

Cilt / Volume 52

Sayı / Number 4

Aralık / December 2022

ISSN 0258-2171

e-ISSN 2458-7516



Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi

Journal of Turkish Society of Microbiology

- ✓ Dünden Bugüne Türkiye’de Aşılama ve Aşı Üretiminin Tarihçesi
- ✓ COVID-19 Nedeniyle Yatan Hastalarda Eşik Döngü Değerlerinin Laboratuvar Parametreleriyle Karşılaştırılması
- ✓ Gastrointestinal Enfeksiyonlarda Paraziter ve Viral Etkenlerin Yeri
- ✓ Eşzamanlı Tanı Alan Fuzaryoz ve Lenfoma Olgusu

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY



Cilt / Volume 52

Sayı / Number 4

Aralık / December 2022



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 52 Sayı / Number 4 Aralık / December 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 Avcılar, 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. Candan Çiçek

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
yılada 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 izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne 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

Yayınçılık 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

Harun Ağca, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa
0000-0002-2651-2034

Akper Akçalı, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale
0000-0003-0325-886X

Osman Aktaş, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum
0000-0002-7762-4108

Adalet Altınsoy, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara
Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara
0000-0001-8850-2475

Ahmet Celal Başustaoğlu, Başkent Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-2571-0637

Rukiye Berkem, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara
0000-0002-7035-4723

Yunus Emre Beyhan, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Van
0000-0002-1696-4803

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

Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara
0000-0003-4960-7375

Candan Çiçek, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir
0000-0002-3486-8305

Sevgi Ergin, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0003-2039-3078

Aynur Karadenizli, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli
0000-0002-8267-5284

Ayşe Esra Karakoç, Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara
0000-0001-6332-1109

Nilgün Kaşifoğlu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir
0000-0002-1470-2308

Bekir Sami Kocazeybek, İstanbul Üniversitesi-
Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0003-1072-3846

Esra Koçoğlu, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0002-2860-1794

Sedef Zeliha Öner, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli
0000-0002-9964-2526

Gözde Öngüt, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli
0000-0003-2808-1829

Ahmet Özbilgin, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa
0000-0003-3613-8741

Ayşe Aydan Özkütük, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir
0000-0002-1710-2287

Duygu Perçin Renders, Kütahya Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Kütahya
0000-0002-4436-5226

İmran Sağlık, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa
0000-0003-0864-4989

Zeynep Sarıbaş, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-2467-9914

Rabia Can Sarınoğlu, Marmara Üniversitesi, Pendik
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji,
İstanbul
0000-0001-9222-8659

Burçin Şener, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-0724-3166

Gülfem Terek Ece, İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir
0000-0003-4869-8199



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 52 Sayı / Number 4 Aralık / December 2022

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

DERLEME / REVIEW

- **Dünden Bugüne Türkiye’de Aşılamaya ve Aşı Üretiminin Tarihçesi**
History of vaccination and vaccine production in Türkiye: From past to present
Süleyman Furkan Demirden, Kadir Alptekin, İlgin Kimiz Geboloğlu, Suphi Ş. Öncel.....247

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- **Kene Isırma Öyküsü Olan Hastalarda Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsünün ve *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi* Seropozitifliğinin Araştırılması**
*Investigation of the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus and the Seropositivity of *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi* in Patients with a History of Tick Bites*
Kübra Firtına Topcu, Zeynep Sümer265
- **COVID-19 Nedeniyle Yatan Hastalarda Eşik Döngü Değerlerinin Laboratuvar Parametreleriyle Karşılaştırılması**
Comparison of Threshold Cycle Values with Laboratory Parameters in Hospitalized Patients Due to COVID-19
Gülseren Samancı Aktar274
- **Gastrointestinal Enfeksiyonlarda Paraziter ve Viral Etkenlerin Yeri**
The Role of Parasitic and Viral Agents in Gastrointestinal Infections
Feray Ferda Şenol, Pınar Öner, Özlem Aytaç, Altay Babacan, Zülal Aşçı Toraman281
- **COVID-19 Hastalarında SARS CoV-2 RT-PCR Pozitifliği ve Hematolojik Parametrelerin Önemi**
The Importance of SARS CoV 2 RT-PCR Positivity and Hematologic Parameters in COVID-19 Patients
Altan Akineden, Cemal Çiçek, Selçuk Türkel, Sibel Çiğdem Tuncer.....291
- **Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi’nde Rotavirüs ve Adenovirüs Sıklığına COVID-19 Pandemisinin Etkisi**
The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Prevalence of Rotavirus and Adenovirus in Bursa Uludağ University Hospital
Dilay Yıldız, İmran Sağlık, Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu, Cüneyt Özakin, Solmaz Çelebi.....299
- **Fabrika Çalışanlarının COVID-19 Antikor Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of the COVID-19 Antibody Screening Results of Factory Employees
Selçuk Kaya, Ufuk Akbayırlı, Tamer Arkalı.....310

OLGU SUNUMLARI / CASE REPORTS

- **Eşzamanlı Tanı Alan Fusaryoz ve Lenfoma Olgusu**
A Case of Fusariosis and Lymphoma Diagnosed Concurrently
Seichan Chousein Memetali, Dilek Yeşim Metin, Serdar Akyıldız, Hüsnü Pullukçu, Hüseyin Aytaç Erdem, Meltem Taşbakan.....316
- **“Lanetli Düet” Tüberküloz ve COVID-19 - İki Bir Arada: Üç Olguluk Rapor**
“Cursed Duet” Tuberculosis and COVID-19 - Two in One: A report of the Three Cases
Taylan Bozok, Eylem Sercan Özgür, Mehmet Oğuz Köksel, Anıl Tombak, Yüksel Balcı, Gönül Aslan.....321

Dünden Bugüne Türkiye’de Aşılama ve Aşı Üretiminin Tarihçesi

History of vaccination and vaccine production in Türkiye: From past to present

Süleyman Furkan Demirden[✉], Kadir Alptekin[✉], Ilgın Kızım Geboloğlu[✉], Suphi Ş. Öncel[✉]

Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye

Atıf/Cite as: Demirden SF, Alptekin K, Kızım Geboloğlu I, Öncel ŞŞ. Dünden bugüne Türkiye’de aşılama ve aşı üretiminin tarihçesi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(4):247-264.

Öz

Aşılar keşfedildikleri tarihten itibaren günümüze kadar hastalıkların meydana gelmeden önlenmesi için en etkili yöntemlerden biridir. Aşılar toplum sağlığının korunması ile birlikte özellikle yeni doğan bireyler için ölümcül birçok hastalığa karşı bağışıklığın oluşturulması için kullanılmaktadır. Türkiye, dünya tarihinde aşıların keşfedilmesi ve uygulanması sürecinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Dünya aşı tarihine bakıldığında, özellikle Osmanlı İmparatorluğu döneminden itibaren Türkiye’nin hem aşı uygulamaları hem de hem aşı üretimi bağlamında tüm dünyada öncül bir devlet olduğu görülmektedir. Türkiye tarihinde, yapılan bilimsel keşifler eşliğinde çok farklı hastalıklara karşı aşı üretim çalışmaları Osmanlı döneminde başlamış ve Türkiye Cumhuriyeti’nin kurulmasından sonra da devam etmiştir. Böylelikle, tarihte keşfedilen ilk aşı olan çiçek aşısı da dâhil olmak üzere birçok aşı yakın geçmişe kadar ülkemizde üretilmiş olup, hem ulusal hem de uluslararası pazara sunulmuştur. Bu derlemede, dünya aşı tarihine paralel olarak Türkiye’de modern aşının gelişim evreleri, ülke tarihinde gerçekleştirilen aşı uygulamaları ve çeşitli hastalıklara karşı gerçekleştirilen aşı üretimleri kronolojik sıraya göre anlatılmıştır.

Alındığı tarih / Received:

18.07.2022 / 18.July.2022

Kabul tarihi / Accepted:

15.10.2022 / 15.October.2022

Erken çevrimiçi / First Published:

16.12.2022 / 16.December.2022

ORCID Kayıtları

S. F. Demirden 0000-0002-6250-1527

K. Alptekin 0000-0003-3527-8881

I. Kızım Geboloğlu 0000-0002-9639-6550

S. Ş. Öncel 0000-0003-2817-2296

✉ suphi.öncel@ege.edu.tr

Anahtar kelimeler: Aşı tarihi, Türkiye’de aşılama, Aşıların tarihsel gelişimi

ABSTRACT

Vaccines have been one of the most effective methods to prevent diseases since they were discovered. Vaccines are used to protect public health and create immunity against many deadly diseases, especially for newborns. Türkiye has a very important place in the discovery and application of vaccines in the history of the world. Review of the World history of vaccines indicates Türkiye as a pioneer state in terms of both production and application of vaccines since the period of Ottoman Empire. In the history of Türkiye, the production of vaccines against many different diseases, accompanied by scientific discoveries, started in the Ottoman period and continued in the period after the establishment of the Republic of Türkiye. Thus, many vaccines, including the smallpox vaccine - the first vaccine in history - have been produced in our country until recently and have been offered to both national and international markets. In this review, the developmental stages of modern vaccines in Türkiye, vaccine applications carried out in the history of the country and the production of vaccines against various diseases are explained in chronological order in parallel with the world vaccine history.

Keywords: Vaccination history, Vaccination in Turkey, Historical development of the vaccines

GİRİŞ

Tıp dünyasının ve T.C. Sağlık Bakanlığı’nın “İnsan ve hayvanlarda hastalık yapma yeteneğinde olan virüs, bakteri vb. mikropların hastalık yapma özelliklerinden arındırılarak ya da bazı mikropların salgıladığı toksinlerin etkileri ortadan kaldırılarak geliştirilen biyolojik ürün” olarak tarif ettiği aşı, aslında çok uzun yıllardır dünyada bilinmektedir^(1,2). Özellikle aşılama kavramının öneminin anlaşılması ve gelişimi için tarihsel süreçte ortaya çıkan hastalıklar

ve bu hastalıklar sonucu meydana gelen büyük çaplı salgınlar insanlığın bu konuya yönelmesine neden olmuştur⁽²⁾.

Tarihte tüm dünyayı etkileyerek birçok kişinin (özellikle de çocukların) ölümüne neden olan en eski ve önemli hastalıklardan biri çiçek hastalığıdır. Aşının ortaya çıkışının temeli olması ve ilk keşfedilen aşının, çiçek aşısı olması nedeniyle bu hastalık aşı tarihinde önemli bir yere sahiptir⁽³⁻⁵⁾. Çiçek hastalığının (smallpox) ne zaman ortaya çıktığı ve

kökeni kesin bir şekilde bilinmemektedir. Bununla birlikte, Çin’de MÖ 4. yüzyılda Ko-Hung tarafından yazılan bir tıp kitabında, bu hastalıktan söz edilmekte ve bu kitap çiçek hastalığına ilişkin en eski raporları içeren kitap olarak kabul edilmektedir^(2,3). Hastalığın tam tanımlamasını yapanlar ise Razi, Ali İbn Abbas ve İbni Sina adlı İslam âlimleridir^(5,6). Razi’nin (MS 865-925) “el-Cudari ve’l-Hasbah” adlı eseri yalnızca çiçek hastalığına ilişkindir ve Razi bu eserinde çiçek ve kızamığı ayrı hastalıklar olarak tanımlamıştır^(7,8). Eser, çiçek ve kızamık hastalıkları hakkında yazılan ilk kitaptır. İbni Sina (MS 980-1038) ise kendi kitabında çiçek hastalığının gözle görülmeyen kurtçuklardan ileri geldiğini ve bundan korunmak için temizliğin önemli olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca 11. yüzyılda yaşamış olan Kaşgarlı Mahmud’un “Divanü Lûgati’t-Türk” adlı eserinde hastalık “çeçek” olarak isimlendirilmiştir^(6,8).

Dünyada Aşılamanın Tarihçesi

Aşılamanın başlangıcının, Edward Jenner’ın ilk modern aşı sayılan çiçek aşısından çok önce başladığına dair birçok resim ve yazılı metin bulunmaktadır. Bu ilkel uygulamalar variolasyon olarak isimlendirilmektedir. Variolasyon kavramı genel olarak hasta olan bireylerden alınan döküntü veya irinin sağlıklı kişilere inoküle edilmesi anlamına gelmektedir^(7,9,10). Çiçek hastalığına neden olan virüsün ismi de dikkate alındığında, variolasyonun kesin kökeni bilinmemekle birlikte, Orta Asya’da ortaya çıkıp Çin’e, Hindistan’a, Afrika’ya ve Türkiye’ye yayıldığına dair farklı kaynaklar bulunmaktadır^(3,8,11).

Tarihte aşı konusunda ilk uygulama, MÖ 590 yılında Çin’de Sung Hanedanlığı dönemine ait olduğu düşünülen yazma ve resimlerdeki insüflasyon (çiçek hastası kişiye ait döküntülerinin sağlıklı kişinin burnuna üflenmesi) uygulamasıdır. Bir çeşit variolasyon olarak kabul edilen bu uygulamanın hastalıkta korunmak için kişilere uygulandığı tahmin edilmektedir^(2,3,7).

16. yüzyılda Sanskritçe yazılmış olan kaynaklarda Hindistan’daki gezgin Brahmin Hindularının, variolasyon uygulamasını gerçekleştirdiklerine dair

iddialar vardır. Bu uygulamaya Tikadars (“Tika” terimi, birçok Hint dilinde aşı anlamına gelmek üzere hâlen kullanılmaktadır.) adı verilmiştir^(3,11). Bazı kaynaklara göre ise, Orta Asya’daki eski göçebe Türkler bu uygulamaları Hindistan’dan önce biliyorlardı⁽¹¹⁾. Uygur Türklerine ait bazı tıp kitaplarında kızamık ve çiçek hastalığına ilişkin bilgiler bulunmaktadır. Cevdet Paşa’nın kayıtlarında da çiçek aşısının eski Anadolu yürükleri arasında, Jenner’ın yöntemindeki gibi hastalanmış buzağılardan alınan irin ile uygulandığı yazılıdır^(6,8). Fakat eski Türklerde çiçek aşısının hangi tarihlerde uygulandığına dair kesin bir yazılı kaynak yoktur⁽⁸⁾. Ancak, anlatılanlara göre eski Türklerin arasında yaygın olan ve en iyi bilinen variolasyon uygulaması; çiçek hastasının irini alınıp bir ceviz kabuğuna konulup saklanması ve sonrasında mayıs ayı gelince ceviz kabukları içerisinde kurutulan irinlerin gülsuyu ile sulandırıldıktan sonra sağlıklı kişinin kolunun iğne ile çizilerek çizilen bu yere damlatılmasıydı^(6,8). Bu anlamda da özellikle Hintlilerin aşı uygulamasına benzerliği nedeniyle Hindistan’da ortaya çıkan bu uygulamanın Türklerden uyarlandığı düşünülmektedir. Ayrıca sıkı ticaret ilişkileri nedeniyle bu variolasyonun Çin’e Uygur Türklerince götürüldüğü ve oradan da Selçuklular tarafından 2. yüzyılda Anadolu’ya getirildiği iddia edilmektedir^(3,8,11).

Tüm bunlara bakarak aşının kökenin hangi millet tarafından bulunduğu dair kesin bir kanıt bulunmadığı söylenebilir. Ancak, günümüzde elde edilen yazılı kaynaklar aşının öncelikle Orta Asya’da ortaya çıktığı konusunda güçlü deliller sunmaktadır. Bununla birlikte, daha eski tarihlere dayanan ve fazla sayıdaki korunmuş yazılı kaynağa sahip olduğu için aşılamanın ilk önce Çin’de ortaya çıkmış olabileceğine dair genel bir düşünce birliği bulunmaktadır^(2,3,11).

Türkiye’de Aşılama ve Aşı Üretiminin Tarihi

Aşılamanın Türkler tarafından çok eski tarihlerde yapıldığına dair çeşitli resimler ve yazıtlar bulunmaktadır. Şimdiye kadar ulaşılabilen en eski metinlerde daha somut olarak 15. yüzyılda Türkiye (o dönem için Osmanlı) sınırları içerisinde variolasyonun gerçekleştirildiğinden söz edilmektedir^(8,12,13). Daha kesin olan ve günümüze kadar ulaşan yazılı

belgelerde ise Türkiye’de aşılama tarihinin 1700’lü yıllardan önce başladığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Tüm bu belgelerde Türklerin yaptıkları bir uygulama ile sağlıklı kişilerin çiçek hastalığını daha hafif atlatmalarını sağladıklarından söz edilmektedir^(12,13). İstanbul’da bazı kayıtlarda ve eski Osmanlıca olarak yazılmış mezar taşlarında “aşılamacızade” lakaplı kişilere rastlanmaktadır^(5,14).

Osmanlı’da variolasyona ilişkin ilk bilgiler 18. yüzyılda İstanbul’da görev yapan hekim ve elçilerin mektuplarında geçmektedir. Bu mektuplardan ilki IV. Murat’ın (1611-1640) saray hekimi olan Vincent Timoni’nin torunu, Dr. Emmanuel Timonius tarafından 1714’te yazılan bir mektuptur^(13,14). Bu mektupta, yapılan variolasyon uygulamasının burada en az 40 yıllık bir geçmişi olduğundan, uygulamanın başarısından ve uygulanan kişilerin hastalığı çok hafif atlatıp bedenlerinde veya yüzlerinde hastalık sonrası hiçbir izin kalmadığından söz edilmektedir. Benzer şekilde 1716 yılında İstanbul’da doktor ve İzmir’de Venedik Konsolosu olarak görev yapan Jacob Pylarini, Osmanlı’daki başarılı variolasyon uygulamasından söz etmiştir. Ancak, bu mektuplardan en bilineni Lady Mary Wortley Montagu tarafından yazılan mektuptur^(5,14,15). İstanbul’a atanan İngiliz büyükelçisi Edward Wortley Montagu’nun eşi olan Lady Mary Montagu 1 Nisan 1717’ de İngiltere’deki arkadaşına yazdığı bir mektupta, Osmanlı’daki variolasyon uygulamasından oldukça detaylı bir şekilde söz etmektedir:

- Burada yalnızca bu işi yapmak için bulunan çok sayıda yaşlı kadın var. Bu yaşlı kadınlar her sonbaharda bu işlemi sağlıklı kişilere yapıyorlar. Onlara göre aşılama için en uygun zaman sıcakların sonu, sonbaharın başlangıcı. Çünkü onlar hasta olan kişilerin irinlerini toplayarak ceviz kabukları içerisinde yaz boyunca kurutuyorlar. Ardından da aşı olmak isteyen kişiye ceviz kabuğu içinde kuruttukları irini sulandırarak aşı olacak kişiye hangi damarın açılması istediğini soruyorlar. Sonrasında o damarı büyük bir iğne ile açmak ve iğnenin ucu kadar aşığı buraya koymak suretiyle işlemi yaptıktan sonra yara bağlıyor ve üzerine bir ceviz kabuğu yapıyorlar. Her sene binlerce çocuğa aynı işlem yapılıyor. Ancak, bundan kimse

ölmüyor. Aşının yararına inandığım için sevgili yavruma da yaptırmaya karar verdim. Vatanımı çok sevdiğim için bu uygulamanın oraya da gelmesini çok isterim^(5,13,15).

Bununla birlikte, bazı kaynaklarda daha detaylı olarak bu aşıcı yaşlı kadınların sağlıklı kişide damar açma dedikleri (iğneyi deriye sapladıktan sonra iğne ucunu dairesel hareketlerle deri içinde hafifçe çevirme olduğu düşünülmekte) işlemi iğne ile 4 veya 5 defa yinelediklerinden söz edilmiştir^(12,14,16,17). Kişinin tercihinin sunulan damar açma bölgelerinin ise alın, kol ve göğüs olduğu yazılmaktadır. Ayrıca ceviz kabukları içerisinde kurutulan irinin genellikle gülsuyu ile sulandırıldığı bilinmekte olup, bunun dışında bazı kaynaklarda bu irinin incir yaprağı suyu veya incir yaprağı ile birlikte ezilerek sulandırıldığından söz edilmektedir. Ayrıca işlem sonunda Lady Montague’nun söz ettiği gibi uygulama bölgesi ceviz kabukları ile bağlanırken soylu veya çok zengin kişiler için bu işlem için gül yapraklarının kullanılabildiği de kaynaklarda yer almaktadır^(5,15,18).

Lady Montagu burada kaldığı süre içerisinde uygulanan variolasyon işleminin başarısını gördükten sonra 5 yaşında olan oğluna da bu uygulamayı Edirne’de yaptırmıştır. Daha sonra birçok kaynaktan 1721’de İngiltere’ye dönen Bayan Montegu başta olmak üzere bu uygulamadan daha önce de bahseden diğer tüm araştırmacı ve doktorların öncülük ettiği çabaların da etkisiyle Türklerdeki bu variolasyon uygulamasının öncelikle İngiltere’ye ve devamında tüm Avrupa’da yayılmaya başladığına dair kanıtlar vardır^(16,19,20). Bu şekilde de Osmanlı’dan öğrenilen variolasyon uygulaması (farklılıklar gösterse de temelde aynı kalmak koşuluyla) İngiltere’de ve ardından da tüm Avrupa’da ve hatta Amerika’da dâhil olmak üzere birçok bölgede uygulanmıştır^(20,21).

Ancak, Edward Jenner’in 1798’de yayınladığı çalışma aşının ve aşılanmanın başlangıcı olarak birçok bilim insanı tarafından kabul edilmektedir. Çünkü Jenner, geliştirdiği yöntemi bilimsel yöntemlere dayandırarak günümüz aşlarının hedefine benzer olarak yüksek koruyuculuk ve güvenliği bir arada sağlayabilen bir aşı geliştirmiştir. Tarih boyunca uygulanan variolasyon yöntemi etkili olmasına rağmen, insanlardan alınan

gerçek enfeksiyon ajanı kullanıldığından yüksek ölüm riskine sahipti. Jenner'in geliştirdiği yöntemde ise güvenlilik ön plandadır, çünkü Jenner birini çiçeğe karşı bağışık hâle getirmek için yalnızca enfekte bir kişiden toplanan hastalık materyaline (irin veya püstül) gereksinim olmadığını, bunu insan çiçeğinin benzer versiyonu olan sığır çiçeği hastalığı ile yapılabileceğini ortaya koymuştur^(3,7,21,22).

Daha sonra Jenner'in çalışmaları tüm tıp dünyası tarafından kabul görünce Jenner tarafından bu prosedürü tanımlamak için kullanılan "vaccine (aşı)" ve "vaccination (aşılama)" sözcüklerinin kullanımı evrensel hâle gelerek günümüze kadar devam etmiştir^(7,9). Jenner, geliştirdiği uygulama sığır çiçeği temel alınarak yapıldığı için bu sözcükleri Latince sığır anlamına gelen "vacca" sözcüğünden türettiğini belirtmiştir. Ayrıca bu anlamda üne kavuştuktan sonra Jenner kendisinin de küçük bir çocukken variolasyon yöntemi ile aşılandığını belirtmiş ve o zamandan beri uygulamanın ilgisini çektiğini söylemiştir. Tüm bunlarla birlikte, bu çalışmaların temelinde Timonis, Pylarini ve Lady Montagu'nin de yazılarından etkilendiğini, uygulama için ise Osmanlı'da yapıldığı anlatılan variolasyon işlemlerini temel aldığını yine kendi yazılarında kaleme almıştır^(2,4,5,7).

Jenner'in geliştirdiği bu yöntem, çiçek hastalığının dünyadan eradike edildiği 1980 yılına kadar üretilen tüm çiçek aşıları için temel alınmış olup, aşılardan hepsinde doğrudan insanı enfekte eden ölümcül *variola* virüsü yerine Jenner'in geliştirdiği gibi *vaccinia* virüsü kullanılmıştır⁽²³⁾.

Türkiye'de aşı üretiminin önünü açan ilk çalışma, Jenner'in yayınladığı çiçek hastalığı hakkındaki *Inquiry* kitabını İtalyancaya çeviren Giuseppe Marchal'ın aynı adlı eserini 1801 yılında Osmanlıcaya "Risale-i Telkih-i Bakari" (Çiçek Aşısı Kılavuzu) adıyla çeviren Mustafa Behçet Efendi tarafından yapılmıştır^(8,15,16). Kitabın Osmanlıcaya çevrilmesiyle bu kitapta yer alan Jenner tipi aşılamının Osmanlı'da uygulanan variolasyon işleminden daha güvenli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu kitapta aşılamının nasıl yapıldığına dair bilgiler sayesinde ülkedeki doktorlar ve diğer sağlık çalışanları bilinçlendirilmiştir. Böylece

modern anlamda güvenli aşı uygulamasının yapılması özendirilmiştir^(5,12). Bu dönemden itibaren batılı bilim dünyasındaki gelişmelere ait metinler Osmanlıcaya çevrilerek hastalıklar ve bunların önlenmesi veya tedavi edilmesine yönelik birçok bilimsel yöntem uygulanmaya başlamıştır. Çiçek Aşısı Kılavuzu'nun yayınlanmasının ardından aynı yıl içerisinde Osmanlı Devleti sınırları içerisinde bazı kişiler tarafından ilk defa Jenner tarzı çiçek aşısı yerel olarak üretilmeye başlamıştır^(15,24,25). Yapılan bu küçük çaplı üretimlerin başında Osmanlı'da ilk basılan tıp kitabının sahibi olan Şânizade Atâullah Efendi ve Hekimbaşı İsmail Paşa gelmektedir^(5,15). Ayrıca bu iki ünlü Osmanlı hekimi Jenner'in anlattığı şekliyle ürettikleri bu aşılardan uygulamalarını da gerçekleştirmiştir. Özellikle 1811 yılında Şânizade variolasyon yerine aşılama yapılmasının daha güvenli olduğunu belirterek ve bu konuda çalışmalar yaparak modern aşılamaya geçişi hızlandırma yönünde katkı sağlamıştır^(5,24-26).

1825 yılında Osmanlı'da çok büyük bir çiçek salgını meydana gelmiş ve birçok kişi bu salgında yaşamını kaybetmiştir. Bu durum, tıp bilimi ve aşılamaya olan ilginin daha da artarak bunun bir gereksinim hâline gelmesine neden olmuştur. 1827 yılında II. Mahmud'un (1785–1839) emriyle Türkiye tarihindeki ilk tıp fakültesi olan Mekteb-i Tıbbiye-i Adliye-i Şahane'nin kurulması modern tıp eğitimi, aşı uygulamaları ve halk sağlığı açısından oldukça önemli bir gelişmedir^(5,8,15,16). Burada küçük ölçekli çiçek aşısı üretimi yapılmış ve aynı zamanda bu fakülte bünyesinde yetişen birçok hekim daha sonrasında aşı üretimi ve uygulaması konusunda Türkiye aşı tarihindeki öncül kişiler olmuşlardır^(15,20). 1831'de ise İstanbul'da büyük bir kolera salgınının patlak vermesinin ardından fakülte'deki mikrobiyoloji çalışmalarına daha fazla önem verilmiştir. 1839'a gelindiğinde ise bu fakültede birçok yabancı öğretim üyesi mevcuttu ve çok sayıda Osmanlıca kaynağı bünyesinde barındırmaktaydı^(8,15,20).

1840 yılında tahtta olan Sultan I. Abdülmecid ülkeye ilk defa ülkeye mikroskop (Osmanlıca; Hurdebin) getirtmiştir. Ayrıca, tüm aşılardan doktorlar tarafından halka ücretsiz yapılacağını bildiren bir ferman çıkarmıştır. Bu ferman, halk sağlığının korunması için uygulanan devlet politikaları bağlamında dünyada

ilkler arasında yer almaktadır. Ancak, 1845’te yine bir çiçek salgını patlak verince aşılama oranını arttırmak ve halkın aşıya olan güvenini sağlamlaştırmak için dönemin Şeyh-ül İslamı Mekkizade Mustafa Asım Efendi tarafından aşının güvenilir ve caiz olduğuna dair bir fetva verdirilmiştir. Böylece aşılama daha da meşrulaştırılarak dönemin doktorları ve halkın ilgisi bu alana yönelmiştir^(12,16,27).

1845’teki salgında özellikle birçok genç bireyin ölmesiyle birlikte yetkililer halkı bu konuda eğitmek, Jenner tipi aşının kullanımını arttırmak ve bazı kişilerin büyücükle bağdaşan koruyucu özelliği olmayan riskli uygulamalar yapmasının önüne geçmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu nedenle, I. Sultan Abdülmecid’in emriyle 1846’da Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane doktorlarının kaleme aldığı ve Osmanlıca Türkçesi dışında ülkede Ermenice, Yunanca ve Yahudice olarak 48 sayfalık Menâfi ül-etfal (Çocuklara Faydaları) adlı aşının gerekliliğini ve faydalarını anlatan bir kitapçık yayınlanmıştır^(12,15,21). Bu kitapçık aynı zamanda Osmanlı tarafından Türklerin aşı tarihi, hastalığın nereden çıktığına ve bağışıklık bilimine dair teorilerin yer aldığı, aşılanmanın doğru uygulamasının gösterildiği, kimler tarafından yapılması gerektiği (kitapçıkta doktor, tıp öğrencisi, sağlık personeli, imam ve muhtarlar dışındaki kişilerin aşığı yapmasının uygun olmadığı belirtilmektedir) ve aşının nasıl üretileceğine dair yayınlanan ilk bilimsel belgedir^(5,12,14,19). Bu kitapçık hazırlanırken kitabın yazarları olan Osmanlı doktorlarının hastalığa ve aşıya dair Avrupa’daki son gelişmeleri takip ettiği görülmektedir. Kitapçığın en önemli özelliği ise büyük bir kısmının aşının nasıl üretileceğine dair bilgileri içermesidir^(5,12,20).

Bu kitapçığın basılmasının ardından farklı bölgelerde yeniden salgınlar patlak verince 1848 ve 1849’da iki ferman ve salgınların devam etmesi ile 1880’de bir ferman daha yayınlanmıştır. Bunların ilki tüm çocukların aşılanmasının gerekli olduğunu, ikincisi eğitimsiz kişilerin kırsal kesimde aşı yapmaması gerektiği ve aşılama işlemlerinin yalnızca eğitilmiş profesyoneller tarafından yapılması gerektiğini ve sonuncusu ise aşılanmayan çocukların ebeveynlerinin sorumlu olup ayıplanmalarını gerektiğini belirtmektedir^(12,15,20).

Ancak, ilerleyen yıllarda da çiçek salgınlarının önüne geçilememiştir. Bunun için hastalığın hızlı bir biçimde artmasını engellemek ve kontrol altına almak için Osmanlı padişahı II. Abdülhamid tarafından kanun olarak çıkartılan çiçek aşısı nizamnameleri (Telkihi Cüderi Nizamnamesi) yayımlanmıştır. Bu nizamnamelerden ilki 30 Mayıs 1885, ikincisi 21 Temmuz 1894, üçüncüsü 3 Mart 1904 ve dördüncüsü ise 13 Ekim 1915 tarihinde yayınlanmıştır^(15,19). Her biri bir önceki mevcut kanunun güncellemesi olarak yayınlanan bu nizamnamelerden ilki yani 1885 yılında yayınlanan nizamname dünyada çiçek aşısı uygulamasının bir zorunluluk hâline getirilmesini sağlayan ilk kanun olma özelliğine sahiptir^(15,19,20). Bu kanun ile okul çağındaki çocuklar için çiçek aşısı zorunlu hâle getirilmiştir ve eğer bu çocuklar aşılanmaz ise okula kayıtlarının yapılmayacağını bildirilmiştir. 1894 tarihli ikinci nizamname ise yeni doğanların doğumdan sonraki ilk altı ay içinde aşılanmasını zorunlu kılmaktadır. Daha sonra çıkarılan 1904 ve 1915 nizamnamelerinde ise tüm kişilerin doğumdan 19 yaşına kadar 3 defa çiçek aşısı olması zorunlu kılınmıştır. Ayrıca çocuklarını aşılatmayan ebeveynlere ise 150 kuruş para cezası uygulanacağı bu kanunlarda yer almaktadır^(12,15,19).

Tüm nizamnamelerde tekrar dozlar dâhil tüm aşılama için ücretsiz yapılacağı bildirilmiş olup, variolasyon uygulaması ise kesinlikle yasaklanmıştır. Böylece bu nizamnamelerde aşılama için yalnızca özel olarak üretilen aşı tüplerinde saklanan aşı materyali kullanılarak bilimsel metotlara dayalı uygun bir şekilde yapılmasını zorunlu hâle getirilmiştir^(12,15,19). Bunlar dışında yapılan bir uygulama olursa da uygulama yapılan kişiye verilen zararın boyutu doğrultusunda uygulamayı yapan kişiye 200–1000 kuruş para cezası verileceği belirtilmiştir⁽¹²⁾. 1904 nizamnamesinde ayrıca askeriye, otel ve yetimhane gibi yerlerde çalışan kişilerin de çiçek aşısı olmasının zorunlu hâle getirildiği, aşı uygulandıktan sonra da aşığı yapan memur, imam, muhtar veya başka bir resmî makamın imzasıyla kişiye onaylı bir aşı şahadetnamesi (aşı sertifikası) verileceği ve tüm aşılama bitince de ayrı bir belge verileceği belirtilmiştir. Bu belgeler, tüm dünyada geçerlilik sağlanması adına başlığı Fransızca olarak basılmıştır^(12,14,19,21).

Ancak, bu süreç içerisinde sürekli olarak çiçek salgınlığının meydana gelmesi ve nizamnamelerin de yayınlanarak çiçek aşısının zorunlu hâle getirilmesi sonucunda aşıya olan gereksinim giderek artmıştır. Ülkede Şânizâde gibi kişilerin yaptığı sınırlı üretimler ise bu gereksinimi karşılamaya yetmemiştir. Bu nedenle yurt dışından aşılar ithal edilmeye başlanmıştır^(5,14,15). İthal edilen aşılarda güvenilirliği ve kalitesinin kontrolü için de Türkiye tarihinde ilk defa 1872 yılında İstanbul’da aşı inspektörlüğü (müfettişliği) kurulmuş ve bu kurumun başına Mekteb-i Tıbbiye’den İlm-i Hayvanat Muallimi (veteriner) Dr. Hüseyin Remzi Bey getirilmiştir^(5,15). Ancak, ithal edilen aşılarda miktarları da oldukça yetersizdir ve ithal edilen aşılar ile yalnızca devlet görevlileri aşılanabilmektedir. Ayrıca bu aşılarda çok pahalı olması ve ülkeye getirilmesinin çok uzun sürmesi, taşıma sırasında kolayca bozulabilmesi ve bazı durumlarda kalitesiz olması gibi sorunlar da bu durumu kötüleştirmektedir. Bu nedenle çiçek hastalığının neredeyse her sene yinelenmesi ve ithal edilen aşılarda zorlukları göz önüne alınarak ülkede büyük çapta aşı üretim çalışmalarının yapılmasına karar verilmiştir^(12,15).

Osmanlı’da üretim çalışmaları için altyapı oluşturma ve gerekli ekipmanların sağlanmasına yönelik çalışmalar devam ederken, Avrupa’da dönemin en önemli gelişimlerinden biri meydana gelmiştir. Bu gelişme Fransa’da 1885 yılı Temmuz ayında, Louis Pasteur tarafından kuduz aşısının keşfedilmesidir. Kuduz hastalığı da çiçek gibi Avrupa’da ve Osmanlı’da o dönemde birçok kişinin ölümüne neden olan bir hastalıktır⁽¹⁶⁾.

Kuduz aşısı modern anlamda insanlık tarihinde üretilen ve kullanılan ikinci aşıdır^(2,3). Kuduz aşısı üretim çalışmalarını yürütmekte olan Pasteur, çalışmalarını sürdürürebilmek ve kurmak istediği enstitü için parasal kaynağa gereksinim duymuştur. Bulunduğu ülkedeki otoritelerden ve hükümetten yardım alamayan Pasteur maddi kaynak sağlamak için diğer devletlerin başkanlarına ve krallarına mektuplar göndermiştir. Bu mektuplardan biri de dönemin padişahı II. Abdülhamid’e ulaşmış ve yalnızca II. Abdülhamid, Pasteur’e destek olmayı kabul etmiştir^(2,16,21). Ancak, II. Abdülhamid maddi yardım karşılığında Pasteur’dan çalışmalarını

İstanbul’da sürdürmesini istemiştir^(16,21,28). Pasteur ise bunu teklifi reddetmiş fakat çalışmalarını ülkesinde sürdürürebilmesi karşılığında II. Abdülhamid’in Osmanlı’dan göndereceği üç kişiyi yanında asistan olarak yetiştirebileceğini bildirmiştir⁽²¹⁾. Bu şartlar ile karşılıklı olarak anlaşmaya varılmıştır. Böylece Mekteb-i Tıbbiye-i Askeriye-i Şâhâne’den Alexander Zoeros Paşa’nın başkanlığında Dr. Hüseyin Remzi ve Veteriner Hüseyin Hüsnü Bey’in oluşturduğu üç kişilik bir heyet Paris’e gönderilmiştir⁽²⁹⁻³¹⁾. 8 Haziran 1886’da Paris’e ulaşan heyet, Pasteur’e yapılacak olan maddi desteğin yanında dönemin önemli nişanlarından biri olan Mecidiye Nişanını da padişahın emriyle takdim etmiştir. Bu heyet Pasteur’ün yanında bir süre eğitim görmüş ve burada aşı üretimi ve uygulanması ile ilgili incelikleri öğrenmiştir. Heyet üyeleri aynı zamanda Pasteur dışında Charles Chamberland ve Émile Roux gibi büyük araştırmacılardan da bakteriyoloji dersleri almıştır^(21,31,32). Altı aylık eğitimleri tamamlanınca 1887 yılında geri dönen heyet yapacakları üretim çalışmamalarına temel oluşturması için “kuduz mikrobi” (O dönem virüsler keşfedilmediğinden mikrop olarak düşünülmektedirler.) enjekte edilmiş iki tavşanı yanlarında getirmişlerdir. Aynı zamanda, tarihte bu üç kişinin Osmanlı’ya geri dönerek kazandıkları deneyimleri aktarmasıyla da mikrobiyoloji bilimi Osmanlı’da hızlı bir yükselişe geçmiş ve bu alanda birçok çalışma yapılmıştır^(8,16,21,33).

1887 Ocak ayında ise Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane bünyesinde Zoeros Paşa’nın önderliğinde İstanbul’da “Daül-kelb (köpek hastalığı) ve Bakteriyoloji Ameliyathanesi” (Kuduz Tedavi Müessesesi) laboratuvarı kurulmuştur. Daha sonra bu laboratuvar enstitüye çevrilmiştir^(32,33). Bu kurum dünyada Paris ve Strazburg’dan sonra üçüncü, doğuda ve Türkiye tarihinde de kuduz hastalığının tedavisi, kuduz aşısı üretimi ve geliştirme çalışmalarını yürüten ilk enstitü olmuştur. Bu laboratuvarın kurulmasının ardından Zoeros Paşa, Pasteur’ün methodologyla Paris’ten getirdiği ekipmanları kullanarak yaptığı denemelerde 3 Haziran 1887’de Türkiye tarihinde ilk defa kuduz aşısını üretmiştir^(16,33-35). Böylece kuduz aşısının dünyada ilk defa keşfedilmesinden kısa bir süre sonra (yaklaşık olarak 3 yıl içerisinde) Osmanlı topraklarında da kuduz aşısı üretilmeye başlanmıştır^(16,21,34,36). Bu aşının üretilmesi sırasında Zoeros’un Osmanlı Devleti’ne Paris’ten yazdığı rapordaki ifadesiyle:

- “Bu aşılama için aşı maddesine ihtiyaç vardır. Aşı maddesi, kuduzdan ölmüş bir hayvanın beyninin bilimsel yöntemlerle hazırlanıp bir tavşana aşılmasını müteakiben bu tavşanın belli süre sonra öldüğünde, bu kez onun beyninin alınarak bir diğerine aşılmasına ve bu şekilde sekiz-on hayvanın aşılansın ve bu şekilde sekiz-on hayvanın aşılansın itlaf edilmesinden sonra elde edilir. Nihayet elde edilen son materyalin kurutulmasıyla hazırlanan aşı insanlara tatbik edilmeye başlanır.” şeklinde anlatılmaktadır⁽³⁷⁾.

Doğu’nun ilk modern mikrobiyoloji laboratuvarı unvanına da sahip olan kurumun, 1887–1897 yılları arasında kuruma başvuran 2 bin 521 hastadan yalnızca 45’inin yaşamını kaybettiği ve bu hastalardan 2 bin 345’inin köpek, 38’inin kedi tarafından ısırılması, geriye kalanlardan 72’sinin kurt, 34’ünün çakal, 12’sinin at, 9’unun eşek, 6’sının insan, 3’ünün domuz ve 2’sinin de sırtlan saldırısı sonucu kuduzu kapıldığı kurumun kaydettiği istatistiklerde yer almaktadır^(16,33,34,36).

Pasteur’un keşfi ve ülkede kuduz aşısı üretimine yönelimden dolayı ülkede hâlâ daha büyük bir sorun olan çiçek salgını için çiçek aşısına geliştirme çalışmaları bu dönemde yavaşlamıştır. Ancak, Paris’e giden üç kişiden biri olan ve Türkiye’nin ilk mikrobiyologu Dr. Hüseyin Remzi Bey’in talebi sonucunda, Türkiye tarihinde yalnızca aşı üretmek için “Telkihâne-i Şâhâne” adıyla kurulan ilk aşı üretim evi ile bu sorun çözülmeye çalışılmıştır^(19,35,37,38). Yıllarca aşı müfettişliği yapan ve halk sağlığı ile ilgili de çalışmalar sürdüren Hüseyin Remzi Bey, 1890 yılında bu aşı evinin kurulması için gerekli makamlarla ve II. Abdülhamid ile görüşerek gerekli izinleri almıştır^(32,37,38). Ancak, maddi yetersizlik ve siyasal zorluklar nedeniyle aşı üretim evinin kurulması yaklaşık olarak 1.5 yıl gecikme ile Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane’nin tufeylat-ı hayvaniye (hayvan parazitleri) kısmında, 22 Temmuz 1892’de kurulmuştur^(5,16,35,38).

Böylece resmî olarak büyük çapta ilk defa yerli çiçek aşısı üretimi Osmanlı’da başlamıştır. Burada buzağılardan üretilen çiçek aşısı tüm Osmanlı coğrafyasına dağıtılmış ve aynı zamanda öğrenciler çiçek aşı üretimi için eğitilmişlerdir. Sonraki yıllarda ise bu aşı miktarlarının yetersiz kalması üzerine

1898’de üretimin arttırılması kararı verilmiştir^(5,8,15,19). Bu aşı üretim evinde 1892–1913 yılları arasında toplam 7.260.784 tüp aşı, 1914–1919 yılları arasında ise toplam 27.688.449 tüp aşı üretilerek ithal çiçek aşısına gereksinim ortadan kalkmıştır⁽⁵⁾. Kurtuluş Savaşı sırasında da burada üretilen çiçek aşısı Hilâl-i Ahmer (Kızılay) tarafından Anadolu’ya dağıtılmıştır. Ayrıca, İstanbul’un işgal altında olduğu 1920–1921 savaş yılları sırasında, Telkikhane’de üretilen 220 bin doz çiçek aşısı Amerika, İngiltere ve Fransa’ya da ihraç edilmiştir^(34,39). Tüm bunlarla birlikte, ülkede daha küçük çaplı olsa da özellikle yabancı uyruklu kişiler özel olarak çiçek aşısı üretmeye başlamıştır. Bunlardan biri de İtalyan hekim Giovanni Battista Violi tarafından 1880 yılında Beyoğlu’nda açılan “Etablissement Vaccinogène” adlı özel aşı üretim tesisidir^(21,35,37,39).

1893–1894 yıllarında İstanbul’da büyük bir kolera salgınının çıkmış ve bu salgında 1.537 kişi yaşamını yitirmiştir. Bunun üzerine, Paris’teki Pasteur Enstitüsü’nden salgının kontrol altına alınması için Osmanlı hükümeti yardım istemiştir. Pasteur Enstitüsü bu talep üzerine bakteriyolog Andre Chantemesse’i (1851-1919) İstanbul’a göndermiştir^(26,37,40,41). İstanbul’da bir süre incelemelerde bulunan Chantemesse, Osmanlı hükümetine bir bakteriyoloji laboratuvarı kurulmasını önererek Paris’e dönmüştür. Ancak, padişah Chantemesse’ye ülkeye gelip, bu laboratuvarı bizzat kendisinin kurmasını önermiştir. Bunun üzerine Chantemesse bu iş için yine Pasteur Enstitüsü’nde görevli Dr. Maurice Nicolle’u önermiş ve 1893 yılında Dr. Nicolle İstanbul’a gelmiştir^(35,37,41). Aynı zamanda Fransa’da eğitim alan ve Türkiye’nin ilk bakteriyologu unvanına sahip Hasan Zühtü Nazif Bey’de padişah tarafından bu laboratuvarın kurulması ve Dr. Nicolle’e yardımcı olmakla görevlendirilmiştir^(30,37,41). Böylece 1893 yılında İstanbul Demirkapı’da Dr. Nicolle ve Hasan Zühtü Nazif Bey tarafından Bakteriyolojihane-i Şahane (veya Bakteriyolojihane-i Osmani) kurulmuştur^(35,37,41). Bu merkez daha sonra 1895’te Nişantaşı’na taşınmış, hem aşı üretimi hem de bakteriyoloji alanında birçok kişiye ders verilmiştir. Buradaki çalışmaların birçoğunu Dr. Nicolle ve onun bu merkezdeki kendi seçtiği yardımcılarının biri olan veteriner bakteriyolog Mustafa Adil Bey (Şehzadebaşı) yapmıştır^(26,34,36,41). Nicolle’ün

Osmanlı'dan ayrılmasından sonra Bakteriyolojihane-i Şahane ikiye ayrılmıştır. Bir bölümü, eski adını taşıyarak Nişantaşı'ndaki binasında kalmış ve burada yalnızca insan hastalıklarının araştırılmasına ayrılmıştır. Diğer bölümü ise, o dönemde insan aşılı kadar, serum ve hayvan aşılı üretmenin de önemi fark edildiğinden (Şarbon, veba ve çiçek gibi hastalıklar hayvanları da telef etmektedir.) yalnızca hayvan/insan serumları ve hayvan aşılı üretmek üzere Sultanahmet'te Bakteriyolojihane-i Baytari adı altında çalışmaya başlamıştır^(30,37,41).

Bu dönemde, dünyadaki aşı ile ilgili en önemli gelişmeler 1885'te Pasteur'un kuduz aşısını bulmasıyla başlayıp, Waldemar Haffkin 1892'de kolera ve 1897'de veba aşısını, Almroth Wright'ın 1896 yılında tifo aşısını geliştirmesiyle devam etmiştir. Dönemin padişahı Avrupa'nın farklı yerlerine birçok kişiyi (özellikle Dr. Nicolle'yi) keşfedilen yeni aşılı öğrenmesi için göndermiştir. Aşılı öğrenerek ülkesine dönen Osmanlı doktorları ve veterinerleri sayesinde:

- Bakteriyolojihane-i Şahane'de (Daha sonra bazı kaynaklarda Bakteriyolojihane-i Gülhane olarak da anılmıştır.), 1911'de ilk tifo, 1913'te ise ilk kolera, dizanteri ve veba aşılı üretilmeye başlanmıştır. Ayrıca bu yıllarda meningokok serumu da burada üretilmeye başlanmıştır. Bu aşılıların hazırlanması ve üretiminde en büyük çabayı gösterenler Reşat Rıza ile Mustafa Hilmi'dir. Bakteriyolojihane-i Şahane'de yalnızca 1915'te iki buçuk milyon mililitreden fazla tifo, iki milyon mililitrenin üzerinde kolera, 52 bin mililitre kadar veba ve yaklaşık iki milyon mililitre de dizanteri aşılı üretilmiştir. Ayrıca 1916'da İzmir'de ve 1917'de Sivas'ta olmak üzere iki bakteriyolojihane daha kurulmuştur^(30,35,37,41).
- Bakteriyolojihane-i Baytari'de ise, 1895-1896'da difteri (kuşpalazı) serumu ve 1897'den itibaren sığır vebası serumu (büyük miktarlarda üretime 1902'de başlanmıştır), 1900'lü yıllarda sırasıyla şarbon serumu/aşısı, koyun çiçeği aşısı, kızıl hastalığı serumu ile birlikte mallein ve tüberkülin üretilmiştir^(25,30,34,35,37).

Bu dönemden çok kısa bir süre sonra I. Dünya Savaşı başlamıştır. Savaş nedeniyle oluşan göçler, hijyen

ve beslenme koşullarının kötüleşmesi çiçek, veba, difteri ve tifüsün daha da hızlı yayılmasına neden olmuştur. Özellikle askeriyede meydana gelen ve bitler aracılığıyla daha da hızlı yayılmış olan tifüs (veya diğer adıyla lekeli humma), orduda bir salgın hâline gelerek doktorlar dâhil birçok kişinin ölümüne neden olmuştur^(2,28,42,43). Bu konuda bir çözüm arayışı içerisinde olan Osmanlı doktorlarından Reşat Rıza Bey (Kor), çalışma arkadaşı Dr. Mustafa Hilmi Bey (Sağun) ile birlikte 1914 yılında henüz hastalık etkeni dünyada tanımlanmamışken, hasta kişilerin kanlarındaki tifüs mikrobunu (*Rickettsia prowazekii*) inaktive ederek bir aşı geliştirilmiştir⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Kendilerinin tanımladığı üzere bu aşının üretim prosedürü:

“Hastalığın ileri evresinde ateşi bulunan bir tifüs hastasından alınan 10–20 santimetreküp kan, steril cam boncuklar içeren steril bir şişe içerisine koyulup, kanın iyice çalkalanmasından sonra fibrinin tamamen ayrılması sağlanır. Sonrasında fibrinden ayrılan kanın olduğu şişe 60°C suda sık sık çalkalanması sureti ile bir saat tutulmalıdır. Bu şekilde kan içindeki tifüs etkeni zararsız hâle gelmekte ve elde edilen bu materyal tifüs aşısı olarak kullanılabilir. Bu preparattan aşının uygulanacağı askerin derisinin altına 5 santimetreküp miktarda zerk etmek (enjekte etmek) yeterlidir.” şeklindedir^(21,44).

Aşının üretimi için kullanılan teknikler ilkel ve insan kaynaklı olmasına rağmen, bu aşı dünyada geliştirilen ve üretilen ilk tifüs aşısı olması nedeniyle dünya tıp literatürüne girmiştir. Bununla birlikte, aşılı Dr. Reşat Rıza (Kor) geliştirmesine rağmen, insana uygulayan ve büyük çapta üreten ilk kişi Dr. Tevfik Salim (Sağlam) olmuştur^(44,46). Tevfik Salim, 1915 yılında I. Dünya Savaşı'nda Kafkas Cephesi 3. Ordu Sıhhiye Reisliğine atandıktan sonra Erzurum'a gitmiştir. Erzurum ve çevresinde ordudaki tifüs salgınından meydana gelen ölümleri azaltmak için aşılı Reşat Rıza'nın geliştirdiği prosedüre uygun olarak olanakları doğrultusunda buradaki ordu hastanesinde üretmeye başlamıştır^(43,44). İlk başta dört doktor ve dört subay üzerinde küçük bir deneme yapan Tevfik Salim, aşılanan kişilerin hastalığa yakalanmadığını görmüş ve daha fazla kişiyi aşılama için aşının üretimini yapmaya karar vermiştir⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Ayrıca üretimin artırılması için Hamdi Hoca adındaki doktor, bir kısım ısıtılan hasta kanı ile

iki kısım nekahetteki (hastalık sonrası iyileşme süreci) kişinin kanını karıştırarak tek bir enjeksiyon materyali miktarını 3 katına çıkarmıştır. Daha sonra “Hamdi Metodu” adıyla anılan bu yöntemin savaş zamanında Alman hekimler tarafından örnek alınarak uygulandığı bilinmektedir⁽³⁴⁾. Tevfik Salim’in gerçekleştirdiği bu başarılı üretim ve Hamdi Hoca’nın da katkılarıyla yapılan aşılama sayesinde 1915’te orduda 9 bin 489 olan tifüs hastası sayısı 1918’de 577’ye ve tifüsten ölenlerin sayısı da 4 bin 377’den 82’ye gerilemiştir. Tevfik Salim’in ürettiği aşı ile 6. Ordu Kurmay Başkanı Kazım Karabekir dâhil 76 subay, 30 hekim ve 20 hastabakıcı aşılanmıştır^(25,42-44).

1918 yılına gelindiğinde Çanakkale Savaşı sonrasında İstanbul’un fiili işgali gerçekleşince Bakteriyolojihane-i Baytari’nin o dönemki yeni müdürü Ahmet Şefik Bey ve yardımcısı Nikolaki Mavriadis Bey kurumu Anadolu’ya taşımaya karar vererek aşıhaneyi Eskişehir’e taşımışlardır. Burada bir hanı laboratuvara çevirerek bir süre hayvan aşısı ve serumu üretimine devam etmiştir. Aynı dönemde Afyon’ da bir çiçek aşısı üretim laboratuvarı kurulmuş ve burada küçük çaplı üretimler yapılmıştır^(29,46,47).

1920’de İstanbul resmen işgal edildiğinde, aşı üretim evleri ve diğer aşı üreten kurumlar düzgün bir şekilde çalıştırılamamış, üretimler aksamıştır. Ayrıca işgalci devletler üretilen aşıların neredeyse tamamına da el koymuştur. Bu nedenle Kuvayi Milliye’nin desteğiyle bu aşı üretim evleri Eskişehir, Kırşehir, Afyon, Niğde, Sivas, Kastamonu gibi Anadolu’nun farklı kentlerinde yeniden kurulmaya başlanmıştır^(42,43). Özellikle de Bakteriyolojihane-i Şahane gibi aşı üretim merkezleri İstanbul’un işgali sonrasında önce Eskişehir’e, daha sonra da Kırşehir’e taşınmıştır. İstanbul’da kalan doktor ve bilim insanları ise halihazırda bulunan aşı üretim merkezlerinde gizli bir şekilde aşı üretmeye devam etmiştir^(32,34,39,42).

Türkiye tarihinin en ünlü mikrobiyologlarından olan ve Türk bilim insanları arasında Türkiye’nin Pasteur’ü olarak anılan Zekai Muammer Tunçman’a bu dönemde Kuvayi Milliye’ye katılması için çağrı gelmiştir. Bunu kabul eden Tunçman, uzun bir deniz yolculuğuyla İnebolu’ya oradan da Kastamonu’ya geçerek burada, diğer doktor, veteriner ve bilim

insanlarıyla birlikte tam 4 yıl boyunca çeşitli serum ve aşı üretmiştir^(5,34,42,43). Ayrıca Anadolu’da Kurtuluş Savaşı sürerken Kızılay ve Telkikhane-i Şahane’nin o dönemki müdürü Dr. Kemal Muhtar iş birliği ile 1920-1922 yıllarında yaklaşık 3.5 milyon dozdan fazla çiçek aşısı gizlice Anadolu’ya gönderilmiştir^(5,42). Kurtuluş Savaşı döneminde İstanbul’dan ayrılan hekimlerin Sivas’ta önceden kurulan bakteriyolojihaneye (sonraki adı Sivas Aşı Kurumu) giderek burada 1922 yılında beş milyon doza yakın çiçek, 537 kilo kolera ve 477 kilo tifo aşısı ürettiği Atatürk’ün bir meclis konuşmasında yer almaktadır⁽⁴⁸⁾. Kurtuluş Savaşı boyunca sayısız doktor, veteriner hekim ve bilim insanı hem İstanbul’da hem de Anadolu’nun farklı yerlerinde aşı üretimi yaparak Türk halkının savaş döneminde salgın hastalıklardan korunması için çok büyük çaba saf etmiştir^(34,42).

29 Ekim 1923’te büyük bir coşkuyla Türkiye Cumhuriyeti’nin kurulmasının ardından arkada bırakılan savaşların izleri, ülkenin ilk yıllarında ekonomi, sağlık, eğitim gibi birçok alanda görülmektedir⁽⁴⁹⁾. Ayrıca arka arkaya meydana gelen savaşlar nedeniyle yorgun olan ülke nüfusunun neredeyse %80’i gibi büyük bir oranda insanımızın verem, difteri, veba, kuduz ve çiçek gibi hastalıklara yakalandığı o dönemin kaynaklarında yer almaktadır^(5,21,49,50). Ülkeyi yeniden ayağa kaldırmak ve yeni kurulan Cumhuriyet’i güçlendirmek için hasta olan insanların tedavi edilmesi ve bu hastalıkların daha fazla yayılmasının engellenmesi öncelikli yapılacaklar arasında yer aldığından, Cumhuriyet döneminde de aşı üretim çalışmalarına hız kesilmeden devam edilmiştir^(42,49-51).

Türkiye’de Cumhuriyet sonrası gerçekleşen aşı üretimi ile ilgili gelişmelerin başlangıcında her ikisi de Pasteur Enstitüsü’nde eğitim almış olan, cumhuriyetin ilanından bir gün sonra Sağlık Bakanı olarak atanan Dr. İbrahim Refik Saydam ve Dr. Zekai Muammer Tunçman tarafından yapılan üretim denemeleridir^(46,51,52). Bu denemeler sayesinde 1926-1927 yıllarında Refik Saydam ve çalışma grubunun çabalarıyla Türkiye tarihinde ilk defa oral tüberküloz (verem) yani BCG (Bacillus Calmette-Guérin) aşısı üretilmiştir. Böylece o dönemde özellikle halkı kırıp geçiren verem hastalığına karşı bir büyük bir başarı elde edilmiştir^(42,49,52). Cumhuriyet’in ilk

yıllarında kurulan Konya, İzmir ve Diyarbakır Kuduz enstitülerinde 1927’de Türkiye’deki ilk semple tipi kuduz aşısı üretilmiştir^(29,32,42,53).

Türkiye aşı üretim tarihinde meydana gelen diğer bir önemli gelişme ise 1928 yılında 1267 sayılı yasa ile Ankara’da o dönemin Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı’na bağlı Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü’nün kurulmasıdır^(49,51,54). Böylelikle Ankara, Sivas, Eskişehir, Kastamonu ve İstanbul’daki bakteriyolojihaneler, aşı üretim laboratuvarları ve kimyahaneler (kimya laboratuvarları) bir çatı altında birleştirilmiştir^(39,49,54). Bunlardan yalnızca Bakteriyolojihane-i Baytari Hıfzıssıhha bünyesine dâhil edilmemiş ve adı Baytari Bakteriyoloji Enstitüsü olarak değiştirilip hayvan aşı ve serumları üretmek üzere çalışmalarına devam etmiştir^(42,47,48,54).

Bu dönemde dünyadaki gelişmeler de yakından izlenmiştir. Dönemin modern aşı ve ilaç üretim yöntemleri ülkede uygulanmaya çalışılmıştır. Bunun hemen ardından da 1930 yılında 1539 sayılı Hıfzıssıhha Kanunu çıkarılarak aşı veya serum üretimi ve bunların denetlenmesi bir zorunluluk hâline getirilmiştir^(49,54). Bu kanun kapsamında hem yerli olarak üretilen hem de yabancı ülkelere veya şirketlerden ithal edilen ilaçların da sıkı kontrollerinin yapılması hedeflenmiştir. Böylece Türkiye tarihinde resmî olarak ilk defa tüm dünyada aşı ve ilaç gibi tıbbi ürünler için uygulanan standardizasyonun ülkede sağlanması amacıyla düzenleme yapılmıştır. Bu düzenleme ile üretim ve ürün kalitesi belirli kurallara bağlanmıştır^(48,54-56).

1931 yılına gelindiğinde hâlâ ülkede verem salgını devam ettiğinden Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü’nde öncelikli olarak büyük ölçekli oral BCG aşısı üretimi yapılması için bir karar alınmıştır. Aynı zamanda yine 1931 yılında Türkiye’de ilk defa difteri ve tetanos toksoit aşılarının üretimine başlanmıştır. Böylelikle 1923’te difteri ve 1926’da tetanos toksoit aşılarının keşfedilmesinin hemen ardından kısa bir süre içinde bu aşıların yerli olarak üretimi sağlanmıştır^(29,39,49,52). 1933 yılında ise yine ilk defa büyük ölçekle semple tipi kuduz aşısı üretimine başlanmıştır^(42,45).

1934 yılına gelindiğinde Telkikhane-i Şahane ve İstanbul’daki Dar-ül Kelb kapatılmış ve Baytari Bakteriyoloji Enstitüsü de dâhil olmak üzere tüm aşı veya serum üretimi yapan kuruluşlar tek merkezde toplanmıştır⁽⁵⁴⁾. Bunun sonucu olarak da aynı yıl içerisinde resmî olarak Hıfzıssıhha adı altında ilk büyük ölçekli çiçek aşısının üretimine başlamıştır. Böylece tüm aşı üreten kurumların tek bir merkezden denetlenebilir hâle gelmesi sağlanarak yineleyen salgınlarda aşı üretiminin idari organizasyonu kolaylaştırılmıştır. Bu şekilde daha geniş bir altyapı kullanma olanağın doğmasıyla birlikte büyük miktarda üretilen çiçek aşıları ülke gereksinimini karşılayacak düzeye gelmiştir^(5,42,48,54). 1936-1937 yıllarında ise Hıfzıssıhha’da ilk defa kuduz serumu ve büyük ölçekle kolera aşısı üretimine başlanmıştır^(34,42,48).

1938-1940 yılları arasında Çin’de meydana gelen kolera salgınında Çin hükümeti Türkiye’den yardım istemiştir. Türkiye ise Çin’in bu isteğine karşılık vererek Hıfzıssıhha’da üretilen kolera aşılarından Çin’e 1 milyon santimetreküp aşı yardımı göndermiştir. Bu sayede Türkiye’den tüm dünyaya aşı ihracatı hızlanmıştır⁽⁴⁸⁾.

1940’lı yıllarda dünyada aşı üretimi ile ilgili yapılan yeniliklere uygun olarak Hıfzıssıhha’da üretimler geliştirilmiştir^(49,51,54). Bunlar; bazı aşılar (örneğin, tifo) adjuvan veya raf ömrünü uzatma amacıyla koruyucu madde ekleme gibi gelişen teknikler doğrultusunda bunların üretiminin modernize edilmesi, aşıların birbirleri ile karma (konjuge) olarak kullanılmasının aşı etkinliğini arttırdığının gözlemlenmesi ve bazı aşılar için daha güvenli (örneğin, Cox tipi tifüs aşısı) üretim yöntemlerinin bulunması şeklindedir^(2,56). Bu yıllarda Hıfzıssıhha’da ilk defa modern formülize tifo, meningokok (menenjit, beyin-omurilik iltihabı etkeni), streptokok (hemolitik beta mikrobu, kızıl hastalığı etkeni), pnömokok (Zatürre etkeni, o zaman için nezle aşısı denilmiştir.) ile birlikte tifo-difteri ve veba-kolera gibi karma aşıların üretimi yapılmıştır^(42,45,56). 1942 yılında ise ilk defa Cox tipi tifüs aşısı ve akrep serumu üretimine başlanmıştır. Yeni tip tifüs aşısı üretimiyle birlikte de aynı yıl içinde tifo-tifüs ve veba-kolera-tifüs, tifo-difteri-tetanos karma aşılarının denemeleri ve üretimleri yapılmıştır^(29,42,49,54).

Bu dönemde yine bir verem salgını ülkede patlak vermiştir. Bunun üzerine daha önceleri uygulanan oral BCG aşısına göre intradermal (deri içine uygulanan) BCG aşısının vereme karşı daha uzun süreli bağışıklık sağladığı gösterildiğinden 1947’de Türkiye tarihinde ilk defa intradermal BCG aşısı üretimine başlanmıştır^(42,52). 1948’e gelindiğinde ilk defa boğmaca (hastalık etmeni; *Bordetella pertussis* bakterisi) aşısının Hıfzıssıhha’da üretimine başlanmıştır. Aynı yıl ilk difteri-tetanos-boğmaca (diphtheria-tetanus-pertussis, DTP) karma aşısı üretimi ile ilgili üretim çalışmaları yapılmış ve 1949-1950’de ilk büyük ölçekte DTP aşısı üretimine başlanmıştır^(39,42,51).

Ayrıca 1948-1949 yıllarında “Viroloji ve Virüs Aşısı Şubesi” Hıfzıssıhha bünyesinde kurulmuştur. Yine bu yıllarda influenza virüsü (grip etkeni) ve New-Castle virüsü (yalancı veba hastalık etkeni) üzerine çalışmalar yapılarak ilk defa bu virüsler izole edilmişlerdir. Daha sonrasında ise viroloji şubesinin alt birimi olarak “İnfluenza Laboratuvarı” kurulmuştur^(29,42). Sürekli olarak gelişen, yenilikleri takip eden ve bünyesine yeni birimler ekleyerek araştırma alanlarını arttıran Hıfzıssıhha sayesinde Türkiye, bu yıllarda dünyada büyük ölçekte kaliteli aşı üreten sayılı ülkenin arasına girmiştir. 1950 yılına gelindiğinde enstitüde kurularak aşı üretim denemeleri yapılan İnfluenza Laboratuvarı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “Uluslararası Bölgesel İnfluenza Merkezi” olarak sertifikalandırılarak tescil edilmiştir^(42,56). Aynı yıl Hıfzıssıhha’da ilk defa influenza aşısı üretimine başlanmış ve üretim miktarı giderek artmıştır. Alınan tescil belgesi sayesinde özellikle doğu ülkelerine büyük miktarlarda influenza aşısı ihraç edilmiştir. Ayrıca bir yıl sonra, yani 1951 yılında yine kurumun BCG aşısı üretim tesisi de DSÖ tarafından tescillenmiştir^(42,45,52,56). Böylece Hıfzıssıhha dünyaya örnek olarak gösterilmiştir. Aynı yıl adsorbe tip aşılardan üretimi ile ilgili büyük çaplı çalışmalara başlanmıştır^(32,45,49).

1953 yılına gelindiğinde Hıfzıssıhha enstitüsünde tifo, dizanteri, kolera, veba, meningokok, stafilokok, boğmaca, brusella, influenza, BCG (ağız ve deri içi olmak üzere), difteri, tetanos, streptokok (scarlet veya halk arasında kızıl), alüminyumlu (adjuvan) karma

aşılar, lekeli humma (tifüs), kuduz ve çiçek olmak üzere 17 farklı tip aşı üretilmekteydi^(42,45,56). Ayrıca, pek çok antijenin yanında tüberkülin ve mallein de üretilmekteydi^(34,42,48,55). Hıfzıssıhha’nın 1960 ve 1970 yılları arasında ülkenin tüm gereksinimini karşılayacak düzeyde bakteriyel aşılardan hepsini ürettiği ve böylece bu aşılardan ithalatını neredeyse sıfıra indirdiği de kayıtlarda yer almıştır^(39,55). Ülke gereksiniminin fazlası olan bakteriyel aşılardan bir kısmı yine ihraç edilmiş ve bir kısmı da Afrika, Tunus ve Cezayir gibi ülkelere toplum sağlığı desteği olarak hibe edilmiştir^(39,48,54). Aşı ihracatı arttıkça üretim sonrası aşılardan bozulmasını önlemek amacıyla aşılardan kuru formülasyonları geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmaların sonucu olarak, 1965 yılında ilk kez kuru çiçek aşısı üretilmiştir^(32,34,42,48).

1971 yılında dünyadan tifüs hastalığının neredeyse eradike edilmesi sebebiyle üretim tesislerinde son tifüs aşılardan üretimi yapılmış ve bu tarihten sonra Hıfzıssıhha’da tifüs aşısı üretimi durdurulmuştur. 1976 yılında ilk kez deneysel anlamda kuru BCG aşısı üretilerek başarı sağlanmış ve bu üretimi büyük ölçekte taşımak için bu tarihte itibaren altyapı çalışmalarına başlanmıştır^(34,52). 1977’ye gelindiğinde dünyada çiçek hastalığı olgularında da ciddi bir düşüş görüldüğünden çiçek aşılardan da üretim miktarları düşürülmüştür. 1980’de ise DSÖ çiçek hastalığının da aynı tifüs gibi eradike olduğunu kamuoyuna duyurmuştur. Bu nedenle Hıfzıssıhha aşı üretim tesislerinde son çiçek aşılardan 1980 yılında üretilmiş ve bu tarihten sonra üretimi yapılmamıştır^(42,45,55).

17 Aralık 1983 tarihinde Hıfzıssıhha Enstitüsü’nün adı “Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı” olarak değiştirilmiştir. Kurumun adı değiştirilse de görevleri aynı kalmış ve bu yıllarda da aşı üretimiyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan başında da yapılan altyapı çalışmalarının tamamlanmasıyla aynı yıl içerisinde büyük ölçekte kuru BCG aşısının üretimine geçilmesidir^(30,39,42,52). Türkiye 1980’li yıllarda da büyük miktarlarda BCG, tifo, dizanteri, kolera, veba, meningokok, stafilokok, boğmaca, brusella, kuduz ve influenza gibi birçok aşının üretimini yapmıştır. Bu üretimlerin çoğu ile de ülkenin gereksinimi karşılanabilir durumda olduğundan sınırlı aşı ithalatı yapılmıştır^(31,42,52,54).

1990-1994 yılları arasında DSÖ Hıfzıssıhha'nın üretim tesislerinde üretilen viral aşılar için etkinlik, içerik ve stabilite kontrollerinin yapılması konusunda önerilerde bulunup altyapı çalışmalarını gerçekleştirmesi gerektiğini belirtmiştir^(30,42). Bunun nedeni, kurumda kullanılan teknolojinin dünyadakine kıyasla ilk defa eskimeye başlaması ve aşı saklama koşullarından kaynaklı bazı sorunların meydana gelmesidir. Oluşan sorunların giderilmesi ve altyapının düzeltilmesi için birçok alanda çalışmalar yapılsa da o dönemde kuruma ayrılan sınırlı bütçe ile çalışmalar çok yavaş ilerlemiştir. Bu nedenle 1990'a kadar oldukça büyük miktarlarda farklı tip aşılar üretilmiş olsa da 1990'lı yıllardan sonra aşı ve serum üretimi konusunda kurumda çok sınırlı çalışmalar yapılmıştır^(34,42).

1992 yılında devam eden adsorbe aşı çalışmalarının bir sonucu olarak deneysel şekilde ilk defa alüminyum tuzlarına adsorbe edilmiş tetanos aşının üretim denemeleri yapılmıştır^(21,34,42). 1995 yılına gelindiğinde ise altyapı biraz daha iyileştirilmiş ve mevcut aşılardan dışında dünyada keşfedilen yeni ve daha güvenli aşı üretim teknolojilerine ayak uydurmak adına kurum laboratuvarları cihaz altyapısı anlamında modernleştirilmiş ve aşı üretim tesislerinin genişletilmesi için birçok plan çizilerek çalışmalar yapılmıştır^(42,51). Ancak, 1996 yılına gelindiğinde bu çalışmalar tam anlamıyla gerçekleştirilememiş ve dünya standartlarının yakalanamaması nedeniyle büyük ölçekteki DTP ve kuduz aşılarının üretimi bu yıl içerisinde durdurulmuştur. Bir sonraki yıl ise yine benzer nedenlerden dolayı tüm farklı tiplerde büyük ölçekte üretilen BCG aşının üretimine de devam etmeme kararı verilmiştir^(28,34,54). Böylece 1998 yılının başında Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi, geliştirilen teknolojileri takip edememesi ve mevcut teknolojileri güncelleme konusunda yaşanan sıkıntıdan dolayı tüm büyük ölçekli aşı üretimlerini durdurmak zorunda kalmıştır^(34,42,55,56). Bu olumsuzluklarla birlikte, Hıfzıssıhha'da 1999 yılında ilk defa biyoreaktör teknolojisiyle tetanos toksoidinin üretilmeye çalışıldığı, 2000 yılında pilot ölçekte adsorbe tetanos aşı üretiminin denendiği ve 2001 yılında da adjuvan geliştirme çalışmalarının yürütüldüğü kayıtlarda yer almaktadır^(29,30,42).

Aşı üretiminin fiilen sona ermesiyle birlikte Türkiye aşı konusunda dışa bağımlı bir hâle gelmiştir. Bu nedenle şu an geline durumda özellikle insan aşılarda başta olmak üzere Türkiye'de kullanılan aşılardan büyük çoğunluğu ithal edilmektedir^(28,51). Ülkenin gerekli olan aşı gereksinimini sağlamak ve bu konuda dışa bağımlılığı azaltmak için ülkemizde durdurulmuş olan aşı üretiminin yine başlaması amacıyla 2002'nin başından itibaren aşı çalışmalarının yapılması için çeşitli çalışmalar yapılmıştır^(39,55). Ülkemizde 2000'li yılların başından beri devam eden ve özellikle de son yıllarda, çeşitli devlet destekleriyle aşı Ar-Ge'si ve üretimine ilgi artarak bu alanlarda yatırımlar yapılmaya başlamıştır. Ar-Ge ve teknoloji alanındaki iş birliği ve çalışmaları desteklemek amacıyla çeşitli kurumlarca proje çağrıları yapılmakta, üniversitelerin araştırma/üretim altyapı projeleri desteklenmektedir^(42,54,55).

Aşı ile ilgili bu çabalar sonucunda ise 2008 yılında Sanofi Pasteur şirketi ile Birgi Mefar İlaç San. A.Ş. ortak iş birliği sonucunda GMP (İyi Üretim Prosesi) standartlarına uygun aşı dolum sistemleri teknolojileri Türkiye'ye getirilmiştir. Bu iş birliği sayesinde 2009 yılında difteri, boğmaca, tetanos, inaktif polio, hemofilus influenza tip b aşısından oluşan beşli karma aşısı (DTB-IPV-Hib) ve 2011 yılında dörtlü karma aşısının (DTB-IPV) paketlenme ve enjektöre dolum işlemleri ülkemizde yapılmıştır. Benzer şekilde 2010 yılında Pfizer şirketi önderliğinde Konjuge Pnömonokok Aşısı (KPA) formülasyon, enjektöre dolum ve paketlenme teknolojisinin de ülkemize getirilmesi sağlanmıştır^(28,42,55).

2013 yılında Hacettepe Üniversitesi ve Keymen İlaç A.Ş. iş birliği ile Türkiye'de aşı üretiminin yeniden başlatılması için çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Antijen üretiminden başlayarak sıfırdan aşı üretimi hedeflenmiş ve bu doğrultuda bir Aşı Geliştirme Laboratuvarı'nın kurulması kararı alınmıştır. 2014 yılında bu laboratuvar kurulmuş ve 2017 sonunda uluslararası teknoloji transferi ile Türkiye'de ilk rekombinant Hepatit B aşısı üretilmiştir. Bu yerli aşının lisanslanması ve büyük ölçekte üretim için çalışmalar devam etmektedir^(55,56).

1800

1900

- Türkiye’de variolasyonun gerçekleştirildiğine dair ilk yazılı belge 1714 yılında (Osmanlı Döneminde) yazılmıştır.
- 1801 yılında Jenner’in “Inquiry” kitabının İtalyancası Osmanlıcaya “Risale-i Telkih-i Bakari” olarak çevrilmiştir. Bu kitap çiçek aşısı üretimi hakkında bilgiler veren ilk Osmanlıca kitaptır.
- 1801 yılında Şânizade Atâullah Efendi ve Hekimbaşı İsmail Paşa gibi hekimler tarafından ilk kez modern çiçek aşısının üretimi denenmiştir.
- 1827 Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane (ilk Tıp Fakültesi) kuruldu. Burada aşı üretimi hakkında ilk araştırmalar ve çalışmalar yapılmıştır.
- 1846’da ise Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane doktorlarının kaleme aldığı “Menafi’ül - etfal (Çocuklara Faydaları)” yayınlandı. Bu kitapçık çiçek aşısının detaylı olarak nasıl üretileceğine dair bilgiler veren ilk bilimsel belgedir.
- 1887’de Daül-kelb ve Bakteriyoloji Ameliyathanesi kurulmuştur. Bu kurum Türkiye tarihinde kurulan ilk kuduz enstitüsüdür. Aynı yıl bu enstitüde ilk kez kuduz aşısı üretilmiştir.
- 1892 yılında Türkiye’nin sadece aşı üretmek için kurulan ilk kurumu Telkihane-i Şahane kurulmuştur. Yine aynı yıl ilk defa büyük ölçekte yerli çiçek aşısı üretimine başlanmıştır.
- 1893 yılında Bakteriyolojihane-i Şahane Kurulmuştur. Sonrasında Bakteriyolojihane-i Şahane ikiye ayrılmıştır. Bir bölümü insan aşıları çalışmaya/üretmeye devam etmiş ve aynı isimle kalmıştır. Hayvan aşıları çalışan/üreten kısmı ise Bakteriyolojihane-i Baytari olarak adı değiştirilmiştir.
- Türkiye Tarihinde ilk kez Bakteriyolojihane-i Şahane’de 1911 yılında tifo aşısı üretilmiştir.
- Türkiye Tarihinde ilk kez Bakteriyolojihane-i Şahane’de 1913 yılında dizanteri, kolera ve veba aşıları üretilmiştir.
- Türkiye Tarihinde ilk kez Bakteriyolojihane-i Baytari’de de 1904 - 1910 yılları arasında şarbon aşısı ve koyun çiçeği aşısı üretilmiştir.
- Türkiye ve Dünya tarihinde ilk kez Tifüs aşısı 1914 yılında Reşat Rıza Kor tarafından geliştirilmiştir.
- 1915 yılında Reşat Rıza tarafından geliştirilen Tifüs aşısı ilk kez Tefvik Salim tarafından bir insana uygulanmıştır. Aynı yıl aşının çoğaltılması için “Hamdi Methodu” Hamdi Suat tarafından geliştirilmiştir.
- 1918 yılında Ayfonda çiçek aşısı üretim laboratuvarı kurulmuştur.
- 1919 yılında savaş nedeniyle İstanbul’daki aşı üretim tesisleri (Bakteriyolojihane-i Şahane, Telkihane-i Şahane ve Dar’ül Kelb laboratuvarı) Eskişehir, Niğde, Kırşehir, Afyon, Kastamonu ve Sivas’a taşınmıştır.
- Cumhuriyet’in ilanı ile ülkedeki tüm aşı üretim tesisleri önce kapatılmış ve bunlar yenilenerek (isim değişikliği, ekipman, cihaz yenileme vb.) tekrar açılmıştır.
- 1927 yılında Türkiye tarihinde Refik Saydam tarafından ilk oral BCG aşısı ve Zekai Tunçman tarafından da ilk Semple tipi kuduz aşısı üretilmiştir.
- 1928 yılında Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü kurulmuştur.
- 1930 yılında 1539 sayılı “Hıfzıssıhha Kanunu” çıkarılarak ve aşı/serum üretimi ve dış alımının denetlenmesi kurallara bağlanmıştır. Böylece ilk kez dünya standartlarında aşı üretimi ile ilgili kanun çıkarılmıştır.
- 1931 yılında Hıfzıssıhha ilk kez büyük miktarda oral BCG aşısının üretmiştir.
- 1931 yılında Türkiye tarihinde ilk defa difteri ve tetanos toksoid aşılarının üretimine başlanmıştır.
- 1933 yılında ilk defa büyük ölçekte semple tipi kuduz aşısı üretimine başlanmıştır.
- 1934 yılında ülkede insan aşısı üreten tüm tesisler Hıfzıssıhha adı altında birleştirilmiştir.
- 1936-1937 yıllarında ilk defa büyük ölçekte kolera aşısı üretimi yapılmıştır.
- 1940’a kadar Hıfzıssıhha’da milyonlarca doz oral BCG aşısı, Semple tipi kuduz aşısı, çiçek aşısı, toksoid difteri ve tetanos aşıları, kolera ve veba aşıları üretilmiştir.
- 1938-1940 Yıllarında Türkiye Çin’e 1 milyon santimetreküp kolera aşısı göndermiştir.
- 1940 - 1942 arasında ilk defa meningokok, streptokok, pnömokok ile birlikte tifo - difteri, veba - kolera gibi karma aşıların üretimi gerçekleştirilmiştir.
- 1942 yılında ilk kez Cox tipi tifüs aşısı üretilmiştir.
- 1947 yılında ilk kez intradermal BCG aşısı üretilmiştir.

Şekil 1. Türkiye aşı tarihinin kronolojik sıralaması

- 1948 yılında ilk kez boğmaca aşısı üretilmiş ve DTP karma aşısı üretimi için çalışmalar yapılmıştır.
- 1948 - 1949'da ilk kez "Viroloji ve Virüs Aşısı Şubesi" Hıfzıssıhha bünyesinde kurulmuştur. Aynı yıllarda İnfluenza ve New-Castle virüsleri ilk kez izole edilmiştir.
- 1949 - 1950 yıllarında ise ilk kez büyük ölçekte DTP aşısı üretilmiştir.
- 1950'de ilk kez yine Hıfzıssıhha bünyesinde İnfluenza laboratuvarı kurulmuştur. 1950 yılında kurulan İnfluenza Laboratuvarı, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından "Uluslararası Bölgesel İnfluenza Merkezi" olarak sertifikalandırılmıştır. Aynı yıl ilk kez influenza aşısı üretilmiştir.
- 1951 yılında BCG aşısı üretim tesisi de WHO tarafından tescillenmiştir.
- 1953 yılına gelindiğinde ise Hıfzıssıhha enstitüsünde; tifo, dizanteri, kolera, veba, meningokok, stafilokok, boğmaca, brusella, influenza, BCG (ağız ve deri içi olmak üzere), difteri, tetanos, streptokok (scarlet veya halk arasında kızıl), alüminyumlu (adjuvan) karma aşılar, lekeli humma (tifüs), kuduz ve çiçek olmak üzere 17 farklı tip aşı üretilip, ülkeye sunulmaktadır.
- 1965 yılında ilk kez toz formda çiçek aşısı üretilmiştir.
- 1976'da ilk kez toz formda BCG aşısı üretilmiştir.
- 1977'de dünyadan Tifüs hastalığının eradike olması sonucunda Tifüs aşısı üretimi durdurulmuştur.
- 1980 yılında da çiçek hastalığı Dünyadan eradike olmuş ve buna bağlı olarak da çiçek aşısı üretimleri durdurulmuştur.
- 1983 yılında Hıfzıssıhha'nın adı "Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı" olarak değiştirilmiştir.
- 1990'dan sonra WHO'nun kalite iyileştirilmesi ve altyapı yenilemesi önerisi üzerine üretimler oldukça azalmıştır.
- 1992 yılında devam eden adsorbe aşı çalışmalarının bir sonucu olarak deneysel şekilde ilk defa alüminyum tuzlarına adsorbe edilmiş tetanos aşının üretim denemeleri yapılmıştır.
- 1995 yılında aşı üretimi için altyapı çalışmaları yapılmıştır.
- 1996 yılına gelindiğinde bu çalışmalar tam anlamıyla gerçekleştirilememiş ve dünya standartlarının yakalanamaması nedeniyle büyük ölçekteki DTP ve kuduz aşılarının üretimi bu yıl içerisinde durdurulmuştur.
- 1997 yılında tüm farklı tiplerde (oral, intradermal ve kuru) büyük ölçekte üretilen BCG aşının üretimi durdurulmuştur.
- 1998 yılında bütün aşı üretimleri durdurulmuştur.
- 1999 yılında tüm aşı üretim tesisleri kapatılmıştır. Bunun üzerine Hıfzıssıhha'da sadece araştırmalar gerçekleştirilmiştir.
- 1999 yılında ilk defa Biyoreaktör teknolojisiyle tetanos toksoidinin üretilmeye çalışılmıştır.
- 2000 yılında pilot ölçekte adsorbe tetanos aşısı üretimi yapılmıştır.
- 2001 yılında da adjuvan geliştirme çalışmalarının yürütülmüştür.
- 2002 yılında tekrar aşı üretimine başlamak için faaliyetler gerçekleştirilmiştir.
- 2008 yılında Sanofi Pasteur ve Birgi Mefar A.Ş ortaklığıyla ilk kez GMP standartlarına uygun aşı dolum sistemleri Türkiye'ye getirilmiştir.
- 2010 yılında Türkiye'ye ilk kez Pfizer şirketi önderliğinde GMP'ye uygun aşı formülüzasyon cihazları getirilmiştir.
- 2011 yılında Hıfzıssıhha kapatılmıştır.
- 2013 yılında Hacettepe Üniversitesi ve Keymen İlaç A.Ş işbirliği ile Türkiye'de aşı üretiminin yeniden başlatılması için çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.
- 2017 yılında Hacettepe - Keymen İlaç işbirliği ile ilk kez rekombinant Hepatit-B aşısı antijenden başlayarak baştan sona Türkiye'de üretilmiştir. Bunun büyük ölçeğe taşınması için çalışmalar devam etmektedir.
- 2020 yılında ise uzun bir aradan sonra Türk İlaç A.Ş şirketi tarafından Türkiye'de ilk kez GMP standartlarına uygun olarak üretilen Tetanos-Difteri karma aşısı büyük ölçekte üretilmiş ve TETADİF ticari adıyla piyasaya sunulmuştur.
- 2021-2022 Sağlık Bakanlığı ve Erciyes Üniversitesi tarafından geliştirilmiş yerli inaktif Covid-19 aşısı "TURKOVAC" için acil kullanım onayı alındı ve aşının üretimine başlandı. Diğer Covid-19 aday aşıları dışında çeşitli hastalıklar için yerli aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir.

2000

Şekil 1. Türkiye aşı tarihinin kronolojik sıralaması (devam)

2015 yılında Türk İlaç A.Ş. ve Bulbio İlaç (Bulgaristan) A.Ş. iş birliği ile tetanos-difteri karma aşısının üretilmesi için planlamalar yapılmıştır. Bu doğrultuda Ankara Akyurt ilçesinde GMP belgesine sahip dolum bir tesisi kurulmuş ve Nisan 2017 itibarıyla ilk dolum gerçekleştirilmiştir. 2019 yılına gelindiğinde Türk İlaç şirketi tarafından aşının antijeni dâhil tamamının ülkede yerli olarak üretilmesi hedeflenerek bu alanda altyapı çalışmaları yapılmıştır. Temmuz 2020’de aşının antijeni dâhil tüm bileşenleri ülkemizde üretilen bu karma aşı ruhsatlandırılmış ve 24 Kasım 2020’de ise insan kullanımına sunulmuştur. “TETADİF” ticari adıyla piyasaya sunulan bu aşı 2021 yılına kadar antijen üretimi, formülasyon ve enjektör dolumu dâhil olmak baştan sona ülkemizde üretilen tek aşı olmuştur^(42,56).

Günümüzde hâlâ etkileri devam etmekte olan Covid-19 pandemisi nedeniyle ise tüm dünyada aşıya olan ilgi oldukça yüksek bir seviyededir. Şu anda dünyada DSÖ verilerine göre 10’dan fazla ülkede 167 farklı Covid aşısı çalışması yürütülmüş ve bazıları onaylanarak uygulamaya geçilmiştir⁽⁵⁷⁾. Türkiye’de bu ülkeler arasında yer almaktadır ve birçok üniversite ve sanayi iş birliği projeleri bağlamında Covid-19 aşısı üretim çalışmaları gerçekleştirilmiştir⁽⁵⁸⁾. Erciyes Üniversitesi ve Sağlık Bakanlığı iş birliği ile geliştirilen ve TURCOVAC® ticari adı ile piyasaya sunulan bu aşı Türkiye’de üretilen ilk ticari Covid-19 aşısıdır. TURCOVAC® bir inaktif virüs aşısı olup, tüm faz çalışmaları tamamlanarak güvenilirliği kanıtlanmıştır^(59,60). Bu aşı günümüzde Covid-19 pandemisine karşı gerçekleştirilen aşılama programlarına dâhil edilerek klinikte kullanılmaktadır. Aşının büyük ölçekli üretimi ise Dollvet Biyoteknoloji A.Ş. firması tarafından gerçekleştirilmektedir^(58,59). Bunun dışında günümüzde deneysel anlamda başarı gösterip faz çalışmalarına geçen bazı başarılı yerli Covid aşıları da geliştirilmiştir. Bunların başında faz-2 çalışmalarına yeni geçen ve Bilkent Üniversitesi tarafından geliştirilen virüs benzeri parçacık (VLP) aşısı gelmektedir⁽⁶⁰⁾. Diğer bir başarılı Covid-19 aşı adayı ise Ankara Üniversite’si tarafından geliştirilen ve faz-1 aşamasında olan Adenoviral vektör aşısıdır^(58,60). Pandemi koşullarında Covid-19 aşılama odaklanılsa da toplum sağlığını tehdit eden influenza, hepatit B ve difteri gibi hastalıklara karşı yerli aşılama geliştirilmesine dair çalışmalar

da yapılmaktadır^(42,53,55). Bu çalışmalarda, sanayi ve üniversite iş birlikleri oldukça önemli olup, bunların ortak çabaları sonucunda dünya standartlarına uygun, yüksek kalitede aşılama üretilmesi olasıdır^(61,62).

SONUÇ

Türkiye’de aşılamanın başlangıcı oldukça eski zamanlara dayanmaktadır. Bununla birlikte modern anlamdaki aşı üretiminin Osmanlı Dönemi’nde başlayarak Cumhuriyet sonrası döneme kadar uzandığı görülmektedir. Türkiye aşı üretim tarihinde birçok hastalığa karşı oldukça başarılı ve kaliteli aşılama üretimi gerçekleştirilmiştir. Üretilen bu aşılama dış pazara sunulmasıyla da ekonomik açıdan ülkeye oldukça fazla katkı sağladığı o dönem için görülmektedir. Ayrıca, yerli olarak üretilen ve birçok hastalığa karşı mevcut olan kaliteli aşılama sürekli olarak sağlık kuruluşları tarafından ulaşılabilir olması da halk sağlığının korunmasında oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle tarihte olduğu gibi günümüzde de tekrardan yerli aşı üretimine yönelim söz konusudur. Bu aşılama hem ekonomik katkı açısından dış pazara sunulabilmesi hem de halk sağlığını etkin bir şekilde koruyabilmesi için dünyadaki otorite kuruluşların belirlediği kalite ve standartlara uygun olması gerekmektedir. Bu anlamda da yerli aşı üretimi yoğun çaba gerektiren uzun bir süreçtir. Ancak verilen devlet destekleri ve tamamlayıcı politikalar sayesinde mevcut bilimsel, klinik ve sonrasında üretime yönelik tüm çalışmalar desteklenmektedir. Tüm bu çabaların sonucunda da ortaya konacak yerli aşılama hem Türkiye’nin aşı konusunda dışarı bağımlılığını azaltacak hem de ekonomik açıdan milli kazanım ilkesi bağlamında ülke kalkınmasına katkı sağlayacaktır. Bu anlamda da Türkiye’nin geliştireceği dünya standartlarına uygun yerli aşılama, ülkemizin geçmişte olduğu gibi tekrardan insan aşılama üretimi konusunda dünyada öne çıkmasını sağlayacağı söylenebilmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı Nedir, Nasıl Etki Eder? 2021. [https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/49-a%C5%9F%C4%B1-nedir,-nas%C4%B1-etki-eder.html] (Erişim tarihi:19 Nisan 2021).
2. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM. Plotkin' s Vaccines. Elsevier Inc: Health Sciences Elsevier; 2018.
3. Plotkin SA. History of vaccine development. Science and Business Media: Springer New York; 2011.
4. Stern AM, Markel H. The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. Health Aff. 2005;24(3):611-21. https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.3.611
5. Yenen OŞ. History and eradication of smallpox in Turkey. Microbiol Aust. 2014;35(3):156-64. https://doi.org/10.1071/MA14054
6. Erdoğan Y, Köker AH. Razi ve Çiçek Hastalığı. Köker AH (Ed.). Ebubekir Razi Kongresi Tebliğleri kitabında. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Matbaası; 1988:17-26.
7. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Bayl Univ Med Cent. 2005;18(1):21-5. https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928028
8. Unat Y. Türklerde çiçek aşısı. Kastamonu Üniversitesi Felsefe Bölümü. 2019. [https://bilimveutopya.com.tr/turklerde-cicek-asisi] (Erişim tarihi: 19 Nisan 2021).
9. Evans K. From variolation to vaccination. 2017. [https://www.labroots.com/trending/microbiology/4928/variolation-vaccination] (Erişim tarihi:19 Nisan 2021).
10. Keenan G. A brief history of vaccines and how they changed the World. 2020. [https://www.weforum.org/agenda/2020/04/how-vaccines-changed-the-world/] (Erişim tarihi: 20 Nisan 2021).
11. Boylston A. The origins of inoculation. J R Soc Med. 2012;105(7):309-13. https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.12k044
12. Evered EÖ, Evered KT. Mandating immunity in the Ottoman Empire: A history of public health education and compulsory vaccination. Heliyon. 2020;6(11):e05488. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05488
13. Dinc G, Ulman YI. The introduction of variolation 'A La Turca' to the West by Lady Mary Montagu and Turkey's contribution to this. Vaccine. 2007;25(21):4261-65. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.076
14. Kyrkoudis T, Tsoucalas G, Thomaidis V, et al. Vaccination of the ethnic Greeks (Rums) against smallpox in the Ottoman Empire: Emmanuel Timonis and Jacobus Pylarinos as precursors of Edward Jenner. Erciyes Med J. 2021;43(1):100-6. https://doi.org/10.14744/etd.2020.82856
15. Ünver S. Türkiye'de çiçek aşısı ve tarihi. İstanbul: İsmail Akgün Matbaası; 1948.
16. Elmacı İ. Bilimsel ve teknolojik açıdan Osmanlı İmparatorluğu'nda XVIII. yüzyıldan XIX. yüzyıla çiçek aşısı ve kuduz aşısı. Belleten. 2015;79(285):611-26. https://doi.org/10.37879/belleten.2015.611
17. Karadağ, K. Çiçek hastalığıyla adı duyulan aşı dünyanın gündeminden hiç düşmedi. 2020. [https://www.aa.com.tr/tr/saglik/cicek-hastaligiyla-adi-duyulan-asi-dunyanin-gundeminden-hic-dusmedi/2073469] (Erişim tarihi: 19 Nisan 2021).
18. Shefer-Mossensohn M. Ottoman Medicine: Healing and Medical Institutions, 1500-1700. New York: State University of New York - Sunny Press; 2010.
19. Eroğlu H, Dinç G, Şimşek F. Osmanlı imparatorluğunda telkîh-i cüderî (çiçek aşısı). Milli Folk. 2014;13(101):193-208.
20. Mercan B. XIX. yüzyılda Osmanlı'da çiçek salgınları ve çiçek hastalığı ile mücadele. [Yüksek Lisans Tezi]. Kırklareli: Kırklareli Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tarih Anabilim Dalı, 2017.
21. Hacıoğlu H. Türkiye'de aşının tarihi. 2021. [https://www.nationalgeographic.com.tr/turkiyede-asinin-tarihi/] (Erişim tarihi:19 Nisan 2021).
22. Cassidy C. Who discovered the first vaccine? 2020. [https://www.wired.com/story/who-discovered-first-vaccine/] (Erişim tarihi: 19 Nisan 2021).
23. Vanderslott S, Dadonaite B, Roser M. Vaccination. 2013. [https://ourworldindata.org/vaccination] (Erişim tarihi: 19 Nisan 2021).
24. Güçlü F. Osmanlı imparatorluğundan günümüze aşı üretimi. 2020. [https://www.fibhaber.com/osmanli-imparatorlugundan-gunumuze-asi-uretimi-makale,2763.html] (Erişim tarihi: 25 Nisan 2021).
25. Fırat E. Osmanlı'dan günümüze yerli aşı. 2021. [https://www.aydinlik.com.tr/haber/osmanli-dan-gunumuze-yerli-asi-242216] (Erişim tarihi: 25 Nisan 2021).
26. Tezcan E. An Ottoman history of vaccination. 2018. [http://www.t-vine.com/an-ottoman-history-of-vaccination/] (Erişim tarihi:19 Nisan 2021).
27. İhsanoğlu, E. Science in the Ottoman Empire. Politika Dergisi. 2014;201-25. [https://www.politikadergisi.com/sites/default/files/kutuphane/science_in_the_ottoman_empire_-_politikadergisi.com.pdf] (Erişim tarihi: 05 Mayıs 2021).

28. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB). Türkiye’nin kısa aşı tarihçesi. 2021. [https://www.tuseb.gov.tr/tbe/uploads/genel/files/raporlar/tuseb_asi_tarihcesi.pdf] (Erişim tarihi: 26 Nisan 2021).
29. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye’de aşının tarihçesi. 2021. [https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/33asinintarihcesi#:~:text=1885%60te%20d%C3%BCnyada%20ilk%20defa,Kuduz%20a%C5%9F%C4%B1s%C4%B1%20Osmanlı%C4%B1%60ya%20getirildi.&text=1911%20y%C4%B1%C4%B1nda%20tifo%2C%201913%20y%C4%B1%C4%B1nda,ilk%20kez%20haz%C4%B1rland%C4%B1%20ve%20uyguland%C4%B1] (Erişim tarihi: 19 Nisan 2021).
30. Eskiocak M, Marangoz B. Türkiye’de bağışıklama hizmetlerinin durumu. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2019. [https://www.ttb.org.tr/kollar/_asi/userfiles/images/halk/turkiyede_bagisiklama.pdf] (Erişim tarihi: 22 Nisan 2021)
31. Pazar E. Türkiye’de aşının tarihçesi. 2021. [https://drerdalpazar.com/turkiyede-asinin-tarihcesi/] (Erişim tarihi: 20 Nisan 2021).
32. Sunar D. Önemi tekrar keşfettiğimiz aşı, aşılama ve aşı tarihçesi. 2020. [http://www.cleanroomnews.org/onemini-tekrar-kesfettigimiz-asi-asilama-ve-asi-tarihcesi] (Erişim tarihi: 22 Nisan 2021).
33. Çavuş R. II. Abdülhamid döneminde dâülkelp (köpek hastalığı-kuduz) tedavihanesi. VAKANUVIS. 2017;2(1):45-61. <https://doi.org/10.24186/vakanuvis.303270>
34. Saçaklıoğlu F, Davas A, Döner B, ve ark. Aşı pazarı, can pazarı: aşı üretiminin perde arkası. Ankara, Maltepe: Türk Tabipleri Birliği; 2003.
35. Ölmez A. İkinci Abdülhamid döneminde koruyucu hekimlik ve bazı vesikalar. Belgeler. 2013;34:87-99.
36. Unat EK. Osmanlı İmparatorluğu’nda bakteriyoloji ve viroloji. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları; 1970.
37. Çakır S. Bakteriyoloji-hane-i Şahane’nin kuruluşu ve faaliyetleri [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: T.C. Marmara Üniversitesi, Türkiyat Araştırmaları Enstitüsü, Tarih Anabilimdalı, Yakınçağ Tarihi Bilimdalı, 2006.
38. Karacaoğlu E. Telkikhâne-i Şâhâne’nin kuruluş sürecine dâir. TAD. 2010;38(65):197-250.
39. Toprak E. Osmanlı’dan günümüze Türkiye’de aşı çalışmaları. 2020. [https://teyit.org/osmanlidan-gunumuzu-turkiyede-asi-calismalari]. (Erişim tarihi: 25 Nisan 2021).
40. Ak M. Osmanlı Devleti’nde veba-i bakarî sığır vebası. OTAM. 2016; 39:215-40. https://doi.org/10.1501/OTAM_0000000689
41. Bahadır O. Osmanlılarda ilk bilimsel araştırma kurumu: Bakteriyolojihane-i Şahane. 2018. [https://sarkac.org/2018/06/bakteriyolojihane/] (Erişim tarihi: 20 Nisan 2021).
42. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB). Her yönü ile aşı ve bağışıklama. 2019. [https://www.tuseb.gov.tr/tacese/uploads/yayinlar/kitaplar/pdf/07-04-2020__5e8cdc7aef014__asi_ve_bagisiklama.pdf] (Erişim tarihi: 22 Nisan 2021).
43. Arabacı Z, Doğru A. Birinci dünya savaşı öncesi ve savaş döneminde aşılama uygulamaları ve hemşirelik. Sağlık Akad. Kastamonu. 2017; 2(1):40-50. <https://doi.org/10.25279/sak.288352>
44. Karatepe M. I. Dünya Savaşı’nda kafkas cephesinde tifüsle mücadele [Doktora Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 1999.
45. Taner Ş. Türkiye’de bağışıklamanın tarihi: yapılanlar ve yapılamayanlar. 2015. [https://www.klimik.org.tr/wpcontent/uploads/2015/06/T%C3%BCrkiye%E2%80%99de-Ba%C4%9F%C4%B1%C5%9F%C4%B1klaman%C4%B1n-TarihiYap%C4%B1lanlar-ve-Yap%C4%B1lamayanlar-%C5%9Eafak-Taner.pdf] (Erişim tarihi: 20 Nisan 2021).
46. Bayram G. Düünden bugüne Türkiye’de aşı üretimi. 2009. [https://www.evrensel.net/haber/202288/duinden-bugune-turkiye-de-asi-uretimi] (Erişim tarihi: 27 Nisan 2021).
47. Melikoğlu-Gölcü B, Yüksel Ö, Yüksel E. Baytar Mecmuası / Baytarî Mecmua üzerine bir inceleme (1923-1933). Osmanlı Bilimi Araştırmaları. 2017;19(1):75-134.
48. Meydan S. Çin’e aşı gönderen Türkiye. 2021. [https://www.sozcu.com.tr/2021/yazarlar/sinan-meydan/cine-asi-gonderen-turkiye-6215485/] (Erişim tarihi: 26 Nisan 2021).
49. Hacıömerlioğlu M. Düünden bugüne Hıfzısıhha. 2005. [https://www.haber7.com/saglik/haber/94046-hifzısıhha-muessesi-78-yasinda] (Erişim tarihi: 28 Nisan 2021).
50. Ümmügülüm C. Cumhuriyet döneminde Türkiye’de çiçek hastalığı (1923-1960). Köse Ş, Çakmak F, Büke AÇ, Akçiçek E (Eds.). Tarihsel süreçte Anadolu’da çiçek hastalığı kitabında. Ankara: Gece Kitaplığı; 2020:95-106.
51. Günergün F. Cumhuriyet devrimimizin bilim üretimine katkıları. 2013. [https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2013/03/FezaGunergun1.pdf] (Erişim tarihi: 29 Nisan 2021).
52. Çavuşoğlu C. History of tuberculosis and tuberculosis control program in Turkey. Microbiol Aust. 2014;35(3):169-73.

53. Bulut V. Türkiye’de aşı üretiminde neler oldu? 2021. [http://www.tipdunyasi.dr.tr/2021/01/turkiyede-asi-uretiminde-neler-oldu/] (Erişim tarihi: 22 Nisan 2021).
54. Sezgin N. Bakteriyolojihane-i Şahane ve cumhuriyet dönemindeki Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü. 2017. [https://www.altayli.net/bakteriyolojihane-i-sahane-ve-cumhuriyet-doneminde-ki-devami-dr-refik-saydam-merkez-hifzissihha-enstitusu.html] (Erişim tarihi: 29 Nisan 2021).
55. Korkmaz B. Türkiye’nin aşı üretim tarihi. 2020. [https://teyit.org/turkiyenin-1940larda-40-cesit-asi-uretirken-2020-yilinda-hic-asi-uretemedigi-iddiasi] (Erişim tarihi: 26 Nisan 2021).
56. Yılmaz C. 1936’da Hıfzıssıhha tarafından 17 farklı aşı üretildiği ve Türkiye’nin artık aşı üretmediği iddiası. 2020. [https://www.dogrulukpayi.com/dogrulama/1936-da-hifzissihha-tarafindan-17-farkli-asi-uretildigi-ve-turkiye-nin-artik-asi-uretmedigi-iddiasi] (Erişim tarihi: 27 Nisan 2021).
57. World Health Organization (WHO). COVID-19 vaccine tracker and landscape. 2022. [https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines] (Erişim tarihi: 12 Ocak 2022).
58. Kazak A, Hindistan S, Önal B. Dünyada ve Türkiye’de COVID-19 aşı geliştirme çalışmaları. MCBU SBED. 2020;7(4):571-5. <https://doi.org/10.348087/cbusbed.749009>
59. Pavel STI, Yetiskin H, Uygut MA, et al. Development of an inactivated vaccine against SARS CoV-2. Vaccines. 2021;9(11):1266. <https://doi.org/10.3390/vaccines9111266>
60. Okyay P. Covid-19 aşı çalışmaları, Türk Tabipleri Birliği Covid-19 pandemisi altıncı ay değerlendirme raporu. 2022. [https://www.ttb.org.tr/kutuphane/covid19-rapor_6/covid19-rapor_6_Part24.pdf] (Erişim tarihi: 24 Şubat 2022).
61. Rey-Jurado E, Tapia F, Muñoz-Durango N, et al. Assessing the importance of domestic vaccine manufacturing centers: an overview of immunization programs, vaccine manufacture, and distribution. Front Immunol. 2018;9:26. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00026>
62. Standaert B, Sauboin C, DeAntonio R, et al. How to assess for the full economic value of vaccines? From past to present, drawing lessons for the future. J Mark Access Health Policy. 2020;8(1):1719588. <https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1719588>

Kene Isırma Öyküsü Olan Hastalarda Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsünün ve *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi* Seropozitifliğinin Araştırılması

Investigation of the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus and the Seropositivity of *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi* in Patients with a History of Tick Bites

Kübra Fırtına Topcu*, Zeynep Sümer**

* Dr. Yaşar Eryılmaz Doğubayazıt Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ağrı, Türkiye

** Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Atf/Cite as: Fırtına Topcu K, Sümer Z. Kene ısırma öyküsü olan hastalarda Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsünün ve *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi* seropozitifliğinin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(4):265-273.

Öz

Amaç: Kene ısırma olguları bölgemizde sıklıkla görülmektedir. Çalışmamızda, kene ısırma öyküsü olan hastalarda Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsü, *Coxiella burnetii* ve *Borrelia burgdorferi* etkenlerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Kene ısırması nedeniyle Mayıs-Eylül 2019 tarihleri arasında hastaneye başvuran hastaların kan örnekleri kullanıldı. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) için polimeraz zincir reaksiyonu, *C. burnetii* için ELISA, *B. burgdorferi* için ELISA ve Western blot yöntemleri kullanılarak etkenler araştırıldı.

Bulgular: Anamnezinde kene ısırma öyküsü olan 84 hasta örneği kullanıldı. Olguların %35.7'si kadın, %64.3'ü erkekti. Tamamı 18 yaş üzerindiydi. Olguların %84.5'i çiftçilik-hayvancılık ile uğraşıyordu. Trombositopeni %84.5'inde vardı ve %66.7'si kene temasından sonra en erken yedi gün içinde başvurmuştu. Örneklerin %76.2'sinde KKKA pozitif ve %8.3'ünde *C. burnetii* faz II IgM, %34.5'inde faz II IgG pozitif. *B. burgdorferi* taraması için yapılan ELISA testinde örneklerin %3.6'sında IgM, %6'sında IgG pozitif. Doğrulama testinde *B. burgdorferi* ELISA IgM pozitif örneklerin %66.7'si pozitif iken, ELISA IgG pozitif örneklerin tamamı negatif bulundu. Örneklerin %9.3'ünde *C. burnetii* IgM ve KKKA, %32.8'inde *C. burnetii* IgG ve KKKA, %1.5'inde *B. burgdorferi* IgM ve KKKA aynı anda pozitif.

Sonuç: Sonuç olarak, kene ısırması ile başvuran hasta grubunda *C. burnetii* ve *B. burgdorferi* seropozitiflikleri, KKKA PCR pozitifliği belirlendi. Kene temasının yalnızca KKKA için değil diğer hastalıklar içinde bir işaret ve buluş yolu olduğu akıld tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi, Lyme, Q ateşi, kene ısırığı

ABSTRACT

Objective: Tick bite cases are frequently seen in our region. In our study, it was aimed to investigate the causative agents of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus (CCHFV), *Coxiella burnetii* and *Borrelia burgdorferi* in patients with a history of tick bites.

Methods: Between May and September 2019, blood samples of patients admitted due to tick bites were used. The causative agents were investigated by using polymerase chain reaction for CCHFV, ELISA for *C. burnetii*, ELISA and Western blot for *B. burgdorferi*.

Results: Samples of 84 patients with a history of tick bites in their histories were used. Thirty-five-point seven percent of the cases were female and 64.3% were male. All were over the age of 18, and the occupation of 84.5% of the cases were related to farming-livestock. Thrombocytopenia was present in 84.5%. Sixty-six-point-seven percent of the cases were admitted within 7 days at the earliest after tick exposure. CCHF was positive in 76.2% of the samples and *C. burnetii* phase II IgM was positive in 8.3% and phase II IgG was positive in 34.5%. *B. burgdorferi* was IgM positive in 3.6% and IgG positive in 6% of the ELISA test. In the confirmation test, 66.7% of the *B. burgdorferi* ELISA IgM positive samples were positive, while all ELISA IgG positive samples were negative. *C. burnetii* IgM and CCHF were positive in 9.3% of the samples, *C. burnetii* IgG and CCHF were positive in 32.8%, *B. burgdorferi* IgM and CCHF were positive in 1.5% of the samples.

Conclusion: Both the seropositivities of *C. burnetii* and *B. burgdorferi*, and PCR positivity of CCHF were determined in the group of patients who were admitted with tick bites. It should be kept in mind that tick contact is a sign and transmission route not only for CCHF but also for other diseases.

Keywords: Crimean-Congo hemorrhagic fever, Lyme, Q fever, tick bite

Alındığı tarih / Received:
28.04.2022 / 28.April.2022

Kabul tarihi / Accepted:
04.07.2022 / 04.July.2022

Erken çevrimiçi / First Published:
16.12.2022 / 16.December.2022

ORCID Kayıtları

K. Fırtına Topcu 0000-0002-3260-5309
Z. Sümer 0000-0002-1520-3359

✉ drkubrafirtina@gmail.com

GİRİŞ

Keneler, dünyanın birçok yerinde yaygın olarak bulunan, başta memeliler ve kuşlar olmak üzere tüm omurgalı canlılardan, gelişme dönemlerinin tamamında kan emmek zorunda olan toksikasyon, iş gücü kaybı ve hatta ölüme varan patolojik etkileri olan ektoparazitlerdir^(1,2). Günümüzde 200'den fazla etkene vektörlük yapan kenelerin dünyada 907 türü⁽³⁾ tanımlanmış iken, Türkiye'de 47 kene türü⁽⁴⁾ rapor edilmiştir.

Keneler konaktan kan emerken hastalık etkenini bulaştırabilir⁽⁴⁾. Kene kaynaklı hastalıkların önemi, Türkiye de dâhil olmak üzere tüm dünyada artmaktadır. Yapılan çalışmalarda farklı kene türleri ülkemizin her bölgesinde yaygın olarak saptanmıştır. Ülkemizin coğrafik ve sosyoekonomik faktörlerinin etkisiyle insanların kene ile temas etme olasılığı yüksektir^(5,6).

Modern tıp literatürüne 1944-45 yıllarında giren Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) olgularına Türkiye'de ilk kez 2002 yılı Mayıs ayında Kelkit vadisindeki Tokat yöresinde rastlanmış ve sonrasında serolojik olarak KKKA tanısı koyulmuştur⁽⁷⁾. Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü (KKKAV), *Bunyavirales* grubunun *Nairoviridae* ailesinin *Orthonairovirus* genusunda sınıflandırılan bir RNA virüsüdür⁽⁸⁾. İnsanlara kene ısırması, enfekte hayvanların kan ve doku ürünlerine temas yollarıyla bulaşıp enfeksiyon oluşturmaktadır⁽⁴⁾. Hastalığın ülkemizde yayılmasından Ixodidae familyasından *Hyalomma marginatum marginatum* kenesi sorumludur⁽⁹⁾. Ortalama inkübasyon süresi iki ile yedi gündür. Ölümcül olgularda trombosit sayıları son derece düşük olabilir⁽¹⁰⁾. Ölüm genellikle 5. ve 14. günler arasında görülmektedir⁽⁸⁾. Ülkemizde KKKA olguları arasındaki ölüm oranı yaklaşık %5'tir⁽⁷⁾. Tanıda virüsün izolasyonu, serolojik yöntemler ve viral RNA'nın saptanmasına yönelik moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Özgün bir tedavisi yoktur. Standart tedavisi yoğun bakım izlemi ve destekleyici tedavidir. Tam kan, trombosit ve taze donmuş plazma transfüzyonları gerekli olabilir⁽⁸⁾.

Lyme, insanlara kene ısırması yoluyla geçen, kenelerle taşınan hastalıklar arasında en hızlı yayılan enfeksiyon olup, bir spiroket olan *Borrelia burgdorferi sensu lato*'nun oluşturduğu, kuzey yarımkürenin ılımlı iklimlerinde en sık görülen kene kaynaklı hastalık olarak kabul edilir^(11,12). *Ixodes* genusundaki *Ixodes ricinus* türü sert kenelerle insanlara ve hayvanlara bulaşır⁽¹³⁾. Vektör olan *I. ricinus* türü kenelerin Türkiye'de birçok bölgede bulunması, hastalığın ülkemizde de yaygın olabileceğini düşündürmektedir⁽¹⁴⁾. Ülkemizde Lyme seropozitifliğine bakıldığında, çeşitli çalışmalarda oranlar %2-44 arasında değişmektedir. Lyme borelyozun yetersiz raporlanması önemli bir konudur ve gerçek insidansın rapor edilenden sekiz kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir⁽¹¹⁾. Üç döneme ayrılan hastalık tablosu görülmektedir. Tanıda benimsenen yaklaşım, iki aşamalı seroloji ile desteklenmiş klinik tanıdır⁽¹⁵⁾. Oral verilebilen amoksisilin, doksisisiklin veya sefuroksim ile etkin şekilde tedavi edilebilir⁽¹⁶⁾.

Q ateşi, sporadik olgular olarak veya salgınlar yoluyla ortaya çıkabilen, *Coxiella burnetii*'nin neden olduğu, dünya çapında dağılımı olan ve insanlarda sistemik hastalık yapabilen bir zoonotik hastalıktır. Keneler, sığır, koyun ve keçi hastalık bulaşında vektör olarak rol alabilen kaynaklardır. Keneler, *C. burnetii*'nin ana rezervuarı ve vektörü olarak kabul edilmektedir⁽¹⁷⁾. Bugüne kadar kırktan fazla kene türünden *C. burnetii*'nin izole edildiği bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Doğum ürünleri yüksek miktarda bakteri içermesi nedeniyle mera ve topraklara bakterinin bulaştırılmasında en önemli kaynak olarak kabul edilmektedir. Q ateşi, çiftlik hayvanlarıyla yakın temas sonucu gelişen bir mesleki hastalık olarak kabul edilir. Enfeksiyon asemptomatik serokonversiyona, akut hastalığa veya kronik hastalığa yol açabilir. Tanıda serolojik yöntemler kullanılır⁽¹⁹⁾.

Kene ısırma öyküsü ile başvuran hastalarda, bölgemizde sıklıkla görülen ve ilk aşamada tetkik edilen etken KKKA'dır. Çalışmamızda, bunun yanı sıra kene ile bulaşabilen *C. burnetii* ve *B. burgdorferi* etkenlerinin seropozitifliklerinin kene teması olan hasta grubunda araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.08.2019 tarih ve 2019-08/07 Karar No.) onaylanmıştır.

Çalışmada, Mayıs-Eylül 2019 tarihleri arasında Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na KKKA etkeninin tanımlanması için gönderilen hasta serumlarından anamnezinde kene ısırma öyküsünü net olarak belirten 84 hastanın örnekleri kullanıldı. Kan örnekleri laboratuvara geldikten sonra 30 dk. oda ısısında bekletilerek 4.000 rpm de beş dk. santrifüj edildi. Serumları ayrılarak çalışmaya alınana kadar -80°C'ta korundu. Örnekler KKKA açısından hastanemizde real time RT-PCR (Real Star KKKA RT-PCR Kiti 1.0, Altona Diagnostics, Almanya), doğrulama testi için gönderdiğimiz Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı'nda real time RT-PCR ve ELISA, *C. burnetii* açısından ELISA (NovaTec Immunodiagnostica, Almanya), *B. burgdorferi* açısından ELISA (ORGENTEC Diagnostika, Almanya) ve Western blot (Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT, Euroimmun, Almanya) kullanılarak test edildi.

İstatistiksel olarak, elde edilen veriler SPSS (ver 22.0) programına yüklenerek, 2x2 ve çok gözlü düzenlerde ki-kare testi kullanıldı ve yanılma düzeyi $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm örnekler Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümünden gönderilen örneklerdi. Hastaların %35.7'si kadın, %64.3'ü erkekti. Çalışmaya alınan hastaların tamamı 18 yaş üzeri olup, %78.6'sı 18-65 yaş arası, %21.4'ü 66 yaş ve üzerinde idi. Yaşları 18-86 arasındaydı (ortalama 48.4). Tamamında kene ısırma öyküsü mevcuttu. Olguların %84.5'i (n=71) çiftçilik-hayvancılık ile uğraşmakta idi. Laboratuvar referans değerlerine göre hastaların %84.5'inde (n=71) trombositopeni vardı. Trombosit sayısı en düşük 11×10^3 hücre/ml en yüksek 313×10^3 hücre/ml idi (Laboratuvar referans

değer aralığı: $150-450 \times 10^3$ hücre/ml). KKKA tanısı alıp tedavisi tamamlanan hasta grubunda taburculuk için hastanın trombosit sayılarının 100×10^3 hücre/ml üzerinde olması beklenmesi nedeniyle çalışmamızda hasta grupları 100×10^3 hücre/ml sınır değerine göre ayrılmıştır. Hastaların %33.3'ü (n=28) kene teması sonrası ilk yedi gün içinde, %66.7'si (n=56) yedi gün ve sonra başvurmuş idi. En erken başvuran dört gün, en geç başvuran 30 gün sonra başvurmuş idi (ortalama 9.3 gün). Cinsiyet, yaş, meslek, başvuru trombosit sayısı ve başvuru günü dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışılan KKKA RT-PCR sonuçlarına göre, örneklerin %73.8'inde (n=62) pozitif, %26.2'sinde (n=22) negatif sonuç saptandı. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı'na doğrulama için gönderilen aynı örneklerin %76.2'sinde (n=64) pozitif, %23.8'inde (n=20) negatif sonuç raporlandı. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı bünyesinde örneklerle PCR ve ELISA (IgM)

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların başvuru durumu özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	30	35.7
Erkek	54	64.3
Yaş		
18-65	66	78.6
≥66	18	21.4
Meslek		
Çiftçi-Hayvancı	71	84.5
Diğer	13	15.5
Trombosit (hücre/ml)*		
$<100 \times 10^3$	38	45.2
$\geq 100 \times 10^3$	38	54.8
Başvuru (gün)**		
<7 gün	28	33.3
≥7 gün	56	67.3

* En düşük 11×10^3 , En yüksek 313×10^3 ; ** En erken 4. gün, en geç 30.gün

testi çalışılmaktadır. Negatif sonuç alınan örneklerle uygulanan ELISA testi ile, laboratuvarımızda negatif saptanan iki örnekte IgM pozitifliği tespit edilmiş olup, aradaki fark bundan kaynaklanmaktadır. Değerlendirmeler toplam 64 örneğin pozitifliği üzerinden yapılmıştır.

Coxiella burnetii seropozitiflik taraması için yapılan ELISA testinde örneklerin %8.3'ünde (n=7) IgM pozitif, %91.7'sinde (n=77) IgM negatif, %34.5'inde (n=29) IgG pozitif, %65.5'inde (n=55) IgG negatif saptandı.

Borrelia burgdorferi seropozitiflik taraması için yapılan ELISA testinde örneklerin %3.6'sında (n=3) IgM pozitif, %96.4'ünde (n=81) IgM negatif, %6'sında

(n=5) IgG pozitif, %94'ünde (n=79) IgG negatif bulundu. İmmunoglobulin pozitifliği saptanan örneklerden WB ile doğrulama testi çalışıldı. ELISA IgM pozitifliği olan üç hastadan ikisi pozitif bulunurken, biri negatif bulundu. ELISA IgG pozitifliği olan beş hastanın tamamı doğrulama testinde negatif olarak saptandı. Seropozitiflik oranı IgM için %2.4 olarak saptandı. Değerlendirmelerde, WB testi ile elde edilen sonuçlar kullanıldı. Etkenlerin sonuç dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

KKKA yönünden pozitif saptanan 64 örneğin %9.3'ünde (n=6) *C. burnetii* IgM, %32.8'inde (n=21) *C. burnetii* IgG, bir tanesinde (%1.5) *B. burgdorferi* IgM aynı anda pozitif olarak saptandı. *C. burnetii* ve *B. burgdorferi* immünglobulinlerinden birlikte pozitif olan yoktu.

Tablo 2. Etkenlerin sonuç dağılımı

	KKKA		<i>Coxiella burnetii</i>				<i>Borrelia burgdorferi</i> (ELISA)				<i>Borrelia burgdorferi</i> (WB)			
	PCR		IgM		IgG		IgM		IgG		IgM		IgG	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pozitif	64	76.2	7	8.3	29	34.5	3	3.6	5	6	2	2.4*	0	0
Negatif	20	23.8	77	91.7	55	65.5	81	96.4	79	94	1	1.2*	5	100
Toplam	84	100	84	100	84	100	84	100	84	100	3	3.6*	5	100

*toplam örnek sayısına oranlanmıştır.

Tablo 3. Etkenlere göre başvuru trombosit sayısı, cinsiyet ve başvuru günü ilişkisi; n (%)

	Başvuru Trombosit (hücre/ml)			Cinsiyet			Başvuru Günü (gün)		
	<10 ⁵	≥10 ⁵	p	Kadın	Erkek	p	<7	≥7	p
KKKA									
Pozitif	36/56.3	28/43.7	0.00	22/34.5	42/65.5	0.84	19/29.7	45/70.3	0.31
Negatif	2/10	18/90		8/40	12/60		9/45	11/55	
<i>Coxiella burnetii</i> IgM									
Pozitif	2/28.6	5/71.4	0.44	3/42.8	4/57.2	0.6	2/28.6	5/71.4	1
Negatif	36/46.7	41/53.3		27/35	50/65		26/33.7	51/66.3	
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgM									
Pozitif	1/50	1/50	1	1/50	1/50	1	0	2/100	0.5
Negatif	37/45	45/55		29/	53		28/34	54/66	
Başvuru Trombosit									
<10 ⁵				14/41.2	24/58.8	1	8/21	30/79	0.03
≥10 ⁵				16/34.8	30/65.2		20/43.5	26/56.5	

Tablo 4. Yaş aralığı ve KKKA pozitiflik durumu

		KKKA		Toplam	p
		Pozitif	Negatif		
Yaş	18-65	55	11	66	0.01
	≥66	9	9	18	
Toplam		64	22	84	

KKKA, *C. burnetii* IgG ve IgM, *B. burgdorferi* IgM için pozitif saptanan örneklerin sırasıyla %85.9, %93.1, %100 ve %100'ü çiftçi hayvancı idi. Başvuru trombosit sayısı ve KKKA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunurken ($p<0.05$), *C. burnetii* IgM ve *B. burgdorferi* IgM pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Başvuru günü ile kene teması arasında geçen gün sayısı yedi günden az ve yedi gün ve daha fazla olarak iki grupta incelendi. Temas sonrası kaçınıcı günde başvurulduğu ile KKKA, *C. burnetii* IgM ve *B. burgdorferi* IgM pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Temas sonrası geçen gün sayısı ve başvuru trombosit değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0.03$, $p<0.05$). Cinsiyet ile KKKA, *C. burnetii* IgM ve IgG, *B. burgdorferi* IgM pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 3). Hastaların 18-65 yaş arasında veya 66 yaş ve üzeri olması ile KKKA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0.01$, $p<0.05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Keneler, dünyanın birçok yerinde yaygın olarak bulunan, başta memeliler ve kuşlar olmak üzere tüm omurgalı canlılardan, gelişme dönemlerinin tamamında kan emmek zorunda olan ektoparazitlerdir. Türkiye'de son yıllarda KKKA görülme sıklığının artması nedeniyle insanlarda kene tutması konusunda duyarlılık gelişmiştir. Kişiler bazen üzerlerinde buldukları çeşitli böcekleri, kopardıkları yara kabuklarını da kene tutmuş olabilir endişesi ile hastanelere getirmektedirler^(1,20).

Över ve ark.⁽²⁰⁾ kene tutunması ile başvuran 273 olguyu inceledikleri çalışmalarında, olguların %78.4'ünün kene tutmasını fark eder etmez, Al ve ark.⁽²¹⁾ kene tutunması ile başvuran 39 hastayı inceledikleri çalışmalarında, olguların %84.6'sının kene görüldükten altı saat sonra, Uluğ'un⁽²²⁾

kene ısırması ile başvuran 61 olguyu incelediği çalışmasında, olguların %67.2'sinin kene teması sonrası ilk 24 saatte hastaneye başvurduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda, farklı olarak olguların 56'sının (%66.7) temas sonrası başvuru süresi yedi gün veya daha uzundur. Bölgemizde kene ile bulaşan KKKA yaygınlığı yüksek olduğu için başvuru süresinin daha kısa olacağını düşünüyorduk. Toplumda bilinç düzeyinin artırılması gerektiğini, öncelikle kene temasının önlenmesi için koruyucu önlemlerin alınması gerekliliği ile birlikte, temas sonrası sağlık kuruluşuna erken dönemde başvurunun öneminin anlatılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Korkmaz ve ark.⁽²³⁾ kene tutunması ile başvuran 451 olgunun demografik özellikleri, kene tutunmasının gerçekleştiği yer, kenenin tutunduğu vücut bölgesi, KKKA tanısı alma durumunu araştırdıkları çalışmalarında, olguların %74.8'inin 20 -61 yaş aralığında, Uluğ'un⁽²²⁾ çalışmasında, olguların %60.7'sinin erişkin yaş grubunda (17 yaş ve üzeri) olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, literatürle benzer olarak olguların %78.6'sı 18-65 yaş arası erişkin yaş grubunda ve yaşlı gruptan fazla olarak bulundu.

Yılmaz ve ark.⁽²⁴⁾ 1.670 olguyu inceledikleri çalışmalarında, olguların %68.9'unun kene tutunması veya kene teması öyküsü olduğunu bildirilmişlerdir. Başol ve ark.'nın⁽²⁵⁾ kene teması olan 251 olguyu araştırdıkları çalışmalarında, KKKA ön tanısı ile hastaların 82'sinden (%36) RT-PCR çalışılmış ve 63'ü (%25.1) pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda, olguların tümünde kene tutunma öyküsü vardı. Olguların %76.2'sinde KKKA RT-PCR pozitif saptandı. Başvuruda hastaların teması anımsamaması, kene tutunmasının kenenin salgıladığı anestetik etkili madde nedeniyle fark edilmemesi nedeniyle her zaman kene teması öyküsü verilmeyebilir. Hayvancılık işlerinden kaynaklı yakın temas, sağlık personeline iş kaynaklı temas gibi farklı bulaş yolları mevcuttur. Her kene türünün KKKA bulaşına sebep olmaması nedeniyle kene teması ile başvuran her hastada KKKA saptanmayacağı gibi temas öyküsü vermeyen grupta pozitiflik saptanabilir.

Güneş ve ark.⁽²⁶⁾ Sivas yöresinde *B. burgdorferi* vektörleri ve Lyme seropozitifliğini araştırdıkları çalışmalarında, kırsal kesimde yaşayan ve hayvancılıkla

uğraşan 270 kişilik çalışma grubunda bir (%0.4), 135 kişilik kontrol grubunda bir (%0.7) *B. burgdorferi* ELISA IgG pozitifliği saptanmışlardır. Ancak, bu serum örneklerinin Rapid Plazma Reagin (RPR) ile pozitif sonuç vermesi nedeniyle çapraz reaksiyon olarak değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında toplanan 10.303 adet kenenin hiçbiri *Ixodes* cinsi olarak bulunmamış, dolayısıyla bölgenin Lyme hastalığı yönünden endemik olmadığı düşünülmüştür. Kaya ve ark.⁽²⁷⁾ Düzce bölgesinde, orman işçileri ve çiftçilerde *B. burgdorferi* seropozitifliğini araştırdıkları çalışmalarında, risk grubundaki 349 hastanın 181'inin (%51.9) kene teması, 303'ünün (%86.8) hayvan temas öyküsü mevcut olduğunu saptanmışlardır. ELISA ile olguların 38'inde (%10.9) *B. burgdorferi* IgG pozitif saptanmış olup, IgM'lerin tümü negatif olarak bulunmuştur. Western blot ile ELISA IgG'si pozitif olan 38 örnekten dördü pozitif olarak saptanmıştır. Risk grubunda seropozitiflik oranı %1.1 olarak bulunmuştur. Pozitif grubun tamamında kene tutunması ve hayvan temas öyküsü mevcuttur. Başbulut ve ark.⁽²⁸⁾ Samsun kırsalında, *B. burgdorferi* seroprevalansını araştırdıkları ve 419 kişinin katıldığı çalışmalarında, ELISA ile olguların 17'sinde (%4.1) IgG pozitifliği saptamış olup, Western blot ile doğrulama çalışmasında, olguların 14'ünde (%3.3) pozitiflik belirlemişlerdir. Seropozitiflik oranı %3.3 olarak belirlenmiştir. Olguların dördünde (%4.3) kene teması öyküsü olup, kene teması ve seropozitiflik arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bucak ve ark.⁽²⁹⁾ Bolu bölgesinde, 196 kişide *B. burgdorferi* seroprevalansını araştırdıkları çalışmalarında, ELISA ile olguların 29'unda (%14.8) IgM, 27'sinde (%13.7) IgG pozitifliği saptanmıştır. Western blot sonuçlarına göre IgG seropozitifliği %4.6, IgM seropozitifliği %3.8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, kene teması olan 84 hastanın *B. burgdorferi* IgM ve IgG ELISA pozitiflik oranları sırasıyla %3.6 (n=3) ve %6 (n=5) olarak bulundu. Western blot testinde ise ELISA IgM pozitif örneklerin ikisi (%2.4) pozitif saptanmış olup, IgG pozitif olan örneklerin tamamı negatif olarak belirlendi. Seropozitiflik oranı IgM için %2,4 olarak saptanmış olup, IgG seropozitifliği bulunmadı. Sivas bölgesinde yapılan çalışma ile benzer şekilde IgG seropozitifliği çalışmamızda bulunmadı. Düzce, Samsun ve Bolu bölgelerinde yapılan çalışmalarda, IgG seropozitiflik oranları sırasıyla %1.1, %3.3 ve %4.6 olarak bulunmuştur. Ancak, IgG seropozitifliği ülkemizin diğer bölgelerinden farklı olarak

çalışmamızda saptanmadı. Çalışmamızda, bir olguda *B. burgdorferi* IgM ve KKKA birlikte pozitif saptandı. Kene teması sonrası erken dönemde alınan kan örneklerinden çalışma yapılmış olması nedeniyle çalışmamızda yalnızca IgM pozitifliği belirlenmiş olabilir. Bölgemizin KKKA açısından endemik olduğunu biliyoruz. *B. burgdorferi* seropozitifliğinin saptanmış olması nedeniyle *B. burgdorferi* vektör kene türlerinin de bölgemizde var olduğunu ve *B. burgdorferi* enfeksiyonunun bölgemiz için göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünüyoruz.

Ertürk ve ark.⁽³⁰⁾ Sivas ve Tokat yöresinde yaşayan kene ısırma ve kene temas öyküsü olan 330 kişilik olgu grubunda *C. burnetii* seropozitifliğini ELISA yöntemi kullanarak araştırdıkları çalışmalarında, olguların %15.5'inde faz II IgG seropozitifliği saptamışlardır. Yalnızca kene ısırma öyküsü olan 220 kişilik grupta ise %15.9 faz II IgG seropozitifliği saptamışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Antikor prevalansının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde, *C. burnetii* antikor pozitifliği erkeklerde %18.9, kadınlarda %13.45 olarak bildirilmiş ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kireççi ve ark.⁽³¹⁾ Kahramanmaraş yöresinde hayvan teması olan veteriner hekim, mezbaha kasabı ve celeplerden oluşan risk grubunda *C. burnetii* seropozitifliğini ELISA yöntemiyle araştırdıkları ve 40 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında, %10 faz II IgG seropozitifliği saptamışlardır. Olguların tamamı erkektir. Eyigör ve ark.⁽³²⁾ Aydın yöresinde veteriner hekim, celep ve kasaplardan oluşan risk grubunda *C. burnetii* seropozitifliğini ELISA ve IFA yöntemleriyle araştırdıkları 92 olgunun bulunduğu çalışmalarında, %7.6 faz II IgM, %42.4 faz II IgG seropozitifliği saptamışlardır. En yüksek oranda veteriner hekimlerde ve hayvan bakanlarda pozitiflik belirlenmiştir. Arabacı ve ark.⁽³³⁾ Gaziantep yöresinde, *C. burnetii* antikor pozitifliğini çiftçi, veteriner, kasap, mezbaha işçisi ve laboratuvar personeli içeren 300 kişilik risk grubunda ELISA ve IFA yöntemlerini kullanarak araştırdıkları çalışmalarında, %2 faz II IgM, %40 faz II IgG pozitifliği saptamışlardır. Risk ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. *C. burnetii* antikor pozitifliği erkeklerde %39.7, kadınlarda %36 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda, olguların tümünün kene temas

öyküsü vardı ve diğer çalışmalarla benzer olarak %84.5'i (n=71) çiftçilik hayvancılık ile uğraşıyordu. Yapılan taramada, %8.3 IgM ve %34.5 faz II IgG pozitifliği saptandı. Literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak erkeklerde daha yüksek oranda IgG seropozitifliği belirlendi (%37 erkek, %30 kadın). Faz II IgG pozitifliği saptanan olguların %93.1'i çiftçilik hayvancılık ile uğraşıyordu. Toplam altı olguda *C. burnetii* IgM ve KKKA PCR birlikte pozitif saptandı. Bu birlikteliğin koenfeksiyon veya süperenfeksiyon yönünden klinik olarak değerlendirilmesiyle veya kene teması olan hastalarda kenenin etken yönünden taşıyıcılığının belirlenmesi ile etkenin bölgemiz kene faunasında varlığı belirlenebilir. Çalışmamızda, *C. burnetii* faz II IgG seropozitifliği literatürdeki diğer çalışmalardan daha yüksek veya onlara benzer oranda saptanmıştır. Seropozitif olguların tamamının kene teması öyküsü olması yanında diğer çalışmalarla benzer olarak çoğunluğunun çiftçilik ve hayvancılık ile uğraşıyor olmasından kaynaklı da yüksek bir oran elde edilmiş olabileceğini düşünüyoruz. Ülkemizde farklı yörelerde yapılan çalışmalarda, *C. burnetii* seropozitifliği çalışmamızdan daha düşük veya daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Bölgesel farklılıklar, incelenen hasta grubu ve hasta sayısındaki değişikliklerden kaynaklanan oransal farklılıklar olduğunu düşünüyoruz.

Başol ve ark.⁽²⁵⁾ kene teması olan 251 olgunun klinik, demografik ve laboratuvar bulgularını araştırdıkları çalışmalarında, KKKA yönünden PCR pozitif grupta PCR negatif gruba göre trombosit düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir. Erdağ ve ark.'nın⁽³⁴⁾ kene ısırması ile başvuran 542 olgunun klinik, demografik ve laboratuvar bulgularını inceledikleri çalışmalarında, olguların hiçbirinde KKKA klinik bulgularının gelişmediği ve yine hiçbir olguda trombositopeni saptanmadığı bildirilmiştir. Çıtıl ve ark.⁽³⁵⁾ kene teması ile başvuran 840 hastanın epidemiyolojik ve laboratuvar bulgularını değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların %56'sında trombositopeni olduğunu belirtmişlerdir. Erişkin yaş grubundaki 758 hastanın %80.6'sının 18-65 yaş, %19.4'ünün 65 yaş üzeri olduğu saptanmıştır. Bucak ve ark.⁽³⁶⁾ kene ısırma öyküsü ile başvuran 161 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar bulgularını araştırdıkları çalışmalarında, başvuruda hastaların %5'inde trombositopeni saptandığını, toplamda iki

olguda klinik uyum ve bunların birinde KKKA PCR pozitifliği saptandığını bildirmişlerdir. Uluğ'un⁽²²⁾ kene ısırması ile başvuran 61 olgunun epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularını incelediği çalışmada, başvuru sırasında hiçbir olguda trombositopeni saptanmadığı ve tamamının KKKA yönünden negatif olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, başvuru sırasında olguların %84.5'inde trombositopeni saptandı. Literatürde kene ısırması ile başvuran hastalarla yapılan çalışmalarla karşılaştırdığımızda, çalışmamızda başvuruda trombositopeni oranı daha yüksekti. Bu farklılığın KKKA'nın çalışmamızdaki hastalarda yüksek oranda pozitif olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Bölgemizin KKKA yönünden endemik bir bölge olması nedeniyle uygun öyküsü olan hasta grubunun KKKA yönünden değerlendirilmesi, hastalıktan kuşku ettirici niteliği nedeniyle başvuruda trombosit sayılarının dikkatle değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda, literatürle benzer olarak, KKKA PCR pozitif olan hastalarda başvuru trombosit sayısı anlamlı olarak düşüktü. Trombositopeni KKKA enfeksiyonunun değişmez bulgusu olarak bilinmektedir ve çalışmamızdaki veriler bu bilgiyle uyumludur. Literatürle benzer olarak çalışmamızda, olguların %78.6'sı 18-65 yaş, %21.4'ü 65 yaş üzeridir ve yaş grubu ile pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Erişkin yaş grubunda kırsal alanda çalışma, hayvancılık işleriyle uğraşmanın daha sık olabileceğini ve bu nedenle kene temaslarının daha fazla olabileceğini düşünüyoruz. Literatürde görebildiğimiz kadarıyla, *B. burgdorferi* ve *C. burnetii* seropozitifliklerinin trombosit sayısı ile ilişkisinin gösterildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Kene teması olan hasta grubunun sıklıkla hayvancılık işleriyle uğraşıyor olması nedeniyle hayvan teması ile bulaşabilen enfeksiyonlardan ayrımını yapmak gereklidir. Tutunan kenede hastalık etkeninin varlığının gösterilmesi ile etkenin bölgesel kene faunasında varlığı belirlenebilir. Çalışmamızda, hastalara tutunan kenelerin elde edilememiş olması nedeniyle böyle bir test yapma olanağı olmamış ve bu bir kısıtlılık olarak karşımıza çıkmıştır. Bölgemizde ve ülkemiz genelinde büyük olgu serilerinde *C. burnetii*'nin araştırılmamış olması, yapılan çalışmalarda farklı serolojik yöntemlerin kullanılması (IFA, Kompleman birleşme testi veya ELISA) ve IFA'da kullanılan tanıtıcı titre farklılığı nedeniyle çalışma sonuçlarını karşılaştırmak

pek olası olmamıştır. Aynı şekilde bölgemizde ve ülkemizde *B. burgdorferi* sıklığını belirleyen çok sayıda olgu içeren çalışmaların yapılmasının gerektiği düşünülmektedir. Çalışmamızda, *B. burgdorferi* yönünden pozitif olduğu saptanan olgular mevcut olup, bölgemiz kene faunasında etkenin var olabileceğini düşündürmüştür. Fakat çalışmamızın retrospektif yapılmış olması nedeniyle hastalığın klinik gidişatı takip edilememiş ve laboratuvar destekli klinik tanı koyulamamıştır.

Sonuç olarak, bölgemizde KKKA'nın endemik olarak görülmesi nedeniyle kene temas öyküsü olan hasta grubunda öncelikle değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Ancak, kene temasının yalnızca KKKA için değil diğer hastalıklar içinde bir işaret ve bulaş yolu olduğu akılda tutulmalıdır. Klinik değerlendirmesi yapılan hasta grubunda KKKA yönünden negatif saptanan olguların diğer etkenler için araştırılması ve uygun antibiyoterapinin sağlanması hem bölgesel verilere hem de hasta tedavisine katkı sağlaması yönünden önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.08.2019 tarih ve 2019-08/07 Karar No.) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T-868 nolu tıpta uzmanlık araştırma projesi olarak desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Cumhuriyet University, Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (08.07.2019; 2019-08/07).

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

Funding: Founded by Cumhuriyet University, Scientific Research Committee (T-868).

KAYNAKLAR

1. Gazyacı AN, Aydenizöz M. Keneler ve kenelerin taşıdığı bazı önemli hastalıklar. Türkiye Parazitol Derg. 2010;34(2):131-6.

2. Tanır G, Özgelen Ş, Tuygun N. Kenelerin biyolojik özellikleri, kene ile bulaşan hastalıklar ve Türkiye'deki epidemiyolojik veriler. Çocuk Enf Derg. 2008;2(3):117-23.
3. Dumanlı N, Altay K, Aktaş M. Keneler ve kenelerle taşınan hastalıklar. Manas J Agr Vet Life Sci. 2016;6(2):45-54.
4. Aydın MF, Coşkun A. İnsanlarda kene ile bulaşan hastalık etkenleri ve Türkiye'deki mevcut durumu. J Adv VetBio Sci Tech. 2019;4(1):26-32. <https://doi.org/10.31797/vetbio.486679>
5. Gargılı A. Kenelerin vektörlüğü ve Türkiye'de durum. Ankem Derg. 2009;23(Ek 2):249-52.
6. İnci A, Yıldırım A, Düzlü Ö, et al. Tick-borne diseases in Turkey: a review based on one health perspective. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(12):e0005021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005021>
7. Gözalan A, Esen B, Fitzner J, et al. Crimean-congo haemorrhagic fever cases in Turkey. Scand J Infect Dis. 2007;39(4):332-6. <https://doi.org/10.1080/00365540601053014>
8. Ser Ö, Çetin H. Kırım kongo kanamalı ateşinin güncel durumu. TAF Prev Med Bull. 2016;15(1):58-68. <https://doi.org/10.5455/pmb.1-1437766801>
9. Elaldı N. Kırım-kongo hemorajik ateş epidemiyolojisi. Cum Univ Tıp Fak Derg. 2004;26(4):185-90.
10. Ergönül Ö. Crimean-congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis. 2006;6(4):203-14. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70435-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70435-2)
11. Şen E. Lyme hastalığının epidemiyolojisi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2006;36(1):55-66.
12. Aberer E. Lyme borreliosis – an update. J Dtsch Dermatol Ges. 2007;5(5):406-14. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06285.x>
13. Steere A. Lyme disease. N Engl J Med. 2001;345(2):115-25. <https://doi.org/10.1056/NEJM200107123450207>
14. İşeri L, Durmaz B. Borrelia ve Lyme hastalığı. Turgut Özal Tıp Merk Derg. 2000;7(3):286-92.
15. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi. Lyme hastalığının mikrobiyolojik tanısı. B-MT-24. 2015.
16. Köksal İ. Lyme hastalığı: tanı ve tedavi. Türkiye Klin J Inf Dis-Special Topics. 2014;7(2):48-51.
17. Kılıç S, Çelebi B. Epidemiyoloji Raporu. 1. Bölüm: Genel bilgiler. Turk Hij Den Biyol Derg. 2008;65(18):1-20.
18. Günaydin E, Müştak HK. Q humması. Etlik Vet Mikrobiyol Derg. 2013;24(1):26-32.
19. Yıldırım T. Q ateşi. Türkiye Klin J Inf Dis-Special Topics. 2014;7(2):79-84.

20. Över L, İnceboz T, Yapar N, et al. Dokuz eylül üniversitesi hastanesine kene tutması yakınması ile başvuran olguların araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg.* 2012;36(2):75-81.
<https://doi.org/10.5152/tpd.2012.19>
21. Al B, Yıldırım C, Söğüt Ö, ve ark. Batman devlet hastanesi acil servisine yedi ayda başvuran 39 kene ısırığının değerlendirilmesi. *Akad Acil Tıp Derg.* 2008;7:40-3.
22. Uluğ M. Kene ısırması nedeniyle başvuran olguların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının irdelenmesi. *Klimik Derg.* 2011;24(1):40-3.
<https://doi.org/10.5152/kd.2011.08>
23. Korkmaz T, Sirmatel F, Boztaş G. Kene tutunmasıyla hastaneye başvuran olguların değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2011;24(1):44-7.
<https://doi.org/10.5152/kd.2011.09>
24. Yılmaz GR, Buzgan T, İrmak H, et al. The epidemiology of crimean-congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis.* 2009;13(3):380-6.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.07.021>
25. Başol N, Duygu F, Ayan M. Detailed evaluation of patients admitted to emergency department with a tick bite complaint. *Medicina (Kaunas).* 2013;49(8):367-71.
26. Güneş T, Poyraz Ö, Kaya S, ve ark. Sivas yöresinde *Borrelia burgdorferi* vektörlerinin ve Lyme seropozitifliğinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2005;39(4):503-8.
27. Kaya AD, Parlak AH, Ozturk CE, et al. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection among forestry workers and farmers in Düzce, north-western Turkey. *New Microbiol.* 2008;31(2):203-9.
28. Aslan Başbulut E, Gözalan A, Sönmez C, ve ark. Samsun kırsalında *Borrelia burgdorferi* ve kene ensefaliti virüsü seroprevalansının araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(2):247-56.
29. Bucak Ö, Koçoğlu ME, Taş T, et al. Evaluation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato seroprevalence in the province of Bolu, Turkey. *Turk J Med Sci.* 2016;46(3):727-32.
<https://doi.org/10.3906/sag-1504-100>
30. Ertürk R, Poyraz Ö, Güneş T. Serosurvey of *Coxiella burnetii* in high risk population in Turkey, endemic to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *J Vector Borne Dis.* 2017;54(4):341-7.
<https://doi.org/10.4103/0972-9062.225839>
31. Kireççi E, Uğuz MT. Kahramanmaraş ilindeki risk gruplarında *Coxiella burnetii*'ye karşı oluşan faz II Ig antikorlarının serolojik olarak incelenmesi. *Sağlık Akademisi Kastamonu.* 2019;4(2):90-7.
<https://doi.org/10.25279/sak.506991>
32. Eyigör M, Tekbıyık S, Kırkan Ş, ve ark. Q humması için risk gruplarında *Coxiella burnetii*'ye karşı oluşan antikorların ELISA ve IFA testleri ile saptanması. *İnfeksiyon Derg.* 2006;20(1):31-6.
33. Arabacı P, Ekşi F, Bayram A. Investigation of *Brucella* and *Coxiella burnetii* antibodies among humans at risk and control groups living in southeastern Turkey. *Eur J Ther.* 2017;23(3):111-6.
<https://doi.org/10.5152/EurJTher.2017.65>
34. Erdağ GÇ, Akın Y, Çetinkaya E, et al. Kene ısırması şikayeti ile başvuran olgular. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi.* 2007;18(2):64-70.
35. Çıtıl R, Çolak İY, Esen M. 2012-2018 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi acil servisine kene teması ile başvuran olguların epidemiyolojik incelenmesi. *J Contemp Med.* 2020;10(2):253-60.
<https://doi.org/10.16899/jcm.717429>
36. Bucak İH, Temiz F, Tümgör G, ve ark. Üçüncü basamak merkezde 161 kene ısırığı vakasının değerlendirilmesi. *Cocuk Enf Derg.* 2013;7(1):3-6.
<https://doi.org/10.5152/ced.2013.02>

COVID-19 Nedeniyle Yatan Hastalarda Eşik Döngü Değerlerinin Laboratuvar Parametreleriyle Karşılaştırılması

Comparison of Threshold Cycle Values with Laboratory Parameters in Hospitalized Patients Due to COVID-19

Gülseren Samancı Aktar[®]

Diyarbakır SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye

Atıf/Cite as: Samancı Aktar G. COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda eşik döngü değerlerinin laboratuvar parametreleriyle karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(4):274-280.

Öz

Amaç: COVID-19 (SARS-CoV-2) tüm dünyada büyük bir sorun olarak etkisini sürdürmektedir. Bu çalışmada, Covid servis ve yoğun bakım hastalarında RT-PCR ile belirlenen eşik döngü sayısının (cycle threshold, Ct) lökosit (WBC), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), eozinofil (EOS), eritrosit (RBC), trombosit (PLT), D-dimer, ferritin, C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH) ve prokalsitonin ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya toplam 354 kişi dâhil edildi, bu kişiler servis ve yoğun bakımda yatan hastalardı. Ct≤24 ve Ct değeri >24 olan hastaların hastaneye yatış anında laboratuvar testlerinde anlamlı fark olup olmadığı ve ayrıca Ct≤24 olan hastalar ve Ct>24 olan hastalarda hastaneye yatış anında ve yedi gün sonraki laboratuvar testleri arasında anlamlı fark olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ct≤24 ve Ct>24 olan hastaların hastaneye yatış anında alınan testlerinin karşılaştırılması sonucu, yalnızca WBC yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ct≤24 olan hastalarda, hastaneye yatış zamanı ile yedi günlük yatış sonrası arasında WBC, EOS, RBC, PLT, D-dimer, CRP ve LDH seviyelerinde anlamlı bir fark olduğunu gösterdi. Ct>24 olan hastalarda bu fark WBC, LYM, EOS, RBC, PLT, D-dimer, ferritin ve CRP düzeylerindeydi.

Sonuç: Bu sonuçlara göre, Ct değerlerinin hasta kliniğini yansıtmayı açısından yararlı olmadığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Real-time polimeraz zincir reaksiyonu, Ct değeri

ABSTRACT

Objective: COVID-19 (SARS-CoV-2) still continues to be a major problem all over the world. In this study, it was aimed to evaluate the relationship of cycle threshold (Ct) values, which is determined by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), with the levels of white blood cell counts (WBCs), neutrophils (NEU), lymphocytes (LYM), eosinophils (EOS), red blood cells (RBC), platelets (PLT), D-dimer, ferritin, C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH) and procalcitonin (PCT) levels in patients hospitalized in Covid wards and intensive care units.

Methods: The study included a total of 354 patients hospitalized in the wards and intensive care units. The patients were dichotomized into two as those with Ct≤24 and with Ct>24 compared in terms of laboratory tests taken at the time of hospitalization and also, the differences between laboratory tests taken at the time of hospitalization and seven days after hospitalization were also evaluated in these patients.

Results: The results showed that the only difference was in WBC levels between the patients with Ct≤24 and Ct>24. In patients with Ct≤24, the results showed that there was a significant difference in WBC, EOS, RBC, PLT, D-dimer, CRP, and LDH levels between at the time of hospitalization and after seven days of hospitalization. In patients with Ct>24, this difference was in WBC, LYM, EOS, RBC, PLT, D-dimer, ferritin, and CRP levels.

Conclusion: Based on these results, it can be suggested that Ct values are not useful in terms of reflecting the clinical status of patients.

Keywords: COVID-19, real-time polymerase chain reaction, Ct value

Alındığı tarih / Received:
19.02.2022 / 19.February.2022

Kabul tarihi / Accepted:
02.07.2022 / 02.July.2022

Erken çevrimiçi / First Published:
16.12.2022 / 16.December.2022

ORCID Kayıtları

G. Samancı Aktar 0000-0002-5809-5730

✉ gsaktar@hotmail.com

GİRİŞ

Çin'in Wuhan kentinde, Aralık 2019 tarihinde pnömoni olgularının ortaya çıkmasından sonra etkenin yeni bir koronavirüs olduğu saptanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalığa "coronavirus disease-2019 (COVID-19)" adını vermiştir. Virüs "severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)" olarak tanımlanmıştır⁽¹⁾.

Koronavirüsler, *Nidovirales* takımı altında, *Coronaviridae* ailesine ait yaklaşık 80-160 nm büyüklüğünde, helikal kapsidli, segmentsiz, pozitif polariteli ve tek sarmallı RNA genomları olan virüslerdir. Alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört cinsi bulunur. İnsanlarda alfa ve beta cinsi enfeksiyona neden olmaktadır⁽²⁾.

COVID-19 solunum yolu enfeksiyonu olarak ortaya çıkmış olsa da kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, nörolojik, hematopoetik ve immün sistemleri tutar. Hematopoetik sistem ve hemostaz üzerinde önemli etkisi olan sistemik bir enfeksiyondur. COVID-19 ile enfekte hastalar venöz tromboembolizm açısından yüksek risk altındadırlar. İlk semptomların başlamasından yaklaşık yedi ile 14 gün sonra, hastalığın klinik belirtilerinde artma beklenmektedir⁽³⁾.

Bu hastalığın erken evrelerinde, şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonu semptomları ortaya çıkar, bazı hastalarda hızla akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve diğer ciddi komplikasyonlar gelişir ve bunların sonunda çoklu organ yetmezliği izler. Bu nedenle kritik olguların erken teşhisi ve zamanında tedavisi çok önemlidir. COVID-19'un gelişimi, prognoz mekanizması ve bağışıklık durumu hâlâ belirsizdir⁽⁴⁾.

COVID-19'un tanısı için yaygın olarak ters transkripsiyonlu polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılmaktadır⁽²⁾. RT-PCR döngü sayısı (cycle threshold, Ct) değerleri, hedef genin eşik seviyesini aşması için gereken amplifikasyon döngülerinin sayısını temsil eder ve örneklerdeki Ct değerinin

ölçümü eşik döngü sayısı olarak isimlendirilir^(5,6). Ct değerleri, viral RNA konsantrasyonunun değerlendirmesini sunar; daha düşük Ct değerleri, daha yüksek viral RNA konsantrasyonlarına karşılık gelir⁽⁷⁾.

Lökosit, nötrofil, lenfosit, eritrosit, hemoglobin ve trombosit dahil olmak üzere kan hücrelerindeki miktar değişikliği ve şekil dağılımı, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, D-dimer ve ferritin gibi birçok rutin kan testleri COVID-19 hastalığının seyri, ilaç tedavisi etkinliği, iyileşmesinin değerlendirilmesi, nüksetmesi ve incelenmesi gibi birçok durumda kullanılmaktadır⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Bu çalışmada, Covid servis ve yoğun bakım hastalarında Ct ile belirlenmiş kalitatif değerlerin laboratuvar testleri ile [lökosit (WBC), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), eozinofil (EOS), eritrosit (RBC), trombosit (PLT), D-dimer, ferritin, CRP, laktat dehidrogenaz enzimi (LDH) ve prokalsitonin (PCT)] ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile yapılmıştır (Tarih: 29.01.2021 ve Karar No. 659).

Çalışmaya Ağustos-Ekim 2020 tarihleri arasında Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatarak tedavi gören toplam 354 yetişkin hasta alınmıştır. Hasta grubumuzda nazofarengeal sürüntü örnekleri değerlendirilmiştir. COVID-19 hastalarında balgam ve bronkoalveolar lavaj örnekleri hastanemizde alınmadığından sadece nazofarengeal sürüntü örnekleri değerlendirilmiştir.

Serviste yatan 292 ve yoğun bakımda yatan 62 hastanın tıbbi kayıtlarından RT-PCR Ct değeri, WBC, NEU, LYM, EOS, RBC, PLT, D-dimer, ferritin, CRP, LDH ve PCT değerleri, yaş ve cinsiyete ilişkin bilgiler elde

edildi. Ct'nin hastane yatış anında değeri, WBC, NEU, LYM, EOS, RBC, PLT, D-Dimer, ferritin, CRP, LDH ve PCT'nin ise hastane yatış anında ve yedi gün sonraki değerleri alınmıştır.

PCR için Bio-Speedy Direct RT-qPCR SARS-CoV-2 nükleik asit tespit kiti (Bioeksen, Türkiye) SARS-CoV-2' kullanılmıştır. RT-PCR işlemi için bütün hastalarda BS-Sy-Sc2-1000 katalog numaralı Bio-Speedy direct RT-qPCR SARS-CoV-2 (version 202105251755EAG) (Bioeksen, Türkiye) kullanılmıştır. SARS-CoV-2 RT-PCR için viral nükleik asit tamponlu tüplere alınmış nazofarengeal sürüntü örnekleri Bio-Rad CFX96 Touch Thermal Cycler cihazı (Bio-Rad Laboratories, ABD) ile çalışıldı. RT-PCR, 52°C 5 dk. (1 döngü), 95°C 10 sn. (1 döngü) takiben 95°C 1 sn., 55°C 30 sn. (40 döngü) aşamaları ile yapıldı⁽¹¹⁾. Her çalışma için negatif kontrol, pozitif kontrol ve her numune için internal kontroller değerlendirilmiş ve kontrollerin uygun olması sonucunda PCR sonucu pozitif ve negatif olarak yorumlanmıştır. Servis ve yoğun bakımda yatan hastaların hastaneye yatış anındaki örnekleri değerlendirilmiş ve pozitif sonuçlanan örneklerin Ct değerleri alınmıştır.

Bu hastalara ait tam kan sonuçları WBC, NEU, LYM, EOS, RBC, PLT (Mindray BC 6800, Mindray Building, High-Tech Industrial Park, Çin), D-dimer IL ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory, Werfen Company, İspanya), CRP ve LDH ARCHITECT c16000 (Abbott Laboratories, ABD), ferritin ve PCT Cobas e601 (Roche Diagnostics, Almanya), cihazlarında çalışılmıştır. Hastaneye yatış anında ve bir hafta sonra geriye yönelik alınmıştır.

Servis (n=292) ve yoğun bakımda (n=62) yatan hastaların Ct'leri arasında anlamlı bir fark olup olmadığı, Ct≤24 olan hastalar (n=109) ve Ct değeri >24 olan hastalar (n=245) Ct değeri açısından iki gruba ayrılarak hastane yatış anında laboratuvar testlerinde anlamlı fark olup olmadığı ve ayrıca Ct≤24 olan hastalar ve Ct>24 olan hastalarda hastaneye yatış anında ve yedi gün sonraki laboratuvar testleri arasında anlamlı fark olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Araştırmada, bağımsız örneklem için t-testi, normal dağılmayan bağımsız örneklem için t-testinin parametrik olmayan versiyonu olan Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastanemizde COVID-19 tanısıyla yatan toplam 354 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 292'si servis, 62'si yoğun bakıma yatan hastalardı. Ct≤24 olan 109 ve Ct>24 olan 245 hasta bulunmaktaydı.

Tüm hastaların yaş ortalaması 56.8 (sapma=16) olarak saptanmıştır. Hastaların 175'i kadın yaş ortalaması 57.1 (sapma=16.6), 177'si erkek yaş ortalaması 56.5 (sapma=15.4) olarak saptanmıştır.

Servis (n=292) ve yoğun bakımda (n=62) yatan hastaların Ct değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark (p=0.475) olmadığı görülmüştür.

Ct≤24 (n=109) ve Ct>24 (n=245) olan hastaların hastaneye yatış anında alınan laboratuvar test sonuçları bağımsız örneklem için t-testi ile karşılaştırıldığında, WBC düzeyi istatistiksel olarak anlamlı (p=0.0017) bulunurken, NEU, LYM, EOS, RBC, PLT, D-dimer, ferritin, CRP, LDH ve PCT istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla p= 0.267, 0.346, 0.494, 0.657, 0.681, 0.889, 0.060, 0.283, 0.504, 0.519) bulunmamıştır (Tablo 1).

Ct değerleri ≤24 olan (n=109) ve Ct değeri >24 olan hastalar (n=245) yaş açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı zamanda Ct değerleri ile yaş arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Ct≤24 olan hastalarda hastaneye yatış anında ve yedi gün sonra laboratuvar test sonuçları tekrarlı ölçümler için t-testi ile karşılaştırıldığında, WBC, EOS, RBC, PLT, D-dimer, CRP ve LDH istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, NEU, LYM, ferritin ve PCT istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Ct değerlerine göre (Ct≤24 ve Ct>24) vakaların kan değerleri karşılaştırmaları

Testler	t	df	p	Ort. Fark	Standart Hata
WBC	-2.41	352	0.0017*	-0.964	0.401
Nötrofil	-1.11	352	0.267	-1.48	1.33
Lenfosit	0.945	352	0.346	1.10	1.16
Eozinofil	0.684	352	0.494	0.045	0.066
RBC	-0.444	352	0.657	-0.0325	0.0731
PLT	-0.412	352	0.681	-3.63	8.82
D Dimer	0.14	351	0.889	10.9	77.6
Ferritin	-1.88	349	0.060	-116	61.3
CRP	-1.07	352	0.283	-8.08	7.52
LDH	0.670	179	0.504	70.4	105
Prokalsitonin	0.646	260	0.519	0.292	0.452

WBC: Lökosit; RBC: Eritrosit (RBC); PLT: Trombosit; CRP: C-reaktif protein; LDH: Laktat dehidrogenaz

Tablo 2. Ct≤24 olan hastaların hastaneye yatış ve 7 gün sonra alınan kan testleri karşılaştırmaları

İlk ve son ölçüm testleri	t	df	p
WBC	-6.198	83.0	< .001
Nötrofil	-1.053	83.0	0.296
Lenfosit	1.568	83.0	0.121
Eozinofil	-4.923	83.0	< .001
RBC	4.178	83.0	< .001
PLT	-9.349	83.0	< .001
D-dimer	-3.819	83.0	< .001
Ferritin	-1.342	83.0	0.183
CRP	2.241	83.0	0.028
LDH	-2.826	67.0	0.006
Prokalsitonin	0.592	80.0	0.555

WBC: Lökosit; RBC: Eritrosit (RBC); PLT: Trombosit; CRP: C-reaktif protein; LDH: Laktat dehidrogenaz

Tablo 3. Ct>24 olan hastaların hastaneye yatış ve 7 gün sonra alınan kan testleri karşılaştırmaları

İlk ve son ölçüm testleri	t	df	p
WBC	-6.019	142	< .001
Nötrofil	-1.593	142	0.113
Lenfosit	2.537	142	0.012
Eozinofil	-5.936	142	< .001
RBC	7.687	142	< .001
PLT	-9.088	142	< .001
D-dimer	-3.543	142	< .001
Ferritin	-5.270	141	< .001
CRP	3.621	143	< .001
LDH	0.210	111	0.834
Prokalsitonin	1.444	128	0.151

WBC: Lökosit; RBC: Eritrosit (RBC); PLT: Trombosit; CRP: C-reaktif protein; LDH: Laktat dehidrogenaz

Ct>24 olan hastalarda hastaneye yatış anında ve yedi gün sonra laboratuvar test sonuçları tekrarlı ölçümler için t-testi ile karşılaştırıldığında, WBC, LYM, EOS, RBC, PLT, D-Dimer, ferritin ve CRP istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, NEU, LDH ve PCT istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3).

Bunlara ek olarak, yoğun bakım ve serviste yatan hastaların hastaneye giriş anındaki değerleri gruplar

arası olacak şekilde karşılaştırılmıştır. Verilerin normal dağılmaması nedeniyle bağımsız örneklem için t-testinin parametrik olmayan versiyonu olan Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar yoğun bakım ve serviste yatan hastaların, WBC (p=0.001), nötrofil (p<0.001), lenfosit (p<0.001), D-Dimer (p<0.001), Ferritin (p=0.001, CRP (p<0.001) ve prokalsitonin (p<0.001) değerleri arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Servis ve yoğun bakımdaki hastaların hastaneye giriş kan testlerinin karşılaştırması

Testler	Mann Whitney-U	p	Ort. Fark	Etki Büyüklüğü
WBC	6664	0.001	-1.3500	0.2639
Nötrofil	5229	< .001	-8.0000	0.4223
Lenfosit	5326	< .001	6.3001	0.4117
Eozinofil	7756	0.065	4.39e-5	0.1432
RBC	8703	0.634	0.0400	0.0386
PLT	8755	0.685	-3.0001	0.0328
D-dimer	6457	< .001	-84.0000	0.2843
Ferritin	6573	0.001	-138.0000	0.2663
CRP	5737	< .001	-38.0957	0.3663
LDH	2372	0.092	-36.0000	0.1735
Prokalsitonin	3483	< .001	-0.1010	0.4184

WBC:Lökosit; RBC: Eritrosit (RBC); PLT: Trombosit; CRP: C-reaktif protein; LDH: Laktat dehidrogenaz

TARTIŞMA

Çalışma, Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan 354 hastaya ait RT-PCR Ct, WBC, NEU, LYM, EOS, RBC, PLT, D-dimer, ferritin, CRP, LDH ve PCT test sonuçları hastane bilgi işlem sisteminden alınmıştır. Bullard ve ark. Ct değerleri >24 olan PCR pozitif solunum örneklerinin viral kültür negatif olduğunu bildirmişlerdir⁽¹²⁾. Çalışmada, Ct≤24 ve Ct değeri >24 olmak üzere hastalar iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

Gao ve ark.⁽⁴⁾ klinik açıdan COVID-19 olan 43 yetişkin hastayı hafif ve ağır grup olarak sınıflandırarak hematolojik parametreler, D-dimer ve CRP'yi karşılaştırmışlardır. COVID-19 şiddetinin erken tahmini için D-dimer testinin en yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu belirtmişlerdir. İki grup arasında WBC, LYM, NEU ve PCT testleri açısından farklılık saptamamışlardır. Bu çalışmada, laboratuvar testleriyle Ct değerleri (Ct≤24, Ct>24) LYM, NEU, D-dimer, CRP, PCT anlamlı bulunmazken, WBC anlamlı (p=0.0017) bulunmuştur (Tablo 1).

Li ve ark.⁽¹³⁾ COVID-19 benzeri pnömoni ile solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların ayırımında azalmış EOS ve artmış CRP kombinasyonunun hasta ayırımını kolaylaştıracağını bildirmişlerdir. SARS-CoV-2'deki Ct değerleri ile EOS, LYM arasında anlamlı negatif

ilişki bulmuşlardır⁽¹⁴⁾. CRP seviyelerinin, hastalığın ciddiyetini yansıtabileceğini ve hastalık izleme için temel bir gösterge olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür⁽¹⁵⁾. Hastalarda CRP'nin hastalığın başlangıcından sonra farklı zamanlarda Ct değerleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. CRP'nin, COVID-19 hastalarında Ct değerinin klinik bilgilerle kombinasyonunun klinik karar için fikir verebileceği sonucuna varılmıştır⁽¹⁶⁾. Ct değerleri açısından gruplar (Ct≤24, Ct>24 olan) karşılaştırıldığında, gruplar arasında LYM, EOS ve CRP için anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 2).

Bu çalışmada, Ct değeri (Ct≤24 olan hastalar, Ct>24 olan hastalar) ile yaş karşılaştırıldığında anlamlı bir fark (p=0.256) bulunmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda, Ct değerleriyle yaş grupları arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır^(17,18). Shi ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ çalışmasında, ortalama Ct değerinin hastaların yaşı ile birlikte artma eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir.

Bazı çalışmalarda şiddetli olguların Ct değerinin ortalama ciddi klinik sonuçlarla ilişkili olabileceği, SARS-CoV-2'nin Ct değerinin hastalık prognozunu değerlendirmek için yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Hastane içi mortalite riskine ilişkin yapılan çalışmada, Ct değeri yüksek (Ct<25) olan hastaların, Ct değeri düşük olan hastalara (Ct>24) göre istatistiksel olarak daha yüksek mortalite riski

olduğunu bildirmişlerdir^(17,19). COVID-19 RT-PCR'deki döngü sayısı (Ct) değerlerinin düşüklüğünde klinik olarak daha ağır sonuçlarla ilişkili olabileceğini ve Ct değerlerinin COVID-19'un klinik seyrini ve prognozunu tahmin etmede yararlı olabileceğini bildirmişlerdir⁽⁵⁾. Bu çalışmada, (Ct≤24, Ct>24) hastalar arasında WBC testinde farklılık (p=0.0017) olsa da NEU, LYM, EOS, RBC, PLT, D-dimer, Ferritin, CRP, LDH ve PCT testlerde farklılık bulunmamıştır. Çalışma hasta kliniği açısından değerlendirilme içermese de Ct değerlerinin laboratuvar testleriyle karşılaştırılması sonucu hasta kliniğini yansıtmaması açısından yararlı olmadığı söylenebilir.

Ct≤24 olan hastalar, hastaneye yatış anında ve bir hafta sonraki laboratuvar testlerinden WBC, EOS, RBC, PLT, D-Dimer, CRP ve LDH istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken, NEU, LYM, ferritin ve PCT istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2). Ct>24 olan hastalarda ise hastaneye yatış anında ve bir hafta sonraki laboratuvar testlerinden WBC, LYM, EOS, RBC, PLT, D-dimer, ferritin ve CRP istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken, NEU, LDH ve PCT istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3). Ct değerleri ≤24 ve >24 olan hastalar aynı gruplar arasında hastane yatış anında ve bir hafta arayla karşılaştırılan laboratuvar testlerinden yalnızca NEU, LYM, ferritin, LDH ve PCT açısından farklılık görülmemiş, genel olarak diğer testlerde farklılık görülmüştür. Bu durum Ct değerlerinin aynı hastalarda laboratuvar testleri ile ilişkili olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Ct değerleri ≤24 ve >24 gruplar arasında da genel olarak laboratuvar testlerinde farklılık olmaması hastalığın şiddeti ile ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yoğun bakım ve serviste yatan hastaların hastaneye giriş anındaki karşılaştırılan laboratuvar testlerinden, WBC (p=0.001), nötrofil (p<0.001), lenfosit (p<0.001), D-dimer (p<0.001), Ferritin (p=0.001, CRP (p<0.001) ve prokalsitonin (p<0.001) değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuş olsa da (Tablo 4), gruplar arasında farklılık olmaması hastalığın şiddeti ile ilişkili olmayabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Asai ve ark.(20) pnömoni ve pnömoni olmayan 2 grup oluşturarak bu kişilerde RT-PCR Ct değerinin COVID-19'un hastalık şiddeti ve aktivitesi açısından karşılaştırdıkları çalışmada, gruplar arasında bir

fark olmadığı ve RT-PCR Ct değerinin COVID-19'un şiddetini ve aktivitesini yansıtmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca bazı çalışmalarda, COVID-19 asemptomatik ve semptomatik hastalardan alınan örneklerde Ct değerlerinin benzer olduğunu bildirilmiştir(21,22). Örnek toplama, taşıma ve saklama sırasında viral RNA'nın bozulması nedeniyle yanlış negatif sonuçlar verebileceği, bu nedenle örneklerde saptanan Ct değerlerinin gerçek anlamda viral yükleri yansıtmayabileceğini belirtmişlerdir(13).

Sonuç olarak, SARS-CoV-2 tanısı için RT-PCR ile belirlenen Ct sonuçlarının, örnekte bulunan nükleik asit miktarı dışında klinik örneğin yeterli şekilde alınmaması, uygun taşıyıcı ortam, laboratuvar da değerlendirilinceye kadar geçen süre gibi birçok durum etkilemektedir. Ayrıca Ct değerleri ≤24 ve >24 gruplar arasında da genel olarak laboratuvar testlerinde farklılık olmaması hastalığın şiddeti ile ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir. Ct sonuçlarının laboratuvar testleriyle birlikte COVID-19 hasta prognozunu tahmin etmede yararlı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 29.01.2021 ve Karar no: 659).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/Bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of University of Health Sciences, Gazi Yaşargil Research and Training Hospital Ethics Committee (01.29.2021; 659).

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

Funding: None/Not declared.

KAYNAKLAR

1. Günel Ö, Türe E, Bayburtlu M, ve ark. COVID-19 tanılı hastaların risk faktörleri açısından değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2020;54(4):575-82. <https://doi.org/10.5578/mb.69811>

2. Erensoy S. COVID-19 Pandemisinde SARS-CoV-2 ve mikrobiyolojik tanı dinamikleri. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(3):497-509.
<https://doi.org/10.5578/mb.69839>
3. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-47.
<https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
4. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):791-6.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
5. Rao SN, Manissero D, Steele V, Pareja J. A narrative systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. *Infect Dis Ther.* 2020;9(3):573-86.
<https://doi.org/10.1007/s40121-020-00324-3>
6. Tom M, Mina M. To interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2252-4.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa619>
7. Salvatore P, Dawson P, Wadhwa A, et al. Epidemiological correlates of polymerase chain reaction cycle threshold values in the detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;72(11):e761-7.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1469>
8. Lu G, Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case. *Clin Chim Acta.* 2020;508:98-102.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.034>
9. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):389-99.
<https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
10. Hormati A, Foroghi Ghomi S, Sohrabi M, et al. Clinical manifestation of patients who died due to COVID-19; A retrospective study from Qom-Iran. *Arch Iran Med.* 2020;23(12):864-9.
<https://doi.org/10.34172/aim.2020.115>
11. Bioeksen. Bio Speedy SARS-CoV-2 (2019-nCoV) qPCR Detection Kit system kit prospectus, 202009171700SK, 2020.
12. Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting Infectious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):2663-6.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>
13. Li Q, Ding X, Xia G, et al. Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: A retrospective case-control study. *EClinicalMedicine.* 2020;23:100375.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100375>
14. Huang J, Ran R, Lv Z, et al. Chronological changes of viral shedding in adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2158-66.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa631>
15. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):332-4.
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007>
16. Shi F, Wu T, Zhu Xi et al. Association of viral load with serum biomarkers among COVID-19 cases. *Virology.* 2020;546:122-126.
<https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.04.011>
17. Faico-Filho K, Passarelli V, Bellei N. Is higher viral load in SARS-CoV-2 associated with death? *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(5):2019-21.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0954>
18. Buchan B, Hoff J, Gmehlin C, et al. Distribution of SARS-CoV-2 PCR cycle threshold values provide practical insight into overall and target-specific sensitivity among symptomatic patients. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(4):479-85.
<https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa133>
19. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):656-7.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
20. Asai N, Sakanashi D, Ohashi W, et al. Could threshold cycle value correctly reflect the severity of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *J Infect Chemother.* 2021;27(1):117-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.09.010>
21. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(32).
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483>
22. Ra S, Lim J, Kim G, Kim M, Jung J, Kim S. Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Thorax.* 2020;76(1):61-3.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215042>

Gastrointestinal Enfeksiyonlarda Paraziter ve Viral Etkenlerin Yeri

The Role of Parasitic and Viral Agents in Gastrointestinal Infections

Feray Ferda Şenol^{*✉}, Pınar Öner^{*✉}, Özlem Aytaç^{*✉}, Altay Babacan^{*✉}, Zülal Aşçı Toraman^{**✉}

* Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Elazığ, Türkiye

** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Atıf/Cite as: Şenol FF, Öner P, Aytaç Ö, Babacan A, Aşçı Toraman Z. Gastrointestinal enfeksiyonlarda paraziter ve viral etkenlerin yeri. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(4):281-290.

Öz

Amaç: Çalışmamızda, akut gastroenterit (AGE) yakınmasıyla başvuran hastalara ait dışkı örnekleri rotavirüs, enterik adenovirüs ve paraziter etkenler açısından mevsimlere ve hastalara ait demografik özelliklerine göre retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 1 Ağustos 2018-1 Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemize AGE yakınmasıyla başvuran 0-80 yaş arası hastalara ait dışkı örnekleri rotavirüs, enterik adenovirüs ve paraziter etkenlerin varlığı açısından değerlendirildi. Örneklerde rotavirüs ve enterik adenovirüsün belirlenmesi immünokromatografik yöntem ile çalışan MICROCULT (rotavirüs/adenovirüs Combo, Biotech, China) kiti ile yapıldı. Paraziter etkenlerin saptanması öncelikle nativ-lugol yöntemiyle mikroskopta incelendi. Mikroskobik incelemede protozoon kuşkusuna olan dışkı örnekleri kinyoun ve trikrom boyaları da kullanılarak mikroskopta incelendi.

Bulgular: Hastanemize AGE yakınmasıyla başvuran 21.587 hastanın %63.74'ü çocuk, %36.25'i yetişkindi. Etkenlerin görülme sıklığına göre sırasıyla rotavirüs 1.124 (%9.56), Entamoeba histolytica/dispar 520 (%2.44) ve enterik adenovirüs 236 (%2) hastada saptandı. Rotavirüs çocuk hastalar arasında en fazla 2-4 yaş aralığında 740 (%13.86), yetişkin hastalar arasında ise 29-38 yaş aralığında 3 (%9.37) hastada saptandı. Entamoeba histolytica/dispar en fazla 9-12 yaş aralığında 70 (%6.15), yetişkinlerde ise 59-68 yaş aralığında 30 (%3.62) hastada belirlendi. Mevsimlere göre yetişkinlerde rotavirüs pozitifliği en sık ilkbahar mevsiminde 2 (%8.33), çocuklarda ise kış mevsiminde 256 (%13.71) hastada saptandı. Mikroskobik incelemelerde paraziter etkenlerden en sık belirlenen Entamoeba histolytica/dispar, 46 (%2.93) yetişkin ve 96 (%3.88) çocuk hasta olmak üzere en sıklıkla ilkbahar mevsiminde saptandı.

Sonuç: AGE etkenlerinden rotavirüs, enterik adenovirüs ve paraziterlere yönelik yaptığımız çalışmada en sık etken olarak saptadığımız rotavirüs çocuklarda 2-4 yaş, yetişkinlerde ise 29-38 yaş aralığında; mevsimlere göre ise çocuklarda en sık kış, yetişkinlerde ise ilkbahar mevsiminde belirlendi. Paraziter etkenler arasında en sık saptadığımız Entamoeba histolytica/dispar ise, çocuklarda 9-12 yaş, yetişkinlerde 59-68 yaş aralığında; mevsimlere göre ise hem yetişkin hem de çocuklarda ilkbahar mevsiminde belirlendi. Sonuç olarak, AGE yakınmasıyla hastaneye başvuran hastalarda, mikrobiyolojik olarak etkene yönelik test çeşitliliğinin laboratuvarın olanakları doğrultusunda doğru planlanması ve elde edilen veriler ile bu gibi yakınması olan hastaların tanı ve tedavilerinde yararlı olabileceği düşüncesine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut gastroenterit, parazit, rotavirüs, enterik adenovirüs

ABSTRACT

Objective: In our study, stool samples of patients presenting with acute gastroenteritis (AGE) were retrospectively evaluated according to the seasons and demographic characteristics of the patients in terms of rotavirus, enteric adenovirus and parasitic agents.

Method: Stool samples of patients aged within 0-80 years who were admitted to our hospital with AGE complaints between August 1, 2018 and December 1, 2021 were evaluated for the presence of rotavirus, enteric adenovirus and parasitic agents. Detection of rotavirus and enteric adenovirus in samples was carried out using the MICROCULT (rotavirus/adenovirus Combo, Biotech, China), which is an immunochromatographic kit. Parasitic agents were initially investigated with microscopy, using the nativ-Lugol method; those with suspected protozoa were further examined using Kinyoun's and trichrome staining methods.

Results: Of the 21,587 patients admitted to our hospital with AGE complaints, 63.74% were children and 36.25% were adults. According to the incidence of the factors, rotavirus was detected in 1,124 (9.56%), Entamoeba histolytica/dispar 520 (2.44%) and enteric adenovirus was detected in 236 (2%) patients, respectively. Rotavirus was detected in 740 (13.86%) patients between the ages of 2-4, and in 3 (9.37%) patients between the ages of 29-38, among adult patients, among pediatric patients. Entamoeba histolytica/dispar was detected in 70 (6.15%) patients aged 9-12 years and in 30 (3.62%) patients aged 59-68 years in adults. According to the seasons, rotavirus positivity in adults was detected most often in 2 (8.33%) patients in the spring season, and in children in 256 (13.71%) patients in the winter season. Entamoeba histolytica/dispar, the most common parasitic agent in microscopic examinations, was detected most often in spring, in 46 (2.93%) adults and 96 (3.88%) children.

Conclusion: Rotavirus, the leading agent in our study that targeted the causative agents of AGE, was detected in children aged between 2-4 years and in adults aged between 29-38 years; according to the seasons, children

Alındığı tarih / Received:

29.04.2022 / 29.April.2022

Kabul tarihi / Accepted:

25.07.2022 / 25.July.2022

Erken çevrimiçi / First Published:

16.12.2022 / 16.December.2022

ORCID Kayıtları

F. F. Şenol 0000-0003-4705-5757

P. Öner 0000-0001-9592-5986

Ö. Aytaç 0000-0002-3305-6284

A. Babacan 0000-0002-1508-1056

Z. Aşçı Toraman 0000-0001-5202-8564

✉ drferdasenol@yahoo.com

were most often detected in winter and adults in spring. Among the parasitic factors, *Entamoeba histolytica*/dispar, the most common parasitic agent in our study, was detected in children aged within 9-12 years, in adults between 59-68 years; according to the seasons, it was detected in the spring season in both adults and children. It was concluded that the microbiological variety of tests for the causative agent in patients admitted to the hospital with AGE complaints can be useful for the diagnosis and treatment of patients with such complaints with proper planning and data obtained in accordance with the laboratory's capabilities.

Keywords: Acute Gastroenteritis, Parasite, Rotavirus, Enteric Adenovirus

GİRİŞ

Bağırsak enfeksiyonu, ishal olarak bilinen ve kişilerin yaşamı boyunca farklı zamanlarda sıklıkla karşılaştığı bir hastalıktır⁽¹⁾. Gastroenterit, ishale ve kusmaya neden olduğundan çok yaygın olarak görülür. Gastroenteritler sırasında gelişen ishal; dışkının normal şeklinin bozulması, dışkı miktarında ve dışkılama sıklığında artış ile karakterizedir^(2,3). Hastalık her yaş grubunu etkileyebilmekle birlikte, en çok küçük çocuklarda görülür. Çocuklarda görülen olguların birçoğuna rotavirüs neden olurken, yetişkinlerde daha çok norovirüs ile bakteriyel gıda zehirlenmeleri neden olur^(4,5). Akut gastroenterit (AGE) etkenleri, bölgelerin gelişmişliğine, sanitasyonuna, mevsimlere ve yaşa göre değişim gösterir. Virüslere bağlı AGE'ler tüm yaş grubunda ve bölgelerde en sık görülen etkenler iken, paraziter etkenler az gelişmiş bölgelerde %20-30'lar civarındadır^(6,7). Gastroenteritler, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon kaynaklı ölümler içinde ilk üç sıra da yer alır. Tüm dünyada yılda yaklaşık olarak 2-3 milyar kişinin gastroenterite yakalandığı tahmin edilmektedir. Beş yaş altı çocuklar ortalama yılda 2-3 kez gastroenterite yakalanmaktadır⁽⁸⁻¹⁰⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılı verileri 1-59 ay arası çocuklarda 1.25 milyar olgu ile ishal en sık görülen hastalık olduğu açıklanmıştır. Yaklaşık olarak 8.795 milyon olduğu tahmin edilen beş yaş altı çocuklarda görülen ölümlerin %68'i enfeksiyon hastalıklarına bağlı olarak gelişmekte, pnömoniye bağlı enfeksiyon ölümleri %18 ile ilk sırayı alırken, ishale bağlı ölümler ise %15'le ikinci en sık neden olarak görülmektedir⁽¹¹⁾.

Parazit, bakteri ve virüsler içinde AGE'e neden olan birçok etken bulunmaktadır. Çocukluk çağı AGE'lerin en sık etkeni arasında rotavirüs başta olmak üzere enterik adenovirüs, norovirüs, astrovirüs, calicivirüs ve enterovirüsler sıklıkla saptanabilmektedirler. Paraziter gastroenterit etkenleri arasında *Entamoeba*

histolytica, *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* spp, *Balantidium coli*, *Isospora belli*, *Cyclospora cayetanensis* ve *Microsporidium* spp. en çok saptanan protozoonlardır^(12,13). Dünyanın her yerinde *E. histolytica* amibik kolite neden olmaktadır. *E. histolytica* aynı zamanda tropikal ve subtropikal iklimlerde daha yoğun görülen bir paraziter enfeksiyon etkenidir⁽¹⁴⁾. *G. intestinalis* de tüm dünyada yaygın olarak görülen paraziter gastroenterit etkenidir. *G. intestinalis* bağlı gastroenteritlerin prevalansı gelişmiş ülkelerde %2-5 arasında seyrederken, sanitasyonun kötü olduğu gelişmekte olan ülkelerde %30'ları geçebilmektedir⁽¹⁵⁾. Genel olarak flora üyesi olarak kabul edilen, *Blastocystis hominis* ve *Entamoeba coli*'nin de son yıllarda yapılan çalışmalarda intestinal yakınmalara neden olabileceği ve gastroenterit etkeni olabileme olasılığından dolayı değerlendirilmesinin yararlı olacağı belirtilmiştir^(12,16).

Viral etkenlerden rotavirüse bağlı gastroenteritler sıklıkla kış aylarında, ılıman iklim bölgelerinde, gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında gelişmekte olan ülkelerde daha erken dönemde ortaya çıkmakta ve klinik seyir ağır olup, ölüm oranları daha yüksek seyredebilmektedir⁽¹⁷⁾. Rotavirüsler özellikle 4-23 aylık çocuklarda kusma, ateş ve ishale bağlı sıvı açığı nedeniyle hastane yatışa ve uzamış ishal nedeniyle malnutrisyon tablosuna yol açmaktadır^(7,18). İkinci en sık görülen ve hastaneye yatış gerektiren enterik adenovirüslere bağlı gastroenteritlerde ise, kusma ve ateş enderdir⁽¹⁷⁾. Enterik adenovirüs enfeksiyonları yılın tüm aylarında görülebilir fakat mevsimsel olarak yaz aylarında daha sık görülür. Enterik adenovirüs enfeksiyonlarında gastroenteritin yanı sıra burun akıntısı ve öksürük gibi solunum yolu semptomları görülmesiyle rotavirüs gastroenteritlerine göre daha hafif bir tabloyla seyredebilmektedir⁽¹⁹⁾.

Çoğunlukla gelişmekte olan ülkelerde, gelişmemiş laboratuvar şartları nedeniyle ishal oluşturan

mikroorganizmaların birçoğunun tanısı ve sürveyansı tam olarak yapılamamaktadır. Gastroenterit etkenleri yerleşim yerlerine göre farklılık göstermektedir. Bölgelere göre gastroenterit etkenlerinin dağılımlarının bilinmesi, doğru tanı ve etkin tedavi koşulları sağlayabilir. Hastalığın teşhisinde hastanın semptomları ve fizik muayene bulguları ile birlikte dışkı testlerinin yapılması gerekir^(20,21).

Çalışmamızda, üç yıllık süreçte hastanemize AGE yakınmasıyla başvuran hastalara ait dışkı örneklerinde; rotavirüs, enterik adenovirüs ve paraziter etkenlerin belirlenmesi, bu etkenlerin mevsimlere ve hastalara ait demografik özelliklerine göre retrospektif olarak karşılaştırılmaları ile istatistiksel olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile yapılmıştır (Tarih: 13.Ocak.2022 ve Karar No. 2022/01-23).

1 Ağustos 2018- 1 Aralık 2021 tarihleri arasında günlük dışkılama sayısı üç ve üzerinde olup, son 72 saat içinde hastanede yatış öyküsü bulunmayan tüm yaş grubu hastalardan alınan dışkı örnekleri çalışmamıza dâhil edildi. AGE yakınması olan hastalar rotavirüs, enterik adenovirüs ve paraziter etkenler yönünden değerlendirilirken, aynı hastalara ait tekrarlayan örneklerde farklı etken saptanmadı ve bu sonuçlar çalışmaya dâhil edilmedi. Toplam 21.587 hastanın 11.754'ünde rotavirüs ve enterik adenovirüs etkenleri açısından; 21.238'inde ise paraziter etkenler açısından hastalara ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Paraziter etken incelemesi için temiz bir lam üzerine %0.85'lik serum fizyolojikten (SF) bir damla ve nativ-lugol (NL) eriyiğinden bir damla damlatıldı. Bunun üzerine hastaya ait dışkı örneğinden bir miktar bırakılarak iyice homojenize edildikten ve üzeri lamelle kapatıldıktan sonra ışık mikroskopunda önce x10, sonra x40 büyütme ile objektif ile incelendi. SF-NL yöntemiyle yapılan direkt inceleme sonucunda, protozoon kuşku görünümündeki tüm örneklerden parazitelere ait kist-trofozoid yapılarını

ortaya koymak amacıyla SF ile hazırlanan dışkı preparatları kinyoun ve trikrom boyaları ile boyanıp immersiyon damlatılarak ışık mikroskopunda x100 objektifte incelendi. Rotavirüs ve enterik adenovirüs antijen testi için immünokromotografik yöntemle MICROCULT (rotavirüs/adenovirüs Combo, Biotech, Çin) kiti ile çalışılarak kalitatif olarak değerlendirildi. Test ve mikroskopik inceleme sonuçları, mevsimlere ve hastalara ait demografik verileri ile birlikte retrospektif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel veri analizi: Verilerin girilmesi ve analizi için "Statistical Package for the Social Sciences IBM SPSS statistics 22.0" istatistik programı kullanıldı. İstatistiksel farkı ortaya çıkarmak amacı ile χ^2 testi uygulandı ve anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Hastanemize AGE yakınmasıyla başvuran 0-80 yaş arası toplam 21.587 hastanın 13.760 (%63.74)'ı çocuk, 7.827 (%36.25)'si yetişkindi. Hastaların 9.756 (%45.19)'sı kadın, 11.831 (%54.80)'i ise erkek idi. 21.238 örnek paraziter etkenler açısından, 11.754'ü ise rotavirüs ve enterik adenovirüs yönünden değerlendirildi. Rotavirüs ve enterik adenovirüs araştırılan hastaların 1.124 (%9.56)'ünde rotavirüs, 236 (%2)'sında adenovirüs, 48 (%0.40)'inde ise hem rotavirüs hem de enterik adenovirüs pozitifliği belirlendi. Çocuk ve yetişkin yaş grupları arasında rotavirüs görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0.0291; Tablo 1).

Paraziter etkenler açısından değerlendirilen 21.238 örnek SF+NL yöntemiyle değerlendirildikten sonra protozoon kist ve trofozoid kuşku bulunan 1.128 (%5.31) örnek kinyoun ve trikrom boyası ile boyanarak değerlendirildi. 21.238 örneğin 520 (%2.44)'sinde *Entamoeba histolytica/dispar*, 148 (%0.69)'inde *G. Intestinalis*, 108 (%0.50)'inde *E. coli* saptandı. Paraziter etkenlerin saptandığı, çocuk ve yetişkin yaş grupları arasında yapılan değerlendirmede, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (sırasıyla p=0.944, p=0.0511, p=0.2886, Tablo 2).

Tablo 1. Akut gastroenterit etkeni olan rotavirüs ve enterik adenovirüslerin yaş gruplarına göre istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Yaş grubu	Hasta N	RoV n (%)	AdV n (%)	RoV+AdV n (%)
Çocuk (0-18)	11581	1117 (9.64)	235 (2.02)	48 (0.41)
Yetişkin (19-90)	173	7 (4.04)	1 (0.57)	0 (0)
Toplam	11754	1124 (9.56)	236 (2)	48 (0.40)
İstatistik		$\chi^2=4.763$ p=0.0291	$\chi^2=1.853$ p=0.17	$\chi^2=0.165$ p=0.6848

RoV:Rotavirüs, AdV:Adenovirüs.

Tablo 2. Akut gastroenterit etkeni parazit türlerinin yaş gruplarına göre ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Yaş grubu	Hasta N	<i>Entamoeba histolytica/dispar</i> n (%)	<i>Gierdia intestinalis</i> n (%)	<i>Entamoeba coli</i> n (%)
Çocuk (0-18)	13581	336 (2.47)	54 (0.39)	48 (0.35)
Yetişkin (19-90)	7657	184 (2.40)	94 (1.22)	60 (0.78)
Toplam	21238	520 (2.44)	148 (0.69)	108 (0.50)
İstatistik		$\chi^2=0.005$ p=0.944	$\chi^2=3.806$ p=0.0511	$\chi^2=1.126$ p=0.2886

Tablo 3. Akut gastroenterit etkeni olan rotavirüs ve enterik adenovirüslerin hasta yaş aralıklarına göre dağılımı

Yaş grubu	Hasta N	RoV n (%)	AdV n (%)	RoV+AdV n (%)
0-1	3.208	196 (6.10)	45 (1.40)	9 (0.28)
2-4	5.339	740 (13.86)	133 (2.49)	18 (0.33)
5-8	1.612	125 (7.75)	41 (2.54)	12 (0.74)
9-12	837	36 (4.30)	12 (1.43)	9 (1.07)
13-16	485	18 (3.71)	3 (0.61)	0 (0)
17-18	100	2 (2)	1 (1)	0 (0)
19-28	58	3 (5.17)	1 (1.72)	0 (0)
29-38	32	3 (9.37)	0 (0)	0 (0)
39-48	32	0 (0)	0 (0)	0 (0)
49-58	21	1 (4.76)	0 (0)	0 (0)
59-68	20	0 (0)	0 (0)	0 (0)
>68	10	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toplam	11754	1124 (9.56)	236 (2.0)	48 (0.40)

RoV:Rotavirüs, AdV:Adenovirüs.

Rotavirüs ve enterik adenovirüsün yaş gruplarına göre dağılımında, rotavirüsün saptandığı en yüksek oran çocuklarda 2-4 yaş aralığında 740 (%13.86), yetişkinlerde ise 29-38 yaş aralığında 3 (%9.37)

hastada saptandı. Enterik adenovirüs için ise en yüksek saptanma oranı çocuklarda 5-8 yaş aralığında 41 (%2.54), yetişkinlerde ise 19-28 yaş aralığında 1 (%1.72) hastada belirlendi. (Tablo 3).

Tablo 4. Akut gastroenterit etkeni olan parazitlerin yaş aralıklarına göre dağılımı

Yaş grubu	Hasta N	<i>Entamoeba histolytica/dispar</i> n (%)	<i>Gierdia intestinalis</i> n (%)	<i>Entamoeba coli</i> n (%)
0-1	3.414	32 (1.87)	4 (0.11)	2 (0.05)
2-4	5.772	100 (1.73)	20 (0.34)	24 (0.41)
5-8	2.088	84 (4.02)	8 (0.38)	4 (0.19)
9-12	1.137	70 (6.15)	8 (0.70)	12 (1.05)
13-16	737	40 (5.42)	8 (1.08)	4 (0.54)
17-18	433	10 (2.30)	6 (1.38)	2 (0.46)
19-28	2.387	56 (2.34)	22 (0.92)	14 (0.58)
29-38	1.415	30 (2.12)	16 (1.13)	10 (0.70)
39-48	1.271	26 (2.04)	14 (1.10)	8 (0.62)
49-58	989	20 (2.02)	12 (1.21)	8 (0.80)
59-68	828	30 (3.62)	18 (2.17)	10 (1.20)
>68	767	22 (2.86)	12 (1.56)	10 (1.30)
Toplam	21.238	520 (2.44)	148 (0.69)	108 (0.50)

Akut gastroenterite neden olan parazitler etkenlerden en sık saptanan *Entamoeba histolytica/dispar*; çocuklarda 9-12 yaş aralığında 70 (%6.15), yetişkinlerde ise 59-68 yaş aralığında 30 (%3.62) hastada belirlendi (Tablo 4).

Mevsimlere göre yetişkinlerde rotavirüs pozitifliğine bakıldığında en sık ilkbahar mevsiminde 2 (%8.33), çocuklarda ise kış mevsiminde 256 (%13.71) hastada saptandı. Enterik adenovirüs pozitifliği en sık yetişkinlerde ilkbahar mevsiminde 1 (%1.88), çocuklarda ise yaz mevsiminde 109 (%2.66) hastada belirlendi. Çocuk ve yetişkinlerde AGE etkeni rotavirüs ve enterik adenovirüslerin mevsimlere göre dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (sırasıyla $p=0.9408$, $p=0.4794$, $p=0.1357$ ve $p=0.3825$; Tablo 5).

Çocuk ve yetişkin yaş grubunda mevsimlere göre rotavirüs ve enterik adenovirüslerin dağılımlarının değerlendirilmesi sonucunda, sonbahar ayında çocuk yaş grubunda rotavirüs görülme sıklığının yetişkinlere göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p=0.035$; Tablo 6).

Parazitler etkenlerden en sık saptanan *Entamoeba histolytica/dispar*; yetişkinlerde 46 (%2.93), çocuklarda ise 96 (%3.88) hastada ilkbahar mevsiminde saptandı. Çocuk ve yetişkin yaş gruplarında AGE etkeni parazitlerin mevsimlere göre dağılımlarının istatistiksel olarak yapılan değerlendirmesi sonucunda, yaz, sonbahar ve kış aylarında parazit etkenlerine bağlı AGE görülme sıklığının yetişkinlerde çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (Tablo 7).

Çocuk ve yetişkin yaş gruplarında mevsimlere göre parazitler etkenlerin tür bazında dağılımlarının ve istatistiksel olarak yapılan değerlendirilmeleri sonucunda, yaz ayında yetişkin yaş grubunda *G. intestinalis* ve *E. coli* görülme sıklığının çocuk yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0405$). Sonbahar ayında yetişkin yaş grubunda *G. intestinalis* ve *E. coli* görülme sıklığının çocuk yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0154$). Kış ayında yetişkin yaş grubunda *G. intestinalis* görülme sıklığının çocuk yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.0069$; Tablo 8).

Tablo 5. Çocuk ve yetişkin yaş grubunda mevsimlere göre rotavirus ve enterik adenovirüs dağılımı ile istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Yaş grubu	Hasta N	RoV n (%)	AdV n (%)	RoV + AdV n (%)	İstatistik
İlkbahar	Çocuk	2009	194 (9.65)	17 (0.84)	11 (0.54)	$\chi^2=0.397$ $p=0.9408$
	Yetişkin	24	2 (8.33)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	2033	196 (9.64)	17 (0.83)	11 (0.54)	
Yaz	Çocuk	4092	222 (5.42)	109 (2.66)	20 (0.48)	$\chi^2=2.478$ $p=0.4794$
	Yetişkin	59	2 (3.38)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	4151	224 (5.39)	109 (2.62)	20 (0.48)	
Sonbahar	Çocuk	3613	445 (12.31)	80 (2.21)	8 (0.22)	$\chi^2=5.550$ $p=0.1357$
	Yetişkin	53	1 (1.88)	1 (1.88)	0 (0)	
	Toplam	3666	446 (12.16)	80 (2.18)	8 (0.21)	
Kış	Çocuk	1867	256 (13.71)	29 (1.55)	9 (0.48)	$\chi^2=3.06$ $p=0.3825$
	Yetişkin	37	2 (5.40)	0 (0)	0 (0)	
	Toplam	1904	258 (13.55)	30 (1.57)	9 (0.47)	

RoV: Rotavirüs, AdV: Adenovirüs.

Tablo 6. Çocuk ve yetişkin yaş grubunda mevsimlere göre rotavirüs ve enterik adenovirüs dağılımı ve istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Yaş grubu	Hasta N	RoV n (%)	AdV n (%)	RoV + AdV n (%)
İlkbahar	Çocuk	2009	194 (9.65)	17 (0.84)	11 (0.54)
	Yetişkin	24	2 (8.33)	0 (0)	0 (0)
	İstatistik		$\chi^2=0.011$ $p=0.9153$	$\chi^2=0.435$ $p=0.5097$	$\chi^2=1.032$ $p=0.3097$
Yaz	Çocuk	4092	222 (5.42)	109 (2.66)	20 (0.48)
	Yetişkin	59	2 (3.38)	0 (0)	0 (0)
	İstatistik		$\chi^2=0.202$ $p=0.6531$	$\chi^2=0.780$ $p=0.3771$	$\chi^2=0.139$ $p=0.7096$
Sonbahar	Çocuk	3613	445 (12.31)	80 (2.21)	8 (0.22)
	Yetişkin	53	1 (1.88)	1 (1.88)	0 (0)
	İstatistik		$\chi^2=4.441$ $p=0.035$	$\chi^2=0.028$ $p=0.8664$	$\chi^2=1.074$ $p=0.3002$
Kış	Çocuk	1867	256 (13.71)	29 (1.55)	9 (0.48)
	Yetişkin	37	2 (5.40)	0 (0)	0 (0)
	İstatistik		$\chi^2=1.583$ $p=0.2083$	$\chi^2=0.024$ $p=0.8764$	$\chi^2=0.491$ $p=0.4833$

RoV: Rotavirüs, AdV: Adenovirüs.

Tablo 7. Çocuk ve yetişkin yaş grubunda mevsimlere göre tüm parazit etkenlerinin dağılımı ve istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Yaş grubu	Hasta N	<i>Entamoeba histolytica/dispar</i> n (%)	<i>Gierdia intestinalis</i> n (%)	<i>Entamoeba coli</i> n (%)	İstatistik
İlkbahar	Çocuk	2469	96 (3.88)	22 (0.89)	14 (0.56)	$\chi^2=7.443$ p=0.059
	Yetişkin	1568	46 (2.93)	22 (1.40)	16 (1.02)	
	Toplam	4037	142 (3.51)	44 (1.08)	30 (0.74)	
Yaz	Çocuk	4671	78 (1.66)	14 (0.29)	14 (0.29)	$\chi^2=22.837$ p=0.0001
	Yetişkin	2432	48 (1.97)	26 (1.06)	16 (0.65)	
	Toplam	7103	126 (1.77)	40 (0.56)	15 (0.42)	
Sonbahar	Çocuk	4137	90 (2.17)	8 (0.19)	10 (0.24)	$\chi^2=35.994$ p=0.0001
	Yetişkin	2069	50 (2.41)	26 (1.25)	14 (0.67)	
	Toplam	6206	280 (4.51)	68 (1.09)	48 (0.77)	
Kış	Çocuk	2304	72 (3.12)	10 (0.43)	10 (0.43)	$\chi^2=12.607$ p=0.0056
	Yetişkin	1588	40 (2.51)	20 (1.25)	14 (0.88)	
	Toplam	3892	112 (2.87)	30 (0.77)	24 (0.61)	

Tablo 8. Çocuk ve yetişkin yaş grubunda mevsimlere göre parazit etkenlerin dağılımı ve istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Yaş grubu	Hasta N	<i>Entamoeba histolytica/dispar</i> n (%)	<i>Gierdia intestinalis</i> n (%)	<i>Entamoeba coli</i> n (%)
İlkbahar	Çocuk	2469	96 (3.88)	22 (0.89)	14 (0.56)
	Yetişkin	1568	46 (2.93)	22 (1.40)	16 (1.02)
	İstatistik		$\chi^2=2.134$ p=0.1440	$\chi^2=1.834$ p=0.1757	$\chi^2=2.056$ p=0.1516
Yaz	Çocuk	4671	78 (1.66)	14 (0.29)	14 (0.29)
	Yetişkin	2432	48 (1.97)	26 (1.06)	16 (0.65)
	İstatistik		$\chi^2=0.790$ p=0.3742	$\chi^2=15.756$ p=0.0001	$\chi^2=4.195$ p=0.0405
Sonbahar	Çocuk	4137	90 (2.17)	8 (0.19)	10 (0.24)
	Yetişkin	2069	50 (2.41)	26 (1.25)	14 (0.67)
	İstatistik		$\chi^2=0.359$ p=0.5490	$\chi^2=26.965$ p=0.0001	$\chi^2=5.867$ p=0.0154
Kış	Çocuk	2304	72 (3.12)	10 (0.43)	10 (0.43)
	Yetişkin	1588	40 (2.51)	20 (1.25)	14 (0.88)
	İstatistik		$\chi^2=0.897$ p=0.3435	$\chi^2=7.365$ p=0.0069	$\chi^2=2.405$ p=0.1210

TARTIŞMA

Akut gastroenteritlerin etyolojisinde enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etkenler rol alır. AGE'ye neden olan enfeksiyöz etkenler olarak paraziter, bakteriyel ve viral etkenler sorumlu tutulmaktadır⁽²²⁾. Çocukluk yaş grubuna ait ishaller tüm dünyada ve özellikle de gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla araştırılsa da erişkin yaş gruplarında AGE epidemiyolojisi hakkında veriler yetersizdir. Virüslere bağlı AGE tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde, norovirüs ve rotavirüs grubu başta olmak üzere, etyolojisinde en sık bildirilen etkenlerdir^(23,24). Sağlıklı yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi, kötü yaşam koşulları en sık görülen fekal-oral yolla mikroorganizmaların bulaşmasına ve ishale neden olmaktadır. Çocuklarda çeşitli ortam ve zamanlarda enfekte olmuş yiyecekler, içecekler ve her türlü materyaller ile birçok mikroorganizma gastrointestinal sisteme ulaşarak ishale neden olur⁽²⁵⁾. Küresel boyutta sağlık hizmetlerinde ilerleme olduğu halde, AGE dünya çapında en sık görülen hastalıklar arasında çocukluk yaş grubunda üçüncü, tüm yaş gruplarında ise beşinci sırada yer alıp, toplumun %3.2'sini etkilemektedir⁽²⁶⁾. Gıda hijyeninin ve içme suyu sorununun olmadığı gelişmiş ülkelerde ise AGE etkenleri bireylerin altta yatan hastalıklarına, ülkeye, bölgeye göre değişiklik gösterebilir fakat viral ve bazı bakteriyel etkenlerin (ETEC, *Salmonella* ve *Shigella* türleri) daha sık görüldüğü bildirilmektedir⁽²⁷⁾.

Sanitasyon ve hijyen koşullarının yetersizliğinden dolayı parazitlere bağlı gastroenteritlerin insidansı gelişmiş ülkelerde %2-5 civarında iken, gelişmekte olan ülkelerde %30-35'e kadar artabilmektedir^(15,28). İnal ve ark.⁽²⁹⁾ yetişkin AGE'li hastalarda parazitolojik, virolojik ve bakteriyolojik, incelemelerde en sık etken olarak *E. histolytica* %11.8; diğer etkenler ise %10.9 rotavirüs, %10.9 *Shigella* türleri, %5.4 *G. intestinalis*, %2.7 *Salmonella* türleri, %2.7 *Candida* türleri, %0.9 Enteropatojenik *E. coli*, %0.9 *B. hominis* olarak belirlemişler ve üç (%2.7) hastada birden fazla patojen saptamışlardır. Ulusan ve ark.⁽³⁰⁾ 58.669 hastanın on yıllık veri değerlendirmesinde, %18.3 hastada en az bir parazit saptamışlardır. En yüksek oranda %39.8 *Blastocystis spp.*, bunu takiben %37.4 *Cryptosporidium spp.*, %7.7 *Cyclospora spp.*,

%4.6 *Enterobius vermicularis*, %3.9 *G. intestinalis*, %2.8 *E. coli* ve %1.8 *Entamoeba histolytica/dispar* belirlemişlerdir.

Göktaş ve ark.⁽³¹⁾ 471 hastanın [284 (%60)'ü erkek, 187 (%40)'si kadın, 281 (%60)'i çocuk] 144 (%51.2)'ünde etken saptanmış, 190 erişkin hastanın da 86 (%53)'sında etken saptanmış, tüm örnekleri GastroFinder SMART 18 FAST multipleks PZR testi çalışılmış en sık bakteriyel etkenler %31.6 oranında, ikinci sıklıkta %5.5 paraziter etkenler, üçüncü sıklıkta %3.2 viral etkenler, %8.5 de multipl enfeksiyonlar saptamışlardır. Maçin ve ark.⁽³²⁾ 440 AGE hastanın 96'sında (%21.8) *E. histolytica*, 44 (%10)'ünde *Blastocystis* türleri, 24 (%5.5)'ünde ise *G. lamblia*, 16'sında (%3.6) rotavirüs pozitif belirlemişlerdir. Adenovirüs, *Salmonella* ve *Shigella*'yı hiçbir örnekte saptamamışlardır. Çalışmamızda, yetişkin ve çocuklarda en fazla belirlediğimiz etken 1.124 (%9.56) hastayla rotavirüs olup, ikinci sıklıkla 560 (%2.44) hastayla *E. histolytica*, üçüncü sıklıkla 236 (%2) hastayla enterik adenovirüs olarak saptandı. Rotavirüs tüm yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, en sık 2-4 yaş grubunda 740 (%13.86) hastada belirlendi. Paraziter etkenler açısından ise en sık *E. histolytica* ve tüm yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise, en sık 9-12 yaş arasında 70 (% 6.15) hastada saptandı.

Ülkemiz gibi ılıman iklimli bölgelerde enterik adenovirüs görülme sıklığı mevsimsel olarak değişiklik göstermezken, rotavirüs gastroenteritleri çoğunlukla kış aylarında artmaktadır⁽³³⁾. Özmen ve ark.'nın⁽³⁴⁾ yaptığı bir çalışmada, gastroenterit etkeni pozitif saptanan 130 hastanın %45.8'inde rotavirüs, %16.8'inde ise *E. histolytica* saptanmıştır. Aytaç ve ark.⁽³⁵⁾ rotavirüsün kış mevsiminde görülme oranını diğer mevsimlerle kıyaslandıklarında daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, adenovirüsün ise mevsimlere göre ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirlemişlerdir. Tüzüner ve ark.⁽³⁶⁾ yaptıkları bir çalışmada, üç yıllık AGE verilerinde rotavirüs pozitifliğin ilkbahar ve kış aylarında arttığı, adenovirüs pozitifliğin ise her mevsimde olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda, viral etkenlerin mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde, çocuklarda rotavirüs

pozitifliği kış mevsiminde %13.71, adenovirüs pozitifliği yaz mevsiminde %2.66 oranında diğer mevsimlere göre daha fazla saptandı. Yetişkinlerde rotavirüs pozitifliği ilkbahar mevsiminde %8.33 olarak belirlenirken, enterik adenovirüs pozitifliği sonbahar mevsiminde %1.88 olarak saptandı. Paraziter etkenlerden ise hem yetişkin hem de çocuklarda en sık *Entamoeba histolytica/dispar* belirlendi. Çocuk ve yetişkin yaş grubunda mevsimlere göre parazitlerin tür bazında dağılımlarında, yaz ayında yetişkin yaş grubunda *G. intestinalis* ve *E. coli* görülme sıklığının çocuk yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0405$). Yine sonbahar ayında yetişkin yaş grubunda *G. intestinalis* ve *E. coli* görülme sıklığının çocuk yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0154$). Kış aylarında ise yetişkin yaş grubunda *G. intestinalis* görülme sıklığının çocuk yaş grubuna göre anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0.0069$).

Çalışmamızda en sık saptanan AGE etkenler sırasıyla; rotavirüs, *Entamoeba histolytica/dispar* ve enterik adenovirüstür. Rotavirüs çocuklarda 2-4, yetişkinlerde ise 29-38 yaş aralığında; mevsimlere göre çocuklarda en sık kış, yetişkinlerde ise ilkbahar mevsiminde belirlendi. Paraziter etkenler arasında en sık *saptadığımız*; çocuklarda *Entamoeba histolytica/dispar* 9-12, yetişkinlerde ise 59-68 yaş aralığında; mevsimlere göre ise hem yetişkin hem de çocuk yaş grubunda ilkbahar mevsiminde belirlendi.

Sonuç olarak, epidemiyolojik verilerin artması ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı önleyebilmek amacıyla daha fazla paraziter, bakteriyel ve viral gastroenterit etkenlerinin araştırılmasına yönelik çalışmaların yapılmasına gereksinim olduğu düşüncesine varılmıştır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Fırat Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 13.Ocak.2022 ve Karar no: 2022/01-23).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/Bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Fırat University Non-Invasive Research Ethics Committee (01.13.2022; 2022/01-23).

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

Funding: None/Not declared.

KAYNAKLAR

1. Öncel K. Taze dışkı örneklerinde direkt mikroskopik incelemede alternatif yaklaşımlar. Mikrobiyol Bul. 2019;53(4):419-33. <https://doi.org/10.5578/mb.68633>
2. Gürbüz F, Tezer H, Şaylı TR. Akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatan hastalarda etkenler ve klinik bulgular: epidemiyolojik çalışma. Türkiye Çocuk Hast Derg. 2010;4(4):211-8.
3. Çakmur H. Çocuklukta enfeksiyöz diyare ve dehidratasyon. Kafkas J Med Sci. 2013;3(2):96-102. <https://doi.org/10.5505/kjms.2013.25744>
4. Bacalan F, Çakır F, Demirkaya S, Özcan N. Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesinde saptanan viral ve paraziter gastroenterit etkenleri ve metronidazol tedavisi. Flora. 2019;24(3):227-35. <https://doi.org/10.5578/flora.68055>
5. Kara A. Rotavirüs ve adenovirüs gastroenteriti tanısıyla izlenen çocukların klinik ve epidemiyolojik özellikleri: 8 yıllık tek merkez deneyimi. FÜ Sağ Bil Tıp Derg. 2018;32(2):105-9.
6. Vargas M, Gascon J, Casals C, et al. Etiology of diarrhea in children less than five years of age in Ifakara, Tanzania. Am J Trop Med Hyg. 2004;70(5):536-9.
7. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. BMJ. 2007;334(7583):35-40. <https://doi.org/10.1136/bmj.39036.406169.80>
8. Ünlü Ö, Çiçek C, Filcan A, Şakru N, Tuğrul HM. Bir üniversite hastanesine başvuran hastalarda gastroenterit etkenlerinin dağılımı: On üç aylık veriler. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2013;43(4):149-54. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2013.149>
9. Alp Avcı G, Akbaba M. Beş yaşın altındaki akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs, enterik adenovirüs ve norovirüs insidansı. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2018;48(4):264-72. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2018.264>
10. Akhter S, Türegün B, Kıyan M, Gerçek D, Güriz H, Şahin F. Beş yaş altı çocuklarda gastroenterite neden olan yedi farklı RNA virusunun araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2014;48(2):233-41.

11. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010;375(9730):1969-87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60549-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60549-1)
12. Endeshaw T, Tadesse G, Petros B. Significance of *Blastocystis hominis* in patients referred for bacteriological stool culture at EHNRI. *Ethiop J Health Dev*. 2007;21(1):61-7.
13. Palanduz A. Gastrointestinal enfeksiyon etkenleri ve neden oldukları klinik tablolar. *Çocuk Enf Derg*. 2009;3:116-8.
14. Haque R, Petri WA. Diagnosis of amebiasis in Bangladesh. *Arch Med Res*. 2006;37(2):272-5. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.09.001>
15. Cacciò SM, Sprong H. Epidemiology of giardiasis in humans. In: Hugo D, Luján, Staffan Svård (eds). *Giardia*. Vienna: Springer Vienna; 2011:17-28.
16. Kaya S, Sesli Çetin E, Akçam Z, Kesbiç H, Demirci M. *Entamoeba coli* ve *Blastocystis hominis* saptanan olgularda klinik semptomlar. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2005;29:229-31.
17. Kurugöl Z, Devrim İ. Gastrointestinal enfeksiyonlar. *Çocuk Enf Derg*. 2014;8:71-81.
18. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet*. 2018;392(10142):175-86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31128-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31128-0)
19. Gül M, Garipardıç M, Çıragil P, Aral M, Karabiber H, Güler İ. 0-5 Yaş arası gastroenteritli çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus tip 40/41 araştırılması. *ANKEM Derg*. 2005;19:64-7.
20. Köse Ş, Türken M, Ulu Y, Adar P, Ödemiş İ. Gastroenterit tanısıyla izlenen olguların değerlendirilmesi. *Tepecik Egit Arast Hast Derg*. 2015;25(2):85-8. <https://doi.org/10.5222/terh.2015.085>
21. Alsuwaidi AR, Dhaheri KA, Hamad SA, et al. Etiology of diarrhea by multiplex polymerase chain reaction among young children in the United Arab Emirates: a case-control study. *Alsuwaidi et al. BMC Infect Dis*. 2021;21:7. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05693-1>
22. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ*. 2003;81:197-204.
23. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):331-50. <https://doi.org/10.1086/318514>
24. Guerrant RL, Bobak DA. Bacterial and protozoal gastroenteritis. *N Engl J Med*. 1991;325(5):327-40. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250506>
25. Pickering LK, Cleary TG. Approach to patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (4 ed). W.B. Saunders Co; 1998:567-601.
26. GBD 2016 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
27. Fischer Walker CL, Perin J, Aryee MJ, Boschi-Pinto C, Black RE. Diarrhea incidence in low- and middle-income countries in 1990 and 2010: a systematic review. *BMC Public Health*. 2012;12:220. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-220>
28. Duque-Beltrán S, Nicholls-Orejuela RS, Arévalo-Jamaica A, Guerrero-Lozano R, Montenegro S, James MA. Detection of *Giardia duodenalis* antigen in human fecal eluates by enzyme-linked immunosorbent assay using polyclonal antibodies. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97(8):1165-8. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762002000800018>
29. İnal A, Kibar F, Yaman A, Taşova Y. Erişkin akut gastroenterit olgularında etiyolojik ajanlar. *Cukurova Med J*. 2021;46(2):654-62. <https://doi.org/10.17826/cumj.877634>
30. Uluşan Ö, Zorbozan O, Yetişmiş K, Töz S, Ünver A, Turgay N. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji direkt tanı laboratuvarında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı; On yıllık değerlendirme. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2019;49(2):86-91. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2019.086>
31. Göktaş Ş, Aksoy Gökmen A, Şamlıoğlu P. Akut gastroenterit etkenlerinin moleküler yöntemlerle saptanması. *J Clin Exp Invest*. 2018;9(1):21-5. <https://doi.org/10.5799/jcei.35046>
32. Maçın S, Kaya F, Ergüven S, Akyön Y. Microbiological evaluation of an acute gastroenteritis outbreak. *Cukurova Med J*. 2017;42(4):617-22. <https://doi.org/10.17826/cut.325568>
33. Dinç HÖ, Taner Z, Özbey D, Gareayaghi N, Sirekbasan S, Kocazeybek BS. Çocukluk yaş grubu gastroenteritlerinde rotavirüs ve adenovirüs sıklığı. Ocak 2013 - Aralık 2018 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi verileri. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2019;49(4):206-11. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2019.206>
34. Özmen Ş, Acıpayam C, Güneş H, Akkeçeci N, Orak F. Akut gastroenteritli çocuklarda etkenlere göre klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması. *STED*. 2020;29(3):161-7.
35. Aytaç Ö, Şenol FF, Öner P, ve ark. Akut gastroenteritli hastalarda rotavirus ve adenovirus sıklığı. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2020;77(2):179-84. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.41033>
36. Tüzüner U, Gülcen BS, Özdemir M, Feyzioğlu B. Gastroenteritli çocukların dışkılarında adenovirus ve rotavirus sıklığı ve mevsimsel dağılımı. *Klimik Derg*. 2016;29(3):121-4. <https://doi.org/10.5152/kd.2016.29>

COVID-19 Hastalarında SARS CoV-2 RT-PCR Pozitifliği ve Hematolojik Parametrelerin Önemi

The Importance of SARS CoV 2 RT-PCR Positivity and Hematologic Parameters in COVID-19 Patients

Altan Akıneden*, Cemal Çiçek**, Selçuk Türkel**, Sibel Çiğdem Tuncer***

* Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

** Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Aksaray, Türkiye

*** Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

Atf/Cite as: Akıneden A, Çiçek C, Türkel S, Tuncer SÇ. COVID-19 hastalarında SARS CoV-2 RT-PCR pozitifliği ve hematolojik parametrelerin önemi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(4):291-298.

Öz

Amaç: Pandemiye neden olan COVID-19 hastalığının tanısı; klinik, laboratuvar ve radyolojik yöntemlerle konulmaktadır. Çalışmamızda, COVID-19 tanısı ile servis veya yoğun bakımda yatan olgularda, gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) eşik döngü (Ct) değeri ile hemogram alt parametreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Yöntem: Çalışmamızda, Kasım 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında COVID-19 servisinde yatan 98 olgu araştırıldı. Olgular yattıkları servise göre; yoğun bakım ve servis olarak iki gruba ayrıldı. Olgular; yaş, cinsiyet, RT-PCR Ct değerleri ve hematolojik parametrelere göre incelendi.

Bulgular: Araştırılan olguların 45'i kadın ve 53'ü erkekti. Yaş ortalaması serviste 61.8, yoğun bakımda 75.5'ti ($p=0.02$). RT-PCR Ct değerlerinde yoğun bakım ve servis hastaları arasında fark gözlemlenmedi ($p=0.068$). İki hasta grubu arasında; lökosit, nötrofil, trombosit, plateletkrit ve trombosit/lenfosit oranı değerleri arasında fark bulunamadı ($p>0.05$). Ancak, yoğun bakım hastalarında servis hastalarına göre lenfosit, eosinofil, eritrosit ve hemoglobin değerlerinde düşme görüldü. Öte yandan eritrosit dağılım genişliği-varyasyon katsayısı, eritrosit dağılım genişliği-standart sapma, trombosit, ortalama trombosit volümü, trombosit dağılım genişliği ve nötrofil/lenfosit oranı değerinde yükselme saptandı.

Sonuç: Çalışmamıza göre, servis ve yoğun bakımda yatış açısından RT-PCR Ct değerlerinin bir anlamı olmadığı, ancak hematolojik parametrelerin takibinin önemli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: COVID-19, RT-PCR, Ct değeri, hematolojik parametreler

ABSTRACT

Objective: Diagnosis of COVID-19, the cause of the pandemic, relies on clinical, laboratory and radiological methods. In our study, the relationship between real-time PCR (RT-PCR) threshold cycle (Ct) value and hemogram sub-parameters was investigated in patients hospitalized in ward or intensive care unit with the diagnosis of COVID-19.

Methods: In our study, 98 cases hospitalized in the COVID-19 unit between November 2020 and January 2021 were investigated. According to the location, the cases were hospitalized either in the intensive care or in the ward. Age, gender, RT-PCR Ct values and hematological parameters of the patients were evaluated.

Results: Of the investigated cases, 45 were female and 53 were male. The mean age was 61.8 in the ward and 75.5 in the intensive care unit ($p=0.02$). No difference was observed between intensive care and ward patients for their RT-PCR Ct values ($p=0.068$). No difference was also found between leukocyte, neutrophil, thrombocyte, plateletcrit and platelet/lymphocyte ratio values ($p>0.05$) between the groups. However, lymphocyte, eosinophil, erythrocyte, hemoglobin values were decreased in intensive care patients compared to ward patients. On the other hand, erythrocyte distribution width-coefficient of variation, erythrocyte distribution width-standard deviation, platelet, mean platelet volume, platelet distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio value were increased.

Conclusion: It was concluded that RT-PCR Ct values were not significant in terms of hospitalization in the ward or intensive care unit, but the follow-up of hematological parameters was important.

Keywords: COVID-19, RT-PCR, Ct value, hematologic parameters

Alındığı tarih / Received:

15.04.2022 / 15.April.2022

Kabul tarihi / Accepted:

10.08.2022 / 10.August.2022

Erken çevrimiçi / First Published:

16.12.2022 / 16.December.2022

ORCID Kayıtları

A. Akıneden 0000-0002-1434-6892

C. Çiçek 0000-0002-8458-8504

S. Türkel 0000-0001-5392-8679

S. Ç. Tuncer 0000-0002-6250-5093

✉ altanakineden@yahoo.com

GİRİŞ

Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde, 2019 yılı Aralık ayında ortaya çıkan, viral pnömoni olgularının nedenini belirlemek için yapılan araştırmalarda; etkenin yeni bir Koronavirüs olduğu saptanmış olup, bu etkene SARS-CoV-2, bu virüsün neden olduğu hastalığa "Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)" adı verilmiştir^(1,2). Bu virüsün Coronaviridae'ye ait olup, 2002 yılı Kasım ayında Çin'de ortaya çıkan SARS-CoV virüsü ile aynı alt aileye ait olduğu belirlenmiştir^(3,4). COVID-19, salgını kontrol etme çabalarına rağmen, Çin'den önce diğer Asya ülkelerine, ardından Avrupa ülkelerine yayılmıştır^(5,6).

Sars CoV-2 bazı hastalarda asemptomatik enfeksiyona yol açmakta iken, bazı hastalarda hafif ateşe, bazı hastalarda ise kliniğe pek çok organın katıldığı ciddi akut respiratuvar stres sendromuna neden olmaktadır^(7,8). COVID-19 hastalığının ilerlemesi hâlinde, hastaların bir kısmında bir dizi komplikasyon gelişebilmektedir⁽⁵⁾. Bunun sonucunda, hastalar solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyona girmekte ve bu durum ölüme yol açabilmektedir⁽⁷⁾. Bu nedenle hastalık araştırılmış ve patofizyolojik özellikleri gösteren pek çok biyobelirteç tanımlanmıştır⁽²⁾. Semptomlarla birlikte hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin araştırılması, hastalığın şiddetinin anlaşılmasında önemlidir. COVID-19 olgularında oluşan enfeksiyon nedeniyle lenfopeni ve eosinopeni başta olmak üzere, normal ya da artmış lökosit (WBC) sayısı görülmektedir⁽⁸⁻¹⁰⁾. Ayrıca bu hastalarda monosit sayısında da artma olduğu gözlemlenmiştir^(11,12).

SARS CoV-2; pozitif polariteli bir RNA'ya sahip, zarflı bir virüstür^(3,4). Hastalığın tanısı genellikle gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) testi ile konulmaktadır⁽⁸⁾. Bu test ile elde edilen Cycle threshold (Ct) değeri hedef genin eşik değerini aşması için gereken amplifikasyon sayısını gösterir. Bu nedenle Ct değeri ile viral yük ters orantılıdır⁽¹³⁾. Bu test bize hastada bulunan viral yük hakkında bilgi vermektedir^(14,15). Ayrıca Ct değeri, hastalığın bulaşma olasılığını ve şiddetinin

belirlenmesinde önemli olabilir^(13,15). Bu test sonucu genellikle hekime pozitif veya negatif olarak rapor edilmektedir⁽¹⁵⁾. Ciddi COVID-19 hastaları yüksek bir viral yüke ve daha uzun süre virüs atma kapasitesine sahiptirler. Hastaneye başvuru sırasında semptomları şiddetli, kötü prognoz gösteren ve yoğun bakım gereksinimi gerektiren olguların taşıdığı viral yükün daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁽¹⁶⁾.

Bu çalışmada, COVID-19 servis veya yoğun bakımında yatmakta olup, nazofarengeal veya orofarengeal sürüntü örneklerinde COVID-19 RT-PCR test sonucu pozitif hastaların, Ct değerleri ile kan örneklerinden elde edilen hematolojik parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Aksaray Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile yapılmıştır (Tarih: 19.08.2021 ve Karar No. A-2021/08-02).

COVID-19 nedeniyle servis veya yoğun bakımda yatmakta olan olguların araştırılması planlandı. Bir sonraki adımda hastaların hastaneye ilk yattıkları dönemde elde edilen COVID-19 RT-PCR Ct değerleri, çalışılan ilk hematolojik parametreleri, hastaların yaş ve cinsiyet parametreleri çalışmaya dâhil edilmesi planlandı. Hastalar servis ve yoğun bakım olmak üzere iki gruba ayrılarak, istatistiksel olarak iki grup arasındaki farkın değerlendirilmesi planlandı.

Örneklerin toplanması ve çalışılması: Çalışmaya Kasım 2020–Ocak 2021 tarihleri arasında COVID-19 servis veya yoğun bakımına yatmakta olan; 98 hastaya ait ve nazofarengeal veya orofarengeal sürüntü örnekleri ve kan örnekleri çalışmaya alındı. Bu olgulara ait COVID-19 RT-PCR analizleri için Biorad marka CFX96 Real Time System (Singapur) cihazında Bioeksen marka kit (İstanbul, Türkiye) ve hematolojik parametreler için testleri Mindray marka BC6000 model (Shenzen, Çin) hemogram cihazında, Mindray marka kitler (Shenzen, Çin) kullanılmıştır.

Olgulara ait yaş, cinsiyet, yoğun bakım veya serviste yatış durumu, SARS CoV-2 RT-PCR Ct değerleri ve hematolojik parametrelerinden; WBC, lenfosit (LYM), nötrofil (NEU), eozinofil (EOS), eritrosit (RBC), hemoglobin (HGB), trombosit (PLT), plateletkrit (PCT), trombosit/lenfosit oranı, trombosit dağılım genişliği (PDW), ortalama trombosit hacmi (MPW), eritrosit dağılım genişliği-standart sapma (RDW-SD) ve eritrosit dağılım genişliği-varyasyon katsayısı (RDW-CV) değerleri çalışmaya alındı. Ayrıca trombosit, lenfosit ve nötrofil değerleri kullanılarak trombosit/lenfosit oranı (TLO) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) değerleri hesaplanmıştır.

İstatistiksel analiz: Çalışmada elde edilen veriler SPSS 26.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir⁽¹⁷⁾. Sürekli ölçüm değeri olan değişkenler Shapiro Wilk normallik testi sonuçlarına göre bağımsız iki grupta karşılaştırılırken ve Mann Whitney U ve/veya Student t testi ile değerlendirilirken, kategorik yapıdaki değişkenlerin dağılımları Fisher'in exact testi ve/veya ki-kare analizi kullanılarak elde edilen p değerlerine göre yorumlanmıştır. Sonuçlar yüzdelikler, ortalama±standart sapma ve ortanca değişim aralığı ile belirtilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 45'i (%45.9) kadın, 53'ü (%54.1) erkek olmak üzere toplam 98 hasta örneği alınmıştır. Bu olguların 84'ü (%85.7) COVID-19 serviste yatan hasta iken, 14'ü (%14.3) COVID-19 yoğun bakım hastasıdır.

Serviste yatan hastaların yaş ortalaması 61.98 iken (kadın 17-86 yaş, erkek 22-87), yoğun bakımda yatan hastaların yaş ortalaması 75.5 (kadın 63-95, erkek 69-90)'tir (p=0.02) (Tablo 1).

Çalışmaya alınan örneklerdeki viral yük oranlarında, yoğun bakım ve serviste yatanlar arasında cinsiyet dağılımları bakımından fark saptanmamıştır (p=0.0159). Diğer yandan serviste yatan hastalarda düşük viral yük oranı %13.1, orta viral yük oranı %38.1 ve yüksek viral yük oranı %48.8 olarak bulunmuştur. Yoğun bakım hastalarında düşük viral yüklü hastaya rastlanmazken, orta viral yük oranı %28.6 ve yüksek viral yük oranı %71.4 olarak bulunmuş olmakla birlikte, yoğun bakımda yatan hastalar ile serviste yatan hastalar arasında, hastaların taşıdıkları viral yük açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0.068) (Tablo 1). Hastalar yaşlarına göre değerlendirildiğinde, yoğun bakımda yatan hastaların yaş ortalamasının daha yüksektir (p=0.002).

Serviste yatan hastalarla yoğun bakımda yatan hastaların hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında, WBC, NEU, PLT, PCT ve TLO değerinde yine servis hastaları ile yoğun bakım hastaları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05). Ayrıca yoğun bakım hastalarında; LYM, EOS, RBC ve HGB değerlerinde servis hastalarına göre değerlerde anlamlı düşme ve RDW-CV, RDW-SD, MPW, PDW ve NLO değerinde anlamlı yükseklik bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 1. COVID-19 servis ve yoğun bakımda yatan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları ve COVID-19 viral yük oranları

	Cinsiyet					Viral yük				
	Erkek		Kadın		Yaş Ort.±SS	Düşük (>30)	Orta (25-30)	Yüksek (<25)	RT-PCR Ct değeri Ort±SS	Toplam
	n (%)	Yaş	n (%)	Yaş						
Servis	43 (81.1)	22-87	41 (91.1)	17-86	61.98±18.11	11(13.1)	32 (38.1)	41 (48.8)	25.01 ± 5.47	84 (85.7)
Yoğun Bakım	10 (18.9)	69-90	4 (8.9)	63-95	77.57±8.83	0 (0)	4 (28.6)	10 (71.4)	22.21 ± 3.81	14 (14.3)
p					0.02*				0.068*	

Tablo 2. COVID-19 Servis ve yoğun bakım hastalarının hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Referans aralığı	Birim	Servis Ortalama±SS (n=84)	Yoğun bakım Ortalama±SS (n=14)	p
Lökosit	4-10	10 ⁹ /L	7.80 ± 3.04	13.00 ± 11.23	0.300
Lenfosit	0.8-4	10 ⁹ /L	1.47 ± 0.94	0.59 ± 0.29	<0.001*
Nötrofil	2-7	10 ⁹ /L	5.79 ± 3.08	9.51 ± 9.43	0.465
Eozinofil	0.02-0.5	10 ⁹ /L	1.32 ± 7.33	0.14 ± 0.40	0.048
Eritrosit	3.93-6	10 ¹² /L	4.61 ± 0.66	3.90 ± 0.78	0.003*
Hemoglobin	11-16	g/dL	14.84 ± 13.95	11.46 ± 2.03	0.003*
RDW-CV	11-16	%	14.35 ± 1.93	16.78 ± 4.23	0.005*
RDW-SD	35-56	fL	44.31 ± 5.51	52.73 ± 12.65	0.004*
Trombosit	100-400	10 ⁹ /L	264.19 ± 118.96	194.57 ± 137.93	0.098
MPW	6.5-12	fL	9.51 ± 1.22	10.57 ± 1.45	0.014*
PDW	15-17	fL	16.22 ± 0.60	16.82 ± 0.67	0.004*
Plateletkрит	0.108-0.282	%	0.26 ± 0.12	0.20 ± 0.14	0.225
TLO	-		247.87 ± 194.71	348.81 ± 262.24	0.305
NLO	-		6.70 ± 9.12	18.78 ± 25.42	0.048

SS=Standart sapma; *p<0.05; RDW-SD= Eritrosit dağılım genişliği-standart sapma; RDW-CV=Eritrosit dağılım genişliği-varyasyon katsayısı; MPW=Ortalama trombosit hacmi; PDW=Trombosit dağılım genişliği; TLO=Trombosit/lenfosit oranı; NLO=Nötrofil/lenfosit oranı

TARTIŞMA

COVID-19 pandemisinin nedeni olan SARS-CoV-2 virüsü ilk olarak Çin'in Wuhan şehrinde görülmüştür⁽⁶⁾. Bu virüs çok bulaşıcı olup, yorgunluk, kas ağrıları, koku kaybı, tat kaybı, kuru öksürük, ateş, nefes darlığı ve pnömونيye neden olabilir^(18,19). COVID-19 ile ilgili olarak Jin ve ark.'nın⁽²⁰⁾ Çin'de yaptıkları çalışmaya göre, COVID-19'a yakalanan erkekler ile kadınların prevalansı benzer orandadır. Biz de çalışmamızda, yoğun bakım ve serviste yatanlar hastalarda cinsiyet dağılımları bakımından fark bulamadık (p=0.0159). Klinik açıdan baktığımızda, kadınların %8.9'u erkeklerin ise %18.9'u yoğun bakımda yatmaktaydı.

COVID-19 hastalığından kuşkulanan hastalarda, hastalığın akut döneminde hastadan burun, nazofarinks ve boğazından solunum yolu örnekleri alınır. Bu örneklerde tanı koymak için SARS CoV-2'nin belirlenmesinde PCR testleri kullanılmaktadır⁽²¹⁻²³⁾. Bu testlerden RT-PCR test sonuçları genellikle hastalığa yakalandıktan sonra 2-8 gün içinde pozitif çıkmaktadır⁽²⁴⁾. RT-PCR testinde elde edilen ve

pozitifliği gösteren Ct değeri viral yük değeri ile ters orantılıdır⁽²⁵⁾. Ayrıca Ct değeri semptomların süresi ve mortalite ile güçlü ilişki içindedir⁽²⁶⁾. Magleby ve ark.'nın⁽²⁵⁾ yaptığı ve 678 hastayı kapsayan bir çalışmada, viral yük ile hastanede yatan hastalarda mortalite ve entübasyon arasında ilişki bulunmuştur.

Öte yandan Sağlık ve ark.'nın⁽²⁷⁾ yaptığı bir çalışmada, hastaların cinsiyeti, komorbiditesi ve mortalitesi üzerinde bir ilişkinin olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda, buna benzer olarak, servis ve yoğun bakım COVID-19 PCR değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.068).

SARS CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığının seyrinde yaş önemlidir. Yaşlı hastalarda COVID-19 enfeksiyonu daha ağır seyretmektedir⁽²⁸⁾. Onder ve ark.'nın⁽²⁹⁾ İtalya'da yaptıkları bir çalışmada, COVID-19 hastalarında mortalite oranının yaşla birlikte arttığı gözlemlenmiş iken, bir başka çalışmada Ct değerleri ile hastaların yaşı arasında bir ilişkinin olmadığı görülmüştür⁽²⁷⁾. Çalışmamızda, serviste yatan kadınların yaş aralığı 17-86 yaş iken, erkeklerde

22-87 yaş aralığında çıkmıştır. Yoğun bakımda yatan hastalarda yaş aralıkları kadınlarda 63-95, erkeklerde 69-90 arasında olduğu ve yoğun bakımlarda yatan hastaların yaşları, serviste yatan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.02$).

SARS CoV-2 insanda edinsel ve doğal immun sistem hücrelerini direk olarak hasara uğratarak, kemokinler veya sitokinler yoluyla etkilemektedir^(11,12). Bu nedenle, COVID-19 gibi viral pnemonilerde inflamasyonun gösterilmesinde lökosit sayısı, NLO ve TLO değerlerinin bilinmesi yararlıdır⁽³⁰⁾. COVID-19 enfeksiyonu hematopoetik sistem ve hemostaz üzerine önemli etkilere sahiptir^(6,31). Hematopoetik sistemde en sık lenfopeni görülmektedir. Lökositoz, nötrofili, eosinopeni ve trombositopeni de sık görülmektedir⁽²⁾. Mardani ve ark.'nın⁽³²⁾ yaptığı bir çalışmada, COVID-19 kuşkulu hastalardan; RT-PCR testi pozitif olgularda, RT-PCR testi negatif olgulara göre lökosit ve nötrofil seviyeleri yüksek ve lenfosit sayısı düşük saptanmıştır. Abdulla ve ark.⁽³³⁾ yaptıkları çalışmada, lökosit ve lenfosit oranında, erkeklerde %72 ve kadınlarda %42 olmak üzere yüksek oranda azalma saptamışlardır. Kabak ve ark.'nın⁽⁷⁾ yaptıkları çalışmada ise, RT-PCR testi pozitif olan grupta; hastalarda lökopeni, trombositopeni, nötropeni ve lenfopeni görülmüştür. Sun ve ark.⁽³⁴⁾ COVID-19 nedeniyle yoğun bakıma yatmış olan hastaları iki gruba ayırmışlar ve bu iki gruptan durumu ciddi olan yoğun bakım hastalarında; lökosit, lenfosit, eozinofil, hemogloblin ve trombosit seviyelerini daha düşük bulmuşlardır.

Sağlık ve ark.'nın⁽²⁷⁾ yaptıkları bir çalışmada, yüksek viral yükü olan hastalarda düşük nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları bulunmuştur. Çalışmamızda ise yoğun bakımda yatan hastalarda serviste yatan hastalara göre lökosit ve nötrofil sayısında anlamlı değişiklik saptanmazken ($p=0.300$ ve $p=0.465$), lenfosit sayısının düşük ($p<0.01$) olduğunu bulduk. Rutin hemogram parametreleri arasında yer alan ve eritrosit hacimlerinin değişkenliğini ölçen RDW değeri ile ilgili olarak; hastanede yatan 1.641 erişkin hasta üzerinde Foy ve ark.⁽³⁵⁾ tarafından yapılan bir kohort çalışmasında, yükselmiş RDW oranlarının ölüm riskini arttırdığı saptanmıştır. Buna benzer olarak, Karampsittakoz ve ark.⁽³⁶⁾ yapmış

oldukları çok merkezli bir çalışmada, COVID-19 nedeniyle hastanede yatmış olan hastalarda artmış RDW oranının hastalığın şiddetini arttırdığını saptamışlardır. Biz de çalışmamızda bu iki çalışmaya benzer olarak; yoğun bakımda yatan hastalarda serviste yatan hastalara göre RDW-CV ve RDW-SD değerlerinde anlamlı artma olduğunu gözlemledik ($p=0.05$ ve $p=0.04$).

NLO değeri, hemogram testinde elde edilen nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanır. NLO sub-klinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir⁽³⁷⁾. TLO değeri ise trombosit ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır. TLO değeri COVID-19 hastalarının takibinde kullanılabilecek indikatörlerden birisidir⁽³⁸⁾. Kabak ve ark.⁽⁷⁾ yaptıkları bir çalışmada, NLO değerinin artmış olduğunu bulmuşlardır⁽⁷⁾. Sun ve ark.⁽³⁴⁾ COVID-19 nedeniyle yoğun bakıma yatmış olan hastaları iki gruba ayırmışlar ve bu iki gruptan durumu ciddi olan yoğun bakım hastalarında; NLO ve TLO oranının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Shang ve ark.⁽⁹⁾ yaptığı çalışmaya göre, NLO ve trombosit değerleri COVID-19 hastalığında etkilenmektedir ve NLO değeri COVID-19 ciddiyetini en iyi gösteren parametrelerdendir. Maddani ve ark.'nın⁽³⁹⁾ yapmış oldukları bir başka çalışmaya göre de NLO değeri hastalığın şiddeti ile ilgili fikir veren parametrelerdendir. Shivakumar ve ark.'nın⁽⁴⁰⁾ yaptığı retrospektif çalışmada, 100 kişilik hasta grubunun içinde; yaşayan hastaların %60'ında NLO oranında ve TLO oranında artış olduğu belirlenmiştir. Hemogram değerlerinde trombositopeni saptanması COVID-19 hastalarında ciddi hastalığın göstergesi olabilir^(6,30,41). Çalışmamızda bu durumdan farklı olarak yoğun bakımda yatan hastalarla, serviste yatan hastalar arasında trombosit ve TLO değerinde anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0.098$ ve $p=0.305$). Diğer yandan yoğun bakımda yatan hastalarda NLO değerinde ve MPW değerinde artış görülmüştür (sırasıyla $p=0.048$ ve $p=0.014$).

Çalışmanın tek merkezli bir çalışma olması ve o dönemde yatan hasta sayısının düşük olması, örnek sayısının az olmasına neden olmuştur. Bu durum elde edilen sonuçlar açısından çalışmanın kısıtlılığıdır.

Elde ettiğimiz verilere göre, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatmış RT-PCR testi pozitif olgularda; eşik döngü (Ct) değerlerinin bir anlamı olmadığı, ancak hematolojik parametrelerin takibinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Teşekkür

İstatistik çalışmalarına katkılarından dolayı Doç. Dr. Can Ateş'e teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Aksaray Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 19.08.2021 ve Karar no: A-2021/08-02).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/Bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Aksaray University, Clinical Research Ethics Committee (08.19.2021; A-2021/08-02).

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

Funding: None/Not declared.

KAYNAKLAR

1. Sandalcı B, Uyaroglu OA, Güven GS. COVID-19'da kronik hastalıkların rolü, önemi ve öneriler. *Flora*. 2020;25(5):132-8. <https://doi.org/10.5578/flora.69700>
2. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl)*. 2020;7(4):365-72. <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0057>
3. Buruk K, Tevfik O. New Coronavirus: SARS-CoV-2. *Mucosa*. 2020;3(1):1-4. <https://doi.org/10.33204/mucosa.706906>
4. Ghoshal U, Vasanth S, Tejan N. A guide to laboratory diagnosis of Corona Virus Disease-19 for the gastroenterologists. *Indian J Gastroenterol*. 2020;39(3):236-42. <https://doi.org/10.1007/s12664-020-01082-3>
5. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med*. 2021;14(2):126-35. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0767-8>
6. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(Suppl 1):11-18. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13229>
7. Kabak M, Çil B, Hocanlı I. Relationship between leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet counts, and neutrophil to lymphocyte ratio and polymerase chain reaction positivity. *Int Immunopharmacol*. 2021;93:107390. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107390>
8. Toledo SLO, Nogueira LS, Carvalho MG, Rios DRA, Pinheiro MB. COVID-19: Review and hematologic impact. *Clin Chim Acta*. 2020;510:170-6. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.016>
9. Shang W, Dong J, Ren Y, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2188-2192. <https://doi.org/10.1002/jmv.26031>
10. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131-4. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
11. Keni Begendi N, Kacar F, Dağ M, ve ark. The importance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Monocyte-Lymphocyte Ratio, and Thrombocyte-Lymphocyte ratio in addition to abnormal laboratory parameters in COVID-19 pneumonia. *Ege Tıp Derg*. 2021;60(4):394-401.
12. Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life Sci*. 2020;258:118167. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118167>
13. Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J. A systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. *Infect Dis Ther*. 2020;9(3):573-86. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00324-3>
14. Alp Ş, Ünal S. Yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) kaynaklı pandemi: Gelişmeler ve güncel durum. *Flora*. 2020;25(2):111-20. <https://doi.org/10.5578/flora.69574>
15. Tom MR, Mina MJ. To interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2252-4. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa619>

16. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):656-7.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
17. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp, 2019.
18. Kucukcan NE, Kucukcan A. The relationship between hemogram parameters with clinical progress in COVID-19 patients. *Dicle Med J.* 2020;47(4):763-9.
<https://doi.org/10.5798/dicletip.850158>
19. Das SK. The pathophysiology, diagnosis and treatment of corona virus disease 2019 (COVID-19). *Ind J Clin Biochem.* 2020;35(4):385-96.
<https://doi.org/10.1007/s12291-020-00919-0>
20. Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health.* 2020;8:152
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
21. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
<https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
22. Feng H, Liu Y, Lv M, Zhong J. A case report of COVID-19 with false negative RT-PCR test: Necessity of chest CT. *Jpn J Radiol.* 2020;38(5):409-10.
<https://doi.org/10.1007/s11604-020-00967-9>
23. Aranha C, Patel V, Bhor V, Gogoi D. Cycle threshold values in RT-PCR to determine dynamics of SARS-CoV-2 viral load: An approach to reduce the isolation period for COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(12):6794-7.
<https://doi.org/10.1002/jmv.27206>
24. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105955.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>
25. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load on risk of intubation and mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;73(11):e4197-205.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa851>
26. Miller EH, Zucker J, Castor D, Annavajhala MK, et al. Pretest symptom duration and cycle threshold values for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reverse-transcription polymerase chain reaction predict coronavirus disease 2019 mortality. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(2):ofab003.
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofab003>
27. Saglik I, Ener B, Akalin H, Ozdemir B, ve ark. Association of SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) values with clinical course and serum biomarkers in COVID-19 patients *J Infect Dev Ctries.* 2022;16(3):445-52.
<https://doi.org/10.3855/jidc.15818>
28. Thiam CN, Hasmukharay K, Lim WC, et al. COVID-19 infection among older people admitted to hospital: a cross-sectional analysis. *Geriatrics (Basel).* 2021;6(1):25.
<https://doi.org/10.3390/geriatrics6010025>
29. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-6.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
30. Erdogan A, Can FE, Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(9):5555-9.
<https://doi.org/10.1002/jmv.27097>
31. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-47.
<https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
32. Mardani R, Ahmadi Vasmehjani A, Zali F, et al. Laboratory parameters in detection of COVID-19 patients with positive RT-PCR; a diagnostic accuracy study. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e43.
33. Abdulla AK, Salman OA, Mahmood AA. Study of some hematological, and biochemical parameters in patients with SARS-CoV-2 in Kirkuk City/Iraq. *Sys Rev Pharm.* 2020;11(11):515-22.
<https://doi.org/10.31838/srp.2020.12.74>
34. Sun S, Cai X, Wang H, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta.* 2020;507:174-80.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.024>
35. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, et al. Association of red blood cell distribution width with mortality risk in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2022058.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22058>
36. Karampitsakos T, Akinosoglou K, Papaioannou O, et al. Increased red cell distribution width is associated with disease severity in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection: An observational multicentric study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:616292.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.616292>
37. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts - Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14.

38. Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1533-41. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>
39. Maddani SS, Gupta N, Umakanth S, Joylin S, Saravu K. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with COVID-19 as a simple tool to predict requirement of admission to a critical care unit. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(5):535-9. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23801>.
40. Liu Y, Sun W, Guo Y, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020;31(4):490-6. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383>
41. Bg S, Gosavi S, Ananda Rao A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, and Platelet-to-Lymphocyte ratios: Prognostic significance in COVID-19. *Cureus*. 2021;11;13(1):e12622. <https://doi.org/10.7759/cureus.12622>

Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi'nde Rotavirüs ve Adenovirüs Sıklığına COVID-19 Pandemisinin Etkisi

The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Prevalence of Rotavirus and Adenovirus in Bursa Uludag University Hospital

Dilay Yıldız*, İmran Sağlık*, Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu**, Cüneyt Özakin*, Solmaz Çelebi**

* Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

** Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Atıf/Cite as: Yıldız D, Sağlık İ, Hacımustafaoğlu MK, Özakin C, Çelebi S. Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi'nde rotavirüs ve adenovirüs sıklığına COVID-19 pandemisinin etkisi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(4):299-309.

Öz

Amaç: Viral gastroenteritler tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedenidirler ve çevresel koşullardan etkilenebilirler. Rotavirüs ve adenovirüs başlıca viral gastroenterit nedenlerindendir. Bu çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi, Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışılan rotavirüs ve adenovirüs antijen testi sonuçlarının incelenmesi ve COVID-19 pandemisi döneminde bu patojenlerin değişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin tespiti immüno-kromatografik yöntemle çalışan Acro Rapid test (Acro Biotech, ABD) ile yapıldı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik özellikleri ve örneklerle uygulanan diğer mikrobiyolojik inceleme sonuçları elektronik hastane kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi.

Bulgular: COVID-19 pandemisi öncesinde rotavirüs pozitifliği %10.4, adenovirüs pozitifliği ise %7.5 idi Pandemi döneminde ise hem rotavirüs pozitifliği (%5.1) hem de adenovirüs pozitifliği (%3.5) anlamlı olarak azalmıştı ($p=0.001$). Örneklerin %3.2'sinde rotavirüs ve adenovirüs birlikte saptandı. Rotavirüs ve adenovirüs pozitif hastaların cinsiyet, yaş ve direkt mikroskopik inceleme bulguları benzerdi. Yaş gruplarına göre pozitiflik oranlarının değişmediği görüldü. Rotavirüs pozitifliği en yüksek ilkbahar ve kış aylarında iken ($p=0.005$), adenovirüs pozitifliği ilkbahar ve yaz aylarında daha yüksekti ancak mevsimsel dağılım açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.167$).

Sonuç: Bu çalışmada, pandemi sırasında rotavirüs ve adenovirüs gastroenteritlerinin sıklığının azaldığı belirlenmiştir. COVID-19 salgınıyla mücadele için uygulanan sosyal izolasyon önlemlerinin ve değişen davranış modellerinin bu duruma neden olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Rotavirüs, adenovirüs, pandemi

ABSTRACT

Objective: Viral gastroenteritis is among the significant causes of morbidity and mortality worldwide. Rotavirus and adenovirus are the leading causes of viral gastroenteritis. Viral gastroenteritis is influenced by environmental conditions. Our aim in the present study was to investigate the results of rotavirus and adenovirus antigen tests at the Medical Microbiology Laboratory of Bursa Uludağ University Hospital and evaluate the change in these pathogens during the COVID-19 pandemic.

Methods: Rotavirus and adenovirus antigens were detected using the Acro Rapid test (Acro Biotech, USA), which was based on the immunochromatographic method. Besides, the patients' demographic characteristics and the results of direct microscopic examination of the samples were retrospectively evaluated from the hospital's electronic records.

Results: Pre-pandemic rotavirus positivity was 10.4%, and adenovirus positivity was 7.5%. However, both rotavirus (5.1%) and adenovirus (3.5%) positivity decreased significantly during the pandemic ($p=0.001$). Rotavirus and adenovirus were detected together in 3.2% of the samples. The gender, age, and direct microscopic examination results among rota and adenovirus-positive patients were similar. Besides, positivity rates did not differ significantly by age group. Rotavirus positivity was highest in spring and winter ($p=0.005$). Adenovirus positivity was higher in spring and summer, but the positivity rates did not significantly differ by season ($p=0.167$).

Conclusion: It was determined in the present study that rotavirus and adenovirus gastroenteritis decreased during the pandemic. The social isolation measures and changing behavior models applied to combat the COVID-19 pandemic may have caused this situation.

Keywords: Rotavirus, adenovirus, pandemic

Alındığı tarih / Received:
19.07.2022 / 19.July.2022

Kabul tarihi / Accepted:
26.08.2022 / 26.August.2022

Erken çevrimiçi / First Published:
16.12.2022 / 16.December.2022

ORCID Kayıtları

D. Yıldız 0000-0002-3527-8796
İ. Sağlık 0000-0003-0864-4989
M. K. Hacımustafaoğlu 0000-0003-4646-660X
C. Özakin 0000-0001-5428-3630
S. Çelebi 0000-0002-3536-0263

✉ imransaglik@gmail.com

GİRİŞ

Viral gastroenteritler tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Çevresel koşullar enfeksiyonun sıklığını ve seyrini etkilemektedir. Viral gastroenteritler sosyoekonomik ve hijyenik koşulları kötü toplumlarda halk sağlığını tehdit etmektedir⁽¹⁾. Çocuklar ve yaşlılar enfeksiyona daha duyarlıdır. Aşısız çocuklar beş yaşından önce en az bir kez viral gastroenterit geçirmektedir. Enfeksiyonun klinik seyri genellikle virüsün gastrointestinal sistem üzerindeki etkisiyle ortaya çıkmakla birlikte; yaş, beslenme, altta yatan hastalık ve sağlık sistemine erişim gibi koşullardan etkilenebilmektedir⁽²⁾.

Rotavirüs (RV) ile adenovirüs (AdV) başlıca viral gastroenterit nedenlerindendir^(1,3). Fekal oral yolla bulaşan bu patojenler kreş, bakımevi ve hastane klinikleri gibi ortak yaşam alanlarında hızla yayılarak salgınlara yol açabilmektedir. Çocuk kliniklerinde hastalar arasında bulaş nozokomiyal enfeksiyonlara neden olabilir⁽⁴⁾. Dolayısıyla enfekte kişilerin en hızlı şekilde belirlenerek izolasyon önlemlerinin alınması ve tedavi edilmesi yeni olguların hatta salgınlara önlenmesinde çok önemlidir.

Yeni ortaya çıkan bir koronavirüs olan SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 pandemisi tüm dünyayı etkilemiştir. COVID-19 pandemisiyle mücadelede uygulanan sosyal izolasyon ve korunma önlemleri kapsamında, lokanta ve kafeterya gibi toplu yemek yenen alanlar kapatılmış; okul, kreş ve alışveriş merkezi gibi ortak yaşam alanları kısıtlanmış ve yoğun sosyal izolasyon önlemleri uygulanmıştır. Bu süreçte sosyal ve toplumsal yaşam alışkanlıkları değişmiştir. Pandemi temelde solunum sistemi hastalığı yükünü arttırmış olsa da genel sağlık hizmetlerini de ciddi ölçüde etkilenmiştir. Kullanımı zorunlu tutulan maske, izolasyon ve temizlik önlemleri SARS-CoV-2'nin yayılmasını önlemenin yanında diğer solunum yolu viral etkenlerinin görülme sıklığını değiştirmiş, bazı etkenlerin sıklığı azalırken, bazıları neredeyse hiç görülmemiştir⁽⁵⁾. Bu duruma benzer şekilde alınan önlemlerin ve değişen yaşam alışkanlıklarının

olası bulaş yollarını etkilemesi, viral gastroenterit etkenlerinin sıklığını veya dağılımını değiştirmesi olasılığı söz konusudur.

Bu çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi'nde gastroenterit ön tanılı hastalardan alınan dışkı örneklerinden çalışılan RV ve AdV antijen testi sonuçlarının değerlendirilmesi ve COVID-19 pandemisinin etkisinin irdelenmesi hedeflenmiştir.

GEREKÇİ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile yapılmıştır. (Tarih: 13.04.2022 ve Karar No. 2022-8/32).

Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi'nin çeşitli bölümlerinden viral gastroenterit ön tanısıyla Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilerek RV ve AdV hızlı antijen testi uygulanan dışkı örneklerinin sonuçları retrospektif olarak incelendi. Mart 2018–Şubat 2022 tarihleri arasındaki dört yılda 0-95 yaş aralığındaki 6.186 hastaya ait 9.831 dışkı örneği çalışmaya dâhil edildi. Türkiye'de ilk COVID-19 olgusu 11.03.2020 tarihinde bildirilmiştir. Bu nedenle Mart 2018–Şubat 2020 tarihleri pandemi öncesi dönem, Mart 2020–Şubat 2022 tarihleri ise pandemi dönemi olarak kabul edildi. Hastaların demografik özellikleri elektronik hastane kayıtlarından elde edildi.

RV ve AdV pozitif örneklerde gastroenterit etkenlerinin tanımlanması için eşzamanlı olarak uygulanan direkt mikroskopik inceleme sonuçları elektronik hasta dosyalarından elde edildi. Direkt mikroskopik incelemede 40X'lik büyütmede alanda beş ve üzeri lökosit varlığı veya eritrosit varlığı pozitif olarak değerlendirildi.

Örneklerin Toplanması, Taşınması ve RV ve AdV Hızlı Antijen Testi: Hastalardan, sıvı ise 1-2 ml, katı ise 1-2 g olacak şekilde steril olmayan vida kapaklı taşıma kaplarına alınan dışkı örnekleri oda ısısında iki saat içinde laboratuvara ulaştırılarak bekletilmeden çalışıldı. Hemen çalışılmayan örnekler ise

buzdolabında +4°C' de en fazla üç gün olmak üzere saklandıktan sonra test edildi.

Tüm hasta örneklerinde RV ve AdV antijeni aranması için yanal akışlı ve tek adımlı immünokromatografik bir test olan Acro Rapid test (ACRO BIOTECH, Inc, ABD) kullanıldı. Test kaseti üzerinde bulunan RV antijenlerini yakalamayı hedefleyen RV antikor bandı, AdV antijenlerini yakalamayı hedefleyen AdV antikor bandı ve test geçerliliğini gösteren kontrol bandı bölgelerindeki renk değişikliği çalışıldıktan 10 dk. sonra çıplak gözle değerlendirildi. Örnekteki antijen yoğunluğuna bağlı olarak bant koyuluğu değişebilmekle birlikte, test kaseti üzerindeki antikor-antijen bağlanması beklenen hedef bant bölgelerinde (T1/T2) gözle görülebilen renkli zayıf bir bant oluşumu pozitif kabul edildi.

İstatistik analiz yöntemi: Verilerin analizinde SPSS 18.0 (SPSS Inc. Chicago, ABD, Sürüm 2009) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel kategorik verilerde frekans ve yüzde, sayısal verilerde ortalama $\pm$ standart sapma değerleri tercih edildi. Sayısal verilerin analizinde bağımsız gruplarda t-testi, kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada hızlı antijen testi uygulanan 9.831 örneğin 1.401'inde (%14.3) iki viral etkenden en az biri saptandı. Örneklerin 318'inde (%3.2) RV ve AdV pozitifliği birlikteydi. COVID-19 pandemisi önceki iki yılda RV pozitifliği %10.4 iken, pandemi döneminde %5.1; pandemi öncesinde AdV pozitifliği %7.5 iken, pandemi döneminde %3.5 oranındaydı. Her iki etkenin sıklığının pandemi döneminde anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p=0.001$).

RV ve AdV pozitifliği saptanan örneklerin elde edildiği hastaların demografik özellikleri ve olası patojenlerin belirlenmesine yönelik diğer mikrobiyolojik inceleme sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. RV ve AdV pozitif örneklerin alındığı hastalar karşılaştırıldığında,

cinsiyetleri ve yaş ortalamaları benzer bulundu (sırasıyla $p=0.884$ ve 0.620). RV pozitif ve AdV pozitif olan örneklerde mikroskopik inceleme bulguları benzerdi ($p=0.084$). Örneklerin yaklaşık yarısında direkt mikroskopik inceleme sonuçlarında lökosit, eritrosit ve parazit kisti görülmedi. Her iki etken için de pozitif örnekler çoğunlukla ayaktan tedavi gören hastalara aitti (%64.0 ve %60.9). Ancak, RV (%2.8) ile karşılaştırıldığında, AdV pozitifliği (%5.3) yoğun bakım hastalarında daha yüksekti ($p=0.037$). Pandemi öncesinde RV pozitifliği en fazla ilkbahar (Mart, Nisan ve Mayıs) (%35.2) mevsiminde, sonra kış (%26.3) mevsiminde idi ($p=0.005$). AdV pozitifliği ilkbahar ve yaz mevsiminde kısmen yüksek olsa da mevsimsel dağılım açısından anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.167$).

Cinsiyetler arasında RV ve AdV sıklığı karşılaştırıldığında farklılık bulunamadı. Pandemi öncesinde RV pozitifliği kadınlarda %10.6 iken, erkeklerde %10.3; AdV pozitifliği kadınlarda %7.4 iken, erkeklerde %7.5 idi. Pandemi döneminde de cinsiyetler arasındaki pozitiflik oranları (RV pozitifliği kadınlarda %5.4, iken, erkeklerde %4.9; AdV pozitifliği kadınlarda %3.8 iken, erkeklerde %3.2) benzerdi (RV için $p=0.479$; AdV için $p=0.232$).

Tablo 2'de, bu çalışmanın kapsadığı yıllarda merkezimizde yapılan RV ve AdV antijen testi sayıları ve pozitiflik oranları verilmiştir. Pandemi öncesiyle (2 yıl) karşılaştırıldığında, pandemi döneminde (2 yıl) örnek sayılarının yarıya yakın azaldığı görüldü. Asıl dikkat çekici olan ise her iki etken için pozitif sonuçların anlamlı olarak azalmasıydı ($p=0.001$).

Viral gastroenteritlerin sıklığı yaş gruplarında farklılık gösterebileceğinden bebeklik, okul öncesi, okul dönemi ve erişkin yaş grupları ayrı değerlendirildi. Çalışmamızda, RV antijeni pozitifliği 2-5 ve 19-50 yaş gruplarında daha yüksek olmakla birlikte, diğer yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.627$). Pandemi ise 19-50 ve 6-18 yaş grubunda pozitiflik daha yüksek saptandı. Pandemi döneminde, 19-50 yaş grubunda diğer yaş gruplarına kıyasla kısmen daha az olmakla birlikte, tüm yaş gruplarında pozitiflik oranlarının anlamlı olarak azaldığı saptandı (Tablo 3).

Tablo 1. Rotavirüs (RV) ve adenovirüs (AdV) antijeni pozitif olan örneklerin özelliklerinin karşılaştırılması

		RV pozitif n=820 (%)	AdV pozitif n=581 (%)	p
Yaş (ortalama ± standart sapma)		12.29 ± 17.17	11.83 ± 17.50	0.620
Cinsiyet; n	Kadın	373	262	0.884
	Erkek	447	319	
Geldiği bölüm özelliği	Ayaktan hasta	531 (64.8)	354 (60.9)	0.037
	Yatan hasta	266 (32.4)	196 (33.7)	
	Yoğun Bakım	23 (2.8)	31 (5.3)	
Mevsimsel dağılım	İlkbahar	289 (35.2)	170 (29.3)	0.005
	Yaz	194 (23.7)	155 (26.7)	
	Sonbahar	121 (14.8)	120 (20.6)	
	Kış	216 (26.3)	136 (23.4)	
RV- AdV	Birlikte pozitif	318 (38.8)	318 (54.7)	0.001
	Doğal	444 (54.2)	304 (52.3)	
Direkt mikroskopik inceleme	Lökosit ve eritrosit	180 (21.9)	115 (19.8)	0.084
	Sadece lökosit	172 (21.0)	147 (25.3)	
	Sadece eritrosit	13 (1.6)	13 (2.2)	
	Parazit kisti	11 ^a (1.3)	2 ^b (0.3)	

^a: Tanımlanmayan 9, *Entamoeba coli* 1, *Giardia intestinalis* 1,^b: Tanımlanmayan 1, *Entamoeba coli* 1

Tablo 2. Pandemi öncesinde ve pandemide rotavirüs (RV) ve adenovirüs (AdV) pozitifliğinin yıllara göre dağılımı

Örnek Sayısı	Toplam pozitif n (%)	Pandemi Öncesi N=6006				Pandemi Dönemi N=3825				p
		Mart 2018–Şubat 2019		Mart 2019–Şubat 2020		Mart 2020–Şubat 2021		Mart 2021–Şubat 2022		
		Örnek Sayısı	Pozitif n (%)	Örnek Sayısı	Pozitif n (%)	Örnek Sayısı	Pozitif n (%)	Örnek Sayısı	Pozitif n (%)	
RV n=9831	820 (8.3)	2881	311 (10.8)	3125	314 (10.0)	1634	60 (3.7)	2191	135 (6.2)	0.001
AdV n=9831	581 (5.9)	2881	250 (8.7)	3125	198 (6.3)	1634	43 (2.6)	2191	90 (4.1)	0.001

*: Pandemi öncesi ve pandemi döneminde RV ve AdV pozitiflik oranları karşılaştırılmıştır.

AdV pozitifliği pandemi öncesinde 19-50 yaş grubunda, pandemide beş yaşın altında daha yüksek olmakla birlikte, yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.304). Pandemi döneminde 2-5 yaş grubu dışındaki yaş gruplarında AdV pozitifliği anlamlı olarak azalmıştı.

AdV hem pandemi döneminde hem de öncesinde yıl boyunca görülmekteydi ve sıklığı mevsimler arasında

farklılık göstermedi (p=0.167). RV görülme sıklığı ise iklim koşullarından etkilenebildiğinden aylara göre pozitiflik oranları ayrı olarak değerlendirildi. Pandemi öncesinde Şubat (%14.1), Mart (%17.5), Nisan (%18.3) ve Mayıs (%13.8) aylarında pozitiflik oranı yüksek iken, kısmen benzer şekilde pandemi döneminde Şubat (%9.1), Mart (%7.6) aylarında pozitiflik oranı daha yüksekti ve aylara göre pozitiflik oranları değişmekte idi (p=0.001).

Tablo 3. Rotavirüs (RV) ve adenovirüs (AdV) pozitifliğinin pandemi öncesinde ve pandemide hastaların yaş gruplarına göre karşılaştırılması

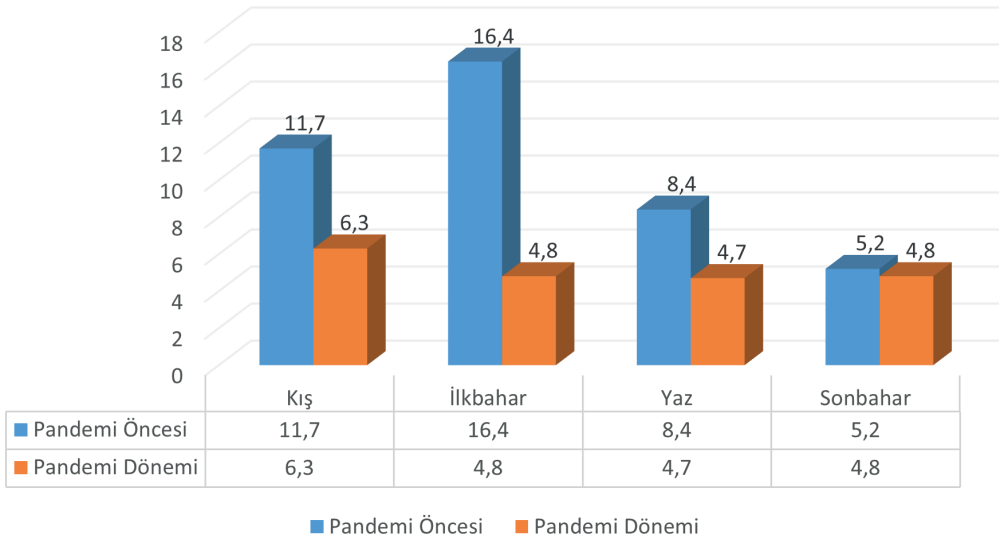
Yaş	Pandemi Öncesi N=6006		Pandemi Dönemi N=3825		p
	Pozitif n (%)	Test sayısı	Pozitif n (%)	Test sayısı	
RV	0-1 (<2) n=2343	138 (9.5)	1459	47 (5.3)	0.001
	2-5 (<6) n=2603	170 (11.1)	1529	43 (4.1)	0.001
	6-18 (<19) n=3386	215 (10.3)	2097	71 (5.5)	0.001
	19-50 (<51) n=805	62 (12.5)	496	23 (7.4)	0.023
	51-95 (>50) n=729	40 (9.4)	425	11 (3.6)	0.002
AdV	0-1 (<2) n=2327	121 (8.3)	1454	38 (4.4)	0.001
	2-5 (<6) n=2614	97 (6.3)	1532	51 (4.7)	0.086
	6-18 (<19) n=3360	150 (7.2)	2081	31 (2.4)	0.001
	19-50 (<51) n=803	49 (9.9)	496	6 (2.0)	0.001
	19-51 (>50) n=727	31 (7.3)	425	7 (2.3)	0.003

Tablo 4. Rotavirüs (RV) ve adenovirüs (AdV) pozitifliğinin pandemi öncesinde ve pandemide aylara göre karşılaştırılması

Aylar	RV					AdV				
	Pandemi Öncesi		Pandemi Dönemi		p*	Pandemi Öncesi		Pandemi Dönemi		p*
	Pozitif n (%)	Test sayısı	Pozitif n (%)	Test sayısı		Pozitif n (%)	Test sayısı	Pozitif n (%)	Test sayısı	
Kış	162 (11.7)	1382	54 (6.3)	860	-	98 (7.2)	1366	38 (4.4)	871	-
Aralık	54 (10.3)	524	16 (5.3)	302	0.013	35 (6.8)	517	11 (3.7)	301	0.062
Ocak	53 (11.3)	468	14 (4.8)	293	0.002	41 (8.9)	463	8 (2.7)	292	0.001
Şubat	55 (14.1)	390	24 (9.1)	265	0.029	22 (5.7)	386	19 (6.8)	278	0.549
İlkbahar	250 (16.4)	1524	39 (4.8)	808	-	142 (9.1)	1552	28 (3.4)	816	-
Mart	83 (17.5)	473	24 (7.6)	314	0.001	35 (7.2)	487	17 (5.2)	329	0.247
Nisan	90 (18.3)	491	6 (2.5)	237	0.001	52 (10.3)	506	5 (2.1)	233	0.001
Mayıs	77 (13.8)	560	9 (3.5)	257	0.001	55 (9.8)	559	6 (2.4)	254	0.001
Yaz	139 (8.4)	1664	55 (4.7)	1169	-	124 (7.5)	1657	31 (2.7)	1166	-
Haziran	55 (10.1)	546	19 (5.3)	360	0.010	56 (10.3)	545	14 (3.9)	359	0.001
Temmuz	52 (9.0)	579	10 (3.0)	328	0.001	40 (7.0)	574	4 (1.2)	328	0.001
Ağustos	32 (5.9)	539	26 (5.4)	481	0.714	28 (5.2)	538	13 (2.7)	479	0.044
Sonbahar	74 (5.2)	1436	47 (4.8)	988	-	84 (5.9)	1431	36 (3.7)	972	-
Eylül	31 (5.8)	539	15 (4.3)	349	0.340	28 (5.2)	538	5 (1.5)	339	0.005
Ekim	15 (3.2)	467	11 (3.5)	312	0.811	23 (5.0)	464	9 (2.9)	308	0.165
Kasım	28 (6.5)	430	21 (6.4)	327	0.960	33 (7.7)	429	22 (6.8)	325	0.629
Toplam	625 (10.4)	6006	195 (5.1)	3825	0.001	448 (7.5)	6006	133 (3.5)	3825	0.001

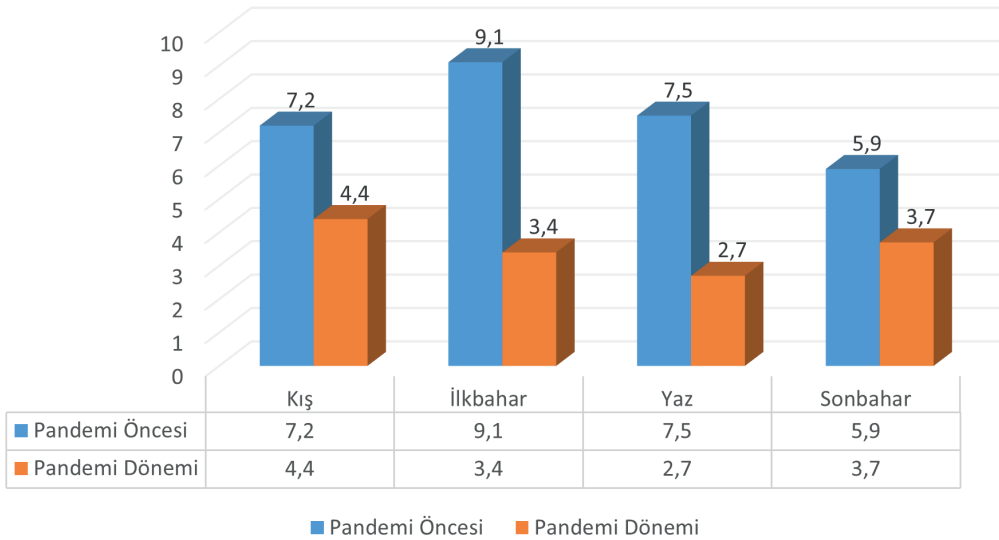
*Pandemi öncesi ve pandemi dönemi karşılaştırılmıştır.

Rotavirüs



Grafik 1. Pandemi öncesinde ve pandemi döneminde rotavirüs pozitiflik oranlarının mevsimlere göre karşılaştırılması

Adenovirüs



Grafik 2. Pandemi öncesinde ve pandemi döneminde adenovirüs pozitiflik oranlarının mevsimlere göre karşılaştırılması

Pandemi döneminde özellikle kış, ilkbahar ve yaz başında RV pozitifliğinin anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p=0.001$) (Tablo 4). Yaz sonu ve sonbahar (Ağustos, Eylül, Ekim ve Kasım ayları) döneminde pandemi öncesi ve pandemi döneminde pozitiflik oranları benzerdi. AdV görülme sıklığı ise pandemi

döneminde özellikle ilkbahar (Nisan, Mayıs) ve yaz aylarında (Haziran, Temmuz, Ağustos) pandemi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştı ($p=0.001$). Pandemi döneminde her iki etkende en büyük değişikliğin ilkbahar mevsiminde olduğu görüldü (Grafik 1 ve 2).

TARTIŞMA

Viral gastroenterit etkenlerinin epidemiyolojisinin bilinmesi ve duyarlı grupların saptanması, tedavi protokollerinin doğru şekilde uygulanması ve koruma önlemlerinin alınması için önemlidir. Viral gastroenteritlerin sıklığı çevresel özelliklerden etkilenmektedir. Bu çalışmada, pandemi döneminde hem uygulanan RV ve AdV antijen testi sayısının hem de pozitiflik oranlarının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

Viral gastroenteritlerin tanısında çeşitli yöntemler kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda, antijen-antikor reaksiyonuna dayanan ve kalitatif sonuç veren yatay akışlı immünokromatografik kart testlerinin sıklıkla kullanıldığı görülmektedir (Tablo 5). Bu testler donanımlı personel ve laboratuvar malzemesi

gerektirmeden kolayca uygulanmaları, sonuçlarının kolay yorumlanması ve saklama koşullarının zor olmaması, hızlı sonuç verebilmeleri ve maliyetlerinin düşük olmasından dolayı tercih edilmektedir. Diğer yandan tanıda “enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)” veya moleküler yöntemler de (tek hedefli veya sendromik panel olarak) kullanılabilir. Duyarlılık ve özgüllük açısından oldukça avantaj sağlayan moleküler yöntemler, alt tip tayininde kullanılabilirliği ile de öne çıkmaktadır⁽⁶⁻⁸⁾. Bu çalışmanın kapsadığı dört yıl süresince laboratuvarımızda aynı marka immünokromatografik bir kit kullanılmış ve hasta sonuçlarının 7/24 hızlı bir şekilde verilmesi sağlanmıştır.

Viral gastroenteritlerin epidemiyolojisi toplumsal yaşam özelliklerinden ve aşı uygulamalarından etkilenebilir. Akut gastroenterit vakalarına neden olan viral etkenlerden RV ve AdV antijenlerinin

Tablo 5. Ülkemizde son yıllarda rotavirüs (RV) ve adenovirüs (AdV) sıklığının araştırıldığı çalışmalar

Araştırmacı, yıl	Yöntem	Çalışma Yılı	Örnek Sayısı	Yaş Grubu	Mevsim / Ay (RV en sık)	RV %	AdV %	RV + AdV
Hacımustafoğlu ve ark. ⁽⁹⁾ , 2011	İK	2007	497	0-14	Kış	21.1	-	-
Terzi ve ark. ⁽¹⁰⁾ , 2018	İK	2017-2018	10139 RV,10182 AdV	0-16	Kış ve sonbahar	14.1	7.6	-
Dinç ve ark. ⁽¹¹⁾ , 2019	İK	2013-2018	1359 RV,1270 AdV	0-5	Kış ve ilkbahar	14.3	3.1	-
Gülbudak ve ark. ⁽¹²⁾ , 2020	İK	2012-2017	2885	0-10	Kış ve sonbahar	15.2	4.0	2.0
Kirişçi ve ark. ⁽¹³⁾ , 2019	İK	2018-2019	2758 RV,2737 AdV	0-18	İlkbahar	20.2	3.0	0.3
Güreser ve ark. ⁽¹⁴⁾ , 2017	İK	2013-2014	3189	0-18	Kasım-nisan	17.5	3.3	1.3
Çaycı ve ark. ⁽¹⁵⁾ , 2017	İK	2014-2015	1101 RV,1254 AdV	0-84	Kış ve ilkbahar	11.7	3.3	0.1
Kızıllırmak ve ark. ⁽¹⁶⁾ , 2017	İK	2014-2015	1080	0-6	Kış ve ilkbahar	16.0	6.0	-
Şay ve ark. ⁽¹⁷⁾ , 2019	İK	2017-2018	1635 RV,1608 AdV	0-18	Kış	8.1	1.8	0.4
Kahraman ve ark. ⁽⁸⁾ , 2021	İK ve ELISA	2016-2018	476	0-92	İlkbahar	18.1 ve 17.0	-	-
Bozok ve ark. ⁽¹⁸⁾ , 2021	İK	2014-2019	72591 RV,64812 AdV	0-50	Kış ve ilkbahar	7.7	2.3	-
Tokak ve ark. ⁽¹⁹⁾ , 2022	İK	2016-2021	7037	0-17	Kış ve ilkbahar	10.7	3.3	0.0
Bayrak ve ark. ⁽²⁰⁾ , 2022	-	2017-2019	1610	0-18	İlkbahar	25.8	2.6	-
Üstebay ve ark. ⁽²¹⁾ , 2019	İK	2013-2018	3763	0-16	Kış ve ilkbahar	14.6	1.4	3.8
Aytaç ve ark. ⁽²²⁾ , 2020	İK	2015-2017	6618	0-5	Kış	9.5	2.6	0.3
Barutçu ve ark. ⁽²³⁾ , 2020	İK	2017-2019	640	0-12	Kış	31.9	2.0	8.1
Asena ve ark. ⁽²⁴⁾ , 2019	ELISA	2018	353	1-10	Kış	18.4	2.0	-
Bu çalışma	İK	2018-2022	9831	0-95	İlkbahar ve kış	8.3	5.9	3.2

İK: İmmünokromatografik

sıklığının araştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Ülkemiz verilerinin anlaşılmasını kolaylaştırmak için ulaşılabildiği kadarıyla son yıllarda gerçekleştirilen epidemiyolojik araştırmaların sonuçları Tablo 5'te özetlenmiştir. Sunulan çalışmalara göre, RV sıklığı %8.1-31.9 arasında değişmektedir. Bu çalışmada pandemiden önce %10.4 saptanan RV pozitifliği bulunduğumuz bölge (Marmara bölgesi) verileriyle uyumludur. AdV pozitifliği %1.4-7.6 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Bu çalışmada, pandemiden önce %7.5 olarak saptanan AdV pozitifliği bölgemiz ve ülkemiz verileriyle uyumludur.

COVID-19 pandemisi diğer enfeksiyon hastalıklarını direkt veya dolaylı olarak etkilemiştir. Pandemide diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığının azalması ilgi çekicidir⁽⁵⁾. Bu duruma benzer şekilde, viral gastroenterit etkenlerinin sıklığının etkilenip etkilenmediği merak konusu olmuştur. Almanya'da bildirimi zorunlu (rutin ulusal surveyans kapsamında bulaşıcı hastalık olgularında) tüm hastalıkların analizin yapıldığı bir çalışmada, COVID-19 pandemisinde, gastrointestinal enfeksiyonlarda azalma olduğu, en fazla azalan patojenin (%83'ten %7'ye düşmüş) özellikle aralık ayında RV olduğu bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Çin'in Hangzhou kentinde retrospektif bir çalışmada, RV ve AdV gastroenteritlerinin pandemi döneminde ciddi şekilde azaldığı belirtilmiştir⁽²⁶⁾. Yine Çin'de aynı dönemde Su ve ark.⁽²⁷⁾ bir başka çalışmada, çocuklarda hastane kaynaklı enfeksiyonları retrospektif olarak incelemişler, pandemi döneminde özellikle solunum yolu enfeksiyonlarının azaldığını (pandemi öncesi: %2.53; pandemi dönemi: %0.51), ikinci sırada ise gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının azaldığını (pandemi öncesi: %4.51; pandemi dönemi: %0.99) bildirmişlerdir. Söz konusu çalışmada, RV enfeksiyonları %0.630 (253/39.914) iken, COVID-19 pandemisi sırasında %0.140 (48/34.645) oranında bildirilmiştir (p=0.000)⁽²⁷⁾. Polonya'da Toczyłowski ve ark.⁽²⁸⁾ COVID-19 pandemisinde okulların kapatılması ve karantina önlemleri sonrasında, gastroenterit kaynaklı viral etkenler nedeniyle hastanelere yatışların sıfırlandığını belirtmişlerdir. Söz konusu çalışmada, Temmuz ayında olgu sayılarının kısmen yükselmesi kısıtlamaların genişletilmesine bağlanmıştır. Ulaşılabildiği kadarıyla ülkemizde bu konuda bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Bu sonuçlara benzer şekilde, merkezimizde pandemi

döneminde viral gastroenterit etkenlerinin araştırılması için laboratuvara gönderilen örnek sayısının pandemi döneminde yaklaşık yarıya düştüğü görülmüştür. Benzer şekilde, RV ve AdV pozitifliğinin tüm yaş gruplarında azaldığı belirlenmiştir. Yılları karşılaştırdığımızda Mart 2020–Şubat 2021 arası dönemde, Mart 2021–Şubat 2022 dönemine kıyasla pozitiflik oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum alınan önlemlerin 2020 yılında daha sıkı olup, okulların daha uzun süre kapalı olmasından kaynaklanmış olabilir. Pandemi döneminde RV pozitifliğinin yaklaşık dört kat azalma ile en fazla ilkbahar mevsiminde, AdV pozitifliğinin ise yaklaşık üç kat azalma ile en fazla ilkbahar ve yaz mevsiminde olduğu saptanmıştır. Pandemi ile mücadelede okullar, kreşler ve toplu yemek alanlarının kapatılması gibi kısıtlamaların zamanlamasının bu duruma neden olması olasıdır. Bunlarla birlikte, maske kullanımı ve el yıkama gibi davranış değişiklikleri sayesinde bireylerin el ağız temasının azaltılması ve el hijyenine verilen önemin artması bulaştırmacılığın azalmasına katkıda bulunabilir. COVID-19 pandemisine karşı uygulanan ve temelde solunumsal bulaşı önlemeyi amaçlayan temas ve izolasyon önlemlerinin viral gastroenterit enfeksiyonlarını önemli ölçüde azalttığı açıkça görülmektedir. Ancak, diğer yandan, toplam örnek sayısının azalmasında sağlık hizmeti veren hastanelerde elektif işlemlerin ertelenmesi, bazı polikliniklerin hasta hizmetine kapatılması ve sağlık hizmetlerinin pandemiye yönelik olarak düzenlemesi sonucu başvuran hasta sayısının azalması etkili olmuş olabilir. Tüm bu sonuçlar ülkemizde 11 Mart 2020 tarihinde ilk COVID-19 olgusunun ortaya çıkmasıyla birlikte sıkı şekilde uygulanmaya başlanan sosyal kısıtlamalar ve önlemler ile ilişkilendirilmiştir.

Viral gastroenterit etkenlerinin cinsiyetler arasında dağılımı çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. RV pozitifliği kadınlarda %12.0-18.5, erkeklerde %11.5-15.7 iken, AdV pozitifliği kadınlarda %2.4-3.0 iken, erkeklerde %2.8-3.7 oranında belirtilmiş ve cinsiyetler arasında farklılık bildirilmemiştir^(15,16,18). Çalışmamızda, RV pozitif örneklerin %45.5'i AdV pozitif örneklerin %45.1'i kadınlara aittir ve daha önceki verilere benzer şekilde cinsiyetler arasında farklılık bulunamamıştır. Pandemi öncesinde kadınlarda RV pozitifliği %10.6 iken, pandemide

%5.4'e düşmüş; AdV pozitifliği pandemi öncesinde %7.4 iken, pandemide %3.5'e düşmüştür. Pandemide kadın ve erkek cinsiyette pozitiflik oranları azalmakla birlikte, her iki dönemde de cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır.

Viral gastroenteritlerin çocukluk çağında daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Gastrointestinal enfeksiyonların viral etkenlerinden RV ve AdV 0-5 yaş grubu çocuklarda daha etkili bulunmuştur. Buna paralel olarak, ülkemizdeki birçok çalışma çocuk hastalara yönelik olarak planlanmıştır ve erişkin hasta verileri oranla kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda, genellikle iki yaşın altındaki çocuklarda RV enfeksiyonlarının daha sık olduğu bildirilmektedir^(13,20). Güreser ve ark.⁽¹⁴⁾ çalışmalarında, RV pozitifliğinin 7-24 ay grubunda (%22.0), AdV pozitifliğinin ise 0-6 ay grubunda daha sık olduğunu (%5.7) bildirmişlerdir. Bozok ve ark.⁽¹⁸⁾ 0-2 yaş grubunda RV (%11.1) ve AdV (%10.9) pozitifliğinin daha yüksek oranda olduğunu, 50 yaş üzerindeki grupta RV pozitifliğinin %4.2'ye, AdV pozitifliğinin %5.5'e düştüğünü belirtmişlerdir. Diğer yandan başka bir çalışmada, RV pozitifliğinin yaş gruplarında değiştiği, ancak AdV pozitifliğinin değişmediği de bildirilmiştir⁽²⁹⁾. Kahraman ve ark.⁽⁸⁾ yaş ilerledikçe RV pozitifliğinin azaldığını ve en düşük 19-65 yaş (%6.8) arasında olduğunu, 65 yaşın üzerinde (%15.4) yine yükseldiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise, 19-50 yaş grubunda çalışılan örnek sayısı azalmış olmakla birlikte RV pozitifliği beklenenin aksine diğer yaş gruplarından daha düşük değildi. Özellikle 50 yaş ve üzerindeki bireylerde ve immün yetmezliği olan kişilerde antikor yanıtının azalması nedeniyle viral gastroenteritler klinik bulguları açısından önemli olabilir. Çalışmamızda, 50 yaş üzeri hasta grubunda RV pozitifliği %9.4 (pandemide %3.6) iken, AdV pozitifliği %7.3 (pandemide %2.3) olarak bulunmuştur. Her iki etken için hem pandemi öncesinde hem de pandemi döneminde yaş grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Merkezimizde immün düşkün hasta gruplarının olması ve çalışma grubumuzda pozitiflik saptanan örneklerde yatarak tedavi gören (yatan hasta oranı RV pozitiflerde %32.4, AdV pozitiflerde %33.7; yoğun bakımda tedavi gören hastalarının oranı sırasıyla %2.8 ve %5.3) hastaların yer alması erişkin yaş grubunda göreceli bir artışa neden olmuş olabilir. Bunun yanında, aşı uygulanması RV enfeksiyonlarını önlemektedir. Bu çalışmada,

çocuklardaki aşı durumunun sorgulanmamış olması çalışmanın kısıtlılığıdır.

RV enfeksiyonları mevsimsel dağılım değişikliği gösterebilir. Polonya'da yapılan bir çalışmada, Şubat ve Mayıs aylarında RV kaynaklı hastane yatışları pik yapmıştır⁽²⁸⁾. Keser ve ark.'nın⁽³⁰⁾ yaptıkları çalışmada, RV pozitifliği Aralık ve Mayıs aylarında sık bulunmuştur. Borsa ve ark.'nın⁽³¹⁾ Mardin'de yaptıkları bir çalışmada, Ekim, Kasım ve Aralık aylarında daha sık görülürken, Kurugöl ve ark.'nın⁽¹⁾ yapmış oldukları çalışma sonucunda en fazla pozitiflik görülen aylar Ocak ve Mart olmuştur. Tablo 5'te sunulduğu gibi, ülkemizde RV enfeksiyonları kış ve ilkbahar aylarında sıklık göstermektedir. Bölgemizde gerçekleştirilen daha önceki bir çalışmada RV enfeksiyonlarının Ocak-Mart aylarında en yüksek düzeye ulaştığı, Haziran-Eylül ayları arasında ise en düşük düzeylerde olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁾. Çalışmamızda, tüm yıllarda RV pozitifliği önceki çalışmalarla uyumlu olarak kış mevsiminde (%26.3) özellikle de ilkbahar mevsiminde (%35.2) daha yüksek orandadır. Merkezimizde RV'nin ve AdV'nin en düşük (yaklaşık %5) saptandığı mevsim sonbahardır. Ülkemizde AdV pozitifliğinin ilkbahar aylarında kısmen arttığı, ancak mevsimsel dağılımda anlamlı bir istatistiksel fark bulunmadığı belirtilmiştir^(13,23). Bu çalışmada, AdV pozitifliği önceki çalışmalarla uyumlu şekilde ilkbahar mevsiminde (%29.3) ve yaz mevsiminde (%26.7) daha yüksek olmakla birlikte mevsimsel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

Viral gastroenterit etkenleri birlikte pozitif olarak saptanabilirler. Çalışmalarda, RV ve AdV birlikteliği ender değildir, ancak bu durumun klinik karşılığı yorumlanamayabilir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda, RV ve AdV birlikteliği %0.1- 8.1 arasında bildirilmiştir^(15,23). Bu etkenler asemptomatik enfeksiyonlara neden olabilirler⁽¹⁾. Ayrıca AdV'nin gastrointestinal sistemde latent olarak kalabildiği ve reaktifte olabildiği de gösterilmiştir⁽³²⁾. Çalışmamızda, RV ve AdV ko-enfeksiyonu (birlikteliği) %3.2 (318) örnekte saptanmıştır, ancak gerçek etiyolojik etkenin belirlenebilmesine yönelik ileri bir değerlendirme yapılmamıştır. Koenfeksiyonların saptanma sıklığı moleküler yöntemlerin kullanılmasıyla giderek artsa da bu sonuçların nasıl yorumlanacağı henüz netleşmemiştir.

RV ve AdV antijeni çalışılan hastalar daha çok ayaktan tedavi hizmeti alanlardan oluşmaktadır. Hızlı ve kolay sonuç sağlayan immünokromatografi yöntemi bu etkenlerin hızlı tanımlanmasına yönelik kullanılabilir ve hasta yönetimine katkı sağlayabilir. Ancak, koenfeksiyonların saptanması veya serotiplendirme gibi amaçlar için moleküler yöntemler önerilir. RV ve AdV sıklıkla çocukluk çağı patojeni kabul edilse de tüm yaş gruplarında etken olabileceği unutulmamalıdır. RV pozitif ve AdV pozitif hastaların demografik özellikleri pandemi döneminde değişmemiştir. Temizlik ve izolasyon önlemlerinin artırılması ve doğru uygulanması tüm yaş gruplarında enfeksiyonun önlenmesinde oldukça etkilidir. COVID-19 salgınıyla mücadele kapsamında alınan toplumsal önlemlerin RV ve AdV gastroenteritlerinin azalmasını sağladığı açıkça görülmüştür. Dışkı örneklerinin mikrobiyolojik incelemesinde birden fazla patojen saptandığında gerçek etiyolojik ajanın/ajanların belirlenmesi için yeni araştırmalara gereksinim duyulduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada, Bursa'da üçüncü basamak bir araştırma hastanesi olan Bursa Uludağ Üniversitesi'nde 2018-2022 yılları arasında, pandemi öncesi ve pandemi dönemi olmak üzere dört yıllık veriler incelenmiş olup, geniş hasta grubuna sahip olması ve pandemi dönemine ait güncel sınırlı kaynaklara katkıda bulunması nedeniyle başka çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 13.04.2022 ve Karar no: 2022-8/32).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/Bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Uludağ University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee. (04.13.2022; 2021/08-02).

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

Funding: None/Not declared.

KAYNAKLAR

1. Kurugöl Z, Devrim İ. Gastrointestinal enfeksiyonlar. J Pediatr Inf. 2014;8(2):71-81.
<https://doi.org/10.5152/ced.2013.1509>
2. Bánai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. Lancet. 2018;392(10142):175-86.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31128-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31128-0)
3. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, et al. Rotavirus infection. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17083.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>
4. Alkan S, Dindar Demiray EK, Akça A, Önder T, Vurucu S. Nozokomiyal rotavirüs enfeksiyonları. BSJ Health Sci. 2022;5(1):138-42.
<https://doi.org/10.19127/bshealthscience.985870>
5. Agca H, Akalin H, Saglik I, Hacimustafaoğlu M, Celebi S, Ener B. Changing epidemiology of influenza and other respiratory viruses in the first year of COVID-19 pandemic. J Infect Public Health. 2021;14(9):1186-90.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.004>
6. Kaya E, Akata İ, Bakırcı S, Dereli D, Küçüküven E, Yılmaz, İ. İmmünokromatografik kart testlerin çalışma prensibi ve üretim teknikleri. Duzce Tıp Fak Derg. 2014;16(3):45-53.
7. WHO. Manual of rotavirus detection and characterization methods. Geneva: World Health Organization. 2009. [http://www.who.int/iris/handle/10665/70122]. (Erişim tarihi: 01 Mayıs 2022).
8. Kahraman H, Altay Koçak A, Albakkour K, et al. Hastanemize başvuran akut gastroenteritli hastalarda yeni görülmeye başlayan A grubu rotavirüs G10, G12 genotiplerinin araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2021;55(4):553-67.
<https://doi.org/10.5578/mb.20219707>
9. Hacimustafaoğlu M, Celebi S, Ağın M, Ozkaya G. Rotavirus epidemiology of children in Bursa, Turkey: A multi-centered hospital-based descriptive study. Turk J Pediatr. 2011;53(6):604-13.
10. Terzi HA, Aydemir Ö. Akut gastroenteritli hastalarda rotavirüs ve adenovirüs sıklığının araştırılması; Sakarya. Sakarya Tıp Derg. 2018;8(4):746-52.
<https://doi.org/10.31832/smj.473812>
11. Dinç HÖ, Taner Z, Özbey D, Gareayaghi N, Sirekbasan S, Kocazeybek BS. Çocukluk yaş grubu gastroenteritlerinde rotavirüs ve adenovirüs sıklığı: Ocak 2013-Aralık 2018 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi verileri. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2019;49(4):206-11.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2019.206>
12. Gülbudak H, Kurnaz N, Tezcan-Ülger S, ve ark. Akut gastroenteritli hastalarda rotavirus ve enterik adenovirus sıklığının araştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg. 2020;77(2):185-94.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.13540>

13. Kirişçi Ö, Muratdağı G. Bir devlet hastanesine akut gastroenterit ile başvuran hastalarda rotavirüs ve enterik adenovirüs enfeksiyonu sıklığı. *Sakarya Tıp Derg.* 2019;9(4):585-91.
<https://doi.org/10.31832/smj.606475>
14. Güreşer AS, Karasartova D, Taşçı L, Boyacıoğlu Zİ, Özkan HAT. Çorum'da akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs saptanma sıklığı. *Flora.* 2017;22(2):58-66.
<https://doi.org/10.5578/flora.61876>
15. Çaycı YT, Yılmaz G, Birinci A. Akut gastroenterit vakalarında rotavirüs ve adenovirüs sıklığının araştırılması. *Pamukkale Tıp Derg.* 2017;10(1):61-5.
<https://doi.org/10.5505/ptd.2017.79037>
16. Kızılırmak A, Çalışkan E, Temizkan RC. Rotavirus and adenovirus frequency in children with acute gastroenteritis. *Konuralp Med J.* 2017;9(2):112-6.
<https://doi.org/10.18521/ktd.296653>
17. Şay Coşkun US, Kasap T. Akut gastroenteritli çocuk hastalarda rotavirüs ve adenovirüs sıklığı. *Cagdas Tıp Derg.* 2019;9(1):85-8.
<https://doi.org/10.16899/gopctd.459823>
18. Bozok T, Şimşek Bozok T. Üçüncü basamak bir hastanede rotavirüs, enterik adenovirüs ve enterik parazit enfeksiyonlarının prevalansı ve demografik özellikleri: Altı yıllık retrospektif kesitsel çalışma. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg.* 2021;14(2):199-207.
<https://doi.org/10.26559/mersinsbd.862795>
19. Tokak S, Uğurcan D, Atılğan Güzeş E. Akut gastroenteritli çocuklardaki adenovirüs ve rotavirüs sıklığının ve mevsimsel dağılımının araştırılması. *KU Tıp Fak Derg.* 2022;24(1):163-70.
<https://doi.org/10.24938/kutfd.1060156>
20. Bayrak R, Ünsal A. Bir hastanede gaita incelemesi yapılan çocuk hastalarda rotavirüs prevalansının retrospektif olarak incelenmesi. *KAEU Sağlık Bil Derg.* 2022;6(1):47-52.
21. Üstebay S, Üstebay DÜ, Ertekin Ö. Akut gastroenteritli çocuklarda adenovirüs ve rotavirüs sıklığı. *Kafkas Med Sci J.* 2019;9(1):6-10.
<https://doi.org/10.5505/kjms.2019.13540>
22. Aytaç Ö, Şenol FF, Oner P, ve ark. Akut gastroenteritli hastalarda rotavirüs ve adenovirüs sıklığı. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2020;77(2):179-84.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.41033>
23. Barutçu A, Barutçu S. Frequency of rotavirus and enteric adenovirus in children with acute gastroenteritis in Halfeti district, Sanliurfa, Turkey. *Cukurova Med J.* 2020;45(2):448-54.
<https://doi.org/10.17826/cumj.666575>
24. Asena M, Canan A, Öztürk Ü, Aydın Öztürk P, Pirinçcioğlu AG. Gastroenterit nedeniyle yatırılan pediatrik hastaların rotavirüs/adenovirüs açısından değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2019;46(4):799-806.
<https://doi.org/10.5798/dicletip.661391>
25. Ullrich A, Schranz M, Rexroth U, et al. Impact of the COVID-19 pandemic and associated non-pharmaceutical interventions on other notifiable infectious diseases in Germany: An analysis of national surveillance data during week 1-2016 - week 32-2020. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6:100103.
<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100103>
26. Li W, Zhu Y, Lou J, Chen J, Xie X, Mao J. Rotavirus and adenovirus infections in children during COVID-19 outbreak in Hangzhou, China. *Transl Pediatr.* 2021;10(9):2281-6.
<https://doi.org/10.21037/tp-21-150>
27. Su C, Zhang Z, Zhao X, et al. Changes in prevalence of nosocomial infection pre- and post-COVID-19 pandemic from a tertiary Hospital in China. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):693.
<https://doi.org/10.1186/s12879-021-06396-x>
28. Toczyłowski K, Jackowska K, Lewandowski D, Kuryłonek S, Waszkiewicz-Stojda M, Sulik A. Rotavirus gastroenteritis in children hospitalized in northeastern Poland in 2006-2020: Severity, seasonal trends, and impact of immunization. *Int J Infect Dis.* 2021;108:550-6.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.070>
29. Özdemir S, Delialioğlu N, Emekdaş G. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus, adenovirus ve astrovirus sıklığının araştırılması ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44(4):571-8.
30. Keser Emiroğlu M, Salman N. Akut ishal tanısı ile hastaneye yatırılan beş yaşından küçük çocuklarda rotavirus seroprevalansı ve klinik özellikleri. *Pediatric Pract Res.* 2019; 7(Ek): 268-75.
31. Borsa BA, Bahar Tokman H, Çağatay P. Mardin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde 0-5 yaş arası akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs sıklığının belirlenmesi. *Ankem Derg.* 2013;27(2):75-9.
<https://doi.org/10.5222/Ankem.2013.75>
32. Kosulin K, Geiger E, Vécsei A, et al. Persistence and reactivation of human adenoviruses in the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(4):381.e1-381.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.013>

Fabrika Çalışanlarının COVID-19 Antikor Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of the COVID-19 Antibody Screening Results of Factory Employees

Selçuk Kaya[✉], Ufuk Akbayırlı[✉], Tamer Arkalı[✉]

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atıf/Cite as: Kaya S, Akbayırlı U, Arkalı T. Fabrika çalışanlarının COVID-19 antikor tarama sonuçlarının değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(4):310-315.

Öz

Amaç: Aralık 2019'da başlayan ve kısa sürede pandemiye yol açan Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tanısının doğru ve hızlı konulması, salgın önlemlerinin etkin biçimde alınabilmesi için gereklidir. Enfeksiyon geçiren birçok hastada 14 gün içinde antikor yanıtı gelişir. Antikor ölçümünü esas alan seroloji testleri, tanıyı desteklemenin yanı sıra toplumdaki yaygınlığın anlaşılmasında da yararlıdır. Bu çalışmada, fabrika çalışanlarında COVID-19 antikor pozitifliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ağustos 2020-Eylül 2020 tarihleri arasında COVID-19 antikor taraması amacıyla hastanemize ulaştırılan 6.836 fabrika çalışanına ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi. Kan örneklerinden elde edilen serumlar kemiluminesans immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Demografik özelliklerden yaş ve cinsiyet verileri de çalışmaya dâhil edildi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 37.6 ± 10.1 yıl olan toplam 6.836 kişi dâhil edildi. Fabrika çalışanlarının 554'ünde (%8.1) COVID-19 total antikor pozitifliği saptandı. COVID-19 total antikor sonuçlarına göre oluşturulan pozitif ve negatif gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık görüldü ($p=0.008$). COVID-19 antikor sonuçlarına göre dağılım yapıldığında, pozitiflik saptanan kişilerin daha büyük kısmı (%6.2) düşük düzeyde pozitifliğe sahipti. Yaş grupları arasında da COVID-19 total antikor sonuçları arasında anlamlı farklılık izlendi ($p=0.002$).

Sonuç: Salgının erken döneminde fabrika çalışanlarında %8.1 oranında COVID-19 antikor pozitifliği saptanması, salgının büyüklüğünü belirlemek için yapılacak surveyans taramalarında serolojik testlerin yararlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2 antikor, serolojik test

ABSTRACT

Objective: Accurate and rapid diagnosis of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), which started in December 2019 and caused a pandemic in a short time, is necessary for effective epidemic measures. Most infected patients develop an antibody response within 14 days. Serology tests based on antibody measurement are useful in understanding the prevalence in the population as well as supporting the diagnosis. In this study, it was aimed to evaluate COVID-19 antibody positivity in factory workers.

Methods: The results of 6836 factory workers who were sent to our hospital for COVID-19 antibody screening between August 2020 and September 2020 were evaluated retrospectively. Sera obtained from blood samples were studied by chemiluminescence immunoassay method. Age and gender data from demographic characteristics were also included in the study.

Results: A total of 6836 people with a mean age of 37.6 ± 10.1 years were included in the study. COVID-19 total antibody positivity was detected in 554 (8.1%) of factory workers. There was a significant difference in the mean age between the positive and negative groups formed according to the COVID-19 total antibody results ($p=0.008$). When the distribution is made according to the COVID-19 antibody results, the greater part (6.2%) of the people who were found to be positive had a low level of positivity. There was also a significant difference in the COVID-19 total antibody results between age groups ($p=0.002$).

Conclusion: The detection of COVID-19 antibody positivity at a rate of 8.1% in factory workers in the early period of the epidemic shows that serological tests can be useful in surveillance scans to determine the size of the epidemic.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 antibody, serological test

Alındığı tarih / Received:

16.06.2022 / 16.June.2022

Kabul tarihi / Accepted:

11.09.2022 / 11.September.2022

Erken çevrimiçi / First Published:

16.12.2022 / 16.December.2022

ORCID Kayıtları

S. Kaya 0000-0002-8637-6345

U. Akbayırlı 0000-0002-6176-9855

T. Arkalı 0000-0001-7186-6504

✉ akbayirliufuk@gmail.com

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentindeki Huanan deniz ürünleri marketi ile ilişkilendirilen atipik pnömoni salgınıyla başlayan ve birkaç ay sonra pandemi olarak ilan edilen bir enfeksiyon hastalığıdır⁽¹⁾. COVID-19 hastalığının etkeni olan Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), temel olarak endotel hücrelerini enfekte eder. Virüsün zarf spike glikoproteinini (S proteini), konak hücreye anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörlerini kullanarak ulaşır⁽²⁾. Virüs temel olarak insandan insana solunum damlacıkları yoluyla bulaşır⁽³⁾. Enfeksiyonun yayılması hem belirti gösteren hem de belirti göstermeyen kişilerce olabilmektedir⁽⁴⁾. Bu zamana kadar saptanan enfeksiyonların yaklaşık %20'si yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) tablosuna yol açar⁽⁵⁾. İzolasyon ve temas takibi gibi enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanabilmesi için COVID-19 etkeninin diğer respiratuar patojenlerden ayrılarak doğru ve hızlı tanı konulması gereklidir⁽⁶⁾.

COVID-19 tanısında, radyolojik olarak akciğer bilgisayarlı tomografide parankim infiltrasyonu olması ve laboratuvar parametrelerinden C-reaktif protein yüksekliği ile lenfopeni izlenmesi yol göstericidir. Ancak, bu bulgular hastalığı diğer pnömoni etkenlerinden ayırmada yeterli değildir⁽⁷⁾. Mevcut SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısında altın standart yöntem, nazofarengeal ve/veya orofarengeal örneklerden viral RNA'nın moleküler analizidir⁽⁸⁾. Bu amaçla en yaygın kullanılan analiz yöntemi RT-PCR (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testidir⁽⁹⁾. Viral RNA, antikor serokonversiyonundan önce saptanabildiği için erken enfeksiyon durumunda en duyarlı tanı testi olarak kabul edilir⁽¹⁰⁾. Bununla birlikte, yetersiz viral yük, uygun olmayan örnek alımı ve kullanılan kitlere ait duyarlılık sorunları gibi kısıtlılıklar nedeniyle yanlış negatif sonuçlar gözlemlenmektedir⁽¹¹⁾.

SARS-CoV-2 ile enfekte olan birçok hastada 14 gün içinde antikor yanıtı söz konusu olur⁽¹²⁾. Viral komponentlerden nükleokapsid proteinine (N) ve spike proteinine (S) karşı antikor gelişmektedir.

Bu nedenle S ve N proteinleri, serolojik testlerde hedef olarak kullanılır⁽¹³⁾. Antikor saptamaya dayalı serolojik testler, pandemide hastalığın artış oranıyla birlikte küresel çaptaki yükünün belirlenebilmesi amacıyla toplum tabanlı taramada kullanılır. Ayrıca sağlık çalışanları gibi riskli bireylerde salgın süresince bağışıklık kontrolünde de serolojik testlerin yararlı olduğu düşünülmektedir⁽¹⁴⁾. Hastalığın tanısında RNA saptanmasıyla birlikte antikor yanıtlarını içeren kombine bir yaklaşımdan yararlanmak en yüksek duyarlılığı sağlar⁽¹⁵⁾.

Seroloji testleri, COVID-19 tanısını desteklemenin yanı sıra hastalık takibi için de esastır. Asemptomatik veya hafif belirtilerle seyreden enfeksiyon durumunda viral yaygınlığın anlaşılmasında yararlıdır. Popülasyonda SARS-CoV-2 virüsüne karşı antikorların değerlendirilmesi, mevcut hastalarda ve iyileşmiş olgularda hastalık yayılımının anlaşılmasına yardımcı olur⁽¹⁶⁾.

Bu çalışmada Ege Bölgesi Sanayi Odası çalışanlarının COVID-19 antikor tarama sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Kâtip Çelebi Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile yapılmıştır (Tarih: 18.11.2021 ve Karar No. 0501). Çalışmaya başlamadan önce T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bilimsel Çalışma Platformu tarafından COVID-19 araştırma izni alınmıştır.

Çalışmanın özellikleri: Bu çalışmada, 01.08.2020-30.09.2020 tarihleri arasında Ege Bölgesi Sanayi Odası bünyesinde yer alan fabrikalara ait çalışanların COVID-19 antikor testi çalışılmak üzere laboratuvarımıza gönderilen örneklerine ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 18 yaş üzeri 6836 kişi dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen fabrika çalışanlarına ait demografik özelliklerden yaş ve cinsiyet verileri kaydedildi. Fabrika çalışanlarından iş yerinde alınan kan örnekleri, hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji

Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Kan örnekleri 4.000 rpm'de 10 dk. santrifüj edilerek serum elde edildi ve bekletilmeden çalışıldı.

COVID-19 antikor düzeylerinin ölçülmesi: Çalışmada, COVID-19 antikor düzeyleri, kan örneklerinden elde edilen serumların ELISA yöntemiyle incelenmesiyle elde edildi. SARS-CoV-2 total (IgM+IgG) antikor düzeyleri, kemiluminesans immunoassay (CLIA) yöntemi ile otoimmünanalizörde (Advia Centaur, Siemens, Almanya) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Otoimmünanalizörün ve kullanılan kitlerin iç ve dış kalite kontrolleri ile cihaz kalibrasyonu düzenli bir şekilde takip edildi. Kit içinde belirtilen test aralığı 0.05-10.00 indeks şeklindeydi. Test sonuçlarına göre sonucu <1.0 indeks olanlar SARS-CoV-2 total antikoru için negatif kabul edilirken, sonucu ≥ 1.0 indeks olanlar SARS-CoV-2 total antikoru için pozitif kabul edildi. Firma verilerine göre analiz için kullanılan testin duyarlılığı %85.9, özgüllüğü ise %99.8 şeklindeydi.

İstatistiksel Analiz: Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için Statistical Package for the Social Sciences programı (Ver 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde; normal dağılan sayısal değişkenler iki grup arasında "bağımsız gruplarda t testi", nominal verilerin karşılaştırılmasında ise "ki-kare analizi" kullanıldı. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında ve %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 18 ile 65 arasında değişen toplam 6.836 kişi dâhil edildi. Çalışmaya alınanların yaş ortalaması 37.6 ± 10.1 yıl olarak bulundu. Bunların 2.468'inin (%36.1) kadın, 4.368'inin (%63.9) erkek olduğu görüldü.

Test sonuçlarına göre, fabrika çalışanlarının 554'ünde (%8.1) COVID-19 total antikor pozitifliği saptandı. Pozitif 554 kişinin yaş ortalaması 38.7 ± 10 yıl olarak bulundu. Cinsiyet dağılımına göre pozitif 554 kişinin 215'i (%38.8) kadın, 339'u (%61.2) erkekti. COVID-19

total antikor sonuçlarına göre pozitif ve negatif olarak dağılan iki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık görüldü ($p=0.008$). Cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.181$). Çalışmaya alınan fabrika çalışanlarına ait demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan kişilerin COVID-19 antikor sonuçlarındaki dağılıma bakıldığında pozitiflik saptanan kişilerin 426'sında test sonucunun 1-10 indeks aralığında olduğu görüldü. Kalan 128 kişinin test sonucu ise ≥ 10 indeks şeklindeydi. Fabrika çalışanlarının COVID-19 total antikor sonuçlarına göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen kişiler yaş gruplarına göre değerlendirildi. Yaş dağılımına göre 4 grup oluşturuldu (20-29, 30-39, 40-49 ve 50-59) ve bu gruplar COVID-19 total antikor sonuçları açısından karşılaştırıldı. Fabrika çalışanlarının en fazla 30-39 yaş grubunda dağıldığı görüldü. Yaş grupları arasında COVID-19 total antikor sonuçları bakımından anlamlı farklılık izlendi ($p=0.002$). Yaş gruplarına göre COVID-19 total antikor sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1. Fabrika çalışanlarına ait demografik özellikler

	COVID-19 total antikoru		p
	Pozitif (n=554)	Negatif (n=6282)	
Yaş (Ortalama $\pm$ Standart sapma)	38.7 $\pm$ 10	37.5 $\pm$ 10.1	0.008
Cinsiyet N (%)			
Kadın	215 (38.8)	2253 (35.9)	0.181
Erkek	339 (61.2)	4029 (64.1)	

Tablo 2. Fabrika çalışanlarının COVID-19 total antikor sonuçlarına göre dağılımı

COVID-19 total antikor sonucu (İndeks)	Sayı	%
<1	6282	91.9
1-10	426	6.2
≥ 10	128	1.9
Toplam	6836	100.0

Tablo 3. Yaş gruplarına göre COVID-19 total antikor sonuçları; n (%)

COVID-19 total antikoru	Yaş Grubu				p
	20-29 (n=1563)	30-39 (n=2259)	40-49 (n=2044)	50-59 (n=733)	
Pozitif	116 (7.4)	155 (6.9)	201 (9.8)	68 (9.3)	0.002
Negatif	1447 (92.6)	2104 (93.1)	1843 (90.2)	665 (90.7)	

TARTIŞMA

COVID-19 pandemisinde hastalığın erken tanısı, tedavi ve enfeksiyon kontrolü için çok önemlidir. Tanının doğru ve hızlı konması gerektiği gibi yöntemin de maliyet etkin olması gereklidir. Bu amaçla moleküler tanı yöntemleriyle beraber radyoloji taramaları ve serolojik testler kullanılmaktadır⁽¹⁷⁾.

COVID-19 tanısında altın standart yöntem, SARS-CoV-2'ye ait RNA'nın gösterilmesine dayanan RT-PCR testidir⁽¹⁸⁾. Bu yöntem mikrobiyolojik tanıda referans kabul edilmekle birlikte, yalancı negatif sonuçlar elde edilebilmektedir. Viral yükün az olması ya da yer değiştirmesi, hatalı örnek alımı, taşıma sorunları, test ortamında inhibitör varlığı gibi nedenlerle yalancı negatif sonuçlar görülebilir⁽¹⁹⁾. Ancak, PCR yöntemini temel alan ticari kitler güvenlik önlemleri ve özel ekipmanlar gerektirmesi nedeniyle yalnızca laboratuvar ortamlarında yapılmaktadır. Bu nedenle PCR kitleri kullanılarak toplum tabanlı tarama yapılması veya hızlı süreye sahip olan gerçekleştirilmesi zordur. Ayrıca, zaman alıcı ve pahalı bir tanı yöntemidir⁽²⁰⁾.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren kişilerde bağışıklık durumunun izlenmesi ve salgının büyüklüğünü belirlemek için asemptomatik kişilerin taranmasında serolojik testler kullanılabilir. Ticari olarak antijen ve antikor saptamaya yönelik kitler mevcuttur⁽²¹⁾.

Antikor testlerinde, etkene yönelik IgM, IgG veya total antikor (IgM+IgG) ölçümü yapılabilir. Yapılan çalışmalar, total antikor ölçümü yapılan serolojik testlerin kullanımının tek başına IgM veya IgG'den daha erken tanı olanağı sağlayabileceğini göstermektedir⁽²²⁾.

COVID-19 total antikorunun saptanmasında çok çeşitli serolojik yöntemler kullanılabilir. Lateral flow immunokromatografi (LFA) gibi hızlı sonuç veren kart testler ile birlikte otomatize sistemlere de uyarlanabilen enzim immunoassay (EIA) ve kemiluminesans immunoassay (CLIA) testleri yaygın kullanılmaktadır⁽²³⁾. Literatürde kart test yöntemiyle antikor ölçümüne dayalı serolojik testlere ait duyarlılık ve özgüllük sorunlarının bildirildiği çalışmalar mevcuttur⁽²⁴⁾.

Bu çalışmada, fabrika çalışanlarının COVID-19 taramasında total antikor yanıtları kemiluminesans immunoassay yöntemi ile araştırılmıştır. Fabrika çalışanlarında %8.1 oranında COVID-19 total antikor pozitifliği saptanmıştır. Pozitiflik saptanan çalışanlar incelendiğinde, çalışanların daha büyük bölümünün (%6.2) düşük düzeyde (1-10 indeks) pozitifliğe sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, total antikor pozitifliği saptanan gruptaki yaş ortalamasının daha yüksek olduğu izlenmiştir.

Seroprevalans üzerine yapılan çalışmaların çoğu sağlık çalışanlarına odaklanmaktadır. Galanis ve ark.⁽²⁵⁾ tarafından yayınlanan meta-analizde 49 çalışma incelenmiş ve 127.480 sağlık çalışanında yapılan ölçümlerde antikor pozitifliği %8.7 olarak bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan başka bir meta-analizde ise, SARS-CoV-2 seroprevalansının dünya çapında %3 ila %15 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu orandaki düşüklük, dünyada artan aşılama rağmen, birçok insanın hala SARS-CoV-2'ye duyarlı olduğunu göstermektedir⁽²⁶⁾.

Ülkemizde de sağlık çalışanlarında COVID-19 antikorunu saptamaya yönelik çalışmalar bildirilmiştir. Gümüş ve ark.'nın⁽²⁷⁾ aşı öncesi dönemde yaptıkları bir çalışmada, 572 sağlık çalışanı incelenmiş ve SARS-CoV-2 seroprevalansı %3.7 olarak bulunmuştur. Kaya ve ark.'nın⁽²⁸⁾ ülkemizde yaptığı çalışmada, 150 sağlık personeli taranmış ve COVID-19 total antikor pozitiflik oranı %4.6 olarak bulunmuştur.

Serolojik testlerle ilgili en büyük endişe çapraz reaktivitedir. SARS-CoV-2'nin S proteini ile SARS-CoV ve MERS-CoV'un S proteini arasında çapraz reaktivite izlendiği bildirilmiştir⁽²⁹⁾. Hastaların çoğu

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yanıt olarak yaklaşık 14 günde antikor geliştirmektedir. Antikor yanıtının geç olması ise yalancı negatif sonuçlara yol açmaktadır. Bu nedenle antikor testinin negatif sonuçlanması hastanın enfekte olmadığını göstermemektedir⁽³⁰⁾. Yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçların değerlendirilebilmesi için testlerin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin iyi belirlenmesi esastır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmaya dâhil edilen kişilerin COVID-19 özgeçmişlerinin elde edilememesi, çalışmada elde edilen antikor düzeylerinin rastlantısal olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Bu çalışanlara ait PCR sonuçlarının çalışmada olmayışı, serolojik testin yalnızca tarama amaçlı kullanımına ait veriler sunmuştur. Bu kişilerin kapsamlı olarak tarandığı ve ardışık örnekler üzerinde yapılan ölçümlerin yer aldığı daha detaylı çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, COVID-19 tanısında altın standart yöntem viral RNA'nın saptandığı PCR testi olmasına rağmen, virüsün test edilen örnekte bulunmayıp akciğerlere yayılması veya düşük viral yük nedeniyle PCR testinin yalancı negatif sonuç verebileceği durumlarda, aşı çalışmalarında, epidemiyolojik çalışmalarda ve geç komplikasyonlarda serolojik testler geriye dönük olarak yararlı olabilir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Kâtip Çelebi Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 18.11.2021 ve Karar no: 0501).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/Bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Kâtip Çelebi University, Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (11.18.2021; 0501).

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

Funding: None/Not declared.

KAYNAKLAR

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of Coronavirus Disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
2. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
4. Lai CC, Liu YH, Wang CY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404-12. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
5. Goh KJ, Choong MC, Cheong EH, et al. Rapid progression to acute respiratory distress syndrome: Review of current understanding of critical illness from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection. *Ann Acad Med Singap.* 2020;49(3):108-18. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02895-6>
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
7. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027-34. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
8. CDC. Coronavirus Disease 2019: Evaluation and testing page. Centers for Disease Control and Prevention. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria] (Erişim tarihi: Eylül 2020).
9. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans page. World Health Organization. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance] (Erişim tarihi: Eylül 2020).
10. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>

11. Kanji JN, Zelyas N, MacDonald C, et al. False negative rate of COVID-19 PCR testing: A discordant testing analysis. *Virol J.* 2021;18(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01489-0>
12. Wu F, Wang A, Liu M, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv.* 2020.03.30.20047365. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>
13. Lee CYP, Lin RTP, Renia L, Ng LFP. Serological approaches for COVID-19: Epidemiologic perspective on surveillance and control. *Front Immunol.* 2020;11:879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00879>
14. Patel R, Babady E, Theel ES, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 international summit, 23 March 2020: Value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio.* 2020;11(2):e00722-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00722-20>
15. Kubina R, Dziedzic A. Molecular and serological tests for COVID-19. A comparative review of SARS-CoV-2 coronavirus laboratory and point-of-care diagnostics. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(6):434. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060434>
16. Ashtiani MTH, Rad PS, Asnaashari K, Shahhosseini A, Berenji F, Mamishi S. Role of serology tests in COVID-19 non-hospitalized patients: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266923>
17. Vashist SK. In vitro diagnostic assays for COVID-19: Recent advances and emerging trends. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(4):202. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040202>
18. Patel A, Jernigan DB; 2019-nCoV CDC Response Team. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(5):140-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6905e1>
19. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virol J.* 2020;17(1):177. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01452-5>
20. Teymouri M, Mollazadeh S, Mortazavi H, et al. Recent advances and challenges of RT-PCR tests for the diagnosis of COVID-19. *Pathol Res Pract.* 2021;221:153443. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153443>
21. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;98(1):115094. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>
22. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020;92(9):1518-24. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
23. Ejazi SA, Ghosh S, Ali N. Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: An early overview. *Immunol Cell Biol.* 2021;99(1):21-33. <https://doi.org/10.1111/imcb.12397>
24. Ong DSY, de Man SJ, Lindeboom FA, Koeleman JGM. Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected Coronavirus Disease 2019 presenting to the hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(8):1094.e7-10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.028>
25. Galanis P, Vraka I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2021;108:120-34. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.008>
26. Azami M, Moradi Y, Moradkhani A, Aghaei A. SARS-CoV-2 seroprevalence around the world: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):81. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00710-2>
27. Gümüş HH, Demiroğlu YZ, Alışkan HE, ve ark. COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarının antikor taraması ve risk değerlendirmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(3):357-73. <https://doi.org/10.5578/mb.20219806>
28. Kaya S, Akbayırlı U, Aksoy Gökmen A, Müderris T, Gül Yurtsever S. Sağlık personelinin COVID-19 antikor pozitifliğinin değerlendirilmesi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2022;7(2):209-13.
29. Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in Coronavirus Disease patients. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1478-88. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
30. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis - A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021;172:112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>

Eşzamanlı Tanı Alan Fuzaryoz ve Lenfoma Olgusu

A Case of Fusariosis and Lymphoma Diagnosed Concurrently

Seichan Chousein Memetali*, Dilek Yeşim Metin**, Serdar Akyıldız***, Hüsnü Pullukçu*,
Hüseyin Aytaç Erdem*, Meltem Taşbakan*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

*** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf/Cite as: Chousein Memetali S, Metin DY, Akyıldız S, Pullukçu H, Erdem HA, Taşbakan M. Eşzamanlı tanı alan fuzaryoz ve lenfoma olgusu. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(4):316-320.

Öz

Fusarium cinsi küf mantarları bitki patojeni olup, insanlarda bağışıklık durumuna ve giriş bölgesine göre değişen farklı enfeksiyon tablolarına neden olurlar. Keratit, onikomikoz gibi yüzeysel enfeksiyonlar dışında lokal invazif ya da yaygın enfeksiyonlar da bildirilmektedir. Yüzden fazla *fusarium* tipi bildirilmekle birlikte, en sık tanımlanan etken *Fusarium solani*'dir.

Bu makalede, boyunda tek taraflı şişlik yakınması ile gelen ve lenfadenopati nedeni ile tetkik edilen bir hastada histopatolojik ve mikrobiyolojik tanı ile doğrulanan servikal fuzaryoz olgusu sunulmuştur. Hastanın boyun lenf nodundan tru-cut biyopsi ile örnek alınmıştır. Sabouraud dekstroza agar besiyerinde *Fusarium* spp. üremesi saptanmış olup, üreyen küf mantarı MALDI-TOF MS (Vitek-MS, bioMérieux, Fransa) ile de *Fusarium verticillioidis* olarak tanımlanmıştır. Olgunun zemininde diffüz büyük B hücreli lenfoma olduğu saptanmıştır. Enfeksiyonun primer hastalıkla eşzamanda tanı alması ve erken dönemde posakonazol tedavisi başlanması, yaygın fungal enfeksiyon gelişmesinin önüne geçmiştir ve antifungal tedaviden olumlu sonuçlar alınmasını sağlamıştır. Bu nedenle cilt altı lezyonların etiolojisi araştırılırken enfeksiyon etkenlerinin özellikle de mantarların akla getirilmesi yaşam kurtarıcı olmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Fusarium*, posakonazol, lenfoma

ABSTRACT

Fusarium genus mold fungi are plant pathogens and cause different infections in humans, depending on their immune status and entry site. In addition to superficial infections such as keratitis and onychomycosis, locally invasive or widespread infections have also been reported. Although more than a hundred types of *fusarium* have been reported, the most commonly identified agent is *Fusarium solani*.

In this text; A case of cervical fusariosis confirmed by histopathological and microbiological diagnosis in a patient who presented with the complaint of unilateral swelling in the neck and was examined for lymphadenopathy is presented. A sample was taken from the neck lymph node of the patient by tru-cut biopsy. *Fusarium* spp. on Sabouraud dextrose agar medium. growth was detected and the mold fungus was identified as *Fusarium verticillioidis* by MALDI-TOF MS (Vitek-MS, bioMérieux, France). Diffuse large B-cell lymphoma was found in the background of the case. Concomitant diagnosis of the infection with the primary disease and initiation of posaconazole treatment in the early period prevented the development of widespread fungal infection and provided positive results from antifungal treatment. Therefore, when investigating the etiology of subcutaneous lesions in patients, it is life-saving to consider also the infectious agents, especially the fungi.

Keywords: *Fusarium*, posaconazole, lymphoma

Alındığı tarih / Received:

21.03.2022 / 21.March.2022

Kabul tarihi / Accepted:

18.07.2022 / 18.July.2022

Erken çevrimiçi / First Published:

16.12.2022 / 16.December.2022

ORCID Kayıtları

S. Chousein Memetali 0000-0003-3167-2988

D. Y. Metin 0000-0002-7282-5031

S. Akyıldız 0000-0001-9539-3916

H. Pullukçu 0000-0001-6363-2708

H. A. Erdem 0000-0001-7375-977X

M. Taşbakan 0000-0002-4689-720X

✉ seichanchousein@gmail.com

GİRİŞ

Fusarium cinsi mantarlar, başlıca toprakta yaşayan bitki patojenleri olarak bilinmekle birlikte, insanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilirler⁽¹⁾. İnsanda genellikle *Aspergillus*'tan sonra en sık enfeksiyon yapan ikinci küf mantarıdır. Günümüzde yüzden fazla

Fusarium türü saptanmasına rağmen, insanlarda enfeksiyon etkeni olarak en sık *Fusarium solani* olmak üzere *Fusarium oxysporum*, *Fusarium verticillioidis* ve *Fusarium moniliforme* sorumludur. Nadiren *Fusarium dimerum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium chlamidosporum*, *Fusarium sacchari*, *Fusarium nygamai*, *Fusarium napiforme*, *Fusarium antophilum* ve *Fusarium vasinfectum* ile oluşan

enfeksiyonlar da bildirilmiştir⁽¹⁻³⁾. Mikroorganizmanın vücut yüzeyinden inokülasyonu enfeksiyonun başlamasına neden olmaktadır. Deri hasarı ya da onikomikoz varlığı, mikroorganizmanın vücuda girişini kolaylaştırmaktadır. Fuzaryozun klinik formu, büyük ölçüde konağın bağışıklık durumuna ve mantarın giriş yoluna bağlıdır. Yüzeyel ve lokal invazif hastalık çoğunlukla bağışıklık sistemi normal hastalarda ortaya çıkarken bağışıklığı baskılanmış hastalarda sıklıkla yaygın enfeksiyon gözlenir⁽³⁾. Yüzeyel enfeksiyonlardan keratit özellikle kontakt lens kullananlarda salgınlar yapabilir. Onikomikoz etkenleri arasında da %2-8 oranında etken *fusarium* türleridir⁽⁴⁾. Altta yatan risk faktörü olmayan hastalarda sinüzit, peritonit, tromboflebit ve osteomyelit ender olarak bildirilmiştir⁽⁵⁾.

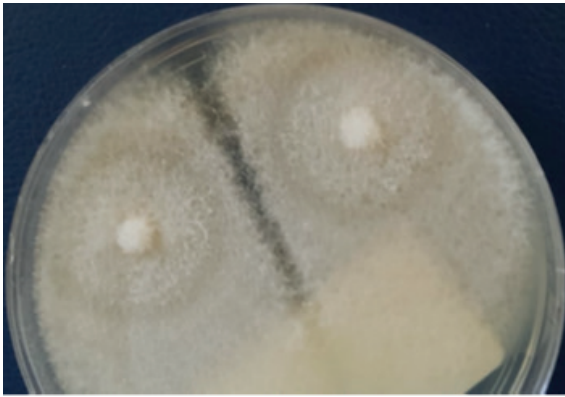
Fusarium spp. özellikle hematolojik maligniteli olmak üzere bağışıklığı baskılanmış hastalar arasında en yaygın ikinci patojen küf mantarıdır. Uzun süreli nötropenik olan veya T hücre yetmezliği olan hasta grubunda invazif ve yaygın hastalık tablosu daha sık görülür. İmmunsuprese kişilerde gelişen deri lezyonları deri bütünlüğü bozulduğu zaman selülit şeklinde ortaya çıkabilir. Sonrasında lenfatik yayılım ile dissemine tablo gelişebilir⁽⁵⁾.

Bu yazıda uzun süredir devam eden boyunda şişlik yakınması ile başvuran ve biyopsi materyalinin kültüründe *Fusarium* spp. üreyen, aynı lenf düğümünün patolojik incelemesiyle eşzamanlı diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı alan bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

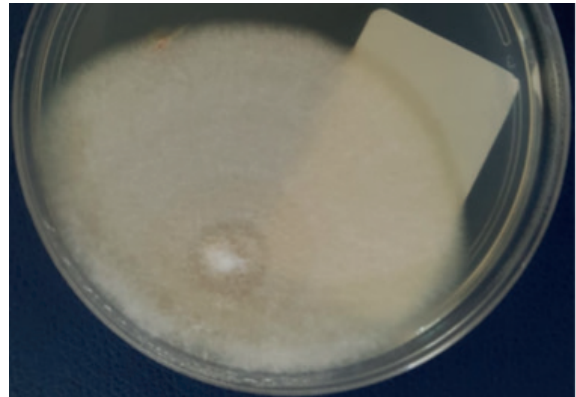
OLGU

Bir yıl öncesine kadar bilinen bir hastalığı olmayan 52 yaşında, memur olarak çalışan erkek hasta, bir yıldır boyunda tek taraflı şişlik yakınması ile sağlık kuruluşuna başvuruyor. Ocak 2020'de boyun manyetik rezonans görüntülemesi yapılmış ve "sol retromandibular ve üst jugüler zincirde 24x33 mm boyutlarında konglomerasyon gösteren lenfadenopatiler" şeklinde raporlanmıştır. Lenf nodunun eksizyonel biyopsisinin patoloji raporunda, başta toksoplazma olmak üzere tüm enfeksiyon etkenlerinin araştırılması önerilmiştir. Bunun

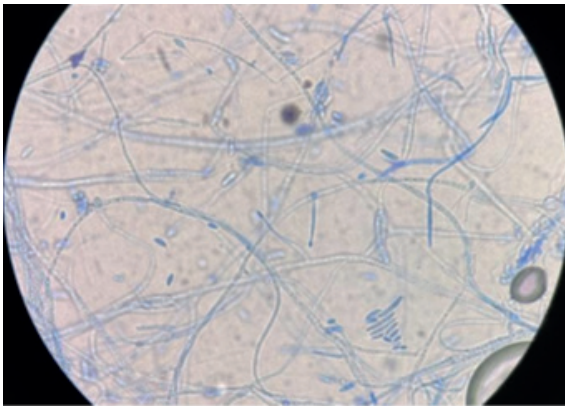
üzerine hasta tüberküloz, toksoplazmoz, brücelloz vb. enfeksiyon hastalıkları açısından tetkik edilmiş, hastaya antibiyotik (amoksisilin/klavulanik asit) tedavisi verilmiş, ancak yakınmalarında gerileme olmamıştır. Boynundaki şişliğin artması üzerine Nisan 2021'de Üniversitemiz Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'ne başvuran hasta ileri tetkik için yatırılmıştır. Fizik muayenede boyunda şişlik dışında bulgu saptanmamıştır. Ateş 36.5°C, kan basıncı 123/80 mmHg, nabız 75/dk. olarak ölçülen hastanın biyokimyasal tetkiklerinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, C reaktif protein 4.63 mg/L (referans aralığı 0-5 mg/L), lökosit 5.820 μ L, nötrofil 3.950 μ L, Hgb12.8 g/dL, trombosit 319.000 μ L olarak bulunmuştur. Lenfadenopati yapan nedenler açısından araştırılan hastada Interferon Gamma Releasing Assay (IGRA) negatif, brücella serolojisi negatif (Rose Bengal: negatif, AHG'li Brucella Coombs Jel Testi: negatif), anti toksoplazma IgG zayıf pozitif, anti toksoplazma IgM negatif bulunmuştur. Hastanın Nisan 2021'de boyun ultrasonografisinde 6x5 cm boyutta kistik-nekrotik alanlar izlenen infiltratif kitle ve konglomerasyon gösteren lenfadenopatilere ait olabilecek yumuşak doku saptanması üzerine hastaya tekrar tru-cut yöntemi ile lenf nodu örneklemesi yapılmıştır. Biyopsi materyalinin bakteriyolojik kültüründe üreme olmayan hastanın mikolojik doku kültüründe küf mantarı üremiştir. Sabouraud dekstroaz agar besiyerinde, biyopsi materyalinin ekim noktalarında saf koloni şeklinde üremesi nedeni ile etken olarak değerlendirilen küf mantarı (Şekil 1 ve 2), makroskopik koloni görünümü ve laktofenol pamuk mavisi ile mikromorfolojik değerlendirmesi sonucunda *Fusarium* spp. olarak adlandırılmıştır (Şekil 3 ve 4). Ayrıca üreyen küf mantarı MALDI-TOF MS (Vitek-MS, bioMérieux, Fransa) ile de *F. verticillioideis* olarak tanımlanmıştır. Kültürdeki bu üreme ve önceki patoloji raporu göz önüne alınarak lokal invazif fuzaryoz olarak düşünülen hastaya posakonazol ile 2x300 mg yükleme ardından 1x300 mg idame tedavisi başlanmıştır. Tedavisinin birinci haftasında biyopsi patolojisi "diffüz büyük B hücreli lenfoma" olarak sonuçlanmıştır. Hastanın sistem muayenesinde boyunda şişlik dışında başka bir patoloji ve B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) saptanmamıştır. Hematoloji takibine alınan hastaya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılmış ve kemik iliğinde tutulum saptanmamıştır. Evreleme amacıyla PET/BT'si de çekilen hastanın yaygın lenfoma



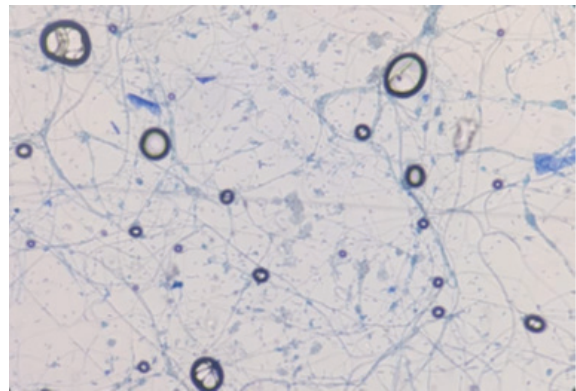
Şekil 1. Sabouraud dekstroza agar besiyerinde, biyopsi materyalinin ekim noktalarında saf koloni şeklinde üreme



Şekil 2. Sabouraud dekstroza agar besiyerinde, biyopsi materyalinin ekim noktalarında saf koloni şeklinde üreme



Şekil 3. Laktofenol pamuk mavisii ile boyalı preparatın ışık mikroskopisinde x10 büyütmede görünümü



Şekil 4. Laktofenol pamuk mavisii ile boyalı preparatın ışık mikroskopisinde x10 büyütmede görünümü

tutulumu (boyun, mediasten, akciğer, karaciğer) olması üzerine üç kür R-CHOP (siklofosamid + doksorubisin + vinkristin + prednizon + rituksimab) kemoterapisi verilmiştir. Hematolojik takibi devam etmekte olan hastanın ayrıca kemoterapi öncesi bakılan hepatit B virüsü serolojisinde HBsAg pozitif, anti HBs negatif, anti HBc IgG pozitif, HBV DNA 98 IU/mL pozitif saptanmıştır. Rituksimab temelli kemoterapi rejimialması nedeniyle eşzamanlı antiviral profilaksiye de başlanmıştır. Bir yıllık takibinde yaygın mantar enfeksiyonu gelişmeden hasta takipte kalmış ve fungal enfeksiyon açısından başarı ile tedavi edilmiştir. Fakat hepatit B reaktivasyonunu önlemek amacıyla başlanan antiviral profilaksisini kendi isteği ile kesen hastanın son kontrolünde bakılan HBsAg pozitif, HBV DNA sonucunun 541000 IU/mL olduğu görülmüştür. Antiviral tedavisini kesmemesi konusunda tekrar bilgilendirilen hastanın takibi sürmektedir.

TARTIŞMA

İlk olarak 1958'de göz enfeksiyonu gelişen bir fuzaryoz olgusunu takiben farklı tutulum gösteren olgular rapor edilmiştir⁽⁶⁾. Spesifik giriş yeri tam olarak anlaşılmamakla birlikte, solunum yolu, gastrointestinal sistem kolonizasyonu, cilt bariyerinin bozulması *Fusarium* enfeksiyonlarının giriş yerleri olarak bildirilmiştir. İnvazif enfeksiyonlarda santral kateterler sorumlu olabilmektedir. Ateş, kan kültürlerinde üreme olması, şiddetli miyaljiler, yaygın ektima gangrenozum benzeri deri lezyonları, oküler semptomlar ve çoklu organ sistem tutulumu, yaygın fuzaryoz olgusunda ayırt edici özelliklerdir. Literatürde *Fusarium* spp. enfeksiyonu olan bağışıklığı baskılanmış hastalarla ilgili çok sayıda olgu sunumu bildirilmiştir^(1,7-12). Özellikle hematolojik maligniteli hastalar enfeksiyona en duyarlı olan hasta popülasyonudur. Fuzaryoz immün sistemi baskılanmamış hastalarda en sık keratit ve onikomikoz

olarak görülmektedir⁽⁴⁾. Özellikle kontakt lens kullanan kişilerde keratit salgınları da bildirilmiştir⁽⁵⁾. İspanya'da 15 yıl süresince invazif fusaryoz saptanan 58 hastanın değerlendirildiği kapsamlı bir makalede, 19 hastada lokalize enfeksiyon, 39 hastada ise yaygın tutulum olduğu bildirilmiştir. Hematolojik malignitesi olan ve en sık semptomun ateş olduğu 46 hastanın yalnızca beşinin nütropenik olmadığı bildirilmiştir⁽¹¹⁾.

Fuzaryozlu hastaların % 50'sinden fazlasında deri tutulumu gözlenir, tanı sıklıkla deri lezyonları ile konur⁽⁵⁾. Ancak, bu olguda karakteristik deri lezyonu olmadığı için ilk olarak akla mantar enfeksiyonu gelmemiştir. İlk biyopsinin histopatolojik değerlendirmesinde enfeksiyona yönelik etiyolojinin araştırılması önerilince, ikinci biyopsi örneklerinin kültürünün yapılması sonucu etken saptanabilmiştir. Uzun süreli lenfadenopati öyküsü olan hastalarda alınan doku örneklerinin histopatolojik incelemesi yanında mikrobiyolojik kültürünün de istenmesi malignite tanısının yanında eşlik eden enfeksiyöz patolojilerin saptanması için oldukça önemlidir.

Sunulan hastada, fuzaryoz ile malignite tanısı aynı örnekte saptanmıştır. Risk faktörü olan hastalardaki fuzaryoz gibi küf enfeksiyonlarının erken tanısı ve uygun tedavisi mortalitenin azaltılması açısından çok önemlidir. İnvazif fuzaryoz, bu hastalarda yüksek mortalite ile ilişkilidir ve agresif seyir göstermektedir. Yaygın fuzaryozlu hastalarda %50-75 ölüm oranı bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu hastalarda etkenin hızlı belirlenmesi ve tedavinin hızlı başlatılması, fungemi gelişme riskini düşürür ve hayat kurtarıcı olur. Bu olguda kemoterapi başlanmadan önce fuzaryoz tanısı konmuş ve uygun tedavi başlanarak, enfeksiyonun ağır seyretmeden kontrol altına alınması sağlanmıştır. 2005-2018 yılları arasında yayınlanan birçok makalede, *Fusarium* insidansının arttığı bildirilmiştir⁽¹³⁾. Bu nedenle *Fusarium* enfeksiyonları kesinlikle akla gelmesi gereken önemli patojenler arasında yer almaktadır. Brezilya'da, 2007'den 2009'a kadar, hematolojik hastalığı olan 937 hasta arasında 23 hastada invaziv *Fusarium*un en sık görülen veya olası invaziv mantar enfeksiyonu olduğu kanıtlanmıştır⁽¹⁴⁾.

Birinci basamak tedavide vorikonazol ve amfoterisin B, kurtarma tedavisi olarak da posakonazol yer almaktadır⁽³⁾. İyileşmeyi ve hayatta kalımı belirleyen en önemli faktör nütropenik hastada nütropeninin iyileşmesidir⁽⁸⁾. Hastamızda nütropeninin olmaması da prognozu olumlu yönde etkileyen bir faktör olmuştur. Ayrıca biyofilm oluşumu da tedaviyi zorlaştıran önemli bir faktördür.

Fusarium türleri, çoğu antifungal ajana in vitro olarak nispeten dirençlidir. Antifungal duyarlılık testi sonuçları farklı çalışmalarda farklılık göstermektedir. Amfoterisin B'ye duyarlılık genellikle azollerden daha yüksektir. *F. solani* ve *F. verticillioides*, diğer *Fusarium* türlerinden daha yüksek azol minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)'larına sahiptir. Ancak *F. solani* ile karşılaştırıldığında, *F. oxysporum* ve *F. verticillioides* için MİK'ler amfoterisin B, vorikonazol ve posakonazol için daha düşüktür. Yani farklı *Fusarium* türleri, antifungal ajanlara karşı in vitro olarak değişken duyarlılık sergiler ve bu verilerin klinik önemi bilinmemektedir⁽¹²⁾.

Posakonazolün *F. solani*'nin neden olduğu invazif enfeksiyona karşı tedavi ve profilaksi olarak etkinliğinin değerlendirildiği fareler üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada, yüksek doz (2x50 mg/kg) posakonazol, *F. solani*'nin neden olduğu yaygın fuzaryozla karşı tedavi ve profilaksi olarak etkili bulunmuştur⁽¹⁵⁾.

Sunulan hastada tedavide posakonazol tercih edilmiştir ve hastamız başarı ile tedavi edilmiştir. Bir yıllık takiplerinde hem hematolojik açıdan hem de fuzaryoz açısından kontrol altında kalmıştır. Fakat hepatit B reaktivasyonunu önlemek amacıyla başlanan antiviral profilaksisini kendi isteği ile kesen hastanın son kontrolünde bakılan HBsAg pozitif, HBV DNA sonucunun 541000 IU/mL olduğu görülmüştür. Antiviral tedavisini kesmemesi konusunda tekrar bilgilendirilen hastanın takibi sürmektedir.

Hastamızda fungal enfeksiyon primer hastalıkla eşzamanda tanı almıştır. Tedaviye erken dönemde başlanmıştır, böylelikle yaygın fungal enfeksiyon

gelişmesinin önüne geçilmiştir. Bu nedenle cilt altı lezyonların etiyojisi araştırılırken enfeksiyon etkenlerinin özellikle de mantarların akla getirilmesi yaşam kurtarıcı olmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Çalışmaya katılan hastanın aydınlatılmış onamı yazılı olarak alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/Bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Written informed consent was obtained from the patient participating in the study.

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

Funding: None/Not declared.

KAYNAKLAR

1. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev. 2007;20(4):695-704. <https://doi.org/10.1128/CMR.00014-07>
2. Ang A, Chew KL. Disseminated *Fusarium solani* complex infection. Clin Microbiol Infect. 2020;26(12):1636-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.040>
3. Al-Hatmi A, Bonifaz A, Ranque S, de Hoog GS, Verweij PE, Meis JF. Current antifungal treatment of fusariosis. Int J Antimicrob Agents. 2018;51(2):326-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.06.017>
4. Berkem R, Türkoğlu G, Yılmaz SE, Burcu A, Kalkancı A. *Fusarium solani*'nin etken olduğu fungal keratit olgusu. Flora. 2016;21(1):33-7.
5. Avcı M. *Fusarium* enfeksiyonları. Bamçag Bülteni. 2011;2:D37-42.
6. Mikami R, Stermmerman GR. Keratomycosis caused by *Fusarium oxysporum*. Am J Clin Pathol. 1958;29(3):257-62. <https://doi.org/10.1093/ajcp/29.3.257>
7. Martino P, Gestaldi R, Raccach R, Girmenia C. Clinical patterns of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. J Infect. 1994;28(Suppl 1):7-15. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(94\)95911-0](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(94)95911-0)
8. Delia M, Monno R, Gianelli G, et al. Fusariosis in a patient with acute myeloid leukemia: a case report and review of the literature. Mycopathologia. 2016;181(5-6):457-63. <https://doi.org/10.1007/s11046-016-9987-5>
9. Borges DP, Santos AWA, Magalhaes SMM, et al. *Fusarium solani* infection as an initial manifestation of AML transformation in myelodysplastic syndrome: A case report. J Mycol Med. 2018;28(2):390-2. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.04.003>
10. Jensen TG, Gahrn-Hansen B, Arendrup M, Bruun B. *Fusarium* fungaemia in immunocompromised patients. Clin Microbiol Infect. 2004;10(6):499-501. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00859.x>
11. Pérez-Nadales E, Alastruey-Izquierdo A, Linares-Sicilia MJ, et al. Invasive fusariosis in nonneutropenic patients, Spain, 2000-2015. Emerg Infect Dis. 2021;27(1):26-35. <https://doi.org/10.3201/eid2701.190782>
12. Nucci M, Anaissie E. Treatment and prevention of *Fusarium* infection. [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-fusarium-infection] (Erişim tarihi: 03 Mayıs 2022).
13. Batista BG, Chaves MA, Reginatto P, Saraiva OJ, Fuentefria AM. Human fusariosis: An emerging infection that is difficult to treat. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;53:e20200013. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0013-2020>
14. Garnica M, Nucci M. Epidemiology of fusariosis. Curr Fungal Infect Rep. 2013;7:301-5. <https://doi.org/10.1007/s12281-013-0161-y>
15. Wiederhold NP, Najvar LK, Bocanegra R, Graybill JR, Patterson TF. Efficacy of posaconazole as treatment and prophylaxis against *Fusarium solani*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):1055-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.01445-09>

“Lanetli Düet” Tüberküloz ve COVID-19 - İki Bir Arada: Üç Olguluk Rapor

“Cursed Duet” Tuberculosis and COVID-19 - Two in One: A report of the Three Cases

Taylan Bozok*, Eylem Sercan Özgür**, Mehmet Oğuz Köksel***, Anıl Tombak****, Yüksel Balcı*****, Gönül Aslan*

* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
*** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
**** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
***** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Atıf/Cite as: Bozok T, Özgür ES, Köksel MO, Tombak A, Balcı Y, Aslan G. “Lanetli düet” tüberküloz ve COVID-19-iki bir arada: Üç olguluk rapor. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(4):321-326.

Öz

Yüzlerce yıldır devam eden tüberküloz (TB) salgını hâlen ciddiyetini korurken, üzerine koronavirüs enfeksiyon hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi tüm dünyayı sağlık hizmetlerini ve özellikle de küresel verem savaşını beklenenden çok daha kötü etkilemiştir. TB'nin klinik bulguları ve radyolojik görüntülemesinin COVID-19 ile benzerlik göstermesi, bu iki hastalığın koenfeksiyonu durumunda ayırıcı tanı ve tedavilerde gecikmelere neden olacaktır. Bu makalede, eşzamanlı aktif TB ve COVID-19 enfeksiyonu saptanan üç olgu sunulmuştur. Olguların TB tanısı; aside dirençli boyama, katı ve sıvı besiyeri kültürleri ile konmuştur. COVID-19 tanısı ise; COVID-19 ile uyumlu klinik semptomlar varlığı ve SARS-CoV-2 rtPCR testi pozitifliği ile konulmuştur. Olgularda öksürük, ateş ve nefes darlığı gibi her iki hastalıkta da görülebilen semptomların bulunduğu, her üç olguda öncesinde COVID-19'a karşı inaktif aşı ile iki doz aşılanmış oldukları saptanmıştır. Aktif TB enfeksiyonu olan hastalardaki klinik bulguların COVID-19 ile benzerliği bu üç olguda da gözlemlenmiştir. Olguların COVID-19 karşı aşılanmış olması enfeksiyonu hafif seyirli geçirmelerini sağladığını düşünüyoruz. TB enfeksiyonu ile birlikte görülebilecek COVID-19 enfeksiyonuna karşı sağlık hizmet sunucularının mutlaka dikkatli olması gerekmektedir. Yanlış tanıların ve tanı gecikmelerinin önüne geçilmesi için bu gibi durumlarda her iki hastalık açısından da olguların değerlendirilmesinin ve tanıya yönelik uygun mikrobiyolojik testlerin yapılmasının önemli olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, COVID-19, koenfeksiyon

ABSTRACT

While the long-lasting epidemic of tuberculosis (TB) still maintains its severity, the coronavirus infection disease 2019 (COVID-19) pandemic has affected the whole world, health services and especially the global tuberculosis war much worse than expected. The clinical findings and radiological imaging of TB like COVID-19 will cause delays in differential diagnosis and treatment of co-infections. In this article, three cases of simultaneous active TB and COVID-19 infection are presented. The TB diagnosis of the cases was made by acid-fast staining, solid and liquid culture cultures. COVID-19 was diagnosed with the presence of clinical symptoms compatible with COVID-19 and a positive SARS-CoV-2 rtPCR test. It was determined that the patients had symptoms that can be seen in both diseases such as cough, fever and shortness of breath, and that all three patients had been vaccinated twice with an inactivated vaccine against COVID-19 before. Similar clinical findings in patients with active TB infection with COVID-19 were observed in these three cases. We think that vaccination of the cases against COVID-19 enabled them to have a milder course of infection. Health care providers must be vigilant against COVID-19 infection, which can be seen together with TB infection. We believe that in such cases, it will be important to evaluate the patients for both diseases, and perform appropriate microbiological tests to prevent misdiagnoses and delays.

Keywords: Tuberculosis, COVID-19, coinfection

Alındığı tarih / Received:
22.04.2022 / 22.April.2022

Kabul tarihi / Accepted:
31.07.2022 / 31.July.2022

Erken çevrimiçi / First Published:
16.12.2022 / 16.December.2022

ORCID Kayıtları

T. Bozok 0000-0002-7094-4838
E. S. Özgür 0000-0003-4459-232X
M. O. Köksel 0000-0002-4340-9725
A. Tombak 0000-0002-7195-1845
Y. Balcı 0000-0003-1758-9600
G. Aslan 0000-0002-1221-7907

✉ taylanbozok@hotmail.com

GİRİŞ

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu koronavirüs enfeksiyon hastalığı-2019 (COVID-19), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 de pandemi ilan edilmesinden bu yana küresel bir kriz olarak devam etmektedir⁽¹⁾. Tüberküloz (TB) ise insanlık tarihi kadar eski bir hastalıktır ve hâlen milyonlarca insanın ölümüne neden olmaktadır⁽²⁾. Tedavi edilmeyen Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonlarına bağlı TB reaktivasyonu küresel anlamda büyük bir risk oluşturmaktadır³. Günümüzde her dört kişiden birinin TB basili ile enfekte olduğu düşünüldüğünde, COVID-19 gibi immünsupresif etkileri olduğu bilinen bir hastalığın TB pandemisini alevlendirmesi olasıdır^(2,4). Bununla birlikte, hangi hastalığın daha önce oluştuğuna dair bir belirsizlik mevcuttur ve TB ve COVID-19'un bir arada bulunmasının ayırıcı tanıda zorluğa neden olduğu da bir gerçektir⁽⁵⁾. Yapılan metaanaliz çalışmalarda, COVID-19 hastalarında TB koenfeksiyonunun ölüm riskini 1.4 ila 2.7 kat artırdığı saptanmıştır⁽⁶⁾. Bu nedenle TB-COVID-19 koenfeksiyonlarının doğru ve hızlı belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmada, Mersin Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hastalardan eşzamanlı mikrobiyolojik olarak doğrulanmış TB ve COVID-19 enfeksiyonu belirlenen üç farklı olgunun klinik ve laboratuvar bilgilerinin değerlendirilmesini amaçladık.

OLGULAR

Ocak 2021–Şubat 2022 tarihleri arasındaki hastanemize ait başvurularda aktif TB tanısı almış ve üç aydan kısa bir zaman içerisinde COVID-19 polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi pozitif sonuçlanmış üç olgu saptanmıştır. TB tanısı için klinik örnekler; homojenizasyon-dekontaminasyon-konsantrasyon yöntemiyle işlenmiş ve yaymaları hazırlanıp Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) ile boyanmıştır. *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) kültürü için Löwenstein-Jensen besiyeri ve Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT, Becton Dickinson, ABD) kullanılmıştır. Kültürler en az 6 hafta 37°C'ta inkübe edilmiştir. Üreme belirlenen kültürlerde MTBC

varlığı mikroskopik olarak EZN boyama yöntemi ve immürokromatografik hızlı antijen testi olan "BD MGIT TBc Identification test" (Becton Dickinson, ABD) ile doğrulanmıştır. Antitüberküloz ilaçlara duyarlılık testi için de MGIT sistemi kullanılmıştır. COVID-19 tanısı için nazofaringeal sürüntü örnekleri viral nükleik asit ekstraksiyon tampon (vNAT, Bioeksen, Türkiye) çözeltisine aktarılarak viral RNA elde edilmiştir. Sonrasında PCR işlemi için üretici firmanın talimatlarına göre SARS-CoV-2 RT PCR kiti (Bioeksen, Türkiye) kullanılarak Rotor-Gene Q 5-Plex (Qiagen, Almanya) cihazında yapılmış ve sonuçlar yine üretici firma yönergeleri doğrultusunda analiz edilmiştir.

Olgulara ait klinik ve laboratuvar bilgileri hastane bilgi işlem sisteminden retrospektif olarak sağlanmıştır. Olgulardan bu çalışma için onamları alınmıştır. Olgulara ait bilgiler Tablo 1'de sunulmuştur.

Olgu 1

Kırk yaşında erkek hasta, üç ay öncesinde hastanemize öksürük ve ara ara balgam çıkarma yakınması ile başvurdu. Başvurusunda 39.4°C ateş ve %94 SpO₂ vardı. Hastada komorbid hastalıklar olarak ankilozan spondilit (AS) ve fibromiyalji mevcuttu ve AS nedeniyle bir TNF-α inhibitörü (adalimumab) kullanıyordu. Hastanın toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) sol akciğerde buzlu cam dansiteleri, bronşiyal/peribronşiyal enfektif patolojiler, tomurcuklanmış ağaç manzarası olarak raporlandı. Hastaya bronkoalveoler lavaj yapılarak TB yönünden ARB ve kültürleri istendi. ARB testi pozitif sonuçlanan ve kültürlerinde MTBC üreyen ve primer antitüberküloz ilaçlara duyarlı olan hastaya anti-TB tedavisi başlandı ve TNF-α inhibitörü kullanımı sonlandırıldı. Hasta son iki gündür devam eden ateş, hâlsizlik ve bulantı yakınmasıyla yine hastanemize başvurduğunda, oda havasında O₂ saturasyonu %97, ateş 38.4°C olarak ölçüldü. Rutin hemogram ve biyokimyasal testleri çalışıldı (Tablo 1). Nazofaringeal sürüntü örneğinden yapılan COVID-19 PCR testi pozitif olarak sonuçlandı. Genel durumu iyi olan hasta COVID-19 tedavisi ile ayaktan takip edildi.

Tablo 1. Olgulara ait demografik bilgiler ve klinik, görüntüleme ve laboratuvar verileri

Özellik	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Yaş	40	71	33
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek
TB tanı tarihi	17.Eylül.2021	06.Eylül.2021	19.Ocak.2022
COVID-19 Tanı Tarihi	06.Aralık.2021	10.Eylül.2021	24.Ocak.2022
Ek Hastalık	AS + FM	Yok	AML-M3 + TM
Sigara Kullanım Öyküsü	Yok	Var	Yok
Sürekli Kullandığı İlaç	TNF inhibitörü	Yok	Yok
Antibiyotik kullanımı	Amoksisilin-Klavulanat	Piperasilin + Tazobaktam	Teikoplanin + Meropenem
Klinik Durum (TB-COVID-19 Koenfeksiyonunda)			
Ateş	38.4 ↑	38.5 ↑	38.0 ↑
Oksijen saturasyonu (%) (oda havasında)	97	97	98
Öksürük	Var	Yok	Var
Balgam	Yok	Yok	Var
Göğüs Ağrısı	Yok	Var	Yok
Nefes Darlığı	Yok	Var	Yok
İshal	Yok	Yok	Var
Laboratuvar			
Lökosit (10 ³ /mL)*	3.65 ↓	7.47	0.35 ↓
Lenfosit (10 ³ /mL)*	1.14	1.95	0.22 ↓
Hemoglobin (g/L)*	11.9	12.4	5.8 ↓
CRP (mg/L)**	41.6 ↑	118 ↑	278 ↑
ESR (mm/sa)**	22 ↑	125 ↑	27 ↑
ALT (U/L)**	31	29	36
LDH (U/L)**	241 ↑	277 ↑	360 ↑
Biyopsi	Yok	Var	Yok
Görüntüleme***			
Arka-ön Radyografi Bulguları	Normal	Sol akciğer bazallerde dansite artışı ve sol kostofrenik sinüste kapanma	Bronkovasküler görünümde belirginleşme
Toraks Kontrastsız Tomografi Bulguları	Sol akciğerde buzlu cam dansiteleri, sentrilobüler nodüller, tomurcuklanmış ağaç görünümüne ve bronş duvarlarında kalınlaşma	Sol hemitoraksta masif plevral effüzyon, sol akciğer alt lobda ateletazi, alt lob posteriorda buzlu cam dansiteleri	Sağ akciğer alt lobda konsolidasyon, mediastende büyümüş lenf nodları, bilateral buzlu cam dansiteleri ve tomurcuklanmış ağaç görünümü
Diğer Durumlar			
Anti-TB tedavi	Var (Dörtlü+ikili)	Var (Dörtlü)	Var (Dörtlü)
Birincil anti-TB ilaç direnci	Yok	Yok	Yok
COVID-19 aşılama	CoronaVac (2 doz)	CoronaVac (2 doz)	CoronaVac (2 doz)
Temas Öyküsü	Yok	Yok	Yok
Hastaneye Yatış	Yok	Var	Var
Diğer Koenfeksiyonlar	Yok	Yok	Var
Ölüm	Yok	Yok	Yok

TB: Tüberküloz, TNF: Tümör Nekroz Faktör, AS: Ankilozan spondilit, FM: Fibromyalji, AML: Akut Myeloid Lösemi, TM: Talasemi Minör, CRP: C-Reaktif Protein, ESR: Sedimentasyon, ALT: Alanin Aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, *Koenfeksiyon esnasında en düşük değer, **Koenfeksiyon esnasında en yüksek değer, ***TB tanısına yönelik.

Olgu 2

Yetmiş bir yaşında erkek hasta, bir ay öncesinde hastanemize nefes darlığı yakınmasıyla başvurdu. Daha öncesinde tanı konulmuş ek hastalığı ve sürekli kullandığı bir ilaç öyküsü olmayan hastanın yapılan muayenesinde nasal kanül ile destekli O₂ saturasyonu %97 olarak ölçüldü. Dinlemekle sol akciğer seslerinde azalma saptanan hastanın çekilen toraks BT değerlendirmesinde, sol akciğer alt lob posterobazale doğru uzanım gösteren ve en kalın yerinde 78 mm ölçülen hipodens plevral mayı belirlendi. Plevral efüzyon etiolojisine yönelik videotorakoskopi+eksploratris (VATS) ameliyatı yapılan hastadan alınan plevral biyopsi materyallerinin patoloji sonucu “kazeifiye nekrotizan granülomatöz inflamasyon” olarak sonuçlandı. Alınan biyopsi materyallerinin ARB testi negatifken kültürlerinde MTBC üretmesi saptandı. Dörtlü (izoniazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid) anti-TB tedavi başlanan hastada dördüncü gününde göğüs ağrısı, ateş, oral alım ve genel durum bozukluğu gelişmesi üzerine hastanemize yine başvurdu. Başvurusunda 38.5°C ateş vardı. Enfeksiyon odağına yönelik kültürleri alınan hastaya ampirik piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Hastanın yatışı sırasında alınan nazofaringeal sürüntü örneğinden yapılan COVID-19 PCR testi pozitif olarak sonuçlandı. Genel durumu stabil olan hasta semptomatik tedavisini ardından anti-TB tedavisine devam edilerek önerilerle taburcu edildi.

Olgu 3

Otuz üç yaşında erkek hasta, akut myeloid lösemi M3 tanısı nedeniyle bir kür kemoterapi tedavisi sonrası iki gündür devam eden öksürük, balgam ve gece yükselen ateş yakınmasıyla hastanemize başvurdu. Aynı zamanda talasemi minör taşıyıcısı olan hastanın, başvurusunda oda havasında O₂ saturasyonu %98, ateş 36.5°C olarak ölçüldü. Hastaya C-reaktif protein ve sedimantasyon yüksekliği ve nötropeni nedeniyle kültürleri sonrası ampirik teikoplanin ve meropenem tedavisi başlandı. Hastanın çekilen toraks BT değerlendirmesi “bilateral akciğerlerde yamasal tarzda buzlu cam alanları ve yer yer tomurcuklu ağaç manzarası” olarak raporlandı. Hastanın nazofaringeal

sürüntü örneğinden yapılan COVID-19 PCR testi pozitif sonuçlandı. Ayrıca hastanın İnterferon gama salınım testi (İGST), ARB ve kültürleri istendi. İGST pozitif sonuçlanan hastanın ARB sonucu negatif olarak raporlandı. TB kültürlerinde üreme saptanan hastaya dörtlü anti-TB tedavi başlandı. Takiplerinde nötropeniden çıkan hasta genel durumu iyi olması ve ek yakınması olmaması nedeniyle önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Tüberküloz tanısı güç bir hastalıktır. Klinik ve görüntüleme bulguları benzerlik gösteren COVID-19 ile birlikteliği durumu daha da karmaşık hâle getirebilir⁽⁷⁾. Pulmoner tüberkülozlu hastalarda bronşiektazi, trakeobronşiyal stenoz ve bronkolitiazis gibi pulmoner sekeller oluşabilir. Bu hastalarda ciddi oranlarda pulmoner fonksiyon bozukluğu geliştiği gösterilmiştir^(8,9). COVID-19 hastalarında akciğer görüntülemeye en sık rastlanan özelliklerin bilateral tutulum, periferik dağılım, karışık buzlu cam opasitesi gibi belirtiler olduğu bildirilmektedir⁽¹⁰⁾. TB ve COVID-19 koenfeksiyonlarında akciğer görüntüleme bulguları ile ilgili yapılmış yeterli düzeyde çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda, en sık bilateral lezyonlar, boşluklar, infiltratlar, buzlu cam opasitesi, tomurcuklanmış ağaç manzarası, nodüller ve plevral efüzyon gibi bulgulara rastlanmıştır⁽¹⁾. Bu sonuçlar klinik ve görüntüleme yöntemlerinin ayırıcı tanıda çok etkili olamayabileceğini vurgulamaktadır. Sunduğumuz bu üç olguda da semptomlar her iki hastalıkla da uyumlu olacak şekilde olmasının yanında, görüntüleme bulgularında buzlu cam dansitesi, büyümüş lenf nodları, plevral efüzyon gibi bulgular nonspesifik niteliktedir. Özellikle TB hastalarının COVID-19 enfeksiyonuna yakalanmalarında görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kalabileceği ve laboratuvar yöntemlerinin ayırıcı tanıda kullanılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

COVID-19 ve TB koenfeksiyonlarında inflamatuvar belirteçlerde artış olması beklenen bir durumdur. Sonuç olarak, her üç olguda bu değerlerde yükselme olmuştur. Ancak, bu iki enfeksiyonun neden olduğu beyaz küre ve özellikle de lenfosit seviyelerinde düşüş olgu üç dışında belirgin olmamıştır. Üçüncü olgunun

kemoterapi altında olması düşük lenfosit seviyelerinin nedeni olarak kabul edilebilir. Tüm olguların aşıllı olması ve COVID-19 enfeksiyonu sırasında anti-TB tedavisi alıyor olmaları, prognozlarının iyi seyretmesini sağlamış olabilir ve aynı zamanda kötü prognostik bir faktör olarak da kabul edilen lenfopeninin üçüncü olgu dışındaki hastalarda net bir şekilde oluşmamasını açıklayabilir⁽¹¹⁾. Yaşa bağlı ve komorbidite nedeniyle ikinci ve üçüncü olgularda hastaneye yatış gerektiren durumlar oluşmuştur ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri başlanmıştır. COVID-19 tanısında meydana gelebilecek gecikmeler, enfeksiyon odağının bulunamamasına ve gereksiz geniş spektrumlu ampirik tedavilere neden olabilir. Özellikle yoğun ilaç yükü altında olan aktif TB hastalarında gelişebilecek koenfeksiyonların erken tanısı büyük önem göstermektedir. Yapılan kapsamlı bir araştırmada ileri yaşta ve erkek cinsiyette olanlarda, invaziv ventilasyon ile ilişkili COVID-19 ve TB koenfeksiyonunda yüksek mortalite (%11) gözlemlendiği belirtilmiştir. TB/COVID-19 Küresel Çalışma Grubu koenfeksiyonun “lanetli bir düet” olduğu ve acilen müdahale edilmesi gerektiğini savunmuşlardır⁽¹²⁾.

Sunduğumuz çalışmadaki üç olgunun yalnızca TB enfeksiyonu tanısı için yapılmış toraks BT bulguları mevcuttur. COVID-19 enfeksiyonu sırasında olgularda hafif seyirli bir hastalık tablosu olması nedeniyle toraks BT'leri yapılmamıştır. Koenfeksiyon dönemindeki BT bulgularının olması daha değerli olacaktır. Bu durum çalışmamızın kısıtlılığı idi.

Sonuç olarak, TB ve COVID-19 koenfeksiyonlu hastalar, klinik açıdan ve halk sağlığı yönetimi için önemli bilgiler sağlayacaktır. Bu hastalıkların semptomlarının ve radyolojik görüntülerinin benzerliği hasta yönetimindeki karmaşıklığı arttırmaktadır. COVID-19 ya da viral enfeksiyonlar özellikle immunsupresif ve immünyetmezlikli hastalarda TB ile “lanetli bir düet” oluşturabileceği ve TB tanısı, tedavi ve korunması yönünden olumsuz sonuçlara neden olabileceğinden klinisyenlerin ayırıcı tanı da tüberkülozu akılda tutması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Çalışmaya katılan hasta ve hasta yakınlarından aydınlatılmış onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/Bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Informed consent was obtained from the patients and their relatives who participated in the study.

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

Funding: None/Not declared.

KAYNAKLAR

1. Song WM, Zhao JY, Zhang QY, et al. COVID-19 and tuberculosis coinfection: An overview of case reports/case series and meta-analysis. *Front Med.* 2021;8:657006. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.657006>
2. WHO. Tuberculosis. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis] (Erişim tarihi: 27 Mart 2022)
3. Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet.* 2006;367(9514):926-37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68383-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68383-9)
4. Liu Y, Li Y, Xu D, Zhang J, Peng Z. Severe COVID-19: Immunosuppression or hyperinflammation? *Shock.* 2021;56(2):188-99. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001724>
5. Tadolini M, Codecasa LR, García-García J-M, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: First cohort of 49 cases. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>
6. Visca D, Ong C, Tiberi S, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: a review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology.* 2021;27(2):151-65. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>
7. Mishra AK, George AA, Sahu KK, Lal A, Abraham G. Review of clinical profile, risk factors, and outcome in patients with Tuberculosis and COVID-19. *Acta Biomed.* 2021;92(1):e2021025. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i1.10738>
8. Kim HY, Song KS, Goo JM, Lee JS, Lee KS, Lim TH. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *Radiographics.* 2001;21(4):839-58. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.4.g01j06839>

9. He G, Wu J, Shi J, et al. COVID-19 in Tuberculosis patients: a report of three cases. *J Med Virol.* 2020;92(10):1802-6.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25943>
10. Dane B, Brusca-Augello G, Kim D, Katz DS. Unexpected findings of coronavirus disease (COVID-19) at the lung bases on abdominopelvic CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(3):603-6.
<https://doi.org/10.2214/AJR.20.23240>
11. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
12. TB/COVID-19 Global Study Group. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2102538.
<https://doi.org/10.1183/13993003.02538-2021>

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 bildirinin 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 yapıldıktan sonra, 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: tmcdeditor@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 bildirimi 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 uyummalıdır.
- 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 kullanılmalıdır. 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 şeklinde 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. Internet 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.
- **Sürekli resmi yayın:** TC Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı hastalıklar sürveyans ve kontrol esasları yönetmeliği. Resmi Gazete. 30.05.2007(26537).
- **Sürekli 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 floreson 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 zorundadırlar. 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 yürütmek gibi rol ve yükümlülükleri yerine getirmek zorundadırlar.
- Editörler, makalelerin içerik ve yayın sürecindeki kalitesinden sorumlu olup hatalı durumlarda gerekli düzeltmelerin yapılmasını sağlar.
- Editörler, hakemlerin, çalışmaları 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 ilkelere 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 cevaplama 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 de değerlendirmesini 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.

