelidir.
- Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir kararla belirlenmelidir. Tüm yazarlar yazar sıralamasını Telif Hakkı Devir Formu'nda imzalı olarak belirtmek zorundadır. Dergiye makale gönderildikten sonra yazarlardan hiçbirinin ismi, tüm yazarların yazılı izni olmadığı sürece yazar listesinden silinemez veya yeni bir isim yazar olarak eklenemez. Ayrıca telif hakkı devir formunda belirtilen yazar sırası değiştirilemez.
- Makalenin gönderim aşamasında, Telif Hakkı Devir Formu'nun imzalı ve taranmış hali dergi yönetim sistemine (<http://www.journalagent.com/tmcd/>) yüklenmesi gerekmektedir.
- Makaleye ilişkin etik kurul onayı, katılımcılardan alınan bilgilendirilmiş onamlar ve araştırma etiği uygulamalarının ayrıntıları, makalenin "Yöntem" kısmında açıkça belirtilmelidir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurul onayının alınması gerekmektedir. Başvuru esnasında etik kurul onayının sisteme (<http://www.journalagent.com/tmcd/>) yüklenmesi zorunludur.
- İnsan veya hayvan denek içeren tüm çalışmalar için ulusal ve uluslararası yasalara ve yönergelere uygun olarak, (örneğin, WMA Helsinki Bildirgesi, NIH Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına İlişkin Politika, Hayvanların Kullanımına İlişkin AB Direktifi ile T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ilgili yönetmeliklerine uygun olarak) gerekli onayların alındığının belirtilmesi, denek mahremiyetine saygı gösterilmesi gerekmektedir.
- Herhangi bir çıkar çatışması durumunda veya makaleyle ilgili etik bir ihlal belirlendiğinde, bu durum editör ve yayıncı ile paylaşılmalı ve bu durum editör kuruluna başlık sayfasında ve kaynaklardan önce belirtilen 'Çıkar çatışması' başlığı altında açıklanmalıdır.
- Araştırma için alınmış finansal destek, bağış vb. yardım söz konusu ise araştırma sonunda Destekleyenler başlığı altında belirtilmelidir.
- Yazarların yayımlanmış, erken görünüm veya değerlendirme aşamasındaki çalışmasıyla ilgili yanlış bir durumu fark etmesi durumunda, dergi editörünü veya yayıncıyı bilgilendirmesi, düzeltme veya geri çekme işlemlerinde editörlerle işbirliği yapma yükümlülüğü bulunmaktadır.

Editörlerin Etik Sorumlulukları

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi editör ve editör yardımcılarının aşağıdaki etik ilke ve sorumlulukları yerine getirmesi gerekmektedir.

- Editörler, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisinde yayınlanan her yayından sorumlu olup bu bağlamda; okuyucu ve yazarların bilgi gereksinimlerini karşılama, derginin sürekli olarak gelişimini sağlama, dergide yayınlanan çalışmaların kalitesini artırma, yayın süreçlerine ilişkin açıklık ve şeffaflığı sağlama, etik ilkeleri dikkate alarak tüm süreçleri yürütmeye gibi rol ve yükümlülükleri yerine getirmek zorundadırlar.
- Editörler, makalelerin içerik ve yayın sürecindeki kalitesinden sorumlu olup hatalı durumlarda gerekli düzeltmelerin yapılmasını sağlar.
- Editörler, hakemlerin, çalışmalarını tarafsız ve bağımsız olarak değerlendirmelerini sağlama, yeni hakem belirlerken niteliklerini dikkate alma, derginin yayın politikaları ve gelişimine ilişkin sürekli etkileşim içerisinde olma, gerektiğinde bilgi ve eğitim toplantıları yapma gibi yükümlülükleri yerine getirmelidir.
- Editörler, yazarların etnik kökeni, cinsiyeti, uyruğu, dini ve siyasi özelliklerinden bağımsız olarak, dengeli, yansız ve adil şekilde makaleleri değerlendirmekle yükümlüdür.
- Editörler, sisteme yüklenen makalelere ilişkin tüm bilgileri, makale yayınlanana kadar gizli tutmak zorundadır. Ayrıca, yazarlara açıklayıcı ve bilgilendirici şekilde geri bildirim vermelidir.
- Editörler, etik ihlale ilişkin bir şikayet olması durumunda, COPE'un iş akışlarını dikkate alır.
- Editörler, hakem atama konusunda tam yetkili olup yazarlar, editörler ve hakemler arasında çıkar çatışmasını korur.
- Editörler, hakem havuzunun genişletilmesi, makalenin konu alanına uygun hakemi atamaya özen gösterilmesi, kör hakemlik sürecinde hakem bilgilerinin gizliliğini sağlama, değerlendirme sürecinin tarafsız, bilimsel ve nesnel bir şekilde yapılabilmesi için gerekli bilgi ve

desteği sağlama, hakem performansını artırmaya yönelik uygulama ve politikaların belirlenmesi gibi çalışmaları yerine getirmelidir.

- Editörler, değerlendirilen çalışmalarda yer alan deneklere veya gorsellere ilişkin kişisel verilerin korunmasını sağlamakla yükümlüdür. Çalışmada kullanılan deneklerin/ katılımcıların, açık onayının alındığının belgeli olmadığı durumda çalışmayı reddetmek hakkına sahiptir.
- Editörler, yayınlanan tüm makalelerin fikri mülkiyet hakkını korumakla, olası ihlallerde derginin ve yazarların haklarını savunmakla yükümlüdür.
- Editörler, yazarlar, hakemler ve diğer editörler arasındaki olası çıkar çatışmalarını göz önünde bulundurarak, çalışmaların yayın sürecinin bağımsız ve tarafsız bir şekilde tamamlaması için gerekli önlemleri alır ve saptanan durumlar varsa etik ilkeler doğrultusunda değerlendirir.

Hakemlerin Etik Sorumlulukları

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisine gönderilen tüm çalışmalar, nesnel ve bağımsız değerlendirilme olanağı sağlaması nedeniyle "ift Kör Hakemlik" yöntemiyle değerlendirilmektedir. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi için değerlendirme yapan hakemlerin aşağıdaki etik ilkeler uyması beklenmektedir.

- Hakemler, makaleleri değerlendirirken, yazarların etnik kökeni, cinsiyeti, uyruğu, dini ve siyasi özelliklerinden bağımsız şekilde, zamanında inceleyerek, tarafsız bir değerlendirme yapmalıdır.
- Hakemler, makale ile ilgili çalışmaları bilerek, herhangi bir telif hakkı ihlali veya intihal fark ettiğinde editöre raporlandırmalıdır.
- Hakemler, gönderilen makaleye ilişkin tüm bilgileri gizli tutmalıdır.
- Hakemler, makaleye ilişkin kendini yetkin hissetmediğinde veya geri dönüş için yeterli zamanı olmadığında, editörlere belirtmelidir.

- Hakemler, makalenin kalitesini yükseltmeye yardımcı olacak yönlendirmelerde bulunmalı, çalışmayı titizlikle inceleyerek, yorumlarını yapıcı ve nazik bir dille ifade etmelidir.
- Hakemlerin, makaleyi üçüncü kişilerle paylaşmamaları gerekir.
- Gizlilik ilkesi gereği hakemler, değerlendirme süreci tamamlandıktan sonra makalelerin kopyalarını yok etmelidir.
- Hakemler, potansiyel çıkar çatışmalarının (mali, kurumsal, işbirlikçi ya da yazar/yazarlar arasındaki diğer ilişkiler) farkında olmalı ve gerekirse bu konuda editörleri uyarmalıdır.

Yayıncının Etik Sorumlulukları

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin resmi yayın organıdır. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi cemiyetin kuruluş amacı doğrultusunda meslek üyelerinin akademik gelişimine katkı sağlamak üzere, kar amacı gütmeyen ve kamu yararı gözetilerek yayımlanmaktadır. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Kurulu, derginin yayın süreçlerine ilişkin olarak aşağıdaki etik sorumlulukların bilincindedir.

- Bilimsel bir çalışmada görev alan tüm paydaşlar gibi yayıncı olarak, tüm etik ilkeler kapsamında hareket eder.
- Yayımlanan her makalenin telif hakkının korunması ve yayınlanmış her makalenin arşivlenmesi görevini üstlenir.
- Bağımsız editör kararının oluşturulmasını güvenceye alarak, ekonomik veya politik kazançları gözetmeksizin tüm yayın sürecinde editörlerin son karar verici olmalarına olanak sağlar.
- Kişilerin etik olmayan bir durumla (sahtecilik, çarpıtma, dilimleme, sahte yazarlık vb.) karşılaşmaları durumunda çekinmeden yayıncı veya editörlerle iletişime geçmeleri için olanak sağlar.

HAKEMLERE BİLGİ

“Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi” hakemli bir dergidir. İncelemeye alınan her çalışma; hakemler ve editörler tarafından değerlendirilir.

Hakem daveti

- Derginin editörler kurulu, farklı bölümleri inceleyen “Bölüm Editörleri”nden oluşur. Gönderilen her makale başeditör tarafından ilgili bölüm editörüne aktarılır. İlgili bölüm editörü, kendi alanında uzmanlaşmış, ulusal ve uluslararası dergilerde inceleyeceği çalışma ile ilgili güncel yayınları olan en az iki bilim insanımıza “hakem daveti”ni on-line başvuru sistemi üzerinden gönderir.
- Hakemlerimizin kendilerine gönderilen davet yazısını, online sistem üzerinden bir hafta içinde “Değerlendirme kabul” veya “Değerlendirme red” olarak cevaplaması beklenmektedir. Değerlendirmenin hakem tarafından kabul edilmediği durumlarda ilgili gerekçenin yazılması beklenmektedir. Bu gerekçe ileriki dönemlerde hakem davetindeki muhtemel sorunları engelleyecektir.
- Hakemlerin kendilerine gönderilen yazılarda yazar(lar) ile ve/veya finansal konuda çıkar çatışması olmamalıdır. Çalışmalar tarafsız ve nesnel değerlendirilmelidir.
- Değerlendirmeyi kabul eden hakemlerimiz için inceleme süresi 20 (yirmi) gündür. Bu süre içinde gecikme olması durumunda hakemlere ek olarak 7 (yedi) gün süre bölüm editörü tarafından verilebilir. Bu sürede değerlendirilmesini göndermeyen hakemimiz ilgili çalışma için hakem panelinden çıkarılır.

Makalelerin genel değerlendirilmesi;

- Makale derginin kapsamına bilimsel olarak uygun mudur?
- Makale etik kural ve ilkelere uygun mudur?
- Çalışmanın konusu güncel midir? Bu makalenin kabulü için öne çıkarılan konular vurgulanmış mıdır?
- Alanında katkı sağlayacak özgünlüğü var mıdır?
- Hipotezi açık olarak belirtilmiş midir? Bu hipotez, uygun olarak araştırmaya alınmış mıdır?
- Araştırmanın yöntem ve sonuçları uygun olarak planlanmış, test edilmiş ve raporlanmış mıdır?
- Elde edilen sonuçlar uygun şekilde hipotez kapsamında değerlendirilerek yazılmış mıdır?
- Çalışmanın kısıtlılıkları –varsa- eklenmiş midir?
- Makalenin yazımında güncel kaynaklar (Türkçe ve/veya yabancı dilde) yeterince kullanılmış mıdır?
- Makale düzgün ve akıcı Türkçe ile yazılmış mıdır?
- Makale içinde intihal ve/veya kişisel hakların ihlali olarak değerlendirilebilecek yazı, resim, şekil vb var mıdır?

Derlemelerin değerlendirilmesi

- Derleme konusu güncel midir? Bu derlemenin, konusunda ilgili okuyucuya katkısı var mıdır?
- Derleme düzgün ve akıcı Türkçe ile yazılmış mıdır?
- Derleme içinde intihal ve/veya kişisel hakların ihlali olarak değerlendirilebilecek yazı, resim, şekil vb var mıdır?
- Kullanılan kaynaklar az veya fazla mıdır? Gereksiz kaynak kullanımı var mıdır? Kullanılan kaynaklar (Türkçe ve/veya yabancı dilde) güncel midir?

Olgu sunumu değerlendirilmesi

- Olgu sunumu konusu güncel midir? Bu olgu sunumunun, konusunda ilgili okuyucuya katkısı belirtilmiş midir?
- Kullanılan kaynaklar (Türkçe ve/veya yabancı dilde) güncel midir?
- Olgu sunumu düzgün ve akıcı Türkçe ile yazılmış mıdır?
- Derleme içinde intihal ve/veya kişisel hakların ihlali olarak değerlendirilebilecek yazı, resim, şekil vb var mıdır?

Çevresel araştırmalar

- Çevresel araştırmalar için yasal/özel izin alınacak bir yöntem uygulanmış mıdır?
- Gerekli olduğu durumlarda gerekli izinler mevzuatın belirlediği kurumlardan alınmış mıdır?
- Kamu/özel kurum ve kuruluşlarından kamuya açık olmayan bilgi, belge vb. veriler var mıdır?
- Çalışma; tarihi eserler, arkeolojik alanlar, askeri bölgeler vb. alanlar veya korunma altına alınmış yer altı, yer üstü ve su altı alanlarında yürütülen araştırma ve çalışmalar için yetkili kurum ve kuruluşların iznine bağlanan araştırmalar kapsamında mıdır?
- İlgili mevzuatın yetkili kurum ve kuruluşların iznine bağladığı mikroorganizma örneklerinin toplanmasını içermekte midir?

Hakem raporu

- Hakemler kendilerine gönderilen çalışmalarını gizli tutmalıdır. Makaleyi kendisi ile birlikte değerlendiren bilim insanı varsa (mentor, asistan vb) bu durum hakem raporunda “Editör için yorumlar” bölümünde açık isim olarak belirtilmelidir.
- Rapor “değerlendirme bilgi formu”, “Yazar için yorumlar” ve “Editör için yorumlar” bölümünden oluşur. Raporun hazırlanmasında etik konulara dikkat edilmeli, kişisel ifade ve imalardan kaçınılmalı, akıcı ve anlaşılır bir dil kullanılmalıdır.
- Yazarlar için yorumları yazarken, hakemlerin kendi adlarını yazmamaları önerilir.

