

Cilt / Volume 54

Sayı / Number 3

Eylül / September 2024

ISSN 0258-2171

e-ISSN 2458-7516



Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi

Journal of Turkish Society of Microbiology

- ✓ Depremin Tüberküloz Epidemiyolojisi Üzerine Etkisi ve Güncel Tüberküloz Verileri
- ✓ Yoğun Bakımda Yatan COVID-19 Hastalarında Sağlık Hizmeti ile İlişkili Kandidemi Hızı: Enfeksiyon Kontrol Komitesi Kayıtlarının Retrospektif Analizi
- ✓ Edremit İlçesi İlkokul Çocuklarında *Enterobius vermicularis* Enfeksiyonları ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi
- ✓ Parainfluenza Virüs Enfeksiyonlarının Serotiplere ve Mevsimlere Göre Dağılımı

ISSN 0258-2171
e-ISSN 2458-7516

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY



Cilt / Volume 54
Sayı / Number 3
Eylül / September 2024



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 54 Sayı / Number 3 Eylül / September 2024

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

Ramazan Gümral; 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; Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Ankara

0000-0002-4820-6986

Rabia Can Sarınoğlu; Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0001-9222-8659

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
yılıda 4 kez yayınlanır.*

© 2024. 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 İlikleri'ne uymaktadır.

© 2024. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to Turkish Society of Microbiology. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.

Yayın Türü: Yaygın Süreli

Yayıncılık Hizmetleri / Publishing Services

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

Baskı / Printing

Teknoart Digital Ofset Reklamcılık Matbaacılık İth. İhr. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Adres: İvedik OSB Mah. Melih Gökçek Blv. Yakın Plaza No: 125/E
Yenimahalle/Ankara
Sertifika no: 47644
Tel: +90 312 473 92 97
Web: www.printandsmile.com.tr

Danışmanlar Kurulu / Advisory Board

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

Banu Bayraktar, Şişli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul
0000-0002-3128-0581

Bayram Çevik, Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi,
Ziraat Fakültesi, Fitopatoloji Anabilim Dalı, Isparta
0000-0001-9387-4302

Beyza Ener, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Bursa
0000-0002-4803-8206

Cem Aygun, Acıbadem Dr.Şinasi Can Hastanesi,
Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul
0000-0001-5677-8100

Demet Haciseyitoğlu, Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Zonguldak
0000-0001-7404-8347

Deniz Gür
0000-0002-7504-8450

Devrim DüNDAR, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli
0000-0003-2073-7168

Hikmet Eda Alışkan, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana
0000-0001-9060-3195

Emre İlhan, Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi,
Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Erzurum
0000-0002-8404-7900

Ferhat Arslan, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0001-8554-7651

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

GülDen Çelik, Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
0000-0001-8700-9865

Gülgün Yenişehirli, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat
0000-0001-7030-0752

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

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

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

Kosta Y Mumcuoğlu, The Hebrew University of
Jerusalem, Hadassah Medical School, Kudüs
0000-0001-8125-6099

Mehmet Parlak, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van
0000-0001-6030-2244

Murat Turan, Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi,
Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Erzurum
0000-0003-2900-1755

Nilay Çöplü, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Bölümü, Ankara
0000-0003-1956-1417

Oktay Alver, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Bursa
0000-0002-5559-3590

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

Selin Nar Ötgün, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü,
Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik
Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal Solunum Yolu Patojenleri
Referans Laboratuvarı, Ankara
0000-0003-4762-1202

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

Tuba Müderris, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
0000-0002-8538-5864

Tuğrul Hoşbul, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
0000-0002-0150-4417

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



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

DERLEME / REVIEW

- **Depremın Tüberküloz Epidemiyolojisi Üzerine Etkisi ve Güncel Tüberküloz Verileri**
The Effect of Earthquake on Tuberculosis Epidemiology and Current Tuberculosis Data
Hakan Şenoğlu, Süheyla Sürücüoğlu 161-168

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- **Yoğun Bakımda Yatan COVID-19 Hastalarında Sağlık Hizmeti ile İlişkili Kandidemi Hızı: Enfeksiyon Kontrol Komitesi Kayıtlarının Retrospektif Analizi**
Healthcare-associated Candidemia Rate in COVID 19 Patients in Intensive Care Unit: A Retrospective Analysis of Infection Control Committee Records
Hager Muftah, Sidre Erganiş, Elif Ayça Şahin, Erensu Öztürk, Funda Demir, Merve Büyükkoruk, Pınar Aysert Yıldız, H. Selçuk Özger, Yeşim Yıldız, Özge Özgen Top, Özlem Güzel Tunçcan, Murat Dizbay, Hasan Tezer, Kayhan Çağlar, Fatma Nur Baran Aksakal, Gülendam Bozdayı, Ayşe Kalkancı 169-175
- **Hepatit C Serolojik Tanısında Anti-HCV Antikoru Düşük Pozitif ve Sınır Değerlerin İki Farklı Enzim İmmunassay Yöntemiyle Değerlendirilmesi**
Evaluation of Low Positive and Borderline Values of Anti-HCV Antibody in the Serological Diagnosis of Hepatitis C Using Two Different Enzyme Immunoassay Methods
Mehmet Soylu, Ayça Aydın Uysal, Ayşin Zeytinoğlu 176-181
- **Edremit İlçesi İlkokul Çocuklarında *Enterobius vermicularis* Enfeksiyonları ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Enterobius vermicularis Infections and Risk Factors in Edremit District Primary School Children
Ayşegül Önk, Korkmaz Karapınarlı, Mükremin Özkan Arslan 182-189
- **Grup A Streptokok İzolatlarında Emm Serotipinin Klinik Sunuma Etkisi: qPCR ile Yapılan Bir Serotiplendirme Çalışması**
The Effect of Emm Serotype on Clinical Presentation in Group A Streptococcal Isolates: A Serotyping Study by qPCR
Ayşegül Zehra Uyan Erten, Büşra Saygın, Gülay Korukluoğlu, Nilay Çöplü, Bedia Dinç 190-195
- **Parainfluenza Virüs Enfeksiyonlarının Serotiplere ve Mevsimlere Göre Dağılımı**
Distribution of Parainfluenza Virus Infections by Serotypes and Seasons
Hüma Çamdere, Burak Ezer, Mehmet Özdemir 196-200
- **Bir Üniversite Hastanesinde Bazı Karbapenem Dirençli Enterobacterales Türlerinde Direnç Enzimlerinin ve Klonal İlişkilerinin Belirlenmesi**
Determining the Resistance Enzymes and Clonal Diversity of Various Carbapenem-Resistant Enterobacterales strains in a Tertiary Care Hospital
Murat Telli, Ayşe Çoban 201-207



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 54 Sayı / Number 3 Eylül / September 2024

- **Ayaktan ve Yatan Hastaların İdrar Kültürlerinde Üreyen Mayaların Tanımlanması ve Tür Düzeyinde Dağılımı**
Identification and Species Distribution of Yeasts in Outpatient/Inpatient Urine Cultures
Beyza Öncel, Ayşe Nur Ceylan, Abdurrahman Gülmez, Selda Kömeç 208-215
- YAZARLARA BİLGİ VII-VII
- ETİK POLİTİKALAR IX-X
- HAKEMLERE BİLGİ XI

Depremın Tüberküloz Epidemiyolojisi Üzerine Etkisi ve Güncel Tüberküloz Verileri

The Effect of Earthquake on Tuberculosis Epidemiology and Current Tuberculosis Data

Hakan Şenoğlu*^{ORCID}, Süheyla Sürücüoğlu*^{ORCID}

* Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

Atf/Cite as: Şenoğlu H, Sürücüoğlu S. Depremın tüberküloz epidemiyolojisi üzerine etkisi ve güncel tüberküloz verileri. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(3):161-168.

Öz

Deprem gibi afetler çeşitli risk faktörlerini ortaya çıkararak insanlar arasında enfeksiyon hastalıklarının bulaşmasıyla salgınlara neden olabilir. Salgınları inceleyen araştırmalar literatürde yer almaktadır ancak depremin tüberküloz üzerine etkisini değerlendiren araştırma sayısı yetersizdir. Bu derlemede, depremlerin tüberküloz epidemiyolojisi üzerine etkisi güncel bilgiler eşliğinde irdelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Deprem, tüberküloz, mikobakteri

ABSTRACT

Disasters such as earthquakes can cause epidemics by the transmission of infectious diseases between people by revealing various risk factors. Studies examining outbreaks are included in the literature, but the number of studies evaluating the effect of earthquakes on tuberculosis is insufficient. In this review, the effect of earthquakes on the epidemiology of tuberculosis is examined with current knowledge.

Keywords: Earthquake, tuberculosis, mycobacterium

Alındığı tarih / Received:

07.05.2024 / 07.May.2024

Kabul tarihi / Accepted:

27.07.2024 / 27.July.2024

Yayın tarihi / Publication date:

20.09.2024 / 20.September.2024

ORCID Kayıtları

H. Şenoğlu 0000-0001-7429-9998

S. Sürücüoğlu 0000-0001-8545-3364

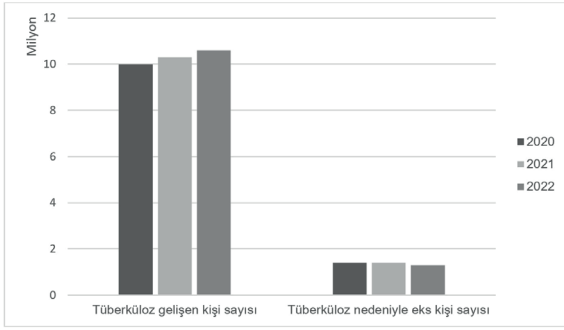
✉ hakansenoglu35@gmail.com

GİRİŞ

Deprem gibi afetler; su, sanitasyon ve hijyen yetersizliği, hastalık taşıyan vektörlerin yaygınlığı ve patojenlerin hastalık yapabilme potansiyelindeki değişim, sağlık hizmeti alma sorunları, zorunlu göç gibi risk faktörlerini ortaya çıkararak insanlar arasında enfeksiyon hastalıklarının bulaşmasıyla salgınlara neden olabilir⁽¹⁻³⁾. Bu konuda solunum yolu enfeksiyonu, gastrointestinal sistem enfeksiyonu ve vektör aracılı enfeksiyon salgınlarını inceleyen araştırmalar literatürde yer almaktadır⁽³⁻⁵⁾. Ancak depremin tüberküloz (TB) üzerine etkisini değerlendiren araştırma sayısı yetersizdir. Bu derlemede, depremlerin TB epidemiyolojisi üzerine etkisi TB ile ilgili güncel bilgiler eşliğinde irdelenmiştir.

Tüberküloz epidemiyolojisi

Mycobacterium tuberculosis'in hastalık etkeni olduğu TB, tarih boyunca önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. 2022 yılında küresel boyutta TB 1.3 milyon kişinin ölümüne neden olarak neredeyse 2019 seviyesine geri dönmüştür. Bu sayı 2020 ve 2021'de 1.4 milyon olarak açıklanmıştır. Dünya genelinde TB gelişen kişi sayısı; 2022'de 10.6 milyon, 2021'de 10.3 milyon ve 2020'de 10 milyondur (Şekil 1). Pandemi öncesi düşüş eğilimine geri dönüş 2024'te gerçekleşebilir. 2022 yılında TB gelişen kişilerin %55'i erkek, %33'ü kadın ve %12'si çocuktur. 2022 yılında dünyada tahmini olarak 410.000 kişide çoklu ilaca karşı dirençli veya rifampisine dirençli TB gelişmiştir⁽⁶⁾. Günümüzde COVID-19'dan sonra



Şekil 1. Yıllara göre küresel tüberküloz verileri (2020-2022)

ölüme en sık yol açan enfeksiyon hastalığı olan TB, bu verilere dayanarak önemli bir küresel sorun olarak gündemde yer almaktadır⁽⁶⁾.

Tüberkülozun Bulaş Yolu

Tüberküloz, akciğer TB olan hastaların solunum sekresyonlarında bulunan ve *Mycobacterium tuberculosis* içeren damlacık çekirdeklerinin hava yolu ile sağlıklı kişilere geçmesi sonucu bulaşır. Bu yönü ile TB, hava yolu ile bulaşan enfeksiyonlara tipik bir örnektir. Yapılan deneysel çalışmalar TB basiliinin tozla, toprakla, hastaların eşyalarını kullanmakla ya da aynı kaptan yemekle bulaşamayacağını göstermiştir⁽⁷⁾.

Tüberküloz bulaşında hastanın taşıdığı basil yükü ile duyarlı kişiler ile temas süresi önemlidir. En bulaştırıcı olan hastalar balgam mikroskopisinde asidorezistan basil (ARB) pozitif olan akciğer ve larinks TB'li hastalardır⁽⁸⁾. Mikroskopisi pozitif bir hasta, kendisine tanı konulup tedavi başlanılana kadar 3-5 kişiyi enfekte etmektedir. Bunun dışında temas edilen ortam ve geçirilen süre önem taşır. Kapalı bir ortamda günde sekiz saatten fazla ortak yaşam bulaş riskini artırır⁽⁸⁾. Bu açıdan depremzedelerin kalabalık ve kapalı konaklama alanlarında barınmaları, ortamda aktif TB hastası varsa büyük risk taşımaktadır. Yapılan araştırmalarda, deprem sonrası müdahalede bulunan ve kadavralar ile teması olan ekiplerin ise salgına neden olan enfeksiyonlara yakalanma olasılığının düşük olduğu sonucuna varılmıştır⁽⁹⁾. Kurtarma görevlilerinin ve kalıntıların imhasından sorumlu kişilerin uygun evrensel önlemler ve aşılama ile riskten korunabilecekleri bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Diğer hava yolu ile bulaşan enfeksiyon hastalıklarından farklı olarak TB basili ile karşılaşan her kişi enfekte olmaz. Enfeksiyon oranının yaklaşık %25 olduğu ve temaslıların %75'inin enfeksiyonu almadıklarını bilinmektedir. Enfekte olanların ise yaklaşık %10'unda hastalık gelişir ve bunun önemli bir kısmı ilk beş yılda olur⁽¹¹⁾. Enfeksiyonun erken tanısı ise koruyucu ilaç tedavisi ile aktif TB hastalığına dönüşümünü engeller. Ancak deprem durumunda sağlık hizmetlerinin aksaması, hastalara tanı konamaması ve temaslı muayenesinin yapılamaması koruyucu ilaç tedavisini önleyebilmektedir⁽¹¹⁾.

Tüberküloz tanısı ve tüberküloz laboratuvarlarının güvenliği

Tüberküloz tanısında klinik ve radyolojik incelemeler büyük önem taşır. Ancak TB'nin kesin tanısı mikrobiyolojik olarak konur. Mikrobiyolojik tanıda altın standart yöntem kültürdür⁽⁹⁾. Bunun dışında hızlı, ucuz ve kolay bir yöntem olması nedeni ile solunum yolu örneklerinin mikroskopik incelemesi vazgeçilmezdir. Ayrıca solunum yolu örneklerinde duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması nedeni ile moleküler tanı yöntemleri de akciğer TB tanısında yaygın olarak kullanılırlar. Tüberküloz laboratuvarları, laboratuvar kaynaklı bulaşı önlemek için özel fiziksel koşullar ve donanım gerektiren, eğitimli personelin çalışması gereken laboratuvarlardır. Kültür ve ilaç duyarlılık testi yapan laboratuvarların kapalı ve negatif basınç içeren odalar olması ve örneklerin en az biyogüvenlik düzeyi 2 güvenlik kabinlerinde çalışılması gereklidir⁽¹²⁾. Ülkemizde bu koşulların sağlanmadığı bölgelerde örnekler üst düzey laboratuvarlara gönderilmektedir. Deprem sırasında TB laboratuvarlarının etkilenmesi sağlık hizmetini aksatabilmektedir. Ülkemizde, 6 Şubat 2023 tarihinde yaşadığımız Kahramanmaraş depreminde birçok hastane hasar görerek hizmet dışı kalmıştır. Bu koşullarda TB kuşkulu hastaların örneklerinin alınması, gönderilmesi ve işlenmesinde sorun olması kaçınılmazdır. Bu nedenle, deprem öncesi yapılan hazırlıklarda güvenli laboratuvar ortamının sağlanması için yapılacak iyileştirmeler ve bu koşulların sağlanamaması durumunda diğer bölge laboratuvarlarına örnek gönderimi için hangi akışın izlenmesi gerektiğinin belirlenmesi önemlidir.

Tüberküloz laboratuvarları doğal afetlerden etkilenmeyecek şekilde konumlandırılmalı ve su baskını riski düşük olmalı, depreme dayanıklı olarak inşa edilmelidir⁽¹²⁾. Dolapların tümü olası düşmelere karşı duvar veya zemine sabitlenmelidir. Ülkemizin deprem kuşağında yer aldığı göz önüne alınarak, acil durumlar için geçiş ve çıkışların açık kalması sağlanmalıdır. Depremde yangın tehlikesine karşı gaz akışını otomatik olarak kesen vana/valf sistemleri bulunmalıdır. Laboratuvarlarda yer alan rafların önünde yaklaşık bir cm yükseklikte bir koruma bandı olmalıdır. Böylece bir deprem anında raflardan tehlikeli kimyasal veya biyolojik materyalin düşmesinin önüne geçilmiş olur. Dökülme-saçılma riski olan tüm materyaller ikincil kaplar içinde tutulmalıdır. Kimyasallar göze sıçrama riskine karşı, göz hizası altındaki raflarda saklanmalıdır. Cam kapılar, büyük pencereler vb. kesici-delici yaralanma riskini en aza indirecek şekilde yapılmış olmalıdır. Dolap kapakları sarsıntı anında kendiliğinden açılmaya engel olacak bir kilit sistemine sahip olmalıdır⁽¹²⁾. Deprem gibi afetlerde laboratuvar güvenliğinin sağlanmış olması çalışanın korunması ve sağlık hizmetinin sürdürülmesi için çok önemlidir.

Dünya'da deprem ve tüberküloz

2004 yılında İran'da yaşanan 6.6 Richter ölçeği şiddetindeki deprem sonrasında depremle ilişkili olarak artan TB insidansı 12/100.000 olarak hesaplanmıştır⁽¹³⁾. 2008 Sichuan depreminden sonra, etkilenen Wenchuan bölgesindeki hastanelerde TB vaka sayısı bir önceki yılın aynı dönemine göre artmıştır⁽¹⁴⁾. Hastaların çoğunun etkilenen bölgedeki geçici barınaklarda yaşadığı ve bunların yarısından fazlasının yeterli sağlık imkanına sahip olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Depremden kaynaklanan kötü yaşam koşulları, aşırı kalabalık, aşırı yorgunluk ve stres, tedavinin düzenli yapılamaması, TB vakalarının kötü seyrine muhtemelen katkıda bulunmuştur⁽¹⁵⁾.

Haiti'nin başkenti Port-au-Prince'de 2010 yılında sağlık altyapısını zedeleyen yıkıcı bir deprem yaşanmıştır. Haiti, depremden önce de Amerika kıtasındaki en yüksek TB insidansına sahipti ancak Haiti'de rapor edilen TB vakalarının sayısı depremden

sonra artmıştır⁽¹⁶⁾. Bunun nedeni TB insidansındaki artış ve/veya TB vakalarını tanıma yöntemlerinin iyileştirilmesi olabilir⁽¹⁷⁾. 2013 Bohol (Filipinler) depreminin ardından, *M. tuberculosis* bulaş riskinin değerlendirilmesi için test edilen 5476 çocuktan 355'inin tüberkülin deri testinin pozitif olduğu ve 16'sında aktif TB hastalığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Depremden etkilenen bölgeler arasında TB prevalansı anlamlı farklılık göstermese de, bir sığınakta 25 kişiden fazla yaşamasının TB insidansı üzerinde anlamlı bir artışa neden olduğu bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Tüberkülin deri testi pozitifliği; ileri yaş, TB tedavisi öyküsü ve TB'li bir hastayla temasla ilişkili olarak değerlendirilmiştir⁽¹⁸⁾.

2015 yılında Pakistan Hindu Kush Depremi sonrası yapılan değerlendirmede, TB prevalansının en yüksek olduğu bölgenin depremden en çok etkilenen coğrafi bölge olduğu saptanmıştır. Depremden daha az etkilenen bölgelerde, çok etkilenen bölgelere göre daha düşük TB prevalansı olduğu saptanmıştır⁽¹⁹⁾.

Kanamori ve ark.⁽²⁰⁾ 2011 yılındaki Japonya depremi ve tsunamisinden sonra TB üzerine yaptıkları araştırmalarda TB prognozu için risk faktörlerinin; yaşın ileri olması, serum albümin düzeyinin düşük olması, başvuru esnasındaki genel durumun bozuk olması ve satürasyon düşüklüğü olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca, akciğer TB'li vakaların çoğunda latent TB enfeksiyonunun yeniden aktivasyonu görülmüştür⁽²⁰⁾. Latent TB enfeksiyonunun tüberkülin deri testi veya interferon gama salınım testleri ile tanısı ve enfekte olanların koruyucu ilaç tedavisi, dünya genelinde TB yükünü azaltmak için önemlidir⁽²¹⁾. Bu nedenle, depremlerin TB açısından risklerinin belirlenebilmesi için bu konuda detaylı kohort araştırmaları gerekmektedir.

Türkiye'deki güncel tüberküloz verileri

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2023 yılı Küresel TB Raporuna göre Türkiye'nin 2022 yılı tahmini TB insidans hızı yüz binde 14, yeni ve nüks TB olgularında HIV prevalansı %1.6 olarak verilmiştir. HIV negatif TB tahmini mortalite hızı yüz binde 0.36, HIV pozitif TB tahmini mortalite hızı yüz binde 0.05 olarak verilmiştir.

Raporda Türkiye’de tahmini Rifampisin Direnci (RD)/ÇİD-TB oranı yeni olgularda %2.6, önceden tedavi görmüş olgularda ise %8.9 olarak verilmiştir⁽²²⁾. Türkiye’nin 2022 yılındaki yalnızca akciğer TB vakaları alındığında, rifampisin direnci açısından test edilen bakteriyolojik olarak doğrulanmış yeni TB vakalarının yüzdesi %89; yalnızca akciğer TB vakaları alındığında, rifampisin direnci açısından test edilen bakteriyolojik olarak doğrulanmış daha önce tedavi görmüş TB vakalarının yüzdesi %83 olarak verilmiştir. Türkiye’nin 2021 yılı yeni ve nüks olgularda tedavi başarısı %80 ve önceden tedavi görmüş olgularda %58’dir⁽²²⁾.

Aşağıdaki tabloda güncel DSÖ verilerine göre bölgelerin ve ülkemizin TB ile ilgili önemli bilgileri özetlenmiştir (Tablo 1).

Covid-19 pandemisi süreci, tüm dünyada TB hastalarının kayıt altına alınması ve tedavi edilmesinde azalmaya neden olmuştur. Ülkemizde yürütülen TB Kontrol Programı’nda son yıllarda TB hasta sayılarında yıllık %4-6 arasında azalma görülürken, pandeminin yoğun olduğu 2020 yılında sağlık sisteminin pandemi odaklı çalışmak durumunda kalması ve hastaların sağlık merkezlerine ulaşımındaki zorluklar nedeniyle TB hastalarında kayıtlı olarak %25 oranında düşüş olmuştur. 2021 yılında ise kayıtlı TB’li hasta sayısı bir önceki yıla göre artarak 9156 olarak saptanmıştır⁽²³⁾. Dolayısıyla ülkemizde TB, önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Depremlerin Türkiye’deki tüberküloz epidemiyolojisi üzerine etkisi

Ülkemiz 6 Şubat 2023 Tarihinde, dünyadaki en yıkıcı depremler arasında sayılan aynı gün meydana gelen iki büyük depremle sarsılmıştır⁽²⁴⁾. Türkiye saati ile 04:17’de ve 13:24’te merkez üssü Kahramanmaraş’ın Pazarcık ve Elbistan ilçeleri olan 7.7 Mw ve 7.6 Mw büyüklüklerinde iki deprem meydana gelmiştir. 20 Şubat 2023 tarihinde de Türkiye saati ile 20:04’te merkez üssü Hatay Yayladağı olan 6.4 Mw büyüklüğünde bir deprem daha meydana gelmiştir. Söz konusu depremler, toplamda 11 ilde büyük yıkımlara yol açmıştır. Türkiye’de Sağlık Bakanlığına bağlı ikinci ve üçüncü basamak sağlık tesislerinin yüzde 12.5’i, birinci basamak sağlık tesislerinin ise yüzde 17.5’i depremden etkilenen 11 ilde yer almaktadır⁽²⁵⁾.

Sağlık Bakanlığı’ndan 22 Şubat 2023’te yapılan açıklamaya göre, depremden etkilenen bölgede olası bulaşıcı hastalıklara ilişkin risklerin kontrol altına alınması amacıyla erken uyarı sistemi kurulmuştur. Sağlık Bakanlığı Deprem Sonrası Halk Sağlığı Komisyonu 4 Mart 2023’te, sağlık taramalarında herhangi bir bulaşıcı hastalık salgınına rastlanmadığını ancak normal şartlarda bu bölgede ortaya çıkan ishal ve üst solunum yolu enfeksiyonları gibi enfeksiyonların mevcut olduğunu bildirmiştir⁽²⁶⁾. Depremin yıkıcılığının, etkilenen bölgelerdeki TB tanısı ve tedavi

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2023 Küresel Tüberküloz Raporu verileri

2022 Yılına Ait Tüberküloz Verileri	Küresel	Avrupa Bölgesi	Afrika Bölgesi	Doğu Akdeniz Bölgesi	Türkiye
Bildirilen toplam vaka	7.754.033	199.246	1.780.295	579.795	9.851
Tahmini TB insidansı (100.000 nüfus başına)	133	25	208	110	14
HIV negatif TB tahmini mortalite hızı (100.000 nüfus başına)	14	1.9	26	10	0.36
HIV pozitif TB tahmini mortalite hızı	2.1	0.68	9.5	0.27	0.05
Tahmini Rifampisin Direnci (RD)/ÇİD-TB oranı yeni olgularda (%) (yalnızca akciğer vakalarında)	73	94	67	68	89
Tahmini Rifampisin Direnci (RD)/ÇİD-TB oranı önceden tedavi görmüş olgularda (%) (yalnızca akciğer vakalarında)	79	94	72	94	83
Yeni ve nüks TB olgularında HIV prevalansı (%)	7.3	14	20	0.48	1.6

çalışmalarına etkisinin olması beklenebilir. Ancak bu konuda bir rapor yayınlanmamıştır. Depremden etkilenen bölgelerde TB insidansında değişim olup olmadığı bilinmemektedir. Yaşanılan deprem sonrası bölge halkının büyük bir kısmının göç etmiş olması da hasta izleminin yapılmasını engellemiş olabilir. Ancak halen bölgede geçici barınaklarda yaşayan bir popülasyon bulunmaktadır. Aşırı kalabalık, yakın temas, TB gibi hava yoluyla bulaşan hastalıkların yayılmasına yol açabilir. Türkiye ve Suriye’de yaşanan bu deprem sonrasında, yaralı hastaların tedavisiyle ilgilenen hastanelerde çoklu ilaca karşı yüksek direnç gösteren patojenlerle ilişkili enfeksiyon vakalarının ve hastane kaynaklı enfeksiyonların arttığına dair raporlar yayımlanmaktadır. Bu nedenle, artabilecek dirençli enfeksiyonların önlenmesi için kapsamlı mikrobiyolojik çalışmalar gerekmektedir⁽²⁷⁾.

Cumhuriyetten bu yana ülkemizde salgın hastalıklara neden olan ciddi depremleri şöyle sıralayabiliriz: 1928 Torbalı-İzmir, 1939 Erzincan, 1953 Karaburun, Foça-İzmir, 1966 Varto-Muş, 1971 Bingöl, 1976 Lice-Diyarbakır, 1999 Marmara, 2023 Kahramanmaraş. Bu depremler, birçok faktörle ülkemizde salgın hastalıkların fazlaca görülmesine zemin sağlamıştır. Yıkıcı 1999 İzmit depreminden hemen sonra Türkiye’de depremden en çok etkilenen il olan Kocaeli’de, bir bulaşıcı hastalık sürveyans sistemi kurulmuştur⁽²⁸⁾. 1999 İzmit depreminden sonra sıcak hava koşulları, evsiz kalan halkla yakın temas, temiz suya ulaşamama ve sanitasyon sistemlerinin bozulması gibi çeşitli faktörler bulaşıcı hastalık riskini artırmış olabilir. Türkiye’de 1999 İzmit ve 2011 Van depremlerinden sonra olduğu gibi invaziv damar kateterleri, idrar sondaları ve yoğun bakım ünitelerindeki uzun süreli yatışlar da hastane kaynaklı enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilir. Mikrobiyolojik analiz, enfeksiyonu tedavi etmek için uygun antibiyotik seçimi ve hastane kaynaklı enfeksiyon riskini önlemek için gereklidir. Bu gereklilikler, depremden sonra TB basiline yayılımının önüne geçmekte önemli rol oynamaktadır⁽²⁹⁾.

Depremlerden sonra yaşanan zorunlu iç göçler de TB insidansının artışına katkıda bulunabilir. Göçler TB enfeksiyonuna, hastalığa ve ölüme olan duyarlılığı artırır. Yoksulluk, kötü beslenme, kalabalık yaşam

koşulları, kötü çalışma koşulları ve sağlık hizmetlerine erişimde sorunlar göçmenlerin TB’ye duyarlılığını artıran en önemli nedenler arasındadır⁽³⁰⁾. Göçmenlerde TB üç nedenden birine bağlıdır; 1) Göç öncesi zaten aktif TB hastalığı vardır. 2) Önceden kazanılan latent TB enfeksiyonu göçten sonra reaktif olmuştur. 3) Göç sonrası yeni bulaşa bağlı aktif TB gelişmiştir. Bunun dışında deprem sonrası direkt gözetim altında tedavinin aksaması veya düzensiz tedaviye bağlı olarak ilaç direncinin artması da depremin TB üzerine olumsuz etkilerinden biridir⁽³¹⁾.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Depremle tetiklenen bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve yönetimine yönelik hemen hemen tüm araştırmalarca önerilen, hastalığa uygun sürveyans sisteminin kurulmasıdır. Böyle bir sistem, deprem öncesi ve sonrası bulaşıcı hastalık eğilimlerini etkili bir şekilde tanımlayabilmeli ve bulaşıcı hastalıkların yönetimine aktif rol oynamalıdır. Dünya Sağlık Örgütü’nün 2015 yılında yayınlanan “Karmaşık Acil Durumlarda Tüberküloz Kontrolü” rehberinde acil durumların farklı aşamalarında (akut, post-akut ve uzun süreli) TB kontrolünün şu şekilde olması gerektiği bildirilmiştir⁽³²⁾.

1) Akut aşamada (ilk 3 ay);

- Acil durumun ilk günlerinde hızlı bir değerlendirme yapılmalı.
- Sağlık tesislerinin haritası çıkarılmalı, tedavi sürekliliği sağlanmalı.
- Riskli bölgelerde TB ilaçları önceden konumlandırılmalı.
- TB yönergelerinin tüm sağlık tesislerinde bulunması sağlanmalı.
- Diğer sağlık programları ile işbirliği sağlanmalı.
- Sağlık çalışanlarına TB tedavisinde kullanılması gereken antibiyotikler hakkında bilgi verilmeli.
- TB’yi ele alan kuruluşlarla koordinasyon sağlanmalı.
- TB kontrolü durumunu değerlendirmek ve uygulanması gereken faaliyetleri belirlemek üzere uzmanlar harekete geçirilmeli.

- 2) Post-akut / iyileşme aşamasında (3 aydan sonra);
- Ulusal TB kontrol programının hizmetleri, ilaç temini ve yönetimi yeniden sağlanmalı.
 - Etkilenen bölgelere eğitilmiş TB personeli gönderilmeli.
 - TB kontrol altyapısı/hizmetleri yeniden düzenlenmeli.
 - Kesintiye uğramış tedavi alan çoklu ilaca dirençli TB'yi ele almak için önlemler alınmalı.
 - TB tanı ve tedavisine erişim konusunda topluma bilgilendirme yapılmalı.

3) Uzun süreli acil durumlarda;

- Ulusal TB kontrol programı liderliği sürdürülmelidir.
- Ulusal ve yerel düzeyde TB kontrol programı kapasiteleri güçlendirilmelidir.
- Kaynakların kullanılabilirliği değerlendirilmeli ve finansman açıkları belirlenmelidir.
- TB kontrolü için bir görev gücü oluşturulmalı ve ulusal rehberler belirlenmelidir.
- TB kontrolü, temel sağlık hizmetlerini sağlamak için primer sağlık hizmetlerince geliştirilecek programlara entegre edilmelidir⁽³²⁾.

Bu yaklaşım, doğal afetlerin halk sağlığına etkilerinin daha yoğun hissedildiği son yıllarda zorunlu kabul edilmelidir. Bu bilgiler, 2023 yılının Şubat ayında gerçekleşen Hatay ve Kahramanmaraş depremlerinin zorlu seyrine ışık tutmaktadır. Tüberkülozun diğer hava yolu ile bulaşan hastalıklardan farklı olarak kısa sürede ortaya çıkmaması, ancak temas sonrası gelişen enfeksiyon havuzunun büyümesine olan olumsuz etkisi TB sürveyansının uzun süreli olması gerektiğini düşündürmektedir.

Doğu Japonya depremi ve tsunaminin sonuçlarının da gösterdiği gibi, bulaşıcı hastalıklar yalnızca gelişmekte olan ülkelerde değil, gelişmiş ülkelerde de ortaya çıkabilir. Tüberküloz gibi solunum yolu enfeksiyonları; özellikle göç eden nüfus, geriatrik bireyler ve çocuklar arasında, doğal afetlerin direkt neden olduğu hastalıkların ardından yaygındır. Aşırı kalabalık, tahliye barınakları, yetersiz havalandırma, kötü yaşam koşulları, dengeli beslenme eksikliği ve

sağlık hizmetlerinin aksaklığı; deprem sonrasında TB'nin ortaya çıkması ve bulaşması için başlıca risk faktörleridir. Tüberkülozun ortaya çıkışının ve bulaşmasının altında yatan risk faktörlerinin anlaşılması, daha etkili tedbirlerin geliştirilmesini ve sağlığa ayrılan mali bütçenin etkin biçimde kullanılmasını sağlar. Hastalıkların etkili sürveyansı, depremden etkilenen bölgelerde ortaya çıkan enfeksiyonlara ve kontrol edilemeyen hastalık yayılımına karşı erken uyarı ve korunma için temel koşuldur. Deprem sonrasında dirençli TB vakalarının ve latent TB enfeksiyonunun gelişimini önlemek için; konaklama alanlarında yeterli havalandırma koşulları sağlanmalı ve laboratuvar hizmetlerinin aksamadan sürmesi için önceden gerekli önlemler alınmış olmalıdır. Yanlış veya gecikmiş TB tanısının ciddi klinik sonuçları olması nedeniyle semptomların erken tespiti ve uygun tedavinin verilmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından oldukça önemlidir.

Yaşanan yıkıcı depremler, gelecekte olabilecek tüm acil durumlara yönelik uygun planlama ve müdahalenin güncellenmesine zemin sağlamalıdır. Güçlü afet hazırlık planlarının oluşturulması; ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların erken tanısı, takibi, denetimi ve kontrolü açısından önemlidir. Yüksek riskli hastalar olarak kabul edilmesi gereken afetzedelerde klinisyenler, olağandışı komplikasyonların gelişebileceğinin, TB vakalarının ve oldukça dirençli mikroorganizmaların görülebileceğinin farkında olmalıdır. Ülkemizde yaşanan depremin üzerinden kısa süre geçmesi sebebiyle TB ve diğer bazı bulaşıcı enfeksiyon hastalıklarına etkisi henüz net değildir. Veri akışı devam ettikçe depremin uzun dönem etkileri, bulaşıcı hastalıkların seyri ve alınan önlemlerin etkinliği zaman geçtikçe daha detaylı olarak analiz edilebilecektir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Floret N, Viel JF, Mauny F, Hoen B, Piarroux R. Negligible risk for epidemics after geophysical disasters. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(4):543-8. <https://doi.org/10.3201/eid1204.051569>
2. Petrazzi L, Striuli R, Polidoro L, et al. Causes of hospitalisation before and after the 2009 L'Aquila earthquake. *Intern Med J.* 2013;43(9):1031-4. <https://doi.org/10.1111/imj.12238>
3. Kouadio IK, Aljunid S, Kamigaki T, Hammad K, Oshitani H. Infectious diseases following natural disasters: Prevention and control measures. *Expert Rev Anti-infect Ther.* 2012;10(1):95-104. <https://doi.org/10.1586/eri.11.155>
4. Ateş S, Erdem H. The earthquake in Türkiye and infectious disease concerns. *New Microbes New Infect.* 2023;52:101127. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2023.101127>
5. Mavrouli M, Mavroulis S, Lekkas E, Tsakris A. An emerging health crisis in Turkey and Syria after the earthquake disaster on 6 February 2023: Risk factors, prevention and management of infectious diseases. *Healthcare (Basel).* 2023;11(7):1022. <https://doi.org/10.3390/healthcare11071022>
6. World Health Organization (WHO). WHO Global Tuberculosis Report, 2023. [<https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>] (Erişim tarihi: 26.Şubat.2024)
7. Kızkın Ö. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara. 2023:12. [https://verem.org.tr/uploads/pdf/sayfa_1-22.pdf] (Erişim tarihi: 26.Şubat.2024)
8. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129, Ankara, 2019. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf] (Erişim tarihi: 15.Haziran.2024)
9. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 935, Ankara, 2014. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/mikrobiyoloji-referans-laboratuvarlari-ve-biyolojik-urunler-db/Dokumanlar/Rehberler/0_TuberkulozRehberi_UTTR.pdf] (Erişim tarihi: 15.Haziran.2024)
10. Morgan O. Infectious disease risks from dead bodies following natural disasters. *Rev Panam Salud Publica.* 2004;15(5):307-12. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892004000500004>
11. Kızkın Ö. Temaslı Muayenesi. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları 23. Kongresi, 2003, Tüberküloz ve Tüberküloz Kontrolü Kongresi Kitabı, 2024. [https://verem.org.tr/uploads/pdf/23kongre/t_muayene.pdf] (Erişim tarihi: 26.Şubat.2024)
12. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Laboratuvar Güvenliği Rehberi. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1204, Ankara, 2021. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/mikrobiyoloji-referans-laboratuvarlari-ve-biyolojik-urunler-db/Dokumanlar/Rehberler/UMS-Laboratuvar_Guveligi_Rehberi-2021_2_versiyon.pdf] (Erişim tarihi: 15.Haziran.2024)
13. Jonaidi Jafari N, Radfar MH, Ghofrani H. Incidence of infectious diseases one month after the bam earthquake. *J Med Sci.* 2007;7(4):597-602. <https://doi.org/10.3923/jms.2007.597.602>
14. Liu Q, Zhou H, Zhou H, et al. Health behaviors of victims and related factors in Wenchuan Earthquake resettlement sites. *Ann Epidemiol.* 2011;21(3):221-9. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.11.005>
15. Yang X, Liu Q, Zhang R. Epidemiology of pulmonary tuberculosis in Wenchuan earthquake stricken area: Population-based study. *J Evid Based Med.* 2013;6(3):149-56. <https://doi.org/10.1111/jebm.12054>
16. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2014. Geneva: WHO; 2014. [<https://www.who.int/publications/i/item/9789241564809>] (Erişim tarihi: 26.Şubat.2024)
17. Koenig SP, Rouzier V, Vilbrun SC, et al. Tuberculosis in the aftermath of the 2010 earthquake in Haiti. *Bull World Health Organ.* 2015;93(7):498-502. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.145649>
18. Murray KO, Castillo-Carandang NT, Mandalakas AM, Cruz AT, Leining LM, Gatchalian SR. Prevalence of tuberculosis in children after natural disasters, Bohol, Philippines. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(10):1884-92. <https://doi.org/10.3201/eid2510.190619>
19. Junaid A, Mokbul Morshed A, Nafees A. Natural disasters and public health in the era of Sustainable Development Goals: a retrospective study of the October 2015 Hindu Kush earthquake in Pakistan. *Procedia Eng.* 2018;212:855-62. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2018.01.110>
20. Kanamori H, Hatakeyama T, Uchiyama B, et al. Clinical and molecular epidemiological features of tuberculosis after the 2011 Japan earthquake and tsunami. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(4):505-14. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0607>

21. Mavrouli M, Mavroulis S, Lekkas E, Tsakris A. Respiratory infections following earthquake-induced tsunamis: Transmission risk factors and lessons learned for disaster risk management. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4952. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094952>
22. World Health Organization (WHO). WHO Global Tuberculosis Report, Data, Country, Regional and Global profiles, 2023. [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/] (Erişim tarihi: 26.Şubat.2024)
23. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Tüberküloz Çalışma Grubu. 1-7 Ocak Tüberküloz Haftası Basın Bildirisi, 2023. [<https://solunum.org.tr/birim/13/tuberkuloz-calisma-grubu/haber/1578/1-7-ocak-tuberkuloz-haftasi-basin-bildirisi.html>] (Erişim tarihi: 26.Şubat.2024)
24. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Tüberküloz Çalışma Grubu. 24 Mart Dünya Tüberküloz Günü Basın Bildirisi. [<https://solunum.org.tr/basin/1635/24-mart-dunya-tuberkuloz-gunu-basin-bildirisi.html>] (Erişim tarihi: 26.Şubat.2024)
25. Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı. 2023 Kahramanmaraş ve Hatay Depremleri Raporu. [<https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2023/03/2023-Kahramanmaraş-ve-Hatay-Depremleri-Raporu.pdf>] (Erişim tarihi: 26.Şubat.2024)
26. Ergönül Ö, Keske Ş, Ksinzik A, et al. The challenges in the monitoring of infectious diseases after the earthquake in Türkiye in 2023. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(11):e482-8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00362-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00362-6)
27. Rizk A, Abou Fayad A, Haraoui LP. Antimicrobial-resistant infections after Turkey/Syria earthquakes, 2023. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(6):1273-5. <https://doi.org/10.3201/eid2906.230316>
28. Dag M, Cakmak F, Köse S. Osmanlı döneminden günümüze Türkiye’de deprem ile bulaşıcı ve salgın hastalıklar arasındaki ilişki. *Tarih İncelemeleri Dergisi*. 2023;38(2):459-95. <https://doi.org/10.18513/egetid.1378543>
29. Vahaboglu H, Gundes S, Karadenizli A, et al. Transient increase in diarrheal diseases after the devastating earthquake in Kocaeli, Turkey: Results of an infectious disease surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2000;31(6):1386-9. <https://doi.org/10.1086/317500>
30. Sürücüoğlu S. Göçün tüberküloz üzerine etkileri. 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji, Kongre Kitabı, İzmir, Türkiye; 2019:153-5.
31. Abbara A, Almalla M, AlMasri I, et al. The challenges of tuberculosis control in protracted conflict: the case of Syria. *Int J Infect Dis*. 2020;90:53-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.10.015>
32. World Health Organization (WHO). Tuberculosis control in complex emergencies. WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean; 2015. [https://applications.emro.who.int/dsaf/EMROPUB_2015_EN_1913.pdf] (Erişim tarihi: 26.Şubat.2024)

Yoğun Bakımda Yatan COVID-19 Hastalarında Sağlık Hizmeti ile İlişkili Kandidemi Hızı: Enfeksiyon Kontrol Komitesi Kayıtlarının Retrospektif Analizi

Healthcare-associated Candidemia Rate in COVID 19 Patients in Intensive Care Unit: A Retrospective Analysis of Infection Control Committee Records

Hager Muftah*, Sidre Erganiş*, Elif Ayça Şahin*, Erensu Öztürk*, Funda Demir*, Merve Büyükkoruk**, Pınar Aysert Yıldız***, H. Selçuk Özger****, Yeşim Yıldız**, Özge Özgen Top**, Özlem Güzel Tunçcan****, Murat Dizbay****, Hasan Tezer****, Kayhan Çağlar*, Fatma Nur Baran Aksakal****, Gülendam Bozdayı****, Ayşe Kalkancı****

* Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

** Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*** Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Ankara, Türkiye

**** Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

***** Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***** Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Atf/Cite as: Muftah H, Erganiş S, Şahin EA, et al. Yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarında sağlık hizmeti ile ilişkili kandidemi hızı: Enfeksiyon kontrol komitesi kayıtlarının retrospektif analizi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg.* 2024;54(3):169-175.

ÖZ

Amaç: Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen yeni tip koronavirüs hastalarında (COVID-19) fırsatçı mantar enfeksiyonlarının insidansının yükseldiği görülmüştür. Bu grupta en sık görülen fırsatçı mantar enfeksiyonu kandidemi olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın amacı yoğun bakımda yatan COVID 19 ile enfekte hastaların retrospektif olarak kandidemi insidansının enfekte olmayan hastalarla karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, Nisan 2020-Mayıs 2023 arasında yoğun bakımlarda takip edilen COVID-19 pozitif 1681 hasta ile COVID-19 negatif 16718 hastanın Enfeksiyon Kontrol Komitesi (EKK) kayıtları incelenerek değerlendirilmiştir. Kandidemi insidans hızı 100 hasta üzerinden hesaplanmıştır. İstatistik analizler "Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)" Version 26.0 (IBM, ABD) kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: COVID-19 pozitif 1690 hasta içeren grupta, 2020 yılı için kandidemi insidans hızı %2.77, 2021 için %1.11, 2022 için %1.69, 2023'ün ilk altı ayı için %5.17 olarak hesaplanmıştır. Kandidemi insidans hızı 2020-2023 için yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan COVID-19 hastalarında toplamda %2.01 bulunmuştur. COVID-19 olmayan 16718 hasta içeren grupta, kandidemi insidans hızı 2020'de %0.88, 2021'de %1.00, 2022'de %0.88 ve 2023'de %1.14 olarak hesaplanmıştır. COVID-19 negatif YBÜ hastalarında kandidemi insidans hızı 2020-2023 için toplamda %0.94 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: COVID-19 pozitif ve negatif olan YBÜ hastaları arasında kandidemi gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p=0.00005$).

Alındığı tarih / Received:

28.07.2023 / 28.July.2023

Kabul tarihi / Accepted:

22.04.2024 / 22.April.2024

Yayın tarihi / Publication date:

20.09.2024 / 20.September.2024

ORCID Kayıtları

H. Muftah 0000-0002-6335-2738

S. Erganiş 0000-0002-8068-796X

E. A. Şahin 0000-0002-2215-2756

E. Öztürk 0000-0003-4875-4867

F. Eşcan 0009-0008-1802-1500

M. Büyükkoruk 0000-0003-4398-1374

P. Aysert Yıldız 0000-0001-8737-9110

H. S. Özger 0000-0003-3894-0092

Y. Yıldız 0000-0003-3006-4112

Ö. Ö. Top 0000-0003-1468-4960

Ö. Güzel Tunçcan 0000-0003-1611-0725

M. Dizbay 0000-0003-4120-0781

H. Tezer 0000-0001-6871-4112

K. Çağlar 0000-0001-7257-6453

F. N. Baran Aksakal 0000-0002-8624-3307

G. Bozdayı 0000-0002-6036-6819

A. Kalkancı 0000-0003-0961-7325

Anahtar kelimeler: COVID-19, kandidemi, insidans

ABSTRACT

Objective: Increased incidence rate of candidemia among intensive care unit (ICU) patients with novel coronavirus disease-2019 infection (COVID-19) has been observed. The most common opportunistic fungal infection in this group was determined to be candidemia. The aim of this study is to retrospectively compare the candidemia rate in patients infected with COVID 19 in intensive care with uninfected patients retrospectively.

Methods: Current retrospective study was conducted according to medical records of Infection Control Committee of 1681 patients who were COVID-19 positive and 16718 patients who were COVID-19 negative between April 2020 - May 2023. Crude overall incidence rate among the cohort, per 100 person was calculated. Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 26.0 (IBM, USA).

Results: In the group containing 1690 COVID-19 positive patients, the candidemia incidence rate was calculated as 2.77% for 2020, 1.11% for 2021, 1.69% for 2022, and 5.17% for the first six months of 2023. The candidemia incidence rate was found to be 2.01% in total COVID-19 ICU patients for 2020-2023. In the group containing 16718 patients without COVID-19, the candidemia incidence rate was calculated as 0.88% in 2020, 1.00% in 2021, 0.88% in 2022 and 1.14% in 2023. The candidemia incidence rate in COVID-19 negative ICU patients was calculated as 0.94% in total for 2020-2023.

Conclusion: A statistically significant difference was found between COVID-19 positive and negative ICU patients in terms of candidemia development ($p=0.00005$).

Keywords: COVID-19, candidemia, incidence

✉ aysekalkanci@gmail.com

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanan “coronavirus disease 2019, (COVID-19)” hastalığı etkeni “International Committee on Taxonomy of Viruses” tarafından “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2” olarak sınıflandırılmıştır^(1,2). Bu tarihten günümüze kadar dünyada 690,068,151, Türkiye’de 17,232,066 pandemik olgu tanı almıştır. Bunlardan dünyada 6,889,432; Türkiye’de 102,174 COVID-19 nedeniyle kaybedilmiş olarak resmi kayıtlara geçirilmiştir⁽³⁾.

Hastalık genel olarak bir solunum yolu hastalığı olmakla birlikte, özellikle altta yatan başka hastalıkları olan bireylerde diğer organları da etkileyen ve yoğun bakımda takip edilmelerine neden olan ağır tabloları oluşturmaktadır⁽⁴⁾. COVID-19 pozitif hastalarda sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların (SHİE) görülme sıklığı yüksek bulunmuştur⁽⁵⁾. Bakteri kaynaklı enfeksiyonlar ilk sırada görülmekle birlikte, invazif mantar enfeksiyonları da SHİE olarak COVID-19 hastalarında mortalite ve morbidite üzerinde etkili olmaktadır. Sekonder fungal enfeksiyon olarak hastalarda COVID-19 ilişkili invazif aspergilloz, kandidoz ve mukormikoz gelişmektedir. Diğer fırsatçı mantar etkenleri de sporadik olgular şeklinde bildirilmiştir^(6,7).

Bu retrospektif çalışmanın amacı, COVID-19 pandemisinin sürdüğü 2020-2023 döneminde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi yoğun bakımlarında takip edilen COVID-19 pozitif hastalarda SHİE olarak ortaya çıkan fungemilerin saptanması, kandidemi hızının yıllara göre hesaplanması ve aynı dönemde COVID-19 negatif olarak YBÜ’de takip edilen hastalarda görülen kandidemi hızları ile karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Gazi Üniversitesi, Etik Komisyonu tarafından (06.12.2023 tarih ve 8e4e07a2-b556-441c-a7f2-1a5d132ecd4a sayı) onaylanmıştır.

Elektronik verilerin toplanması: Veriler Gazi Üniversitesi Araştırma Uygulama Merkezi Gazi Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi (EKK) elektronik kayıtlarından geriye dönük olarak derlenmiştir. Kayıtların kullanımı ile ilgili Gazi Üniversitesi Etik Komisyon onayı alınmıştır. Öncelikle 2020, 2021, 2022 ve 2023 yılı içinde EKK tarafından tespit edilen tüm SHİE içindeki kandidemi olguları ayrılmıştır. Bu olgulardan COVID-19 pozitif ve negatif olan hastalar iki ayrı grup olarak sıralanmıştır. Enfeksiyon hızının hesaplanması için kandidemi sayısı YBÜ takip edilen tüm hasta sayısına bölünmüş ve 100 ile çarpılmıştır⁽⁸⁾. Güven aralığı %95 olarak belirlenmiştir.

Hastalık kontrol ve önleme merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından invazif kandidemi risk faktörleri erişkinler için yoğun bakımda uzun süre yatış, santral venöz kateter varlığı, bağışık sistemin kanser tedavisi veya organ nakli gibi sebepler ile zayıflamış olması, özellikle abdominal olmak üzere cerrahi müdahale öyküsü, uzun süre antibiyotik almış olmak, parenteral nütrisyon, böbrek yetmezliği veya hemodiyaliz öyküsü, diyabet olarak sıralanmıştır⁽⁹⁾. Örneklem grubunda bu risk faktörlerinin varlığı değerlendirilmiştir.

Kandideminin mikolojik tanısı: Kan kültüründe üreyen tüm mikroorganizmalar önce gram boyama ile izlenmiştir. Boyalı incelemede maya hücreleri görülmesi durumunda kan kültür şişesinden Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerine pasaj alınmıştır. Üreyen maya kolonileri önce direk olarak taze preparat şeklinde incelenmiş, ardından “VITEK® MS (bioMérieux Inc., Fransa)” cihazında “matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight (MALDI-ToF)” yöntemi ile cins ve tür düzeyinde tanımlanmıştır. *Candida* cinsine ait mayaların tanımlanma sonuçları çimlenme borusu testi, mısır unu-tween 80 agarda morfolojilerinin izlenmesi, ID32C (bioMérieux, Fransa) karbonhidrat asimilasyon testi kullanılarak tekrarlanmıştır. Gerekli durumlarda üreaz testi, askospor besiyeri, ve farklı sıcaklıklarda üreyebilme özellikleri de test edilmiştir.

COVID-19 virolojik tanısı: Nazofarengal sürüntü örnekleri, vNAT® (Bio-Speedy® vNAT®; Bioeksen, Türkiye) transfer tüpü içerisinde laboratuvarımıza ulaştırılmıştır. vNAT® transfer tüpünün içeriğinde viral nükleik asit ekstraksiyonu ve RNA stabilizasyonu sağlayan solüsyon bulunduğu için hasta örnekleri doğrudan Real-Time PCR reaksiyonlarında kullanılmıştır. İzole edilen örnekler Bio-Speedy® COVID-19 RT-qPCR tespit kiti, (Bioeksen, Türkiye) kullanılarak Qiagen Rotor-Gene® 5 Plex Real Time PCR cihazında çalışılmıştır. Çıkan sonuçlar SARS-Cov2 varlığı açısından değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz: İstatistik analiz için “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 26.0” (IBM, New York, ABD) kullanılmıştır. Pearson ve Yate’s düzeltilmiş “chi-kare” testi COVID-19 pozitif ve negatif olguların kandidemi hızlarının karşılaştırılmasında kullanılmıştır. İstatistiksel fark için (p) değeri 0.05 kabul edilmiştir.

BULGULAR

Örneklem grubu olarak seçilen yoğun bakım hastalarının tamamı 21 gün ve üzerinde yoğun bakımda yatış süresi olan, santral venöz kateter takılmış olan, 21 gün ve daha fazla süre antibiyotik tedavisi almış olan, parenteral nütrisyon alan hastalar olarak belirlenmiştir. COVID-19 pozitif ve negatif olan YBÜ hastalarında kandidemi için bilinen risk faktörleri eşit olarak mevcuttur.

Kandidemi insidans hızı COVID-19 pozitif ve negatif olan YBÜ hastalarında 2020, 2021, 2022 ve 2023 (ilk 5 ay) için hesaplanmıştır. İki bin yirmi yılında YBÜ’de

takip edilen 469 COVID-19 pozitif olgudan 13’ünde kandidemi gelişmiş ve kandidemi insidans hızı %2.77 olarak (CI %1.48-4.69) hesaplanmıştır. 2021 yılında bu oran 633 hastanın yedisi için %1.11 (CI %0.45-2.27) olarak, 2022’de 472 hastanın sekizi için %1.69 olarak (CI %0.73-3.31) ve 2023 için 116 hastanın altısı için %5.17 olarak (CI %1.92-1.92) hesaplanmıştır. 2020-2023 arasında takip edilen COVID-19 pozitif 1690 YBÜ hastasınının 34’ünde kandidemi gelişmiş, 2020-2023 için toplam kandidemi insidans hızı %2.01 (CI %1.37-2.75) olarak hesaplanmıştır.

COVID-19 negatif olan YBÜ hastalarında kandidemi insidans hızı 2020 yılı için 4320 hastada 38 hasta ile %0.88 (CI %0.62-1.21), 2021 yılı için 4707 hastada 47 hasta ile %1.00 (CI %0.73-1.22), 2022 yılı için 5579 hastada 49 hasta ile %0.88 (CI %0.65-1.16) ve 2023 yılı ilk beş ayı için 2112 hastada 24 hasta ile %1.14 (CI %0.73-1.69) olarak hesaplanmıştır. COVID-19 negatif 16718 YBÜ hastasında 2020-2023 içinde toplam 158 hastada kandidemi gelişmiş, kandidemi insidans hızı %0.94 (CI %0.8-1.09) olarak hesaplanmıştır. İki grup arasından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.00005). Tüm veriler tablo 1’de sunulmaktadır (Tablo 1).

Kan kültüründe üreyen *Candida* türlerinin dağılımı Tablo 2 ve Tablo 3’te gösterilmektedir. COVID-19 olan hastaların kan kültüründe *Candida albicans* %26 oranında, diğer türler %74 oranında etken olarak izole edilmiştir. *Candida parapsilosis* %24, *Candida glabrata* %21, *Candida kefyr* %9, *Candida krusei* %9 oranında, diğerleri %10’dan az oranda etken olarak izole edilmiştir. COVID-19 olmayan hastaların kan kültüründe *C. albicans* %49, diğer türler %51 oranında etken olarak izole edilmiştir. *Candida*

Tablo 1. Yıllara göre kandidemi insidans hızı (Kandidemi risk faktörleri: >21 gün YBÜ yatış, SVK, >21 gün antibiyotik kullanımı, parenteral nütrisyon)

Yıllar	COVID-19 (+)		COVID-19 (-)	
	Kandidemi insidans hızı (100 hastada)	%95 CI	Kandidemi insidans hızı (100 hastada)	%95 CI
2020	%2.77	1.48-4.69	%0.88	0.62-1.21
2021	%1.11	0.45-2.27	%1.00	0.73-1.33
2022	%1.69	0.73-3.31	%0.88	0.65-1.16
2023 (5 ay)	%5.17	1.92-10.92	%1.14	0.73-1.69
2020-2023	%1.97	1.37-2.75	%0.94	0.8-1.09

Tablo 2. COVID-19 (+) hastaların kan kültüründe üreyen *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımı

	2020	2021	2022	2023	2020-2023
<i>Candida albicans</i>	4	3	2	-	9
<i>Candida parapsilosis</i>	3	1	1	3	8
<i>Candida glabrata</i>	2	1	1	3	7
<i>Candida kefyr</i>	1	1	1	-	3
<i>Candida krusei</i>	2	-	1	-	3
<i>Candida lusitaniae</i>	1	1	-	-	2
<i>Candida tropicalis</i>	-	-	1	-	1
<i>Candida inconspicua</i>	-	-	1	-	1
Total	13	7	8	6	34

Tablo 3. COVID-19 (-) hastaların kan kültüründe üreyen *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımı

	2020	2021	2022	2023	2020-2023
<i>Candida albicans</i>	21	23	25	9	78
<i>Candida glabrata</i>	5	6	8	5	24
<i>Candida parapsilosis</i>	5	5	7	6	23
<i>Candida tropicalis</i>	4	7	7	-	18
<i>Candida krusei</i>	1	3	-	3	7
<i>Candida lusitaniae</i>	1	1	-	-	2
<i>Candida guilliermondii</i>	-	1	1	-	2
<i>Candida dubliniensis</i>	-	1	-	-	1
<i>Candida inconspicua</i>	1	-	-	-	1
<i>Candida kefyr</i>	-	-	-	1	1
<i>Candida metapsilosis</i>	-	-	1	-	1
Toplam	38	47	49	24	158

parapsilosis %15, *C. glabrata* %15, *Candida tropicalis* %11, *C. krusei* %4 oranında izole edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, COVID-19 olan hastaların kan kültüründe *C. albicans* dışındaki türlerin daha fazla izole edildiği görülmüştür. COVID-19 olmayan hastaların kan kültüründe ise *C. albicans* ve diğer türler neredeyse eşit oranda izole edilmiştir. Her iki grupta da *C. albicans*'dan sonra ikinci sırada *C. parapsilosis* izole edilmiştir.

TARTIŞMA

Pandemiye neden olan COVID-19 çoklu sistem hastalığı olarak invazif enfeksiyon gelişimine zemin

hazırlayan bir faktör olarak kabul edilebilir. COVID-19 ile gelişen ağır hastalık tablosu duyarlı gruplarda yoğun bakım takibini gerektirmekte, hastalar bazen kaybedilmektedir^(1,4). Mantar enfeksiyonları içinde en sık *Candida* türleri etken olarak izole edilmektedir⁽¹⁰⁻¹⁷⁾. Tek merkez verisini içeren bu retrospektif analizde, COVID-19 hastaları ile COVID-19 olmayan yoğun bakım hastaları arasında kandidemi gelişmesi açısından fark olup olmadığı karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Kandidemi için CDC tarafından bildirilen risk faktörleri her iki hasta grubunda da mevcuttur. Bunlar, uzun süreli YBÜ yatışı, uzun süreli antibiyotik kullanımı, SVK varlığı ve parenteral nutrisyon olarak kayıt edilmiştir.

COVID-19 pandemisi döneminde çalışmanın yürütüldüğü merkezimizde tüm enfeksiyon verileri EKK tarafından arşivlenmiştir. Kandidemi insidans hızlarının hesaplanması için bu elektronik veriler kullanılmıştır. COVID-19 pozitif yoğun bakım hastalarında kandidemi insidans hızı %1.97, COVID-19 negatif hastalarda ise %0.94 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu sonuca göre, COVID-19 pozitifliğinin kandidemi gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Ülkemizden çeşitli merkezlerden yapılan COVID-19 ilişkili kandidemi verilerinin sunulduğu çalışmalar bulunmaktadır. Kayaaslan ve ark.'nın⁽¹⁸⁾ çalışmasında 1305 COVID-19 hastasında 139 kandidemi atağı bildirilmiştir. Bu çalışmada yapılan skorlamada, santral venöz kateter varlığı, birden fazla anatomik alanda kolonizasyon, uzamış hastane yatışı ve steroid kullanımı ile kandidemi gelişim riskinin arttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kandidemi için bilinen risk faktörlerinden uzamış YBÜ yatışı, SVK varlığı, uzun süre antibiyotik almış olmak, parenteral nütrisyon varlığı hem COVID-19 pozitif grupta hem de negatif grupta bulunmaktadır. Fırsatçı sekonder enfeksiyonlar klinik tabloyu ağırlaştırıcı bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Kandidemi risk faktörlerinin varlığında riskin hesaplanması için kolonizasyon indeksi gibi öngörücü yöntemler kullanılabilir. Kayaaslan bu çalışmasında kolonizasyon indeksini değerlendirmiş ve anlamlı bulmuştur. Bizim çalışmamızda COVID-19 olan YBÜ hastalarında kandidemi insidans hızı %2,01 bulunmuştur. Bizim sonuçlarımıza göre COVID-19 olan hastaların kan kültüründe *C. albicans* dışı türler %74 oranında, *C. albicans* %26 oranında izole edilmiştir.

Olgu bildirimleri şeklinde COVID-19 ve kandidemi ilişkisini sunan başka çalışmalar da yayımlanmıştır. İnce ve ark.⁽¹⁹⁾ *C. parapsilosis* ve *Candida lusitanae* üreyen iki olguyu sundukları makalelerinde COVID-19 ilişkili kandidemi konusunu değerlendirmişlerdir. Yazarlar, 2021 yılında COVID-19 ilişkili kandidemi insidansının henüz bilinmediğini ifade etmişlerdir. Karakoç ve ark.⁽⁴⁾ tek merkez deneyimini sundukları makalelerinde; COVID-19 ilişkili *Candida dublinensis* üreyen bir kandidemi olgusunu paylaşmışlardır. Riche ve ark.⁽²⁰⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, kandidemi insidans dansitesi COVID-19 negatif olanlarda 1000

hasta günü için 1.43-1.15 iken COVID-19 pozitif olanlarda 1000 hasta günü için on kat artarak 11.83-10.23 olarak hesaplanmıştır. COVID-19 pandemi döneminde yapılan yayınlarda bu oranın 10 kata kadar yükselebildiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, COVID-19 pozitif 1690 YBÜ hastasının 34'ünde kandidemi gelişmiş, 2020-2023 için toplam kandidemi insidans hızı 100 hasta için %2.01 olarak hesaplanmıştır.

COVID-19 ve kandidemi ilişkisine ait ülkemizde yapılan yayın sayısı az olduğundan, kongrede sunulan çalışmalar da tartışmada değerlendirilmiştir. Sarı ve ark.⁽²¹⁾ tarafından ülkemizde kandidemi insidans dansitesinin 10.000 hasta günü için 1-5.4 arasında olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hasta günü değerlendirilmeden, COVID-19 negatif 16718 YBÜ hastası için kandidemi insidans hızı %0.94 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizden yapılan diğer yayınlarda kandidemi risk faktörleri, mortaliteye etkisi, izole edilen kökenler ve antifungal duyarlılıkları ortaya koyulmuştur^(22,23). Bizim çalışmamızda ise tüm kandidemi risk faktörlerinin varlığında COVID-19 ilişkili kandidemi insidans hızı hesaplanmıştır.

Tüm bu analizler kandidemi ile COVID-19 arasında bir neden-sonuç ilişkisi olduğunu göstermektedir. COVID-19 hastalarının fırsatçı enfeksiyonların gelişimi açısından dikkatle izlenmesi gerektiği anlaşılmaktadır^(24,25).

Çalışmamız, COVID-19 pozitif hastalardaki kandidemi hızının, COVID-19 negatif hastalarda görülen kandidemi hızından yüksek olduğu hipotezini desteklemek amacıyla yapılmıştır. Daha önce yapılmış benzer çalışmalardan farklı olarak diğer kandidemi risk faktörleri eşliğinde, COVID-19 hastalarında kandidemi hızı ve insidans hızı yatış gününe bakılmaksızın hesaplanmıştır. Bu grup hastanın öngörücü belirteçler eşliğinde prospektif aktif sürveyans ile yakından takip edilmesi gerektiği, böylece kandidemi gelişmeden önce bu duyarlı grupta mortalitenin azaltılmasının mümkün olacağı ortaya koyulmuştur.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Gazi Üniversitesi, Etik Komisyonu tarafından (06.12. 2023 tarih ve

8e4e07a2-b556-441c-a7f2-1a5d132ecd4a sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Gazi University, Ethical Commission (06.12.2023; 8e4e07a2-b556-441c-a7f2-1a5d132ecd4a).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020;92(6):548-51. <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>
- Wu HY, Chang PH, Huang YS, et al. Recommendations and guidelines for the diagnosis and management of Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated bacterial and fungal infections in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023;56(2):207-35. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.12.003>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Platformu. [<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>] (Erişim tarihi: Temmuz.2023)
- Karakoç ZÇ, Pınarbaşı-Şimşek B, Asil R, et al. COVID-19 pandemisinde birinci dalga: Tek merkez deneyimi. *Klimik Derg.* 2020;33(3):223-9. <https://doi.org/10.5152/kd.2020.47>
- Kumar G, Adams A, Hererra M. Predictors and outcomes of healthcare-associated infections in COVID-19 patients. *Int J Infect Dis.* 2021;104:287-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.135>
- Corrêa-Junior D, Andrade IB, Alves V, Araújo GRS, Frases S. Clinical challenges of emerging and re-emerging yeast infections in the context of the COVID-19 pandemic. *Microorganisms.* 2022;10(11):2223. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112223>
- Oh KH, Lee SH. COVID-19 and fungal diseases. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(6):803. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060803>
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonları Önleme ve Kontrol Programı 2019 - 2024. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Programlar/Turkiye_Saglik_Hizmeti_Ile_Iliskili_Enfeksiyonlari_Onleme_ve_Kontrol_Programi.pdf] (Erişim tarihi: Temmuz.2023)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive Candidiasis Risk & Prevention. [<https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/invasive/risk-prevention.html>] (Erişim tarihi: Temmuz.2023)
- Pruthi HS. When to initiate antifungal treatment in COVID-19 patients with secondary fungal co-infection. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2022;9(4):60-8. <https://doi.org/10.1007/s40588-022-00184-0>
- Mina S, Yaakoub H, Annweiler C, Dubée V, Papon N. COVID-19 and fungal infections: a double debacle. *Microbes Infect.* 2022;24(8):105039. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2022.105039>
- Akhtar N, Khurshid Wani A, Kant Tripathi S, Prakash A, Amin-Ul Mannan M. The role of SARS-CoV-2 immunosuppression and the therapy used to manage COVID-19 disease in the emergence of opportunistic fungal infections: A review. *Curr Res Biotechnol.* 2022;4:337-49. <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2022.08.001>
- Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat Microbiol.* 2022;7(8):1127-40. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01172-2>
- Seyedjavadi SS, Bagheri P, Nasiri MJ, Razzaghi-Abyaneh M, Goudarzi M. Fungal infection in co-infected patients with COVID-19: An overview of case reports/case series and systematic review. *Front Microbiol.* 2022;13:888452. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.888452>
- Shishido AA, Mathew M, Baddley JW. Overview of COVID-19-associated invasive fungal infection. *Curr Fungal Infect Rep.* 2022;16(3):87-97. <https://doi.org/10.1007/s12281-022-00434-0>
- Kanj SS, Haddad SF, Meis JF, et al. The battle against fungi- lessons in antifungal stewardship from COVID-19 times. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;62(1):106846. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106846>
- Tsai CS, Lee SS, Chen WC, et al. COVID-19-associated candidiasis and the emerging concern of *Candida auris* infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023;56(4):672-9. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.12.002>

18. Kayaaslan B, Eser F, Asilturk D, et al. Development and validation of COVID-19 associated candidemia score (CAC-Score) in ICU patients. *Mycoses*. 2023;66(2):128-37.
<https://doi.org/10.1111/myc.13531>
19. İnce FM, Alkan Bilik Ö, İnce H. COVID-19 ile ilişkili kandidemi. *J Immunol Clin Microbiol*. 2021;6(1):46-51.
20. Riche CVW, Cassol R, Pasqualotto AC. Is the frequency of candidemia increasing in COVID-19 patients receiving corticosteroids? *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4):286.
<https://doi.org/10.3390/jof6040286>
21. Sarı ND. COVID-19 ile ilişkili kandidemiler. İnvaziv fungal infeksiyonlar kursu. 10. Türkiye EKMUD Bilimsel Kongresi, 25-29 Mayıs 2022, Susesi Kongre Merkezi, Antalya.
22. Alkan Çeviker S, Günal Ö, Kılıç SS, Köksal E, Tahmaz A. Üçüncü basamak hastanede sağlık hizmeti ile ilişkili kandidemilerin epidemiyolojisi ve mikrobiyolojik özellikleri: Tek merkez deneyimi. *Muğla Sıtkı Koçman Üni Tıp Derg*. 2020;7(1):12-7.
23. Çiçek-Kolak Ç, Erman-Daloğlu A, Özhak B, Ögünç D, Günseren F. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde izlenen yetişkin hastalarda kandidemi epidemiyolojisi, *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları ve mortalite üzerine etkileri. *Klimik Derg*. 2019;32(3):250-8.
<https://doi.org/10.5152/kd.2019.71>
24. Baten N, Wajed S, Talukder A, Masum MHU, Rahman MM. Coinfection of fungi with SARS-CoV-2 is a detrimental health risk for COVID-19 patients. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2022;11(1):64.
<https://doi.org/10.1186/s43088-022-00245-9>
25. Casalini G, Giacomelli A, Ridolfo A, Gervasoni C, Antinori S. Invasive fungal infections complicating COVID-19: A narrative review. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(11):921.
<https://doi.org/10.3390/jof7110921>

Hepatit C Serolojik Tanısında Anti-HCV Antikoru Düşük Pozitif ve Sınır Değerlerin İki Farklı Enzim İmmunassay Yöntemiyle Değerlendirilmesi[§]

Evaluation of Low Positive and Borderline Values of Anti-HCV Antibody in the Serological Diagnosis of Hepatitis C Using Two Different Enzyme Immunoassay Methods

Mehmet Soylu*^{ORCID}, Ayça Aydın Uysal*^{ORCID}, Aysin Zeytinoğlu**^{ORCID}

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

** İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf/Cite as: Soylu M, Aydın Uysal A, Zeytinoğlu A. Hepatit C serolojik tanısında anti-HCV antikoru düşük pozitif ve sınır değerlerin iki farklı enzim immunassay yöntemiyle değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2024;54(3):176-181.

Öz

Amaç: Hepatit C virüsü (HCV) akut ve kronik hepatit tablolarında rol oynayan bir viral etkindir. HCV enfeksiyonunun tanısında en sık başvurulan yöntemler anti-HCV antikorlarının saptanması, alanin transaminaz düzeylerinin (ALT) ölçülmesi ve HCV-RNA pozitifliği değerlendirilmesidir. Bu çalışmada kanda iki farklı enzim immünoassay tabanlı test olan enzim bağlı floresan test (ELFA) ve kemilüminesans immün assay (CLIA) yöntemlerinin en az birinde sınır değer ve zayıf pozitiflik olarak değerlendirilen hastaların HCV antikor indeks değerleri ile olguların ALT ve HCV-RNA sonuçları karşılaştırılmıştır.

Yöntem: Ekim 2018-Kasım 2019 tarihleri arasında hastanemize başvuran 59 hastanın serum örneklerinin CLIA sistemindeki sinyal/cut-off (S/CO) ve ELFA sistemindeki Test Value (TV) değerlerine göre zayıf pozitif ve sınır değer sonuçlar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Serum örneklerinden elde edilen HCV antikorları için S/CO ve TV ortalamaları; ELFA testi için 2.78 TV, CLIA testi için ortalama 2.32 S/CO olarak saptandı. Tüm serum örneklerinin ALT düzeyi ortalaması 28.7 U/L olarak saptandı. ELFA testi ile negatif sonuç verilen 17 hastanın (11 Kadın-6 Erkek, yaş ortalamaları: 42.2) serum örneklerinde CLIA testi ile zayıf pozitif sonuç elde edildi ve ELFA testi ortalaması 0.24 TV, CLIA testi ortalaması 1.74 S/CO olarak saptandı. ELFA testinde sınır değer olguların ortalaması 0.82 TV; aynı grupta CLIA ortalaması 1.97 S/CO olarak saptandı.

Sonuç: Bir sistemle elde edilen HCV antikoru sonuçlarının; zayıf pozitif ve sınır değer sonuçların olanak varsa farklı bir sistemle tekrarı ve HCV-RNA testi ile doğrulanması önerilmekle birlikte pozitiflik için baz alınan "1 S/CO" ve "1 TV" değerlerinin daha yüksek seviyelere çekilmesinin ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit C, Enzim immünoassay, Polimeraz zincir reaksiyonu

ABSTRACT

Objective: Hepatitis C virus (HCV) is the leading cause of acute and chronic hepatitis. Diagnosis primarily relies on detecting anti-HCV antibodies, measuring alanine transaminase (ALT) levels, and evaluating HCV-RNA positivity. This study focused on patients with borderline or weakly positive results in two enzyme immunoassay-based blood tests: enzyme-linked fluorescence assay (ELFA) and chemiluminescent immunoassay (CLIA). It compared their anti-HCV antibody index values against their ALT and HCV-RNA outcomes.

Methods: The research included serum samples from 59 patients, collected between October 2018 and November 2019, evaluated using the Signal/Cut-off (S/CO) values in the CLIA system and the Test Value (TV) values in the ELFA system.

Results: The mean S/CO and TV values for HCV antibodies obtained from serum samples were determined as 2.78TV for ELFA test and 2.32 S/CO for CLIA test. Mean ALT level of all serum samples was determined as 28.7U/L. Weak positive results were obtained with CLIA in serum samples of 17 patients (11 Female-6 Male, mean age: 42.2) who had negative results with ELFA, and mean ELFA value was 0.24 TV, and the mean CLIA value was 1.74 S/CO. The mean of borderline cases in ELFA was 0.82TV; mean CLIA was 1.97 S/CO in same group.

Conclusion: The study underscores the importance of validating HCV antibody results obtained from one assay with another system, preferably alongside HCV-RNA testing, and suggests revising the "1 S/CO" and "1 TV" thresholds for positivity in future research to ensure accuracy in diagnosis.

Keywords: Hepatitis C, Enzyme immunoassay, Polymerase chain reaction

Alındığı tarih / Received:
21.09.2023 / 21.September.2023

Kabul tarihi / Accepted:
02.05.2024 / 02.May.2024

Yayın tarihi / Publication date:
20.09.2024 / 20.September.2024

ORCID Kayıtları

M. Soylu 0000-0002-9145-1506
A. Aydın Uysal 0000-0003-0192-7126
A. Zeytinoğlu 0000-0003-4174-9539

✉ mehmet.soylu@ege.edu.tr

§ Çalışma poster sunum olarak 6. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Hibrid Kongresi'nde (20-24 Ekim 2021) online olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Hepatit C (HCV) virüsü akut ve kronik hepatit tablolarında rol oynayan bir viral etkindir. HCV; *Flaviviridae* ailesinin *Hepacivirus* genusunda yer alan, zarflı, pozitif polariteye sahip ve tek iplikli bir RNA virüsüdür⁽¹⁾. Global olarak HCV enfeksiyonu prevalansı %3 olarak belirtilmekle birlikte dünya genelinde yaklaşık 184 milyon olgunun HCV ile enfekte olduğu bildirilmiştir^(2,3). HCV için en sık bulaş yolları, damar içi uyuşturucunun ortak iğne ile kullanımı, transfüzyon, hemodiyaliz, büyük cerrahi girişim, uzun süreli onkoloji veya hematoloji kliniğinde yatış yapılması olarak gösterilmiştir⁽⁴⁾. HCV ile enfekte olguların %85'i kronik enfeksiyonlar ile seyir gösterir, kronik enfeksiyonlu olguların %15-30'unda siroz gelişmekte ve yıllık yüzbinlerce olguda hepatoselüler karsinom gelişimi söz konusu olmaktadır⁽⁵⁾. Günümüzde HCV enfeksiyonunun tanısında en sık başvuru yöntemleri anti-HCV antikorlarının saptanması, alanin transaminaz düzeylerinin (ALT) ölçülmesi ve HCV-RNA pozitifliğinin değerlendirilmesidir⁽⁶⁾. Ayrıca yakın döneme kadar RIBA (Rekombinant immünblot assay) Anti-HCV pozitifliklerinin doğrulanmasında; tanı testlerinin önemli bir bileşeni olsa da, pratik zorluklar ve yeni test algoritmalarının geliştirilmesi nedeniyle rolü azalmıştır⁽⁷⁾. Çeşitli çalışmalarda Anti-HCV değerlendirmelerinde yüksek sinyal/cut-off değerlerine sahip olguların HCV-RNA testlerindeki pozitifliklerle daha yüksek uyum göstermekle birlikte düşük sinyal/cut-off değerlerinde farklı sistemlerde farklı sonuçlar alınabileceği gösterilmiştir⁽⁸⁾. Bu çalışmada iki farklı enzim immünoassay yöntemi olan; enzim bağlı floresan test (ELFA) ve kemilüminesans immün assay (CLIA) yöntemlerinin en az birinde sınır değer ve düşük pozitiflik olarak saptanan hastaların, HCV antikor indeks değerleri ile olguların ALT ve HCV-RNA sonuçları karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Ege Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.09.2023 tarih ve 23-9T/49 sayı) onaylanmıştır.

Bu çalışmada Ekim 2018-Kasım 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine

başvuran yaş ortalamaları 47.5 (min=8, max=87) olan 59 hastanın (31 kadın, 28 erkek) serumlarında rutin çalışılan Alinity Anti-HCV (Abbott Laboratories, IL, ABD) CLIA sisteminde 1-8.5 sinyal/cut-off (S/CO) aralığında sonuçlanmış zayıf pozitif örnekleri ile 0.7-0.99 S/CO aralığındaki sınır değer sonuçları çalışmaya dahil edildi. Bu örnekler bioMérieux Anti-HCV (Vidas°, bioMérieux, Fransa) ELFA sisteminde çalışıldı ve elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı. ELFA sisteminde >1 Test Value (TV) üzeri örnekler pozitif, 0.7-0.99 TV aralığındaki değerler sınır değer olarak kabul edildi.

Çalışma grubuna alınan hastalara referans yöntem olarak HCV-RNA PCR testi uygulandı. HCV-RNA saptama yöntemi, iki farklı dönemde ve iki farklı sistem kullanılarak gerçekleştirildi. Ekim 2018-Aralık 2018 aylarında başvuran 11 hastada, HCV genomunun 5'UTR gen bölgesinin amplifikasyonunu hedefleyen ve gen izolasyonu ile örnek hazırlama işlemleri için Abbott m2000sp (Abbott Laboratories, IL, ABD) sistemini kullanan Abbott HCV-RNA kiti (Abbott Laboratories, IL, ABD) ile çalışıldı. Bu işlemler Abbott m2000rt (Abbott Laboratories, IL, ABD) test sistemi üzerinde gerçekleştirildi.

Ocak 2019-Ekim 2019 arasında başvuran 48 hastada ise, gen izolasyonu Magnesia° 2448 Nükleik Asit İzolasyon ve PCR Setup Robotu (Anatolia Geneworks, İstanbul, Türkiye) ile yapıldı. Bu dönemde, 5'UTR gen bölgesinin amplifikasyonuna dayalı olarak Anatolia Bosphore HCV Kantifikasyon Kiti (Anatolia Geneworks, İstanbul, Türkiye) kullanıldı. Çalışma grubundaki hastaların Anti-HCV çalışılmak üzere çalışmaya dahil edilen örnekleri ile eş zamanlı olarak alınan ALT düzeyleri (normal sınırları: 5-40 U/L) retrospektif olarak hasta dosyalarındaki kayıtlardan elde edildi.

BULGULAR

Çalışılan tüm serum örneklerinden elde edilen HCV antikorları için S/CO ve TV ortalamaları; CLIA testi için ortalama 2.32 S/CO [min:0.9-max:8.17] ve ELFA testi için 2.78 TV [min:0.04-max:23.98] olarak saptandı. Bu olguların eş zamanlı örneklerindeki ALT düzeyleri ortalaması 28.7 U/L [min:8-max:156] olarak saptandı.

Çalışma grubundaki 49 hastanın ALT düzeyleri normal (<40 U/L) altında, 10 hastanın sonucu ise normal değer üzerinde (>40 U/L) saptandı. Ortalama S/CO ve TV indeksleri, yaş ve cinsiyet karşılaştırması Tablo 1'de gösterilmektedir. Çalışma grubunu oluşturan CLIA yönteminde zayıf pozitiflik ve sınır değer saptanan 59 olgunun tamamının plazma örneklerinde HCV RNA testleri negatif olarak saptandı.

CLIA testi ile zayıf pozitif sonuç elde edilen 17 hastanın ELFA testi negatif sonuçlandı (11 kadın; 6 erkek, yaş ortalamaları: 42.2 yıl). Bu olguların CLIA testi ortalaması 1.74 S/CO [min:1-max:3.2] olarak saptanırken, ELFA testi ortalaması 0.24 TV [min:0.1-max:0.67] saptandı. CLIA testinde üç zayıf pozitiflik ve iki olguda sınır değer sonucu elde edilen [3 kadın; 2 erkek, yaş ortalamaları 52.4 yıl] toplam beş olgunun ise ELFA testi ile sınır değer olarak elde edildi. ELFA testinde sınır değer saptanan olguların ortalaması 0.82 TV [min:0.7-max:0.9]; bu grupta CLIA ortalaması 1.97 S/CO [min:0.96-max:3.1] olarak sonuçlandı. ELFA testinde sınır değer saptanan grubun ise ALT değerlerinin ortalaması 16.4 [min:12-max:24] olarak saptandı. ELFA testi sonuçlarının, ALT ve doğrusal yaş grafiği Şekil 1'de gösterilmektedir.

CLIA testi ile sınır değer olarak değerlendirilen üç olgunun [1 kadın; 2 erkek, yaş ortalaması: 43 yıl] ortalaması S/CO değeri ise 0.94 [min:0.9-max:0.97] olarak elde edildi. Bu olguların ELFA ortalaması 0.62 TV [0.05-0.9] olarak saptandı. CLIA testi ile sınır değer saptanan grupta ALT değerlerinin ortalaması 15.3 [min:12-max:21] olarak kaydedildi. CLIA testi sonuçlarının, ALT ve doğrusal yaş grafiği Şekil 2'de gösterilmektedir. 59 olgunun 29'unda (%49.1) her iki sistem ile zayıf pozitif sonuç saptandı.

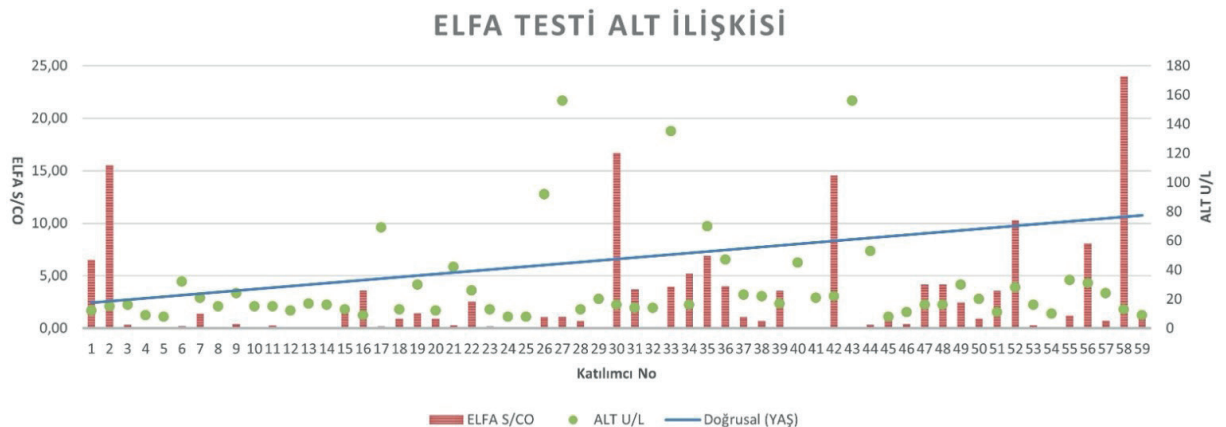
TARTIŞMA

İki farklı EİA yönteminden elde edilmiş zayıf pozitif ve sınır değerlerin karşılaştırmalı olarak irdelenmiştir. Bu sistemlerin sonuçları kalitatif olarak bildirilmesine rağmen arada kalan bazı S/CO ve TV değerlerinin laboratuvar hekimi ve klinisyenler için hasta yönetiminde zorluk yarattığı, ayrıca test tekrarları ve refleks testlerle kaynak kaybına yol açması istenilmeyen durumlardır⁽⁹⁾. Yeni nesil EİA testlerinde duyarlılık ve özgüllük yüksek düzeylere ulaşmış ve yalancı seronegatiflik olasılığı azaltılmış olmasına rağmen, HCV enfeksiyonlarında Anti-

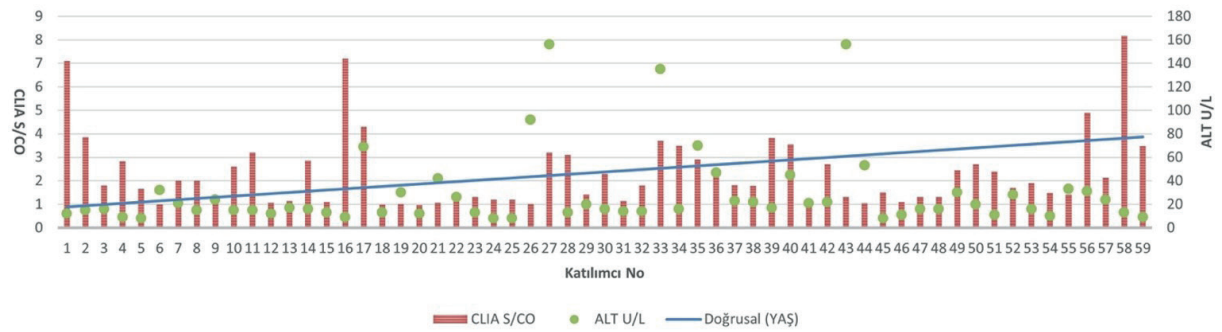
Tablo 1. Ortalama yaş, S/CO ve TV indeks değerlerinin cinsiyete göre dağılımı (n=59; [min-max])

	CLIA (S/CO) [0.9-8.17]	ELFA (TV) [0.04-23.98]	Yaş (yıl) [8-87]	ALT (U/L) [8-156]
Erkek	2.25	2.29	48.75	36.11
Kadın	2.38	3.22	46.48	22.16
Genel Toplam	2.32	2.78	47.56	28.78

S/CO: Sinyal/Cut-off; TV: Test değeri; U/L: Unite/litre



Şekil 1. ELFA testi sonuçlarının, ALT ve doğrusal yaş grafiği



Şekil 2. ELFA testi sonuçlarının, ALT ve doğrusal yaş grafiği

HCV'nin oluşmasına kadar süren bir seronegatif dönem olabilir. Serolojik pencere dönemi dışında; immunsupresyonda ve tedavi sonrasında da Anti-HCV düzeylerinin düşük olabileceği akılda bulundurulmalıdır⁽¹⁰⁾. EİA testlerinde Anti-HCV pozitifliğinin saptanması HCV ile karşılaşma konusunda fikir verebilir fakat doğru klinik yönetim için pozitif ve yüksek şüpheli sonuçların HCV-RNA testi ile doğrulanması gerekmektedir⁽¹¹⁾. Moleküler yöntemler ile HCV-RNA saptanması akut ve kronik olguların izleminde altın standart olarak kabul edilmektedir ve maruziyetten yaklaşık 1-3 hafta sonra kanda viral RNA pozitifliği saptanabilmektedir⁽¹²⁾.

Çalışma grubundaki CLIA testinde zayıf pozitiflik tespit edilen 17 hastanın ELFA sonucunda negatif değerler elde edilmiş olması test yöntemlerinin duyarlılık düzeylerinin farklı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu 17 olgunun doğrulama yöntemi olarak kullanılan HCV RNA PCR yöntemi negatif saptanmıştır. Gupta ve ark.⁽¹³⁾ çalışmasında CLIA testi için ">8 S/CO" değerinin viral RNA pozitifliğiyle %95 oranında ilişkisi bulunduğu bildirilmiş, CLIA testinin PCR ile karşılaştırıldığı benzer bir seroprevalans çalışmasında CLIA testinde %26 yalancı pozitif, %1.5 yalancı negatif sonuç elde edilmiştir⁽¹⁴⁾. Ha ve ark.⁽⁸⁾ yapmış oldukları çalışmada da 8.85 S/CO değeri pozitiflik kesme noktası olarak ele alındığında viremiyi %50 doğrulukla saptayabilmektedir. Yöntem olarak benzer çalışmalar referans alınarak bu çalışmada da zayıf pozitif değer kesme noktası olarak 8.5 S/CO değeri kullanılmıştır. Heinrichs ve ark.⁽¹⁵⁾ yapmış oldukları ELFA ve CLIA yöntemlerinin karşılaştırmalı çalışmasında CLIA yönteminin daha yüksek yalancı pozitif oranlarına vurgu yapılmıştır. Bahsi geçen çalışmada özellikle kateteri bulunan hastalar veya damar yüzeyinde stres oluşturan durumların von Willebrand multimerleri

oluşturabileceği ve bu durumun da yalancı test pozitifliklerine sebep olma hipotezi üzerinde durulmuştur⁽¹⁵⁾. Çalışmamızdaki ELFA negatif, CLIA zayıf pozitif 17 hastanın özgeçmişlerinde; iki olgunun tip II diyabet, üç olgunun yakın dönem gebelik, bir olguda kronik lenfosit lösemi, üç olguda dermatolojik hastalık (dermatit, pemfigus vulgaris ve ürtiker), bir HIV+, bir kronik hepatit B, bir pankreas karsinomu ve bir hastanın bipolar bozukluk öyküsünün bulunması bu olgulardaki damar stresinin artmasına yol açabilecek durumlarla ilişkilendirilmesi açısından dikkat çekici olmakla birlikte, bu gruptaki geri kalan dokuz olgunun spesifik hastalık öyküsü bulunmamaktadır. Zayıf test pozitiflikleri ile bu olguların mevcut hastalıklarının ilişkisi açığa kavuşturulamamıştır ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca tüm hasta sonuçlarının geriye yönelik taramasında Anti-HCV testleri ile eş zamanlı çalışılan ALT düzeyleri ile EİA testlerindeki S/CO ve TV düzeyleri arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Bu çalışmadaki ALT düzeyleri >40U/L olan 10 olgu ele alındığında bu hastaların tamamında CLIA testinde zayıf pozitiflik saptanmışken ELFA ile beş olguda zayıf pozitiflik saptanmıştır. Her iki EİA yönteminin S/CO ve TV düzeyleri ile ALT düzeyleri yüksekliği ve yaşları arasında doğrusal bir ilişki kurulamamıştır. ALT yüksekliği bulunan olguların hiç birisinde HCV-RNA pozitifliği mevcut değildir. Önceki yıllarda doğrulama testi olarak kullanılan immunoblot testlerinin de EIA testlerindeki düşük pozitiflik ve sınır değer serum örneklerinde benzer reaktivite göstermesi HCV ile enfekte hastalarda doğru tanıya ulaşmada bir diğer zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Altuğlu ve ark.⁽¹⁶⁾ 245 olgudaki düşük pozitiflik CLIA Anti-HCV S/CO değeri saptanan serum örneklerinde yaptıkları immunoblot yöntemi çalışmasında bu örneklerde %20 oranında immunoblot pozitifliği saptanmıştır.

ELFA sisteminin irdelendiği bir başka çalışmanın da sonuçlarına göre HCV-RNA pozitif 100 hasta serumunda yapılan çalışmada TV değeri ortalaması 22.56 ± 1.24 TV, ELFA Anti-HCV'nin duyarlılığı: %100 (%95 güven aralığı: %96.4-100.0); ELFA Anti-HCV'nin özgüllüğü: %99.5 (%95 güven aralığı: %98.8-99.8) olarak saptanmıştır⁽¹⁷⁾.

Son yıllarda geliştirilmiş olan HCV core antijeninin tespiti ve miktarının ölçülmesi için kullanılan testler, maliyet açısından daha uygun ve uygulaması daha kolaydır; bu yüzden, bu testler nükleik asit testleri için pratik bir alternatif olarak görülmektedir^(18,19). Akılda tutulması gereken bir diğer önemli husus CDC önerilerine göre de CLIA ve ELFA testlerinde zayıf pozitiflik durumlarında çalışılan HCV RNA testinin negatif saptanması durumunda da HCV RNA testi tekrar edilmelidir⁽²⁰⁾.

HCV-RNA testleri negatif olan 59 olgunun sonuçlarının incelendiği bu çalışmada; kullanım kolaylığı, otomasyona uygunluğu ve çabuk sonuç verme özelliklerine sahip olması avantajlarıyla mikrobiyoloji laboratuvarlarında sıklıkla tercih edilen iki EIA sisteminin zayıf pozitif ve sınır değerleri kıyaslanmıştır. Bir sistemle elde edilen HCV antikor düzeyinin; zayıf pozitif ve sınır değer sonuçlar için olanak varsa farklı bir sistemle tekrar edilmesi ve HCV-RNA testi ile doğrulanması, kesin tanı için önemlidir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı az sayıda olgu üzerinde gerçekleştirilmiş olmasıdır, bu durum elde edilen istatistiksel verilerin genel popülasyona projekte edilmesini sınırlandırabilir. Pozitiflik için baz alınan "1 S/CO" ve "1 TV" değerlerinin daha yüksek seviyelere çekilmesi ise tartışmaya açık bir konudur ve her iki EIA yöntemi için ayrı ayrı ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Ege Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.09.2023 tarih ve 23-9T/49 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Ege University, Medical Research Ethics Committee (09.07.2023; 23-9T/49).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Choo QL, Richman KH, Han JH, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(6):2451-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.6.2451>
2. Klenerman P, Fitzmaurice K. An update on hepatitis C virus. *Clin Med (Lond)*. 2015;15(Suppl 6):33-6. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-6-s33>
3. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(2):122-32. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.176>
4. Prakash S, Sankhwar SN, Jain A, et al. Comparison of third generation ELISA and conventional nested RT-PCR for detection of HCV among hemodialysis patients. *J App Pharm Sci*. 2014;4(8):18-22.
5. Khullar V, Firpi RJ. Hepatitis C cirrhosis: New perspectives for diagnosis and treatment. *World J Hepatol*. 2015;7(14):1843-55. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i14.1843>
6. Hajarizadeh B, Lamoury FM, Feld JJ, et al. Alanine aminotransferase, HCV RNA levels and pro-inflammatory and pro-fibrogenic cytokines/chemokines during acute hepatitis C virus infection. *Virology*. 2016;13:32. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0482-x>
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(18):362-5.
8. Ha J, Park Y, Kim HS. Signal-to-cutoff ratios of current anti-HCV assays and a suggestion of new algorithm of supplementary testing. *Clin Chim Acta*. 2019;498:11-5. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.08.002>
9. Nam M, Song DY, Song SH, et al. Performance evaluation of immunoassay for infectious diseases on the Alinity i system. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(3):e23671. <https://doi.org/10.1002/jcla.23671>

10. Myrnel H, Navaratnam V, Asj  B. Detection of antibodies to hepatitis C virus: false-negative results in an automated chemiluminescent microparticle immunoassay (ARCHITECT Anti-HCV) compared to a microparticle enzyme immunoassay (AxSYM HCV Version 3.0). *J Clin Virol.* 2005;34(3):211-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.05.013>
11. Erensoy S. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its therapy. *J Clin Virol.* 2001;21(3):271-81. [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(00\)00170-0](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(00)00170-0)
12. Richter S. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol.* 2002;40(12):4407-12. <https://doi.org/10.1128/jcm.40.12.4407-4412.2002>
13. Gupta E, Bajpai M, Choudhary A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(1):19-25. <https://doi.org/10.4103/0973-6247.126683>
14. Ibrahim AM, Abo-El-Azaem NGM, Mohamed MA, Ghaith AA, Ahmed SHH, Zaki MMA. Evaluation of some available HCV antibody detection tests (ELISA, Chemiluminescence, Immune Assay) and RT-PCR assay in the diagnosis of Hepatitis C virus infection. *Egypt J Hosp Med.* 2018;72(7):4874-9. <https://doi.org/10.12816/ejhm.2018.10167>
15. Heinrichs A, Antoine M, Steensels D, Montesinos I, Delforge ML. HCV false positive immunoassays in patients with LVAD: A potential trap! *J Clin Virol.* 2016;78:44-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.03.007>
16. Altuğlu İ, Zeytinoğlu A, Varıcı Balcı K, Sert z R,  i ek C, Erensoy S. Evaluation of anti HCV Line immunoassay indeterminate results. *J Clin Virol.* 2016;82(Suppl.):S66. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.08.131>
17. Hyun J, Ko DH, Kang HJ, Whang DH, Cha YJ, Kim HS. Evaluation of the VIDAS anti-HCV assay for detection of Hepatitis C virus infection. *Ann Lab Med.* 2016;36(6):550-4. <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.6.550>
18. Őamlıođlu P, Karaca Derici Y, Dođan G, Bayram A, TaŐ S, Yılmaz N.  c nc  basamak kamu hastanelerinde altı yıllık HCV seroprevalansı ve HCV RNA korelasyonunun değerlendirilmesi. *J Tepecik Educ Res Hosp.* 2022;32(2):235-9. <https://doi.org/10.4274/terh.galenos.2021.01709>
19. Vieira R, Caldas C, Carvalho JA, Costa E, Magalhaes TR, Queiroga FL. HCV core-antigen assay as an effective alternative to HCV RNA quantification in patients with Hepatitis C. *In Vivo.* 2023;37(4):1498-503. <https://doi.org/10.21873/invivo.13234>
20. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC recommendations for Hepatitis C screening among adults — United States, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(2):1-17. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6902a1>

Edremit İlçesi İlkokul Çocuklarında *Enterobius vermicularis* Enfeksiyonları ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of *Enterobius vermicularis* Infections and Risk Factors in Edremit District Primary School Children

Ayşegül Önk*, Korkmaz Karapınarlı**, Mükremin Özkan Arslan***

* Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kars, Türkiye

** Balıkesir Edremit Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir, Türkiye

*** Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Atf/Cite as: Önk A, Karapınarlı K, Arslan MÖ. Edremit ilçesi ilkökullerinde *Enterobius vermicularis* enfeksiyonları ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2024;54(3):182-189.

ÖZ

Amaç: Türkiye'nin batısında yer alan Balıkesir İli Edremit ilçesi ilkökullerinde *Enterobius vermicularis* enfeksiyonları prevalansı ve risk faktörlerini belirlemektir.

Yöntem: Nisan-Haziran 2023'te 11 ilkökullerinde 218 kız ve 206 erkek çocuk olan 424 öğrenciden selofan-bant preparatları hazırlandı. Bu preparatlar *E. vermicularis* yumurtaları yönünden mikroskopik olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmada *E. vermicularis* yaygınlığı %6.13 oranında tespit edildi. Okulların %45.46'sında enterobiasis belirlenmiştir. Enterobiasis kızlarda %5.50, erkeklerde %6.80 olarak belirlendi ($p>0.05$). Parazitin yaygınlığı; ikinci sınıflardaki öğrencilerde (%11.11) ve sekiz yaş grubundaki çocuklarda (%12.87) daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Kıl kurdu enfeksiyonlarının ekonomik gelir düzeyi düşük olanlarda %3.23, orta gelirlielerde %7.90 olduğu ve ebeveyn eğitim düzeyinin *E. vermicularis* görülmesinde anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$). Risk faktörlerinden anne çalışma durumu, konut özelliği ve evde bulunan birey sayısının parazitin görülme durumunda farklılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$). Klinik olarak gece uyurken ağızdan salya akıntısı, diş gıcırdatma ve iştahsızlık belirtileri gösterenlerde kıl kurduna daha yüksek oranda rastlandı ($p<0.05$). *E. vermicularis* yumurtaları perianal kaşınması olanlarda %23.44, perianal kaşınmayanlarda %2.93 düzeyinde saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Sosyo-ekonomik düzeyi yüksek bölgede yer alan Balıkesir'e bağlı Edremit ilçesindeki ilkökullerde *E. vermicularis* enfeksiyonunun yaygın görüldüğü belirlendi.

Anahtar kelimeler: *Enterobius vermicularis*, prevalans, risk faktör

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence and risk factors of *Enterobius vermicularis* infections in primary school children in Edremit district of Balıkesir Province, located in the west of Turkey.

Methods: In April-June 2023, cellophane-tape preparations were prepared from 424 students, 218 girls and 206 boys, in 11 primary schools. These preparations were examined microscopically for *E. vermicularis* eggs.

Results: In the study the prevalence of *E. vermicularis* was found to be 6.13%. Enterobiasis was detected in 45.46% of schools. Enterobiasis was determined as 5.50% in girls and 6.80% in boys ($p>0.05$). Regarding the prevalence of the parasite; it was found to be higher in second grade students (11.11%) and eight-year-old children (12.87%) ($p<0.05$). It was determined that pinworm infections were 3.23% of those with low economic income and 7.90% of those with middle income, and parental education level was not significant in the incidence of *E. vermicularis* ($p>0.05$). It was determined that the risk factors such as mother's employment status, housing characteristics and number of individuals in the house did not differ in case of parasite occurrence ($p>0.05$). Clinically, pinworms were found at a higher rate in those who showed symptoms of drooling from the mouth, teeth grinding and loss of appetite while sleeping at night ($p<0.05$). *E. vermicularis* eggs were detected in 23.44% of those with perianal itching and 2.93% of those without perianal itching ($p<0.05$).

Conclusion: It was determined that primary schools in Edremit country of Balıkesir province, located in a region with a high socio-economic level, were significantly infected with *E. vermicularis*.

Keywords: *Enterobius vermicularis*, prevalence, risk factor

Alındığı tarih / Received:
14.03.2024 / 14.March.2024

Kabul tarihi / Accepted:
18.05.2024 / 18.May.2024

Yayın tarihi / Publication date:
20.09.2024 / 20.September.2024

ORCID Kayıtları

A. Önk 0009-0008-3882-0879
K. Karapınarlı 0009-0002-0167-4413
M. Ö. Arslan 0000-0002-6447-5561

✉ aysegulonk150@gmail.com

GİRİŞ

Helmintik gastrointestinal parazitlerden olan ve kıl kurdu olarak isimlendirilen *Enterobius vermicularis* insana özgü monoksen parazittir. Küresel olarak görülen *E. vermicularis* enfeksiyonları kreş, okul gibi kalabalık ortamlarda daha yaygındır. Parazitler kalın bağırsağın çekum bölgesinde ve bağırsak boşluğunda yaşarlar. Erişkin dişi parazitler geceleri anüsten çıkarak perianal bölgeye yumurtalarını bırakırlar. Klinik olarak hastada perianal kaşıntı, karın ağrısı, ishal, bulantı, kabızlık ve iştahsızlık gibi gastroenterit bulguları ve deri döküntüleri görülebilmektedir. Bazı durumlarda hastalarda diş gıcırdaması, burun kaşıntısı, ağızdan salya gelmesi, gece işemesi görülmektedir^(1,2). Erişkin parazitler vulva, vajina, üretra, ureter, apendiks, rahim ve fallop tüplerine girerek peritona ulaşabilmektedir. Enterobiasis'in bulaşması perianal çevredeki yumurtaların kontaminasyonu sonucu fekal-oral yolla olmaktadır. Ayrıca otoenfeksiyon ve retroenfeksiyonlar görülür. Dışkıda yumurtalar görülmediği için hastalığın tanısı için selofan-bant yöntemi uygulanması gerekir^(3,4).

İnsanların kıl kurtlarına küresel olarak birçok ülkede rastlanmaktadır. İran⁽⁵⁾, Çin^(6,7), Tayland^(8,9), Kore Cumhuriyeti^(10,11), Arjantin⁽¹²⁾, Filistin⁽¹³⁾, Yemen⁽¹⁴⁾ ve çeşitli Avrupa ülkelerinde⁽¹⁵⁾ çocuklarda *E. vermicularis* yaygınlığı üzerine çalışmalar yapılmıştır. Türkiye'de çoğunlukla 2002-2007 yıllarında çeşitli illerdeki ilköğretim okullu öğrencilerinde⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ ve hastanelere başvuranlarda⁽²⁰⁻²²⁾ *E. vermicularis* görülme oranları bildirilmiştir. Kıl kurtlarının yaygınlığında sosyo-ekonomik özelliklerin etkili olduğu risk faktörleri bulunmaktadır^(13,18,23-25).

Bu çalışma; Türkiye'nin batısında bulunan ve göç alan yöresi Edremit ilçesinde (Balıkesir) bulunan ilkokul öğrencilerinde *E. vermicularis* enfeksiyonları ve parazitin görülmesinde etkili olan risk faktörlerinin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından (24.02.2023 tarih ve 02 sayı) onaylanmıştır.

Araştırma, Balıkesir İli Edremit İlçesinde bulunan Millî Eğitim Bakanlığı'na bağlı 11 ilkokuldaki, yaşları 6 ile 10 yaş arasında değişen 1-4. sınıflardaki 424 öğrencide yürütüldü. Çalışmaya katılanların %51.42'i (218/424) kız ve %48.58'i (206/424) erkek öğrencilerden oluşmuştur.

Çalışma öncesi Balıkesir/Edremit Milli Eğitim Müdürlüğü'nden (E-99191664-605.1-73637497 sayı_03.04.2023 tarihli) izin alındı. Daha sonra okul yönetimleri ile irtibat kurularak öğretmenler aracılığı ile ailelere çalışma hakkında bilgi verildi. Aileler, öğretmenler ve öğrenciler parazit hakkında bilgilendirildi, örneklerin nasıl toplanacağı hususunda ayrıca parazitlerin bulaşması ve hijyen konusunda kısa görsel sunumlar yapıldı. Öğrenci ailelerine tarafımızdan hazırlanan selofan-bant lamları verilerek ertesi gün sabah tuvalete gitmeden preparatın hazırlanması ve okula getirilmesi istendi. Ayrıca risk faktörleri etkisini belirlemek üzere anket uygulandı. Bazı sorulara katılımcılar cevap vermedikleri için her risk faktörü kendi içinde değerlendirildi.

Nisan-Haziran 2023 tarihlerinde Graham'ın Selofan Bant Tekniği ile hazırlanan preparatlar Edremit Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda ve Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda mikroskopta *E. vermicularis* yumurtaları yönünden 10x ve 40x büyütme ile incelendi.

İstatistiksel Analiz: Çalışmanın yapıldığı Edremit ilçesinde (Balıkesir) ve çevresinde bu konuda herhangi bir araştırma ve veri bulunmadığı için en büyük örneklem büyüklüğü alındı. Bu nedenle öğrencilerde bu parazitin görülme sıklığı %50 olarak belirlendi. Tahmini evren oranı örneklem büyüklüğü bilinen 5144 öğrenci evreninde 358 bulunmuştur. Bu minimum örneklem boyutu üzerinden 424 öğrenciye ulaşarak çalışma tamamlandı.

Araştırmada verilerinin istatistiksel analizi için IBM SPSS Statisticsfor Windows Version 20.0 (Statistical Packagefor the Social Sciences, IBM. Corp., Armonk, NY, ABD) yazılım programı ve ki-kare (χ^2) testi uygulandı.

BULGULAR

Çalışmada ilkokul çocuklarında *E. vermicularis* yumurtaları %6.13 (26/424) oranında tespit edildi. Araştırmanın yürütüldüğü 11 okulun beşinde (%45.46) enterobiasis saptandı. Enterobiasis saptanan okullarda %2.99 ile %12.12 oranlarında parazite rastlandı. Tablo 1’de okullara göre *E. vermicularis* sonuçları görülmektedir.

Enterobius vermicularis’in yaygınlığı kız çocuklarında %5.50 (12/218) ve erkek çocuklarında %6.80 (14/206) olarak belirlendi ($p>0.05$). Okullardaki sınıflara göre parazitin prevalansı en yüksek oranda (%11.11) 2. sınıflarda bulundu (Tablo 2).

Tablo 1. Edremit ilçesi ilkokul çocuklarında okullara göre *Enterobius vermicularis* dağılımı

Okul No	N	Pozitif (n)	Prevalans %
1	67	2	2.99
2	102	6	5.88
3	84	9	10.71
4	17	0	0.0
5	58	5	8.62
6	33	4	12.12
7	17	0	0.0
8	15	0	0.0
9	22	0	0.0
10	2	0	0.0
11	7	0	0.0
Toplam	424	26	6.13

N: İncelenen toplam örnek

Tablo 2. İlkokul çocuklarında *Enterobius vermicularis*’in okul sınıflarına göre dağılımı

Öğrenci Sınıfı	N*	Pozitif (n)	Prevalans %	p
1	111	8	7.2	
2	108	12	11.11	<0.05
3	112	6	5.36	
4	90	0	0.0	
Toplam	421	26		

N: incelenen toplam örnek; *3 öğrenci hangi sınıfta olduğunu belirtmemiştir.

Enterobius vermicularis saptanan 26 öğrenciden 12 (%46.15)’sinin 2. sınıflarda olduğu saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. *Enterobius vermicularis* saptanan örneklerin sınıflara göre dağılımı

Öğrenci Sınıfı	Pozitif (n)	Prevalans %	p
1	8	30.77	
2	12	46.15	<0.05
3	6	23.08	
4	0	0.0	
Toplam	26	100.0	

Çalışmada yaş gruplarına göre *E. vermicularis* en yüksek oranda (%12.87) 8 yaş grubundaki öğrencilerde bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. *Enterobius vermicularis*’in yaş gruplarına göre dağılımı

Öğrenci Yaşı	N*	Pozitif (n)	Prevalans %	p
6-7	116	7	6.03	
8	101	13	12.87	<0.05
9	102	6	5.88	
10	101	0	0.0	
Toplam	420	26		

N: incelenen toplam örnek; *4 Öğrenci yaş grubunu bildirmemiştir.

Enterobiasisin ailenin ekonomik gelir durumu ve anne-baba eğitim düzeyine göre dağılımı Tablo 5’te görülmektedir. Bu tablodan da görüleceği üzere gelir düzeyi düşük grupta enterobiasis enfeksiyon oranı %3.23 olduğu halde, orta gelirli ailelerde bu oranın %7.90’lara kadar çıktığı ve pozitif örneklerin onunun yükseköğrenim mezunu olduğu belirlendi ($p>0.05$).

Enterobiasis epidemiyolojisinde etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinden anne çalışma durumu, çocuğun kendisine ait odasının olması, evde bulunan birey sayısı ve yaşadığı konut özelliği analizi Tablo 6’da görülebilir.

Yaşları 6-10 arasında değişen ilkokul çocuklarında klinik belirtiler ile parazit varlığı arasındaki ilişki Tablo 7’de analiz edildi.

Tablo 5. Edremit ilçesi ilkököl çocuklarında kıl kurdu enfeksiyonları üzerine aile ekonomik geliri ve eğitim düzeyi etkisinin analizi

Risk Faktörü	Örnek Sayısı	<i>Enterobius vermicularis</i> Pozitif Olgu (n)	Enfeksiyon Oranı %	p
Aile Ekonomik Geliri (₺), N=385				
5.000-8.500	31	1	3.23	>0.05
8.500-15.000	155	8	5.16	
15.000-20.000	114	9	7.90	
>20.000	85	5	5.88	
Eğitim Düzeyi, Anne, N=395				
İlkokul	46	2	4.35	>0.05
Ortaokul-Lise	203	13	6.40	
Yükseköğrenim	146	10	6.85	
Eğitim Düzeyi, Baba, N=393				
İlkokul	32	3	9.38	>0.05
Ortaokul-Lise	179	13	7.26	
Yükseköğrenim	182	10	5.49	

Tablo 6. Edremit ilçesi ilkököl çocuklarında *Enterobius vermicularis* enfeksiyonlarında etkili bazı risk faktörlerinin analizi

Risk Faktörü	Örnek Sayısı (n)	Pozitif Olgu	Enfeksiyon Oranı, %	p
Anne çalışma durumu, N=288				
Evet	162	11	6.79	>0.05
Hayır	126	10	7.94	
Kendisine ait odasının olması, N=412				
Evet	336	18	5.36	>0.05
Hayır	76	6	7.90	
Evde bulunan birey sayısı, N=413				
1-3 kişi	72	6	8.33	>0.05
4 kişi	268	15	5.60	
5-9 kişi	73	2	2.74	
Konut özelliği, N=415				
Apartman dairesi	406	26	6.40	>0.05
Müstakil ev	9	0	0.0	

Tablo 7'de görüleceği üzere ailede *E. vermicularis* yumurtalarına parazit öyküsü olanlarda (%10.81) olmayanlara (%9.0); karın ağrısı olduğunu belirtenlerde (%15.39) belirtmeyenlere (%7.66) göre daha yüksek oranda rastlandı ($p>0.05$). Ayrıca gece uyurken ağızdan salya akıntısı, diş gıcırdatma ve iştahsızlık belirtileri gösterenlerde göstermeyenlere göre, tırnak yeme alışkanlığı ve gece işeme belirtisi

olmayanlarda olanlara göre enterobiasise daha yüksek oranda rastlanmış olup, istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Ancak karın ağrısı ve sinirlilik belirtileri olduğunu belirtenlerde bu sonuçların anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Perianal kaşıntısı olan çocuklarda *E. vermicularis* enfeksiyonları daha yüksek oranda (%23.44) saptandı ($p<0.05$).

Tablo 5. Edremit ilçesi ilkokul çocuklarında kıl kurdu enfeksiyonları üzerine aile ekonomik geliri ve eğitim düzeyi etkisinin analizi

Klinik Durum	Örnek Sayısı (n)	Pozitif Vaka	Enfeksiyon Oranı %	p
Aile bireylerinde parazit öyküsü, N=274				
Var	74	8	10.81	>0.05
Yok	200	18	9.00	
Karın ağrısı, N=274				
Var	65	10	15.39	>0.05
Yok	209	16	7.66	
Gece uyurken ağızdan salya akıntısı, N=274				
Var	99	17	17.17	>0.05
Yok	175	9	5.14	
Tırnak yeme alışkanlığı, N=274				
Var	63	1	1.59	>0.05
Yok	211	25	11.85	
Diş gıcırdatma, N=274				
Var	28	6	21.43	>0.05
Yok	246	20	8.13	
Anüs kaşıntısı, N=269				
Var	64	15	23.44	>0.05
Yok	205	6	2.93	
İştahsızlık, N=274				
Var	83	13	15.66	>0.05
Yok	191	13	6.81	
Sinirlilik, N=274				
Var	83	9	10.84	>0.05
Yok	191	17	8.90	
Gece işeme, N=274				
Var	47	0	0.0	<0.01
Yok	227	26	11.45	

TARTIŞMA

Küresel olarak görülen paraziter hastalıklar yüksek morbiditeye neden olmakta halk sağlığı açısından sorunlara yol açmaktadır. Gastrointestinal sistem helmintik parazitlerinden olan *E. vermicularis* enfeksiyonları da bunlardan birisidir. Enterobiasis'te semptomlar parazitin varlığını düşündürse de kesin tanı dışkıda ya da çamaşırlarda erişkin parazitin veya selofan-bant preparatlarda yumurtaların

görülmesiyle konulur^(1,2). Pratikte oldukça özel ve spesifik olan bu tanı yöntemi Graham'ın Selofan Bant Tekniği olarak 1941 yılında geliştirilmiştir⁽³⁾. Bu yöntemin uygulamasında sabah erken saatlerde tuvalete gitmeden uygulanacak olması, hastanın kendisinin ya da ebeveynlerinin uygulayacak olması gibi dezavantajları saha çalışmalarında görülmektedir. En önemlisi de parazitin direkt kontaminasyon ile bulaşmasından dolayı selofan-bant preparatı hazırlanırken aile bireylerine ve çalışan personele bulaşma riski bulunmaktadır.

Enterobiasis hakkında dünyada yapılan araştırmalara bakıldığında; İran'da⁽⁵⁾ çocuklarda ortalama prevalansın %16.9 ile %17.2 olduğu, Çin'de⁽⁶⁾ çocuklarda 2003 yılında %12.75 olan yaygınlığın 2013 yılında %1.7'ye kadar düştüğü, Tayland'da okul öncesi çocuklarda⁽⁸⁾ %1.72 ve ilköğretim okullarında⁽⁹⁾ %7.4, Marshall Adaları'nda⁽²³⁾ okul öncesi çocuklarda %22.4, Kore Cumhuriyeti'nde⁽²⁶⁾ 3-10 yaşlar arası çocuklarda %18.5 olduğu, 2019⁽¹¹⁾ yılında %4'lerin altına gerilediği ve 2021⁽¹⁰⁾ yılında ise prevalansın daha da azalarak %1.0'e kadar indiği, subtropikal Arjantin'de⁽¹²⁾ çocuklarda %29.8, Filistin'in Kuzey Batı Şeria⁽¹³⁾ bölgesindeki çocuklarda %22.1, Yemen'li⁽¹⁴⁾ çocuklarda %29.4, Norveç'te⁽¹⁵⁾ çocuklarda %18.0 ve İsveç'te 4 ile 10 yaş arasındaki çocuklarda %28.5 olduğu ve Almanya'da⁽²⁷⁾ 1978 yılında çocuklarda %2-20 arasında olan prevalansın 1997 yılında %0.7'lere kadar düştüğü bildirilmiştir.

Türkiye'de enterobiasisin ilköğretim okulu çocuklarındaki yaygınlığı üzerine 2002-2007 yıllarında beş çalışma yapıldığı görülmüştür. Selofan-bant tekniği ile yapılan bu araştırmalarda; *E. vermicularis*'in prevalansı; Kars'ta⁽¹⁶⁾ %11.2, Kayseri'de⁽¹⁹⁾ %16.14, Ankara'da⁽¹⁷⁾ %10.6 ve İzmir'de⁽¹⁸⁾ %43.8 olarak tespit edilmiştir. Karaman ve ark.'ları⁽²⁸⁾ Ordu ilinde bir ilköğretim okulunda yaşları 6-13 arasında olan 155 öğrencinin 12'inde (%7.7) *E. vermicularis* yaygınlığı bildirmişlerdir. Türkiye'de yapılan bu çalışmalardan yaklaşık 15 yıl sonra yapılan bu araştırmada 6-10 yaşlarındaki ilköğretim öğrencilerinde *E. vermicularis* prevalansı %6.13 oranında saptandı. Bu prevalans oranı özellikle Giray ve Keskinöğlü⁽¹⁸⁾ tarafından bildirilen düzeyden oldukça düşüktür. İzmir'in Işıkkent Sağlık Ocağı çevresinde yer alan ve gecekondu bölgesi olarak tanımlanan 20 yıl önce yapılan araştırmada Giray ve Keskinöğlü⁽¹⁸⁾ okulların kalabalık olması ve evlerin kanalizasyona bağlı olmaması gibi risk faktörlerinin etkili olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada ilköğretim çocuklarında bulunan %6.13'lük prevalans Ordu ilindeki ilköğretim okulunda saptanan %7.7 oranı Karaman ve ark.'ları⁽²⁸⁾ ile oldukça benzer bulundu. Balıkesir yöresinde ve Edremit ilçesinde ilk defa yapılan bu çalışmada örnek alınan 11 okulun 5'nin (%45.46) *E. vermicularis* ile enfekte olması da dikkate alındığında bölgenin enterobiasis için önemli olduğu kanaatine varıldı. Bu nedenle dünyada yapılan araştırmalarda olduğu gibi belli aralıklarla

en azından onar yıl periyodlarla parazitin yaygınlığı hakkında epidemiyolojik çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Enterobius vermicularis'in cinsiyet ayrımı olmadan tüm bireylerde görüldüğünü gösteren birçok çalışma^(18,24) sonuçları gibi bu çalışmada da erkek çocuklarında (%6.80) kız çocuklarına göre (%5.50) daha yüksek bulunmakla beraber bu durum istatistiki olarak önemli saptanmadı ($p>0.05$). Enterobiasis'te yaş, beslenme ve hijyen etkilidir. Hazır ve ark.'ları⁽¹⁷⁾ 6-9 yaş arası öğrencilerde yaptığı çalışmada 8-9 yaş grubu çocukların %14.7'sinde parazit yaygınlığı saptanmış olup bu veri çalışmamızdaki sekiz yaşındaki çocuklarda %12.87 oranıyla benzerlik gösterdi. Araştırmalarda ailelerin eğitim durumuna bakıldığında *E. vermicularis* görülme sıklığı eğitim düzeyine göre ters orantılı olduğu saptanmış olup araştırmalarda annelerin büyük kısmının ilköğretim mezunu olduğu ortaya konmuştur⁽¹⁷⁾. Gelir düzeyi düşük grupta enterobiasis enfeksiyon oranı %3.23, orta gelirli ailelerde %7.90 ve üzeri bulunmuş olup pozitif örneklerin 10'unun yükseköğrenim mezunu olduğu belirlenmiştir ($p>0.05$). Bu araştırmada anne ve babanın eğitim düzeyi ile *E. vermicularis*'in görülmesi arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Eğitim durumu ne olursa olsun ailelerin paraziter hastalıkların yayılımı, tanı ve tedavisi ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmadığı, yapılan görüşmelerde ilaç tedavisini sürekli görmelerine rağmen parazit ile mücadele edemediklerini ve tedavide aile içi tedavinin öneminin tam olarak bilinmediği dikkat çekmiştir.

Bağırsak nematodlarının görülmesini etkileyen risk faktörlerinden biri de sosyoekonomik durumdur. Yazgan ve ark.'ları⁽²⁵⁾ gecekondu bölgesinde yaşayan, evleri müstakil olan ve oda sayısı az olan evlerdeki çocuklarda, Keskin ve Bektaş⁽²⁴⁾ ise en yüksek prevalansın (%29.3) gecekondu konut tipinde yaşayanlarda görüldüğünü bildirmişlerdir. Gecekonduya yaşayan, ev ortamı kalabalık olan, evinin tuvaleti kanalizasyona bağlı olmayan ailelerde paraziter enfeksiyonun daha yüksek olduğunu göstermektedir⁽¹⁸⁾. Bu çalışmada *E. vermicularis* saptanan çocukların tümü apartman dairesinde oturduğu için bir kıyaslama yapılmadı. Ancak çalışma yapılan okulların %45.46 (5/11)'sında enterobiasis

görülmesi bölgedeki ailelere ve öğretmenlere parazitin bulaşması için potansiyel taşımaktadır.

Enterobiasiste en belirgin şikâyet perianal kaşıntıdır. Bu çalışmada perianal kaşıntı ile ilgili soruya yanıt verenlerin 269'undan 64'ü (%23.79) anüs kaşıntısı olduğunu belirtmiştir. Enterobiasis ilkokul çocuklarında anüs kaşıntısı olanlarda (%23.44; 15/64) anüs kaşıntısı olmayanlara (%2.93; 6/205) göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Ayrıca gece uyurken ağızdan salya akıntısı, diş gıcırdatma ve iştahsızlık belirtileri gösterenlerde göstermeyenlere göre, tırnak yeme alışkanlığı ve gece işeme belirtisi olmayanlarda olanlara göre kıl kurduna daha yüksek oranda rastlandı ($p<0.05$). Ancak karın ağrısı ve sinirlilik belirtileri olduğunu belirtilenlerde bu sonuçların anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Anket sorularında tırnak yeme alışkanlığı ve gece işeme belirtisi olmayanlarda olanlara göre kıl kurduna daha yüksek oranda rastlanması ilginç bulundu. Bu durumun ankete cevap vermeden kaynaklanmış olabileceği özellikle gece işeme durumunu söylemekten çekinmiş olabilecekleri düşünüldü.

Sonuç olarak; Türkiye'nin batısında bulunan Edremit (Balıkesir) ilçesindeki ilkokul çocuklarında *E. vermicularis* prevalansı %6.13 olarak bulundu. Paraziter enfeksiyonlar yönünden ülkemizin sosyo-ekonomik düzeyi yüksek bölgesinde yer alan Edremit ilçesinde (Balıkesir) ilkokulların *E. vermicularis* parazitiyle önemli düzeyde (%45.4) enfekte olduğu belirlendi. Araştırma süresince parazit hakkında okullarda öğretmenler ve ailelere bilgi verilmek istendiğinde genellikle parazit ile yüzleşmek istemedikleri, kıl kurdu parazitini ayıp saydıkları, mahremiyetli hastalık kabul ettikleri, başkalarının duymasından endişe ettikleri, tedavilerini bile gizli yaptıkları dikkati çekmiştir. Kıl kurdu parazitinin teşhisi için yapılan selofan-bant yönteminin uygulamada zor olduğu ve mahrem nedeniyle uygulamak istemedikleri gözlemlendi. Bu nedenlerden dolayı saha çalışmalarında bunların dikkate alınması ve enterobiasis tanısıyla ilgili yeni metotların geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından (24.02.2023 tarih ve 02 sayı) onaylanmıştır.

Yasal izin: Çalışma öncesi Balıkesir/Edremit Milli Eğitim Müdürlüğü'nden (E-99191664-605.1-73637497 sayı_03.04.2023 tarihli) izin alındı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Kafkas University, Medical Faculty Ethics Committee (02.24.2023; 02).

Legal Consent: Permission was obtained from Balıkesir/Edremit Directorate of National Education (E-99191664-605.1-73637497_03.04.2023) before the study.

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Turgay N, Üstün Ş. Enterobiosis. In: Özcel MA, editor. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. Türkiye Parazitol Dern Yay, No: 22. Bornova, İzmir: Meta Basım Matbaacılık; 2007:729-32.
2. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi, İnsanın Ökaryotlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları. 4. baskı. İstanbul Üniv Cerrahpaşa Tıp Fak Vakfı Yayınları; 1991:289-96.
3. Graham CF. A device for the diagnosis of *Enterobius* infection. Am J Trop Med Hyg. 1991;21(1):159-61. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1941.s1-21.159>
4. Paniker CKJ, Ghosh S, Chander J. Paniker's Textbook of Medical Parasitology. 8th ed. JB Medical Publishers; 2018:195-9.
5. Moosazadeh M, Abedi G, Afshari M, Mahdavi SA, Farshidi F, Kheradmand E. Prevalence of *Enterobius vermicularis* among children in Iran: A systematic review and meta-analysis. Osong Public Health Res Perspect. 2017;8(2):108-15. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2017.8.2.02>
6. Wang S, Yao Z, Hou Y, et al. Prevalence of *Enterobius vermicularis* among preschool children in 2003 and 2013 in Xinxiang city, Henan province, Central China. Parasite J. 2016;23:30. <https://doi.org/10.1051/parasite/2016030>
7. Huang J, Zhu H, Zhou C, et al. Epidemiological profile and spatial patterns of enterobiasis in children aged 3–9 years in china from 2016 to 2020. Trop Med Infect Dis. 2022;8(1):25. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8010025>

8. Thunyaharn S, Yingsiwaphat V, Saichanma S, et al. Prevalence and related factors of pinworm infection in preschool children of Ban Mai Municipal Child Development Center, Nakhon Ratchasima Province, Thailand. *Prog Appl Sci Tech*. 2023;13(2):1-8. <https://doi.org/10.14456/past.2023.13>
9. Janthu P, Dumidae A, Subkrasae C, et al. Prevalence and genetic analysis of *Enterobius vermicularis* in schoolchildren in lower northern Thailand. *Parasitol Res*. 2020;121(10):2955-65. <https://doi.org/10.1007/s00436-022-07626-0>
10. Lee MR, Shin HE, Back SO, et al. Positive rates for *Enterobius vermicularis* eggs among preschool children in Yeosu-si, Jeollanam-do, Korea (2017-2021). *Parasites Hosts Dis*. 2021;61(1):84-8. <https://doi.org/10.3347/PHD.22121>
11. Shin H, Jung BK, Ryoo S, et al. *Enterobius vermicularis* infection among preschool children: a 12- year (2008-2019) survey in large cities and provinces of the republic of Korea. *Korean J Parasitol*. 2021;59(4):421-6. <https://doi.org/10.3347/kjp.2021.59.4.421>
12. Rivero MR, De Angelo C, Feliziani C, et al. Enterobiasis and its risk factors in urban, rural and indigenous children of subtropical Argentina. *Parasitology*. 2022;149(3):396-406. <https://doi.org/10.1017/S0031182021001955>
13. Khayyat R, Belkebir S, Abuseir S, Barahmeh M, Alsadder L, Basha W. Prevalence of and risk factors for *Enterobius vermicularis* infestation in preschool children, West Bank, Palestine, 2015. *East Mediterr Health J*. 2021;27(11):1052-60. <https://doi.org/10.26719/emhj.21.022>
14. Al-Adhroey AH, Al-Ansi YA, Al-Kholani MA, et al. Enterobiasis among Yemeni children: A cross-sectional study. *J Parasit Dis*. 2022;46(3):722-8. <https://doi.org/10.1007/s12639-022-01487-1>
15. Wendt S, Trawinski H, Schubert S, Rodloff AC, Mössner J, Lübbert C. The diagnosis and treatment of pin worm infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(13):213-9. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0213>
16. Erdağı S. Kars'ta ilköğretim öğrencilerinde bağırsak nematodlarının prevalansı ve bunu etkileyen faktörler [yüksek lisans tezi]. Kars: Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Parazitoloji Anabilim Dalı, 2006.
17. Hazır C, Gündeşli H, Özkırım A, Keskin N. Ankara'da farklı sosyoekonomik düzeye sahip iki ilköğretim okulu öğrencileri arasında *Enterobius vermicularis*'in dağılımı. *Türkiye Parazit Derg*. 2009;33(1):54-8.
18. Giray H, Keskinoğlu P. İlkokul öğrencilerinde *Enterobius vermicularis* varlığı ve etkileyen etmenler. *Türkiye Parazit Derg*. 2006;30(2):99-102.
19. Özcan S, Özcan H, Sönmez E, Yazar S. Kayseri'de dört ilköğretim okulundaki öğrencilerde *Enterobius vermicularis* yaygınlığının araştırılması. *Türkiye Parazit Derg*. 2004;28(1):24-6.
20. Baştemir S, Öncel K, Yereli K, Kilimcioğlu A, Balcioğlu C, Girginkardeşler N. Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi tıbbi parazitoloji laboratuvarında 2011-2015 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2016;46(2):76-81. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2016.076>
21. Sönmez Tamer G, Çalışkan Ş, Willke A. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi parazitoloji laboratuvarına başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türkiye Parazit Derg*. 2008;32(2):126-9.
22. 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>
23. Fan CK, Chuang TW, Huang YC, Yin AW, et al. *Enterobius vermicularis* infection: prevalence and risk factors among preschool children in kindergarten in the capital area, Republic of the Marshall Islands. *BMC Infectious Dis*. 2019;19(1):536. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4159-0>
24. Keskin N, Bektaş A. Ankara ili sosyoekonomik düzeyi farklı ilköğretim okullarında *Enterobius vermicularis*'in görülme sıklığı. *Türkiye Parazit Derg*. 2014;38(3):159-65. <https://doi.org/10.5152/tpd.2014.3557>
25. Yazgan S, Çetinkaya Ü, Şahin İ. İlköğretim çağı çocuklarda *Enterobius vermicularis* yaygınlığı ve çeşitli semptomlar ile ilişkisinin araştırılması. *Türkiye Parazit Derg*. 2015;39(2):98-102. <https://doi.org/10.5152/tpd.2015.3781>
26. Park JH, Han ET, Kim WH, et al. A survey of *Enterobius vermicularis* infection among children on western and southern coastal islands of the Republic of Korea. *Korean J Parasitol*. 2015;43(4):129-34. <https://doi.org/10.3347/kjp.2005.43.4.129>
27. Gauert B. Comparative study of the incidence and dissemination of intestinal parasites in child day care centers of the district capital Schwerin. *Gesundheitswesen*. 1998;60(5):301-6.
28. Karaman Ü, Kaya Y, Kaçmaz G, et al. Ordu ilinde bir ilköğretim okulu öğrencilerinde *Enterobius vermicularis* epidemiyolojisi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*. 2017;9(5):18-20.

Grup A Streptokok İzolatlarında Emm Serotipinin Klinik Sunuma Etkisi: qPCR ile Yapılan Bir Serotiplendirme Çalışması

The Effect of Emm Serotype on Clinical Presentation in Group A Streptococcal Isolates: A Serotyping Study by qPCR

Ayşegül Zehra Uyan Erten*, Büşra Saygın*, Gülay Korukluoğlu**, Nilay Çöplü*, Bedia Dinç**

* Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Sağlık Uygulama ve Arştırma Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Atf/Cite as: Uyan Erten AZ, Saygın B, Korukluoğlu G, Çöplü N, Dinç B. Grup A streptokok izolatlarında emm serotipinin klinik sunuma etkisi: qPCR ile yapılan bir serotiplendirme çalışması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2024;54(3):190-195.

Öz

Amaç: Grup A streptokok (GAS) özellikle pediatrik yaş grubunda invaziv ve non-invaziv hastalıklardan sorumlu olabilen bir patojendir. emm geni sekans varyasyonlarına göre tanımlanmış 200'den fazla serotipi bulunan bu patojenin güncel dolaşımında olan serotiplerinin belirlenmesi, hastalık seyri ile ilişkisinin araştırılması ve geliştirilmekte olan aşılarda kapsayıcılığı ile ilgili veri elde etmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Yöntem: Haziran-Ağustos 2023 arasında laboratuvarımızda izole edilen GAS suşları çalışmaya dahil edilmiş olup serotip tayini kültürde üreyen kolonilerden CDC (Centers for Disease Control and Prevention) protokolüne göre tasarlanmış qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction) kiti ile çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 31 izolat (22 boğaz, 9 boğaz dışı) dahil edilmiştir. İzolatlardan üçü serotiplendirilememiştir (boğaz, yara, bronkoalveolar lavaj sıvısı). Boğaz izolatlarında en sık saptanan serotipler emm1 (n=7), emm2 (n=3), emm3 (n=3), emm89 (n=3), diğer (n=5) olurken; boğaz dışı izolatlarda ise emm28 (n=2), emm2 (n=1), emm3 (n=1), emm6 (n=1), emm12 (n=1), emm89 (n=1) saptanmıştır. İzolatların %89'unun aşı adaylarından 26 valanlı aşının kapsamında olduğu görülmüştür.

Sonuç: Dolaşımda olan emm serotiplerini belirleyerek güncel veri sağlamış olduk. Bu serotiplerin hastalık seyri ile ilişkisi ve toplum genelinde aşının etkin kullanımına yönelik daha güvenli veri sağlamak için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: İnvaziv/non-invaziv Grup A streptokok enfeksiyonları, emm serotip, Grup A streptokok aşılı

ABSTRACT

Objective: Group A Streptococcus (GAS) is a pathogen responsible for both invasive and non-invasive diseases, particularly in the pediatric age group. This study was designed to identify the current circulating serotypes of this pathogen, which has over 200 serotypes defined by emm gene sequence variations, investigate their association with disease progression and gather data on the coverage of developing vaccines.

Methods: GAS strains isolated in our laboratory between June and August 2023 were included in the study. Serotyping was performed using a qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction) kit designed according to the CDC (Centers for Disease Control and Prevention) protocol from cultured colonies.

Results: A total of 31 isolates (22 throat, 9 non-throat) were included in the study. Three isolates could not be serotyped (throat, wound, bronchoalveolar lavage fluid). Among throat isolates, the most frequently identified serotypes were emm1 (n=7), emm2 (n=3), emm3 (n=3), emm89 (n=3) and other (n=5). Non-throat isolates showed serotypes emm28 (n=2), emm2 (n=1), emm3 (n=1), emm6 (n=1), emm12 (n=1) and emm89 (n=1). It was found that 89% of the isolates are covered by the 26-valent vaccine candidates.

Conclusion: We have provided current data on the circulating emm serotypes. Further large-scale studies are needed to obtain more reliable data on the association of these serotypes with disease progression and the effective use of vaccines in the general population.

Keywords: Invasive/non-invasive Group A Streptococcus infections, emm serotype, Group A Streptococcus vaccines

Alındığı tarih / Received:

27.02.2024 / 27 February 2024

Kabul tarihi / Accepted:

26.05.2024 / 26 May 2024

Yayın tarihi / Publication date:

20.09.2024 / 20 September 2024

ORCID Kayıtları

A. Z. Uyan Erten 0000-0001-9580-5159

B. Saygın 0000-0002-9060-2587

G. Korukluoğlu 0000-0001-7625-6350

N. Çöplü 0000-0003-1956-1417

B. Dinç 0000-0001-8318-2556

✉ aysegulzehrauyan@gmail.com

GİRİŞ

Grup A streptokok (GAS) özellikle pediatrik yaş grubunda tonsillofarenjitin önde gelen bakteriyel etkenlerinden biridir. Ayrıca invaziv seyirli olan septisemi, nekrotizan fasiit ve streptokokal toksik şok sendromu tablolarından da sorumlu olabilmektedir⁽¹⁾. Virülans faktörlerinden biri olan M proteini bakteriyi fagositozdan korumakta ve aynı zamanda immün yanıtı tetikleyerek bağışık yanıtın oluşmasında rol almaktadır. M proteinini kodlayan *emm* gen bölgesinin tespiti ile serotiplendirme yapılmaktadır. Bakterinin emm serotipleri ve bunların klinik durumu ile ilişkisi yapılan önceki çalışmalarda araştırılmıştır⁽¹⁻⁵⁾. Ayrıca geliştirilmekte olan 26 valanlı, 30 valanlı aşuların GAS enfeksiyonlarının ve sekellerinin önlenmesi amacıyla kullanıma girmesinden önce toplumda dolaşımda olan emm serotiplerinin belirlenmesi önemlidir⁽⁶⁾. Bu çalışmada boğaz ve boğaz dışı GAS izolatlarının hem emm serotipleri ve klinik durum arasındaki ilişkilerini araştırmayı hem de güncel veri sağlayarak aşının ülkemizde etkin kullanılabilirliğine katkı vermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (27.12.2023 tarih ve E2-23-5910 sayı) onaylanmıştır.

Haziran-Ağustos 2023 arası Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği Bakteriyoloji Laboratuvarı'na gelen klinik örneklerden elde edilen GAS izolatları çalışmaya dahil edilmiştir. Boğaz kültürü örnekleri %5 koyun kanlı agara, idrar örneği ek olarak kromojenik agara, diğer klinik örnekler ek olarak çikolata agar ve Mac-Conkey agara ekim yapılmıştır. Plaklar 35-37°C'da 18-24 saat inkübe edildikten sonra kültürde üreyen koloniler viral nükleik asit transport içeren tüplere (vNAT® Transfer Tüpü, Bioeksen, Türkiye) alınmış, her birinden 200 µl alınarak 5 µl proteinaz-K eklenmiş ve Zybio EXM3000 (Zybio Products, Çin) cihazı ile dokuz dakikada ekstraksiyon aşaması tamamlanmıştır. Serotip tayini, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) protokolüne göre tasarlanan qPCR (quantitative polymerase chain reaction) ile yapılmıştır. Bu kit,

beş kuyucukta toplam 20 serotipe (emm1, 2, 3, 4, 6, 11, 12, 28, 49/151, 59, 75, 76, 77, 81, 82, 83, 87, 89, 92, 118) ait primer içermektedir. Kuyucukların herbirine 10 µl 2X PrimeScript Mix (Bio-Speedy, Bioeksen,Türkiye) enzim ve 5 µl Oligo Mix (Bio-Speedy, Bioeksen,Türkiye) dağıtılmıştır. Daha sonra her izolat için ekstraksiyon sonucu elde edilmiş nükleik asit süspansiyonu 5 µl eklenerek son hacim 20 µl olacak şekilde beş kuyucuğa pipetlenmiştir. CFX-96 Touch (BioRad Laboratories, Mannheim, Almanya) cihazında protokole (52°C 3 dakika, 95°C 10 saniye, 95°C 1 saniye, 67°C 15 saniye, 95°C 1 saniye, 55°C 15 saniye; 3. ve 4. basamaklar 11 tekrar, 5. ve 6. basamaklar 29 tekrar) uygun çalışılmış ve 45 dakikada sonuç alınmıştır.

BULGULAR

Toplam 31 adet GAS izolatı çalışmaya dahil edildi. İzolatların 22'si boğaz kültürü, dokuzu boğaz dışı (apse, yara, bronkoalveolar lavaj sıvısı, idrar) klinik örneklerden elde edildi. İzolatlara ait serotip sonuçları Tablo 1'de sunulmaktadır. İzolatlardan üçü (boğaz, yara, bronkoalveolar lavaj sıvısı) serotiplendirilemedi. Boğaz kültürü alınan hastalardan biri hariç hepsi pediatrik yaş grubundan olup boğaz dışı klinik örneklerin alındığı hastalardan ise beşi pediatrik yaş grubuna aitti.

Boğaz izolatlarına bakıldığında baskın olan serotipin emm1 (n=7) olduğu görüldü. Diğer serotipler sırasıyla en sık emm2 (n=3), emm3 (n=3), emm89 (n=3), emm4 (n=1), emm6 (n=1), emm12 (n=1), emm83 (n=1), emm87 (n=1) olarak belirlendi. Bir hastanın boğaz izolatı emm 3 serotipinde olup kızıl tablosu geliştiği görüldü. Bu hasta serviste yatırılarak seftriakson (2x1 gr/gün, intravenöz (IV), beş gün) ve devamında amoksisilin-klavulanik asit (80 mg/kg/gün, peroral (PO), beş gün) ile tedavi edildi. Diğer boğaz kültürü izolatlarının alındığı hastalar ayaktan tedavi edildi.

Boğaz dışı izolatlara bakıldığında serotiplerin dağılımı emm28 (n=2), emm2 (n=1), emm3 (n=1), emm6 (n=1), emm12 (n=1), emm89 (n=1) şeklindeydi. Hastaların klinik progresyonlarına baktığımızda; iki idrar izolatından (emm2, emm28);

Tablo 1. Çalışmadaki izolatlara ait serotip sonuçları

Araştırılan serotipler	Boğaz izolatları n=22	Boğaz dışı izolatlar n=9	
		Sayı	Örnek tipi
	emm1	7	-
	emm89	3	1 Apse
	emm12	1	1 Yara
1.kuyucuk	emm82	-	-
	emm28	-	2 İdrar, apse
	emm92	-	-
	emm77	-	-
2.kuyucuk	emm4	1	-
	emm59	-	-
	emm11	-	-
	emm3	3	1 Apse
3.kuyucuk	emm2	3	1 İdrar
	emm87	1	-
	emm81	-	-
	emm118	-	-
4.kuyucuk	emm6	1	1 Apse
	emm75	-	-
	emm49/151	-	-
	emm76	-	-
5.kuyucuk	emm83	1	-
Tiplendirilemeyen		1	2 Yara, bronkoalveolar lavaj sıvısı

emm2 serotipinin saptandığı hastada akut nefritik sendrom tablosu gelişmişken diğer hasta (emm28) ayaktan antibiyotik tedavisi ile izlendi. Akut nefritik sendrom tablosu gelişen hasta sefiksım (400 mg/gün, PO, 10 gün) ve destek tedavisi ile izlendi. Apse örneklerinden dört adet izolat üretilmiş olup ikisinde peritonsiller apse (emm3, emm6); birinde pilonidal apse (emm89); diğerinde ise derin boyun absesi (emm28) gelişti. Bu hastalar hastanede yatırılarak tedavi edildi. Peritonsiller apse gelişen hastalardan biri(emm3) sulbaktam-ampisilin (4x3 gr/gün, IV, beş gün) ve devamında amoksisilin-klavulanik asit (2x1 gr/gün, PO, beş gün) ile tedavi edilirken; diğer hasta(emm6) piperasilin-tazobaktam (4x1 gr/gün, IV, sekiz gün) ve devamında amoksisilin-klavulanik asit (3x1 gr/gün, PO, altı gün) ile tedavi edildi. Pilonidal apse gelişen hasta(emm89); apse drenajı sonrası amoksisilin-klavulanik asit (2x1 gr/gün, PO,

10 gün) tedavisi aldı. Derin boyun absesi gelişen hasta(emm28); meropenem (3x1 gr/gün, IV, 14 gün), teikoplanin (6 mg/kg/gün, IV, 14 gün) ve devamında amoksisilin-klavulanik asit (2x1 gr/gün, PO, 14 gün) ve siprofloksasin (2x500 mg/gün, PO, 14 gün) tedavileri ile izlendi. Yara yeri enfeksiyonu gelişen hasta(emm12) da servise yatırılarak sefotaksim (4x750 mg/gün, IV, beş gün), klindamisin (3x150 mg/gün, IV, beş gün) tedavilerini aldı ve amoksisilin-klavulanik asit (2x1 gr/gün, PO, beş gün) ile taburcu edildi. Mortal seyreden vaka olmadı.

TARTIŞMA

GAS için serotip ve invaziv/non-invaziv enfeksiyon ilişkisi daha önceki çalışmalarda da araştırılmıştır. Bu serotiplerin çeşitliliği ve yoğunluğu bölgesel

farklılıklar göstermektedir. Avrupa bölgesine baktığımızda; Almanya'da 2009-2014 yılları arasında kapsayan bir çalışmada invaziv GAS enfeksiyonlarında en sık emm1, emm28 ve emm89; İspanya'da; emm1, emm89, emm3, emm4, emm12, emm6 ve yine Almanya ile Polonya bölgesinde yapılan bir çalışmada emm28 bulunmuştur^(2,4,7). İrlanda'da yapılan başka bir çalışmada da invaziv enfeksiyonlarda sırasıyla en sık emm1, emm3, emm28, emm12 ve emm89, invaziv olmayan enfeksiyonlarda emm4, emm28, emm3, emm12, emm89 ve emm1 baskın serotip olarak bulunmuştur⁽⁵⁾. İran'da yapılan emm serotipleri ve klinik ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada emm1, emm28, emm42.1 ve emm55 tipleri sadece invaziv enfeksiyonlarda saptanırken emm68 tipi non-invaziv enfeksiyonlardan izole edilmiştir⁽³⁾. Türkiye'de yapılan çalışmalara baktığımızda çok merkezli bir çalışmada invaziv GAS izolatlarında sırayla en sık emm1, emm4, emm6, emm12, emm24, emm14, emm28; diğer bir çalışmada ise invaziv GAS izolatlarında sırayla en sık saptanan serotipler emm28, emm1, emm12, emm3, emm89 olmuştur^(8,9).

Çalışmamızda invaziv özellik gösteren GAS izolatlarının serotipleri emm2, emm3, emm6, emm12, emm28, emm89'dan oluşmaktadır. Gerek ülkemizde gerekse ülkemiz dışında yapılan çalışmalarda ortak serotiplerin olması bazı emm serotiplerinin daha invaziv seyirli olabileceğini düşündürmektedir.

GAS nedeni ile tonsillofarenjit tablosu geliştiğinde invaziv seyirli olmasa bile etkin ve zamanında antibiyotik tedavisi almayan hastalarda akut romatizmal ateş (ARA) gelişme olasılığı bulunmaktadır ve bu durum hastalar için ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada ARA prevalansı yüksek ve düşük olan bölgeler karşılaştırıldığında yüksek olan bölgelerde emm1 ve emm12; düşük olan bölgelerde emm12 baskın bulunmuştur. Ayrıca prevalansın düşük olduğu bölgede emm3 varlığına ve emm41'in olmamasına dikkat çekilmiştir⁽¹⁰⁾. Hawaii'de yapılan bir çalışmada ise ARA gelişen hastalarda daha önce Amerika Birleşik Devletleri'nde ARA ile ilişkilendirilen emm tipleri dışında atipik emm serotipleri tespit edilmiştir⁽¹¹⁾.

GAS nedeni ile tonsillofarenjit tablosu gelişen hastalardaki emm serotiplerini araştıran çalışmalar incelendiğinde; Japonya'da boğaz izolatlarında yaygın olarak en sık emm12 ve emm1; Hindistan'da ise emm1 ve emm49 tespit edilmiştir^(12,13). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise; 2009 yılında GAS'a bağlı tonsillofarenjit ile başvuran hastalarda en sık emm1 ve emm3; 2012 yılında en sık emm1, emm89, emm18, emm19 ve 2019 yılında ise tonsillofarenjit hastalarında sırayla en sık emm89, emm44, emm6, emm84, emm1 ve emm18.1 saptanmıştır⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Çalışmamızda ise boğaz izolatlarında sırayla en sık saptanan serotipler emm1, emm2, emm3 ve emm89 olmuştur.

Bu tür çalışmaların farklı bölgelerde yapılması, yerel dolaşımda olan serotiplerin saptanması ve geliştirilmekte olan GAS aşılarının etkin kullanımının gözden geçirilmesi açısından önem arz etmektedir^(6,17). Bu aşı adaylarından 26 valanlı olan emm serotiplerinden 1.0, 1.2, 2, 3, 5, 6, 11, 12, 14, 18, 19, 22, 24, 28, 29, 33, 43, 59, 75, 76, 77, 89, 92, 94, 101 ve 114'ü içermektedir⁽¹⁸⁾. Diğer bir aşı adayı olan 30 valanlı aşı ise emm 1, 2, 3.1, 4, 5.14, 6.4, 11, 12, 14.3, 18, 19, 22, 24, 28, 29.2, 44, 49, 58, 73, 75, 77, 78, 81, 82, 83.1, 87, 89, 92, 114, 118 serotiplerini kapsamaktadır⁽⁶⁾. Yirmi altı valanlı aşının özellikle batı ülkelerindeki yaygın GAS serotiplerini hedef aldığı, Asya ve Pasifik ülkelerinde bulunan serotiplere karşı yeterli koruma sağlamadığı görülmüştür⁽¹⁹⁾. Otuz valanlı aşı da benzer şekilde ABD ve Kanada'daki tonsillofarenjit vakalarının %98'ini, Avrupa'daki invaziv GAS vakalarının %78'ini kapsarken; Avustralya'daki boğaz izolatlarının %40'ını, Hindistan'da ise %28'ini kapsadığı görülmüştür⁽²⁰⁾. Yirmi altı valanlı aşının Türkiye'de enfeksiyon etkeni olarak saptanan invaziv GAS izolatlarında GAS serotiplerini kapsama oranları; 2010-2011 yılları arası yapılan çalışmada %70.5; 2012 yılında yapılan bir çalışmada %74; 2017 yılındaki diğer bir çalışmada %84.88 olarak bulunmuştur^(8,9,15). Yine ülkemizde 2020 yılında yapılan bir çalışmada 26 valanlı aşı için kapsama oranı %61.5; 30 valanlı aşı için %84.6 olarak bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda bulunan 10 emm serotipinden yedisi (%70) 26 valanlı aşı kapsamında olup emm 4, 83 ve 87 kapsam dışında kalmıştır.

Çalışmada serotiplendirilen tüm izolatların %89'unun (25/28) aşı kapsamında olduğu belirlenmiştir. Diğer 30 valanlı aşı için subtip tayini yapmadığımız için kesin bir kapsayıcılık oranı verilememiştir.

GAS için emm serotip tayini yapılarak dolaşımda olan serotipler ile ilgili güncel veri sağlanmıştır. Aynı serotipe sahip bazı izolatlar farklı klinik sonuçlara sebep olmuştur. emm serotipinin GAS enfeksiyonu klinik sunumuna tek başına etkisinin yeterli olmayacağı sonucuna varılabilir. Fakat bazı serotiplerin önceki çalışmalar ile benzer şekilde invaziv GAS enfeksiyonlarında saptanması bu serotiplerin hastalık seyri ile ilgisini düşündürmüştür. Aşı kapsamı ile ilgili çok merkezli çalışmaların yapılması toplum kapsayıcılığı ile ilgili daha güvenli veri sağlayabilir. Ayrıca subtip tayini yapılması özellikle 30 valanlı aşının kapsayıcılığı hakkında daha sağlıklı verilerin ortaya konulmasını sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (27.12. 2023 tarih ve E2-23-5910 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Ankara Bilkent City Hospital, No.2 Ethical Committee (06.12.2023; 8e4e07a2-b556-441c-a7f2-1a5d132ecd4a).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Li Y, Rivers J, Mathis S, Li Z, et al. Genomic surveillance of *Streptococcus pyogenes* strains causing invasive disease, United States, 2016-2017. *Front Microbiol.* 2020;11:1547. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01547>
- Villalón P, Sáez-Nieto JA, Rubio-López V, et al. Invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Spain: a microbiological and epidemiological study covering the period 2007-2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(11):2295-303. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04279-2>
- Khan RMA, Anwar S, Pirzada ZA. *Streptococcus pyogenes* strains associated with invasive and non-invasive infections present possible links with emm types and superantigens. *Iran J Basic Med Sci.* 2020;23(1):133-9. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2019.38635.9164>
- Imöhl M, Fitzner C, Perniciaro S, van der Linden M. Epidemiology and distribution of 10 superantigens among invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Germany from 2009 to 2014. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180757>
- Meehan M, Murchan S, Gavin PJ, Drew RJ, Cunney R. Epidemiology of an upsurge of invasive group A streptococcal infections in Ireland, 2012-2015. *J Infect.* 2018;77(3):183-90. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.05.010>
- Pastural É, McNeil SA, MacKinnon-Cameron D, et al. Safety and immunogenicity of a 30-valent M protein-based group A streptococcal vaccine in healthy adult volunteers: A randomized, controlled phase I study. *Vaccine.* 2020;38(6):1384-92. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.005>
- Strus M, Heczko PB, Golińska E, et al. The virulence factors of group A streptococcus strains isolated from invasive and non-invasive infections in Polish and German centres, 2009-2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(9):1643-9. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-2978-8>
- Topkaya AE, Balıkcı A, Aydın F, et al. Türkiye'de invazif streptokok enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, klinik ve mikrobiyolojik özellikleri, 2010-2011. *Mikrobiyol Bul.* 2014;48(1):1-13.
- Kızılyıldırım S. İnvaziv A grubu streptokok enfeksiyonlarından sorumlu suşlarda emm ve süperantijen genotiplerinin dağılımı, klinik korelasyonu ve filogenetik ilişkilerinin tespiti [Doktora tezi]. Adana: Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2017.
- Mhlanga N, Sharp G, Nulsen M. Emm type distribution of group A *Streptococcus* isolates from the throat swabs of children living in areas with a high (Northland and Gisborne) or low (Palmerston North) incidence of acute rheumatic fever. *N Z Med J.* 2017;130(1460):13-20.

11. Erdem G, Mizumoto C, Esaki D, et al. Group A streptococcal isolates temporally associated with acute rheumatic fever in Hawaii: Differences from the continental United States. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):e20-4. <https://doi.org/10.1086/519384>
12. Okabe T, Takeda S, Hida M, Narisada T. Study of T serotypes and Emm genotypes of *Streptococcus pyogenes* in children with pharyngitis and tonsillitis. *J Nippon Med Sch*. 2011;78(3):174-7. <https://doi.org/10.1272/jnms.78.174>
13. Arya DK, Sharma A, Mehta G, Dua M, Johri AK. Molecular epidemiology and virulence characteristics of prevalent group A streptococci recovered from patients in northern India. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(3):271-81. <https://doi.org/10.3855/jidc.2874>
14. Çakmak AE. İstanbul'da 2007-2009 döneminde çocuk hastaların boğaz kültürlerinden izole edilen A grubu beta hemolitik streptokokların M proteini (emm) geni tiplendirilmesi [Tıpta uzmanlık tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, 2017.
15. Arslan U, Oryaşın E, Eskin Z, et al. *Streptococcus pyogenes* suşlarının emm genotiplerinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılığı: Geliştirilmekte olan aşı ile karşılaştırma. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47(2):318-23. <https://doi.org/10.5578/mb.4480>
16. Altun M. Tonsillofarenjitli hastalardan izole edilen *Streptococcus pyogenes* suşlarının tanınması, antibiyotik direnç profilleri ile emm ve ekzotoksin genlerinin tespiti [Doktora tezi]. Çanakkale: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2019.
17. Asturias EJ, Excler JL, Ackland J, et al. Safety of *Streptococcus pyogenes* vaccines: anticipating and overcoming challenges for clinical trials and post-marketing monitoring. *Clin Infect Dis*. 2023;77(6):917-24. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad311>
18. McNeil SA, Halperin SA, Langley JM, et al. Safety and immunogenicity of 26-valent group a *Streptococcus* vaccine in healthy adult volunteers. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):1114-22. <https://doi.org/10.1086/444458>
19. Castro SA, Dorfmueller HC. A brief review on Group A *Streptococcus* pathogenesis and vaccine development. *R Soc Open Sci*. 2021;8(3):201991. <https://doi.org/10.1098/rsos.201991>
20. Iyer V, Sagar V, Toor D, et al. Group A *Streptococcus* infections: Their mechanisms, epidemiology, and current scope of vaccines. *Cureus*. 2022;14(12):e33146. <https://doi.org/10.7759/cureus.33146>

Parainfluenza Virüs Enfeksiyonlarının Serotiplere ve Mevsimlere Göre Dağılımı[§]

Distribution of Parainfluenza Virus Infections by Serotypes and Seasons

Hüma Çamdere*[®], Burak Ezer**[®], Mehmet Özdemir*[®]

* Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

** Beyhikim Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Konya, Türkiye

Atf/Cite as: Çamdere H, Ezer B, Özdemir M. Parainfluenza virüs enfeksiyonlarının serotiplere ve mevsimlere göre dağılımı. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(3):196-200.

Öz

Amaç: Parainfluenza virüs (PIV), çocuklarda ve yetişkinlerde üst ve alt solunum yolu hastalıklarının önemli nedenlerindedir. Parainfluenza virüsünün enfeksiyona neden olan dört serotipi; PIV-1, PIV-2, PIV-3 ve PIV-4 vardır. Bu retrospektif çalışmada solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle takip edilen hastalarda PIV enfeksiyonlarının serotiplere ve mevsimlere göre dağılımının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1 Eylül 2020- 31 Ağustos 2023 tarihleri arasında solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile takip edilen hastaların nazofaringeal sürüntü örneklerinde PIV etkeni multiplex polimeraz zincir reaksiyonu (m-PZR) yöntemi ile çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışma sonucunda 6509 nazofaringeal sürüntü örneğinden 434 (%6.7) adedinde PIV tiplerinden herhangi biri tespit edilmiştir. Alt tiplerin dağılımında etken olarak en sık 199 (%45.9) adet ile PIV-3 saptanmıştır. Bunu sırasıyla 99 (%22.6) adet ile PIV-4, 90 (%20.7) adet ile PIV-1 ve 47 (%10.8) adet ile PIV-2 takip etmektedir. PIV-1'in sonbahar aylarında, PIV-2 ve PIV-4'ün kış ve ilkbahar aylarında, PIV-3'ün ise yaz aylarında sıklığının arttığı görülmektedir.

Sonuç: Mevsimsel epidemiler yapabilen PIV enfeksiyonlarının m-PZR yöntemi ile tespit edilmesi, klinisyenlere bu viral enfeksiyonların tedavi ve korunma süreciyle ilgili yol gösterici olacaktır. Bölgemizde, yıl boyunca PIV enfeksiyonu görülmekle birlikte sonbahar aylarında sıklığının arttığı görülmüştür. Çalışmamızda nazofaringeal sürüntü örneklerinde m-PZR yöntemi ile pozitiflik saptanan PIV serotipleri arasında en sık görülen PIV-3 olmuştur.

Anahtar kelimeler: Parainfluenza virüs, serotip, solunum yolu enfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: Parainfluenza virus (PIV) is one of the major causes of upper and lower respiratory tract diseases in children and adults. The four serotypes of the parainfluenza virus that cause infection are; PIV-1, PIV-2, PIV-3 and PIV-4. In this retrospective study, it was aimed to investigate the distribution of PIV infections according to serotypes and seasons in patients followed for respiratory tract infection.

Methods: PIV agent was studied by multiplex polymerase chain reaction (m-PCR) method in nasopharyngeal swab samples of patients who were followed up with symptoms of respiratory tract infection between September 1, 2020 and August 31, 2023 at Necmettin Erbakan University Medical Faculty Hospital.

Results: As a result of the study, any of the PIV types was detected in 434 (6.7%) of 6509 nasopharyngeal swab samples. PIV-3 was the most common agent in the distribution of subtypes with 199 (45.9%). This is followed by PIV-4 with 99 (22.6%), PIV-1 with 90 (20.7%) and PIV-2 with 47 (10.8%). It appears that the frequency of PIV-1 increases in the fall, PIV-2 and PIV-4 in the winter and spring, and PIV-3 in the summer.

Conclusion: Detection of PIV infections, which can cause seasonal epidemics, by m-PCR method will guide clinicians about the treatment and prevention process of these viral infections. Although PIV infection is seen throughout the year in our region, it has been observed that its frequency increases in the autumn months. In our study, PIV-3 was the most common PIV serotype in nasopharyngeal swab specimens that were positivited by m-PCR method.

Keywords: Parainfluenza virus, serotype, respiratory tract infection

Alındığı tarih / Received:

06.03.2024 / 06.March.2024

Kabul tarihi / Accepted:

27.05.2024 / 27.May.2024

Yayın tarihi / Publication date:

20.09.2024 / 20.September.2024

ORCID Kayıtları

H. Çamdere 0000-0002-9697-1949

B. Ezer 0000-0003-1217-2080

M. Özdemir 0000-0002-9316-771X

✉ humagokmen1997@gmail.com

[§] Bu araştırma 7. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde (1-5 Ekim 2023, Bodrum-Muğla) sunulmuştur.

GİRİŞ

Parainfluenza virüs (PIV), çocuklarda ve yetişkinlerde üst ve alt solunum yolu hastalıklarının önemli nedenlerindedir⁽¹⁾. PIV soğuk algınlığı, krup ve benzeri üst solunum yolu enfeksiyonu etkeni olmakla birlikte pnömoni ve bronşiyolit gibi alt solunum yolu enfeksiyonuna da sebep olabilir⁽²⁾. Bebekler, çocuklar, yaşlılar ve immün sistemi bakılanmışlar şiddetli PIV enfeksiyonu için daha yüksek risk altındadır. Sağlıklı yetişkinlerde PIV enfeksiyonu genellikle hafif üst solunum yolu hastalığı semptomlarıyla sınırlıdır⁽³⁾.

PIV Paramyxoviridae ailesindeki zarflı, negatif polariteye sahip tek zincirli RNA virüsüdür. PIV genetik ve antijenik olarak dört serotipe (PIV-1, PIV-2, PIV-3 ve PIV-4) ayrılır⁽⁴⁾. PIV-4'ün A ve B olmak üzere iki alt türü mevcuttur⁽⁵⁾. Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (m-PZR) solunum yolu virüslerini saptamada hızlı, duyarlı ve özgül bir yöntem olarak moleküler yöntemler arasında ilk sırayı almıştır. Enfeksiyona neden olan solunum yolu virüslerinin m-PZR yöntemi ile belirlenmesi benzer semptom gösteren hastalara yaklaşımı belirlemede yardımcı olacaktır⁽⁶⁾.

Bu retrospektif çalışmada hastanemizde solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle takip edilen hastalarda PIV enfeksiyonlarının serotiplere ve mevsimlere göre dağılımının hızlı, duyarlı ve özgül bir yöntem olan m-PZR yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Necmettin Erbakan Üniversitesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (01.12.2023 tarih ve 4658 sayı) onaylanmıştır.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1 Eylül 2020–31 Ağustos 2023 tarihleri arasında solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile takip edilen hastaların nazofaringeal sürüntü örneklerinde PIV etkeni m-PZR yöntemi ile çalışılmış ve retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalardan dakron eküvyonla alınan nazofaringeal sürüntü örnekleri viral taşıma

besiyeri [Universal transport medium (UTM) kit, Copan Diagnostics, Brescia, İtalya] ile birkaç saat içinde laboratuvara ulaştırılmıştır ve laboratuvar testleri uygulanıncaya kadar üretici firmanın önerileri doğrultusunda 72 saate kadar +4°C'de, 72 saatten sonra -20°C'de saklanmıştır.

Viral RNA izolasyonu Viral DNA and RNA Extraction Kit (Tianlong, Çin) kullanılarak yapılmıştır. PIV-1, PIV-2, PIV-3 ve PIV-4 bu süre içinde üç farklı ticari kit kullanılarak belirlenmiştir. Nisan 2022 tarihine kadar olan nazofaringeal sürüntü örneklerinde viral etkenlerin belirlenmesi için m-PZR prensibi ile çalışan Bio-Speedy® Solunum Yolu RT-qPCR MX-24T Panel (Bioeksen, Türkiye) sistemi kullanılmıştır. Nisan 2022 tarihinden sonra gelen örneklerde ise PIV-1, PIV-2 ve PIV-3'ü tespit etmek için m-PZR prensibi ile çalışan ScmPlex® RV-Panel A Detection kit (SCM Biyoteknoloji, Türkiye) sistemi, PIV-4'ü tespit etmek için ScmPlex® RV-Panel B Detection kit (SCM Biyoteknoloji, Türkiye) sistemi kullanılmıştır.

BULGULAR

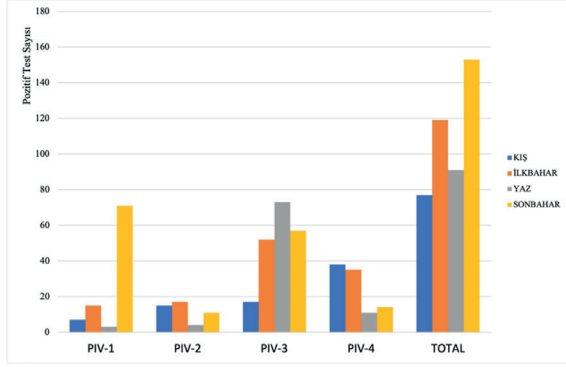
Çalışma sonucunda üç yıllık sürede çeşitli kliniklerden laboratuvarımıza gönderilen 6509 nazofaringeal sürüntü örneğinden 434 (%6.7) adedinde PIV serotiplerinden herhangi birinin pozitifliği tespit edilmiştir. PIV pozitifliği saptanmış 434 hastanın 383'ünün (%88.2) 18 yaşın altında çocuklar olduğu belirlenmiştir. PIV pozitifliği saptanmış 383 çocuğun 279'unun da (%72.8) 5 yaşın altında çocuklar olduğu belirlenmiştir.

Serotiplerin dağılımında etken olarak en sık 199 (%45.9) adet ile PIV-3 saptanmıştır. Bunu sırasıyla 99 (%22.6) adet ile PIV-4, 90 (%20.7) adet ile PIV-1 ve 47 (%10.8) adet ile PIV-2 takip etmektedir. PIV serotiplerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Pozitiflik saptanan 434 hastada PIV serotiplerinin mevsimsel dağılımına bakıldığında PIV enfeksiyonu en sık sonbahar aylarında görülmektedir. Şekil 1'de görüldüğü üzere PIV-1'in sonbahar aylarında, PIV-2 ve PIV-4'ün kış ve ilkbahar aylarında, PIV-3'ün ise yaz aylarında sıklığının arttığı görülmektedir.

Tablo 1. Parainfluenza virüs (PIV) serotiplerinin dağılımı

	PIV-1	PIV-2	PIV-3	PIV-4
Sayı (n)	90	47	199	98
Yüzde (%)	20.7	10.8	45.9	22.6

**Şekil 1. Parainfluenza virüs (PIV) serotiplerinin mevsimlere göre dağılımı**

TARTIŞMA

Beş yaş altı çocuklarda PIV'lar solunum sinsityal virüsten (RSV) sonra, akut solunum yolu enfeksiyonlarının ikinci en sık nedenidir ve hastaneye yatışların yaklaşık %17'sini oluşturur⁽⁷⁾. Yapılan çalışmalar, çocukların %60'ının iki yaşına kadar PIV-3 ile enfekte olduğunu, bu sayının dört yaşına kadar %80'e yükseldiğini göstermiştir⁽⁸⁾. Yetişkinlerde çoğunlukla hafif üst solunum yolu enfeksiyonu olarak kendini gösterir; ancak yaşlılarda ve bağışıklık sistemi zayıf kişilerde daha ciddi enfeksiyonlara neden olabilir⁽⁹⁾.

Birçok çalışmada solunum yolu enfeksiyonlarına en sık neden olan viral etkenlerin insan rinovirüsü (hRV) ve influenza A/B (IFN-A/B) virüs olduğu bildirilmiştir^(10,11). hRV'nin mevsimlere göre dağılımına bakıldığında PIV enfeksiyonuna benzer şekilde ilkbahar ve sonbahar aylarında daha sık görüldüğü, ancak tüm yıla yayılmış biçimde enfeksiyona sebep olduğu gözlenmiştir^(12,13). İlkbaharda en sık hRV etken olurken bunu IFN-A/B, insan koronavirüsleri (hCoV; OC43, 229E, NL63 ve HKU) ve insan metapnömovirüsü (hMPV) takip etmiştir. Daha sonra PIV etken olarak görülmüştür⁽¹⁴⁾. Sonbahar aylarında hRV en sık etken olurken ikinci sırada PIV etken olarak bulunmuştur⁽¹⁴⁾.

Kuşkucu ve arkadaşları kış aylarında enfeksiyona neden olan etkenlerin sıklığını sırası ile IFN-A/B, RSV, hRV, hCoV, hMPV ve PIV şeklinde bulmuştur⁽¹⁴⁾. Yaz aylarında ise hRV, hCoV ve IFN-A/B'den sonra PIV'ın en sık etken olduğunu bulmuşlardır⁽¹⁴⁾.

PIV enfeksiyonlarının 4 serotipi de farklı mevsimsel dağılımlar göstermektedir. PIV-1 vakaları, iki yılda bir eylül ayından aralık ayına kadar olan aralıkta artış göstermektedir⁽¹⁵⁾. PIV-3 enfeksiyonu her yıl, özellikle nisan-haziran aylarında meydana gelir. PIV-3, PIV-1 enfeksiyonunun sık görülmediği yıllarda daha uzun bir bahar sezonu olarak ya da kasımdan aralık ayına kadar ikinci ancak daha sakin geçen bir sezon olarak artış gösterir⁽¹⁶⁾. PIV-3'e benzer şekilde, her yıl daha küçük çaplı PIV-2 enfeksiyonu salgınları meydana gelir⁽¹⁶⁾. PIV-4'ün daha az izole edilmesi, bu serotipin mevsimselliği hakkında sonuç çıkarmayı zorlaştırmaktadır^(15,16).

Çalışmamıza dahil edilmiş olan hastaların nazofaringeal sürüntü örneklerinde PIV serotiplerinden herhangi birinin pozitifliği %6.7 olarak tespit edilmiştir. PIV, akut solunum yolu enfeksiyonlarının önde gelen nedenlerindedir^(17,18). Solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla takip edilen hastalarda viral etkenlerin dağılımı ile ilgili yapılan çalışmalarda PIV etkeni görülme oranları %4-10 arasında bulunmuştur^(19,20). Bizim çalışmamızda da pozitiflik oranı literatüre uyumlu şekilde %6.7 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan hastaların %88.2'si 18 yaş altı çocuklardır. PIV pozitifliği saptanmış olan çocukların da %72.8'i beş yaş altı çocuklardır. PIV çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının önemli nedenlerindedir. ABD'de her yıl beş yaş altındaki çocuklarda beş milyona yakın alt solunum yolu enfeksiyonu tespit edilmektedir ve bu enfeksiyonların üçte birinde PIV'lar izole edilmektedir⁽²¹⁻²³⁾.

PIV-3 bebekler, küçük çocuklar, immün sistemi baskılanmış kişiler, kronik hastalığı olanlar ve yaşlılarda ilkbahar ve yaz aylarında ortaya çıkan alt solunum yolu enfeksiyonunda sık görülen etkindir^(22,24). PIV

enfeksiyonlarının tanımlanması ve epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda serotiplerin dağılımına bakıldığında en sık PIV-3'ün enfeksiyona neden olduğu görülmüştür^(1,19,20,25). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde değerlendirmeye alınan hastalarda PIV serotiplerinin dağılımına bakıldığında etken olarak en sık PIV-3 (%45,9) saptanmıştır.

Çalışmamızda, PIV'in mevsimsel dağılımı, ülkemizden ve dünyadan bildirilen mevsimsel dağılım verileri ile uyumludur. Yapılan çalışmalarda PIV aktivitesinin çoğunlukla ilkbahar ve sonbahar aylarında yüksek olduğu bulunmuştur⁽²⁶⁾. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ilkbahar ve sonbahar aylarında PIV aktivitesinin yüksek olduğu gözlenmiştir. PIV serotiplerinin mevsimsel dağılımına bakıldığında PIV-3'ün belirgin bir şekilde yaz aylarında salgın yaptığı görülmüştür. Diğer alt tiplerin ise genellikle sonbahardan ilkbahara kadar yaygın bir zaman aralığında görüldüğü belirlenmiştir^(19,21,27). Bizim çalışmamızda da PIV serotiplerinin mevsimsel dağılımına bakıldığında benzer şekilde PIV-3'ün en sık (%36.7) yaz aylarında görüldüğü, PIV-2 ve PIV-4'ün kış ve ilkbahar aylarında daha sık görüldüğü, PIV-1'in sonbahar aylarında (%78.8) en sık görüldüğü belirlenmiştir. PIV serotiplerine bağlı enfeksiyonların mevsimsel dağılımının değişiklik göstermesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. İklim koşullarındaki farklılıkların neden olabileceği düşünülmüştür^(19,27).

Sonuç olarak, bu çalışmada hastanemize solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran hastaların %6.7'sinde PIV serotiplerinden herhangi birinin pozitifliği bulunmuştur. Virüsü saptamada kullanılan m-PZR yönteminin duyarlı ve özgül olması, kısa sürede sonuçlanması hasta yönetimine fayda sağlamakta olup bölgemizdeki parainfluenza virüs serotiplerinin sıklığını ve mevsimlere göre dağılımını belirlemede yardımcı olacağı, gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılmasına katkıda bulunacağı ve PIV enfeksiyonunun yoğun olduğu dönemlerde virüsten korunmak için alınabilecek önlemler açısından yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Necmettin Erbakan Üniversitesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (01.12.2023 tarih ve 4658 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Necmettin Erbakan University, Non-Pharmaceutical and Medical Device Research Ethics Committee (12.01.2023; 4658).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. DeGroot NP, Haynes AK, Taylor C, et al. Human parainfluenza virus circulation, United States, 2011-2019. *J Clin Virol.* 2020;124:104261. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104261>
2. Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza virus infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(4):538-54. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584798>
3. Frost HM, Robinson CC, Dominguez SR. Epidemiology and clinical presentation of parainfluenza type 4 in children: A 3-year comparative study to parainfluenza types 1-3. *J Infect Dis.* 2013;209(5):695-702. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit552>
4. Henrickson KJ. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(2):242-64. <https://doi.org/10.1128/cmr.16.2.242-264.2003>
5. Görkem A, Uğur AR, Feyzioğlu B, Özdemir M, Baykan M. Investigation of parainfluenza virus caused lower respiratory tract infections in pediatric patients. *Selcuk Med J.* 2020;36(2):87-90. <https://doi.org/10.30733/std.2020.01044>
6. Liolios L, Jenney A, Spelman D, Kotsimbos T, Catton M, Wesselingh S. Comparison of a multiplex reverse transcription-PCR-enzyme hybridization assay with conventional viral culture and immunofluorescence techniques for the detection of seven viral respiratory pathogens. *J Clin Microbiol.* 2001;39(8):2779-83. <https://doi.org/10.1128/jcm.39.8.2779-2783.2001>

7. Reed G, Jewett PH, Thompson J, Tollefson S, Wright PF. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children <5 years old. *J Infect Dis.* 1997;175(4):807-13. <https://doi.org/10.1086/513975>
8. Tsukagoshi H, Ishioka T, Noda M, Kozawa K, Kimura H. Molecular epidemiology of respiratory viruses in virus-induced asthma. *Front Microbiol.* 2013;4:278. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00278>
9. Pawełczyk M, Kowalski ML. The role of human parainfluenza virus infections in the immunopathology of the respiratory tract. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(3):16. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0685-2>
10. Alp A, Taşçı O, Ergin A, Köseoğlu Eser Ö. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrasında solunum yolu virüs paneli PCR test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2022;56(4):667-81. <https://doi.org/10.5578/mb.20229605>
11. Kıymet E, Böncüoğlu E, Şahinkaya Ş, et al. Distribution of spreading viruses during COVID-19 pandemic: Effect of mitigation strategies. *Am J Infect Control.* 2021;49(9):1142-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.06.002>
12. Appak Ö, Duman M, Belet N, Sayiner AA. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol.* 2019;91(5):731-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25379>
13. Şirin MC. Isparta ilinde akut solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı olan hastalarda multipleks PCR yöntemiyle viral ve bakteriyel etkenlerin sıklığının araştırılması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2022;29(2):171-8. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.990103>
14. Kuşkucu MA, Mete B, Tabak F, Midilli K. Yetişkinlerde solunum yolu viral etkenlerinin 2010-2018 yılları arasındaki prevalansı ve mevsimsel dağılımı. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2020;50(1):21-6. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.021>
15. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1917-28. <https://doi.org/10.1056/nejm200106213442507>
16. Fry AM, Curns AT, Harbour K, Hutwagner L, Holman RC, Anderson LJ. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004. *Clin Infect Dis.* 2006;43(8):1016-22. <https://doi.org/10.1086/507638>
17. Laurichesse H, Dedman D, Watson JM, Zambon MC. Epidemiological features of parainfluenza virus infections: laboratory surveillance in England and Wales, 1975-1997. *Eur J Epidemiol.* 1999;15(5):475-84. <https://doi.org/10.1023/a:1007511018330>
18. Ren L, Gonzalez R, Wang Z, et al. Prevalence of human respiratory viruses in adults with acute respiratory tract infections in Beijing, 2005-2007. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(12):1146-53. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02746.x>
19. Fé MM, Monteiro AJ, Moura FE. Parainfluenza virus infections in a tropical city: clinical and epidemiological aspects. *Braz J Infect Dis.* 2008;12(3):192-7. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702008000300006>
20. Liu WK, Liu Q, Chen DH, et al. Epidemiology and clinical presentation of the four human parainfluenza virus types. *BMC Infect Dis.* 2013;13:28. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-28>
21. Glezen WP, Frank AL, Taber LH, Kasel JA. Parainfluenza virus type 3: seasonality and risk of infection and reinfection in young children. *J Infect Dis.* 1984;150(6):851-7. <https://doi.org/10.1093/infdis/150.6.851>
22. Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr.* 1986;108(5 Pt 1):635-46. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(86\)81034-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(86)81034-4)
23. Murphy B, Phelan PD, Jack I, Uren E. Seasonal pattern in childhood viral lower respiratory tract infections in Melbourne. *Med J Aust.* 1980;1(1):22-4. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1980.tb134568.x>
24. Karron RA, Belshe RB, Wright PF, et al. A live human parainfluenza type 3 virus vaccine is attenuated and immunogenic in young infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(5):394-405. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000066244.31769.83>
25. Aguilar JC, Pérez-Breña MP, García ML, Cruz N, Erdman DD, Echevarría JE. Detection and identification of human parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4 in clinical samples of pediatric patients by multiplex reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol.* 2000;38(3):1191-5. <https://doi.org/10.1128/jcm.38.3.1191-1195.2000>
26. Aydoğan S, Kırca F, Gözalan A, et al. 2019-2021 yılları arasında saptanan viral solunum yolu enfeksiyonu etkenleri, COVID-19 ve ko-enfeksiyonlar. *Mikrobiyol Bul.* 2023;57(4):650-9. <https://doi.org/10.5578/mb.20239952>
27. de Silva LM, Cloonan MJ. Brief report: parainfluenza virus type 3 infections: Findings in Sydney and some observations on variations in seasonality world-wide. *J Med Virol.* 1991;35(1):19-21. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890350105>

Bir Üniversite Hastanesinde Bazı Karbapenem Dirençli Enterobacterales Türlerinde Direnç Enzimlerinin ve Klonal İlişkilerinin Belirlenmesi

Determining the Resistance Enzymes and Clonal Diversity of Various Carbapenem-Resistant Enterobacterales strains in a Tertiary Care Hospital

Murat Telli*, Ayşe Çoban*

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

Atf/Cite as: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bir üniversite hastanesinde bazı karbapenem dirençli enterobacterales türlerinde direnç enzimlerinin ve klonal ilişkilerinin belirlenmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(3):201-207.

ÖZ

Amaç: Antibiyotiklere dirençli bakteriler, halk sağlığı için önemli bir küresel tehdittir. Çalışmamız, hastanemizde izole edilen *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* ve *Proteus mirabilis* bakteri türlerindeki karbapenem dirençli suşlardaki karbapenemaz enzim tiplerini ve klonal ilişkiyi göstermeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: 2015 ile 2022 yılları arasında elde edilen karbapenem dirençli suşları çalışmamıza aldık. Direnç genleri KPC, NDM, OXA-48, VIM ve IMP'yi araştırmak için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi kullanılmıştır. Klonal ilişkileri bulmak için "Enterobacterial repetitive intergenic consensus" (ERIC) PZR yapılmıştır.

Bulgular: 31 karbapenem dirençli *E. coli* (KDEsc) suşu, 43 karbapenem dirençli *E. cloacae* (KDEnt) suşu ve 21 karbapenem dirençli *P. mirabilis* (KDPro) suşu bulunmuştur. KDEsc suşların 16'sı (%52), NDM genini, 5'i (%16) OXA-48 genini, 3'ü (%10) KPC genini, 2'si (%6) hem NDM hem de OXA-48 genlerini ve birer suş IMP, VIM ve NDM+KPC+OXA-48 direnç genlerini taşıyordu. KDEnt suşları arasında, 39'u (%91) NDM genini, 2'si (%5) VIM genini ve birer suş IMP ve VIM+OXA-48 direnç genlerini taşıyordu. KDPro suşlarında, 17'si (%81) OXA-48 genini taşıyordu ve 4'ü (%19) NDM direnç genlerini taşıyordu. KDEsc suşlarında, 31 suşun 21 farklı klona ait olduğu, 43 KDEnt suşlarının yedi farklı klona ait olduğu ve 21 KDPro suşu arasında beş farklı klona ait olduğu ve bu suşların %71' nin bir klona ait olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız, *E. coli*, *E. cloacae* ve *P. mirabilis* enterik bakterilerinde, karbapenem dirençli suşların artan prevalansını vurgulamaktadır. Bu suşların izlenmesi, tedavilerin belirlenmesi ve epidemiyolojik verilerin elde edilmesi açısından hayati öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Enterobacterales, karbapenemaz, Karbapenem-dirençli *Escherichia coli*, Karbapenem-dirençli *Enterobacter cloacae*, Karbapenem-dirençli *Proteus mirabilis*

ABSTRACT

Objective: Antibiotic-resistant bacteria are major global threats to public health. Our study aims to demonstrate the carbapenemase enzymes responsible for the resistance and the clonal relationship among carbapenem-resistant strains of *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, and *Proteus mirabilis* isolated in our hospital.

Methods: We included carbapenem-resistant strains that were obtained between 2015 and 2022. The polymerase chain reaction (PCR) method was used to investigate resistance genes KPC, NDM, OXA-48, VIM, and IMP. "Enterobacterial repetitive intergenic consensus" (ERIC) PCR was performed to find clonal relationships.

Results: We identified 31 strains of carbapenem-resistant *E. coli* (CREsc), 43 strains of carbapenem-resistant *E. cloacae* (CREnt), and 21 strains of carbapenem-resistant *P. mirabilis* (CRPro). Of these strains, 16 of the CREsc strains (52%) carried the NDM gene, 5 (16%) carried the OXA-48 gene, 3 (10%) carried the KPC gene, 2 (6%) carried both NDM and OXA-48 genes, and one strain each carried the IMP, VIM, and NDM+KPC+OXA-48 resistance genes. Among CREnt strains, 39 (91%) carried the NDM gene, 2 (5%) carried the VIM gene, and one strain each carried the IMP and VIM+OXA-48 resistance genes. In CRPro strains, 17 (81%) carried the OXA-48 gene, and 4 (19%) carried the NDM resistance genes. We found 21 different clones among 31 CREsc strains, seven different clones in 43 CREnt strains, and five different clones in 21 CRPro strains.

Conclusion: Our study highlights the increasing prevalence of carbapenem-resistant strains in other enteric bacteria. Monitoring these strains is crucial for determining treatments and obtaining epidemiological data.

Keywords: Enterobacterales, carbapenemase, carbapenem-resistant *Escherichia coli*, carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae*, carbapenem-resistant *Proteus mirabilis*

Alındığı tarih / Received:

28.03.2024 / 28.March.2024

Kabul tarihi / Accepted:

11.06.2024 / 11.June.2024

Yayın tarihi / Publication date:

20.09.2024 / 20.September.2024

ORCID Kayıtları

M. Telli 0000-0003-2648-881X

A. Çoban 0000-0003-1349-1243

✉ mutelli@hotmail.com

GİRİŞ

Antibiyotiklere dirençli bakteriler, halk sağlığı için önemli bir küresel tehdittir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), antimikrobiyal dirençten kaynaklanan ölümlerin, bu eğilim devam ederse kalp hastalığı, kanser ve diyabet gibi diğer hastalıklardan kaynaklanan ölümleri aşacağını öngörmektedir. DSÖ, karbapenem-dirençli Enterobacterales'leri (KDE) yeni antibiyotikler geliştirmek için kritik öncelik grubu olarak belirlemiştir. Bu bakteriler, kan dolaşımı enfeksiyonları, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ve karın içi enfeksiyonlar da dahil olmak üzere ciddi ve hayati tehlike oluşturabilen enfeksiyonlara neden olabilirler⁽¹⁾.

Enterobacterales'ler içinde karbapenemlere direnç en sık *Klebsiella pneumoniae*'de görülmektedir ancak direnç oranı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Daha az sıklıkla, *Escherichia coli* ve diğer Enterobacterales türlerinde de (*Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* ve *Serratia marcescens* gibi) görülmektedir⁽²⁻⁶⁾. Daha önce hastanemizde yapılan bir çalışmada, *K. pneumoniae* suşlarında karbapenemlere direnç oranının 2012 ile 2020 yılları arasında %7.5 olduğu bulunmuştur⁽⁷⁾.

Enterobacterales'lerde karbapenem direncine üç temel mekanizma yol açmaktadır: beta-laktamaz enzim üretimi, porin kaybı ve efflux pompası mekanizmasıdır. Karbapenem direncine en yaygın neden olan mekanizma, beta-laktamaz enzimleri üretimidir. Ambler sınıflandırmasına göre, bu enzimler dört gruba ayrılmış olup, A, B ve D grupları ana enzimleri içermektedir. Bu enzimler arasında, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM), OXA-48, Verona integron-encoded Metallo-Beta-Lactamase (VIM) ve Imipenemase-type Metallo-Beta-Lactamase (IMP) karbapenemazlar yaygındır, ancak dünya çapında yaygınlıkları değişebilir⁽⁸⁾.

Çalışmamızın amacı, hastanemizde izole edilen, karbapeneme dirençli *E. coli*, *E. cloacae* ve *P. mirabilis* suşlarında, karbapenem direncinden sorumlu olan KPC, NDM, OXA-48, VIM ve IMP karbapenemaz

enzimlerinin oranını ve dirençli suşlar arasındaki klonal ilişkiyi göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2024/59-08 sayılı onaylanmıştır.

Bakteri Seçimi: Araştırmamıza, 2015 ve 2022 yılları arasında hastanemizin Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden elde edilen, karbapeneme dirençli *E. coli*, *E. cloacae* ve *P. mirabilis* suşlar dahil edilmiştir. Her hasta için yalnızca ilk ve tek izolat dikkate alınmıştır. İlk izolasyon sonrası suşlar -20°C sıcaklıkta saklanmıştır. Suşların tanımlanması için geleneksel biyokimyasal yöntemler ve tam otomatik bir bakteriyel tanı sistemi (Phoenix, BD, ABD) kullanılmıştır.

Antimikrobiyal duyarlılık testleri: İlk izolasyon sürecinde, antibiyotik duyarlılığını belirlemek için disk difüzyon yöntemi veya tam otomatik bir antibiyotik duyarlılık sistemi (Phoenix, BD, ABD) kullanılmıştır. Bir veya daha fazla karbapeneme dirençli bir suş bulunursa, imipenem ve meropenem için minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK), gradient difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Duyarlılık sonuçları daha sonra güncel EUCAST kılavuzlarına göre yorumlanmıştır⁽⁹⁾.

Direnç Genlerinin Belirlenmesi: Karbapeneme dirençli suşlardaki KPC, NDM, OXA-48, VIM ve IMP direnç genleri polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle araştırılmıştır⁽¹⁰⁻¹³⁾. PZR için gerekli bakteri DNA'sı kaynatma yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Direnç genlerinin araştırılması için kullanılan primer dizileri Tablo 1'de verilmiştir.

Klonal İlişkinin Araştırılması: Türler içinde klonal ilişkileri bulmak için "Enterobacterial repetitive intergenic consensus" (ERIC) PZR yapılmıştır⁽¹⁴⁾. PZR için kullanılan primerler Tablo 1'de verilmiştir. *E. coli* için tek bir primer (ERIC-2) kullanılmıştır⁽¹⁵⁾. Suşlar arasındaki klonal ilişki, Tenover kriterlerine göre görsel olarak değerlendirilmiştir⁽¹⁶⁾.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan primer dizileri

Primer	Primer dizi	bp	Referans
IMP-F	5'-GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC-3'	188	10
IMP-R	5'-CCAAACYACTASGTTATCT-3'		
VIM-F	5'-GATGGTGTGGTTCGCATA-3'	390	10
VIM-R	5'-CGAATGCGCAGCACCAG-3'		
NDM-F	5'-CCAATATTATGCACCCGGTGC-3'	812	11
NDM-R	5'-ATGCGGGCCGTATGAGTGATTG-3'		
KPC-F	5'-TGCTACTGTATCGCCGTC-3'	900	12
KPC-R	5'-CTCAGTCTCTACAGAAAACC-3'		
OXA-48 F	5'-TTGGTGGCATCGATTATCGG-3'	743	13
OXA-48 R	5'-GAGCACTCTTTTGTGATGGC-3'		
Eric-1	5'-ATGTAAGCTCCTGGGATTAC-3'	çeşitli	14
Eric-2	5'AAGTAAGTACTGGGGTGAGCG 3'		

BULGULAR

Araştırmamızda, 2015 ile 2022 yılları arasında izole edilen toplam 31 karbapenem- dirençli *E. coli* (KDEsc) suşu, 2018 ile 2022 yılları arasında izole edilen toplam 43 karbapenem-dirençli *E. cloacae* (KDEnt) suşu ve 2019 ile 2022 yılları arasında izole edilen toplam 21 karbapenem-dirençli *P. mirabilis* (KDPro) suşu bulunmuştur.

Escherichia coli suşlarının, dokuzu (%30) poliklinik hastalarından ve 22'si (%70) hastanede yatan hastalardan izole edilmiştir. *E. cloacae* suşlarının, 11'i (%26) poliklinik hastalarından ve 32'si (%74) yatan hastalardan izole edilmiştir. *P. mirabilis* suşlarının, biri (%1) poliklinik hastalarından ve 20'si (%95) izole yatan hastalardan edilmiştir.

Escherichia coli suşlarının, 17'si (%55) idrar, 11'i (%35) kan, biri (%3) solunum, ikisi (%7) yara örneklerinden, *E. cloacae* suşlarının, 26'sı (%61) idrar, yedisi (%16) kan, üçü (%7) solunum, üçü (%7) yara, ikisi (%5) plevral, ikisi (%5) kateter örneklerinden, *P. mirabilis* suşlarının ise yedisi (%33) solunum, altısı (%29) kan, beşi (%24) idrar, ikisi (%10) yara, biri (%10) kateter örneklerinden izole edilmiştir.

KDEsc suşlarının, 31'inden 28'i (%90) imipenem, 27'si (%84) meropenem dirençli bulunmuştur. İmipenem

için $Mik_{50/90}$ değerleri $>32/>32$ mg/L ve meropenem için $>32/>32$ mg/L olarak belirlenmiştir. KDEnt izolatlarının, 43'ünden 41'i (%95) imipenem, 29'u (%67) meropenem dirençli bulunmuştur. İmipenem için $Mik_{50/90}$ değerleri $>32/>32$ mg/L ve meropenem için $>32/>32$ mg/L olarak belirlenmiştir. KDPro suşlarının 21'inden tamamı (%100) imipenem, altısı (%29) meropenem dirençli bulunmuştur. İmipenem için $Mik_{50/90}$ değerleri $>32/>32$ mg/L ve meropenem için $0.5/>32$ mg/L olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

KDEsc suşlarının yıllara göre dağılımı (2015-2022) sırasıyla %10, %3, %3, %13, %10, %0, %16 ve %45 olarak bulunmuştur. 2015'ten önce hiç KDEsc suşu bulunmamıştır. KDEnt suşlarının yıllara göre dağılımı (2018-2022) sırasıyla %5, %2, %11, %40 ve %42 olarak bulunmuştur. 2018'den önce hiç KDEnt suşu bulunmamıştır. KDPro suşlarının yıllara göre dağılımı (2019-2022) sırasıyla %9, %5, %5 ve %81 olarak bulunmuştur. 2019'dan önce hiç KDPro suşu bulunmamıştır (Tablo 3).

Direnç genleri incelendiğinde, KDEsc suşlarının 16'sında (%52) *NDM* geni, beşinde (%16) *OXA-48* geni, üçünde (%10) *KPC* geni, ikisinde (%6) hem *NDM* hem de *OXA-48* genleri ve birer suşta *IMP*, *VIM* ve *NDM+KPC+OXA-48* direnç genlerinin taşıdığı bulunmuştur. İki suşta test edilen direnç genleri bulunmamıştır. KDEnt suşlarının 39'unda (%91) *NDM* geni, ikisinde (%5) *VIM* geni ve birer suşta *IMP* ve *VIM+OXA-48* direnç genlerinin taşıdığı bulunmuştur. KDPro suşlarının 17'sinde (%81) *OXA-48* geni, dördünde (%19) *NDM* direnç genlerini taşıdığı bulunmuştur (Tablo 4).

ERIC-PCR sonuçları analiz edildiğinde, 31 KDEsc suşu arasında 21 farklı klon bulunduğu bulunmuştur.

Tablo 2. Suşların minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) dağılımı

	İmipenem		Meropenem	
	MİK (mg/L)	$Mik_{50/90}$	MİK (mg/L)	$Mik_{50/90}$
<i>Escherichia coli</i>	1->32	>32/>32	0.25->32	>32/>32
<i>Enterobacter cloacae</i>	4->32	>32/>32	0.5->32	>32/>32
<i>Proteus mirabilis</i>	8->32	>32/>32	0.25->32	0.5/>32

Tablo 3. Dirençli suşların yıllara göre dağılımı

Yıl	<i>Escherichia coli</i> (%)	<i>Enterobacter cloacae</i> (%)	<i>Proteus mirabilis</i> (%)
2015	10	0	0
2016	3	0	0
2017	3	0	0
2018	13	5	0
2019	10	2	9
2020	0	11	5
2021	16	40	5
2022	45	42	81

Tablo 4. İncelenen kökenlerde direnç genlerinin dağılımı

Genler	<i>Escherichia coli</i> n (%)	<i>Enterobacter cloacae</i> n (%)	<i>Proteus mirabilis</i> n (%)
NDM	16 (52)	39 (91)	4 (19)
OXA-48	5 (16)	0	17 (81)
KPC	3 (10)	0	0
IMP	1 (3)	1 (2)	0
VIM	1 (3)	2 (5)	0
NDM+OXA-48	2 (6.5)	0	0
VIM+OXA-48	0	1 (2)	0
NDM+OXA-48+KPC	1 (3)	0	0
Hiç biri	2 (6.5)	0	0

Bu klonlardan 17'si tekil ve yalnızca bir suşta (%55) bulunmaktadır, bir klon altı suşta (%19), başka bir klon dört suşta bulunmaktadır ve iki klon ise ikişer suşta bulunmaktadır. 43 KDEnt suşunda yedi farklı klon bulunmuştur. Suşların %78'i bir klonu oluştururken, bir klon dört suşa, bir klon iki suşa ve dört farklı klon ise birer suşa aittir. 21 KDPro suşunda beş farklı klon bulunmuştur. Bu klonlardan 15'i (%71) bir klon içindedir, üç suş bir klon içindedir (%14) ve diğer üç suş ise tekil klonlarda bulunmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, hastanemizde ve dünya genelinde en yaygın karbapenem dirençli Enterobacterales üyesi olan *K. pneumoniae* dışındaki bazı diğer enterik bakterilerde, karbapeneme dirençli suşların artan prevalansını ve yatay gen transferi

yoluyla direncin yayılmasını vurgulamaktadır. Bu çalışmaya, klinik örneklerden izole edilen suşlar dahil edilmiş, kolonizasyon ile etken ajan ayrımı yapılmamıştır. Çalışmamız için hastalardan örnek toplanmamış ve müdahalede bulunulmamıştır.

Karbapenem direnci, aynı tür içinde ve farklı türler arasında gen transferi yoluyla aktarılmaktadır⁽¹⁷⁾. Bu, farklı patojenite ve virülansa sahip bakterilerde direnç gelişmesine yol açar ve tedavide ciddi sorunlar oluşturur. Dünya çapında direnç oranlarının izlenmesi ve direnç mekanizmalarının belirlenmesi bu nedenle hayati öneme sahiptir.

Çoğu ülkede KDEsc baskın olmasada, Avrupa'da KDEsc suşlarının artan oranları bildirilmiştir. Avrupa bölgesi bazı ülkelerde *K. pneumoniae*'den daha yüksek oranlarda (%25'e kadar) KDEsc bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Afrika ülkelerini içeren bir çalışmada, KDEsc, toplam KDE sayısında ikinci en yüksek sıklıkta bildirilmiş ve bazı Afrika ülkelerinde *K. pneumoniae*'den daha yüksek oranlar gözlenmiştir⁽⁵⁾. Japonya'dan bildirilen bir ulusal çalışmada, KDEsc'in KDE'nin baskın türü olduğu rapor edilmiştir⁽⁶⁾. Türkiye'den bildirilen bir çalışmada ise, KDEsc izolatlarının KDE üyeleri arasında ikinci sıklıkta olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, KDEsc suşlarında en yaygın direnç enziminin OXA-48 olduğu bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Türkiye'den başka bir çalışmada ise üçüncü sıklıkta bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda, hastanemizde 2015'ten sonra KDEsc suşlarının görülmeye başladığı tespit edilmiştir. KDEsc suşlarının tüm dağılımının yıllara göre analiz edildiğinde, 2022'de diğer yıllara kıyasla %45 artış olduğu gözlenmiştir. *KPC*, *NDM* ve *OXA-48* enzim direnç genleri KDEsc suşlarında sıkça gözlenmektedir⁽¹⁾. Avrupa'da en yaygın karbapenemazın *NDM-5* olduğu bildirilmiştir⁽²⁰⁾. 36 ülkeyi içeren küresel bir çalışmada, en yaygın enzim tipinin *OXA-48* olduğu, onu *NDM-5*'in takip ettiği rapor edilmiştir. Türkiye'den alınan suşlar da bu çalışmaya dahil edilmiş ve en sık *OXA-48* benzeri enzimlerin bulunduğu görülmüştür⁽²⁾. Çalışmamızda, KDEsc suşlarında en sık *NDM-1* direnç geninin bulunduğu, bunu *OXA-48*'nin izlediği tespit edilmiştir. Çok nadir görülen üç direnç geninin birlikteliği (*NDM+KPC+OXA-48*) bir suшта saptanmıştır. 31 KDEsc suşunun klonal dağılımı analiz edildiğinde, 21 farklı klon bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca, KDEsc suşları arasındaki gen varyasyonlarının diğer KDE suşlarına kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çoğu suşun hastane içi hastalardan izole edilmesine rağmen, bu bulgular, suşların tek bir kaynaktan yayılmadığını düşündürmüştür.

Son yıllarda, dünya genelinde KDEnt oranlarında artış bildirilmiştir. Enzimler genellikle karbapenem direncinden sorumludur ve dirençten sorumlu enzim tipleri coğrafi olarak değişmektedir. Amerika'da *KPC* daha yaygınken, Avrupa'da *VIM* daha yaygındır. Asya ve Avustralya'da *IMP* ve *NDM* daha sık rapor edilirken, Orta Asya ve Kuzey Afrika'da *OXA-48* daha yaygın olarak bildirilmiştir⁽²¹⁾. Çin'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, CREnt, Enterobacteriaceae'nin üçüncü en yaygın üyesi olarak bulunmuş ve dirençten sorumlu en yaygın enzimin *NDM* olduğu belirlenmiştir⁽²²⁾. Amerika'dan bildirilen bir çalışmada, KDEnt

suşlarının ikinci en sık bulunan tür olduğu ve en sık tanımlanan enzimin *KPC* olduğu rapor edilmiştir⁽²³⁾. Hollanda'da yapılan bir çalışmada, KDEnt suşlarının Enterobacteriales üyeleri arasında üçüncü en sık bulunan tür olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma, tüm KDE suşları arasında en yaygın enzim tipinin *OXA-48* olduğunu tespit etmiştir⁽²⁴⁾. Türkiye'den bildirilen bir çalışmada, KDEnt'in Enterobacteriales üyeleri arasında üçüncü en sık görülen tür olduğu belirtilmiştir. Bu suşlarda dirençten sorumlu en yaygın enzim *OXA-48* olmuştur⁽¹⁸⁾. Türkiye'den başka bir çalışmada ise, KDE içinde ikinci sıklıkta karbapenem dirençli tür olarak rapor edilmiştir⁽¹⁹⁾. Çalışmamıza göre, 2018'den önce dirençli KDEnt suşlarına rastlanmamıştır. Yıllara göre dirençli suşların dağılımı incelendiğinde, suşların çoğunun 2021 ve 2022'de (%40 ve %42) bulunduğu görülmüştür. En yaygın dirençten sorumlu enzim *NDM* bulunmuştur. Klonal ilişkilerin incelendiğinde, suşların %78'inin bir klonunda olduğu ve suşların çoğunun (%74) hastanede yatmakta olan hastalardan izole edildiği görülmüş, bu da, bu iki yılda klonal yayılımın olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamıza göre, KDPro suşları hastanemizde 2019'dan sonra görülmeye başlamıştır. Ancak, dirençli suşların yıllara göre dağılımına bakıldığında, 2022'de artış olduğu (%81) görülmüştür. Klonal ilişkilerin incelenmesi, %71'inin tek bir klon olduğunu ve bu yılda bir salgın olduğunu göstermiştir. En yaygın dirençten sorumlu enzim *OXA-48* olarak bulunmuştur. Fransa'da yapılan 2012-2014 yıllarını kapsayan bir çalışmada, KDPro oranı %0.1 olarak rapor edilmiştir⁽²⁵⁾. 2016-2022 yıllarını kapsayan bir Japonya çalışmasında ise KDPro oranı %0.6 olarak rapor edilmiştir⁽⁶⁾. Türkiye'den bildirilen bir raporda ise, KDPro oranı %9.39 olarak belirtilmiş ve bu suşlarda yalnızca *OXA-48* direnç geni tanımlanmıştır⁽²⁶⁾. Hollanda'dan bildirilen bir ulusal izleme çalışmasında, KDPro oranının %2 olduğu belirtilmiştir⁽²⁷⁾. Çin'de yapılan pediatrik hasta grubunu içeren bir çalışmada, KDPro oranı %0.2 olarak bildirilmiştir⁽²⁸⁾.

Çalışmamızın kısıtlılıkları şöyledir; ERIC-PZR, klonal ilişkiyi göstermek için kabul edilebilir bir test olmasına rağmen, daha ayırıcı testlerin (örneğin dizi tiplemesi) uygulanamamış olması ve suşlarda kolonizasyon ile etken ajanın ayrılmamış olması çalışmamızın sınırlamaları olarak kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, karbapenem direncinin yayılması Enterobacterales'ler içinde *K. pneumoniae*'de sıkça gözlenmesine rağmen, çalışmamız yatay gen transferi yoluyla diğer enterik bakterilerde karbapeneme dirençli suşların artan prevalansını vurgulamaktadır. Bu suşların izlenmesi, tedavilerin belirlenmesi ve epidemiyolojik verilerin elde edilmesi açısından hayati öneme sahiptir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (26.03.2024 tarih ve 59 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Aydın Adnan Menderes University, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (03.26.2024; 59).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Suay-García, Pérez-Gracia. Present and future of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections. *Antibiotics*. 2019;8(3):122. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030122x>
2. Peirano G, Chen L, Nobrega D, et al. Genomic epidemiology of global carbapenemase-producing *Escherichia coli*, 2015–2017. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(5):924-31. <https://doi.org/10.3201/eid2805.212535>
3. Cui X, Zhang H, Du H. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Detection and antimicrobial therapy. *Front Microbiol*. 2019;10:1823. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01823>
4. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. <https://doi.org/10.29000/63495> (Erişim Tarihi: Mart 2024)
5. Kedişaletşe M, Phumuzile D, Angela D, et al. Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales in Africa: A systematic review. *J Glob Antimicrob Resist*. 2023;35:297-306. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.10.008>
6. Takei K, Ogawa M, Sakata R, et al. Epidemiological characteristics of carbapenem-resistant Enterobacterales in Japan: A nationwide analysis of data from a Clinical Laboratory Center (2016–2022). *Pathogens*. 2023;12(10):1246. <https://doi.org/10.3390/pathogens12101246>
7. Telli M. *Klebsiella pneumoniae* klinik suşlarında, 2012-2020 yılları arasında karbapenem direnç oranlarındaki değişimin ve direnç genlerinin araştırılması. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2022;52(2):95-102. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.05025>
8. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2):e00047-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00047-19>
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.1, 2023. [http://www.eucast.org] (Erişim Tarihi: Mart 2024).
10. Ellington MJ, Kistler J, Livermore DM, et al. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo-beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006;59(2):321-2. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl481>
11. Solé M, Pitart C, Roca I, et al. First description of an *Escherichia coli* strain producing NDM-1 carbapenemase in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4402-4. <https://doi.org/10.1128/AAC.00642-11>
12. Doyle D, Peirano G, Lascols C, et al. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol*. 2012;50(12):3877-80. <https://doi.org/10.1128/JCM.02117-12>
13. Poirel L, Héritier C, Tolün V, et al. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):15-22. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.1.15-22.2004>

14. Rasschaert G, Houf K, Imberechts H, et al. Comparison of five repetitive-sequence-based PCR typing methods for molecular discrimination of *Salmonella enterica* isolates. *J Clin Microbiol.* 2005;43(8):3615-23. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.8.3615-3623.2005>
15. Meacham KJ, Zhang L, Foxman B, et al. Evaluation of genotyping large numbers of *Escherichia coli* isolates by Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus-PCR. *J Clin Microbiol.* 2003;41(11):5224-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.11.5224-5226.2003>
16. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol.* 1995;33(9):2233-9. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.9.2233-2239.1995>
17. Michaelis C, Grohmann E. Horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes in biofilms. *Antibiotics.* 2023;12(2):328. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020328>
18. KutluHH,UsE,TekeliA. Bir üniversite hastanesinde 2010-2014 yılları arasında izole edilen Enterobacteriaceae türlerinin karbapenemaz genlerinin araştırılması ve moleküler epidemiyolojisinin belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2018;52(1):1-12. <https://doi.org/10.5578/mb.66156>
19. Tanrıverdi Çaycı Y, Bıyık İ, Çınar C, et al. Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarının 2015-2018 yılları arasındaki antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* <https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.134>
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase in *Escherichia coli* isolates carrying bla_{NDM-5} in the European Union/European Economic Area, 2012–2022. Stockholm: ECDC; 2023.
21. Zong Z, Feng Y, McNally A. Carbapenem and colistin resistance in *Enterobacter*: Determinants and clones. *Trend Microbiol.* 2021;29(6):473-6. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.12.009>
22. Han R, Shi Q, Wu S, et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:314. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00314>
23. Van Duin D, Arias CA, Komarow L, et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): A prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):731-41. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30755-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30755-8)
24. Wielders CCH, Schouls LM, Woudt SHS, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant and carbapenemase-producing Enterobacterales in the Netherlands 2017–2019. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11(1):57. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01097-9>
25. Dortet L, Cuzon G, Ponties V, et al. Trends in carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, France, 2012 to 2014. *Eurosurveillance.* 2017;22(6):30461. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.6.30461>
26. Baran I, Aksu N. Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0136-2>
27. Van Der Zwaluw K, Witteveen S, Wielders L, et al. Molecular characteristics of carbapenemase-producing Enterobacterales in the Netherlands; results of the 2014–2018 national laboratory surveillance. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1412.e7-12. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.01.027>
28. Liu YC, Lu CY, Yen TY, et al. Clinical characteristics and outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales bacteremia in pediatric patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023;56(1):84-92. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.09.010>

Ayaktan ve Yatan Hastaların İdrar Kültürlerinde Üreyen Mayaların Tanımlanması ve Tür Düzeyinde Dağılımı

Identification and Species Distribution of Yeasts in Outpatient/Inpatient Urine Cultures

Beyza Öncel*, Ayşe Nur Ceylan*, Abdurrahman Gülmez*, Selda Kömeç*

* Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Atf/Cite as: Öncel B, Ceylan AN, Gülmez A, Kömeç S. Ayaktan ve yatan hastaların idrar kültürlerinde üreyen mayaların tanımlanması ve tür düzeyinde dağılımı. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(3):208-215.

Öz

Amaç: Hastaneye başvuran hastalarda sık görülen enfeksiyonlardan olan üriner sistem enfeksiyonlarının etyolojisinde, mayaların yeri azımsanmayacak ölçüdedir. Çalışmamızda, idrar kültürü örneklerinden izole edilen farklı maya türlerinin insidansını değerlendirerek, epidemiyolojik verilere katkı sağlamayı amaçladık.

Yöntem: 1 Mart 2021-28 Şubat 2022 tarihleri arasındaki idrar kültürü örnekleri çalışmaya dâhil edilmiştir. Örnekler, besiyelerine ekilip, uygun koşullarda inkübe edilmiş, üreyen mikroorganizmalar matris ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresiyle tanımlanmıştır.

Bulgular: Çalışmada, 64313 idrar kültürü incelenmiş, 14353'ünde üriner patojen olabilecek mikroorganizma ürettiği saptanmıştır. *Escherichia coli* (n=5137) ve *Klebsiella spp.* (n=2166)'den sonra en sık saptanan etken, 2078 örnekle mayalar olmuştur. Yatan ve ayaktan hastalarda, üropatojen mikroorganizma üreyen idrar kültürlerindeki kandidüri oranı sırasıyla %28 ve %2.65 bulunmuştur. Maya üremesi olan 1293 örnekte en sık görülen türler, *Candida albicans* (%50.9), *Candida tropicalis* (%15.9), *Candida glabrata* (%10.1), *Candida kefyr* (%6.3) ve *Candida parapsilosis* (%6.3) olmuştur. Ciddi küresel sağlık tehdidi olduğu bilinen *Candida auris* ise toplam 18 (%1.4) örnekte saptanmış, bu örneklerin çoğunun (%83) yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edildiği görülmüştür. İdrar örneklerinde maya üremesi olan hastaların 131'inde (%10.3), kan kültürlerinde de aynı tür maya ürettiği tespit edilmesine rağmen, 18 hastanın, 13'ünde idrar kültürüyle eş zamanlı olarak kan kültüründe üreyen *C. auris* için bu oran %72 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız sonuçlarına göre, mayalar idrar kültürlerinde en sık saptanan üçüncü patojen olup, özellikle yatan hastalarda kandidüri oranı yüksektir. Kandidürisi olan hastaların %10'unda eş zamanlı kandidemi saptansa da, bu oran *C. auris* için oldukça yüksek (%72) bulunmuştur. Bu durum, *C. auris*'e bağlı kandidemileri öngörmeye idrar kültüründeki üremelerin yardımcı olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: *Candida*, idrar kültürü, kandidüri, maya

ABSTRACT

Objective: Yeasts play a significant role in the development of urinary tract infections, which are prevalent among hospitalized patients. This study aims to contribute to epidemiological data by evaluating the incidence of yeast species isolated from urine cultures.

Methods: The study included urine cultures taken between March 1, 2021 and February 28, 2022. The samples were cultured and incubated in suitable environments. The growing microorganisms were identified using matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry.

Results: Out of the 64,313 urine culture samples examined, 14,353 were found to contain microorganisms that could be urinary pathogens. Yeasts (n=2078) were the third most frequently detected agent, following *Escherichia coli* (n=5137) and *Klebsiella spp.* (n=2166). The prevalence of candiduria in urine cultures was found to be 28% among inpatients and 2.65% among outpatients.

The most common species were *Candida albicans* (50.9%), *Candida tropicalis* (15.9%), *Candida glabrata* (10.1%), *Candida kefyr* (6.3%), and *Candida parapsilosis* (6.3%). *Candida auris*, a serious global health threat, was detected in only 18 (1.4%) samples, with 83% of these samples isolated from patients in intensive care units. In the study, 113 (10.3%) patients had blood cultures that grew the same type of yeast, while for *C. auris*, this rate was 72%.

Conclusion: The study results show that yeasts are the third most commonly detected pathogen in urine cultures, with a high rate of candiduria, particularly in hospitalized patients. Although concurrent candidemia was found in 10% of patients with candiduria, the rate was significantly higher (72%) for *C. auris*. This indicates that urine culture growth can be useful in predicting candidemia caused by *C. auris*.

Keywords: *Candida*, candiduria, urine culture, yeast

Alındığı tarih / Received:
21.12.2023 / 21.December.2023

Kabul tarihi / Accepted:
16.07.2024 / 16.July.2024

Yayın tarihi / Publication date:
20.09.2024 / 20.September.2024

ORCID Kayıtları

B. Öncel 0000-0002-2857-8635
A. N. Ceylan 0000-0002-0049-6873
A. Gülmez 0000-0003-3953-5267
S. Kömeç 0000-0002-6726-0048

✉ beyza.asker1@gmail.com

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), hastaneye ayaktan başvuran ve hastanede yatan hastalarda en sık görülen enfeksiyonlardandır^(1,2). ÜSE’de bakteriler en sık rastlanan etkenlerden olsa da mayaların etyolojideki yeri de azımsanmayacak ölçüdedir^(2,3). İdrarda *Candida* türlerinin saptanması olarak tanımlanan kandidüri sağlıklı bireylerde nadirken, diabetes mellitus, üriner kataterizasyon, antimikrobiyal kullanımı, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatma gibi predispozan faktörleri olan hastalarda sık görülmektedir⁽⁴⁾. Kandidüri, özellikle kritik hasta gruplarında dissemine kandidoz ve kandidemi için bir belirteç olabilir^(5,6).

Kandidüri saptandığında kontaminasyon, kolonizasyon ve idrar yolu enfeksiyonu açısından ayırıcı tanıları yapılmalıdır. Enfeksiyonun varlığını, yerini ve şiddetini öngörebilecek kesin tanı kriterleri bulunmadığından, kontaminasyonu, kolonizasyonu, gerçek enfeksiyondan ayırt etmek çok kolay değildir. Kandidüri genellikle asemptomatik seyretse de inflamatuvar yanıt oluşturamayan nötropenik hastalar ve entübe edilip semptomlarını belirtemeyen YBÜ’ndeki hastalar açısından dikkatli olunmalıdır. Klinik semptomları olan hastalarda ise bu bulgular, ÜSE’nin bakteriyel veya fungal kaynaklı olduğunu ayırt etmede yardımcı değildir. Bu yüzden kandidüri olan hastalarda klinik durum ve semptomların dikkatle değerlendirilmesi, idrar kültürü, diğer tanısal laboratuvar ve görüntüleme çalışmalarının sürdürülmesi gerekmektedir⁽⁷⁾.

Yapılan çok sayıda araştırmaya göre, *Candida albicans* ÜSE’lerine en sık neden olan maya türü iken diğer türlerin insidansında da bir artış vardır. *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* ve *Candida krusei* gibi non-*albicans Candida* (NAC) türlerinin yanında *Trichosporon* spp. gibi diğer mayalara da idrar yolu örneklerinde sık rastlanmaktadır^(4,8,9).

İdrar yolu örneklerinden izole edilen mayaların tür düzeyinde belirlenmesi, hastane ve bölge bazında epidemiyolojik verilerin elde edilmesine, zaman içinde türlerin insidansındaki değişimleri

değerlendirmeye ve uluslararası verilerle karşılaştırıldığında ulusal durumu yansıtmaya yardımcı olacaktır. Ayrıca izole edilen mayaların sıklığı ve tür düzeyinin bilinmesi ampirik tedavilerin yönlendirilmesine katkı sağlayacak, gereksiz ve yanlış tedavi uygulanmasını önleyerek, antifungal direnç gelişiminin önüne geçecektir. Bu makalenin amacı hastanemizdeki bir yıllık süreçte, yatan ve ayaktan hastaların idrar kültürü örneklerinden izole edilen farklı maya türlerinin insidansını retrospektif olarak değerlendirmektir.

MATERYAL-METOD

Bu araştırma, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (27.04.2022 tarih ve 129 sayı) onaylanmıştır.

Laboratuvarımıza 1 Mart 2021 ile 28 Şubat 2022 tarihleri arasında gönderilmiş olan idrar ve nefrostomi kültür örnekleri çalışmaya dâhil edilmiştir. Örnekler, %5 Koyun kanlı / Eosin Methylene Blue agar (BioCell, Türkiye) bölmeli besiyerlerine ekilip, uygun koşullarda 24-48 saat inkübe edilmiş, üreyen mikroorganizmalar Matrics ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF Microflex LT/SH Smart MS, Bruker Daltonics, Almanya) ile cins ve tür düzeyinde tanımlanmıştır. Bir hastaya ait aynı maya türünün tekrarlayan üremelerinin olması durumunda hastaya ait ilk örnek işleme alınmış, aynı hastada farklı bir türün üremesi durumunda ise bu suş da çalışmaya dahil edilmiştir.

BULGULAR

Hastanemizin laboratuvarına bir yıllık süre içerisinde gönderilen 64313 örnek (63834 idrar ve 479 nefrostomi örneği) değerlendirilmiş, 36676 örnekte üreme olmadığı, 14353 örnekte ise üriner patojen olabilecek mikroorganizma ürettiği saptanmıştır. Yatan hastalardan gönderilen 21647 örneğin 6693 (%30.9)’ünde, ayaktan hastalardan gelen 42666 örneğin 7660 (%18)’inde üropatojen mikroorganizma üremesi vardır. *Escherichia coli* (n=5137) ve *Klebsiella* spp. (n=2166) en sık saptanan mikroorganizmalarken,

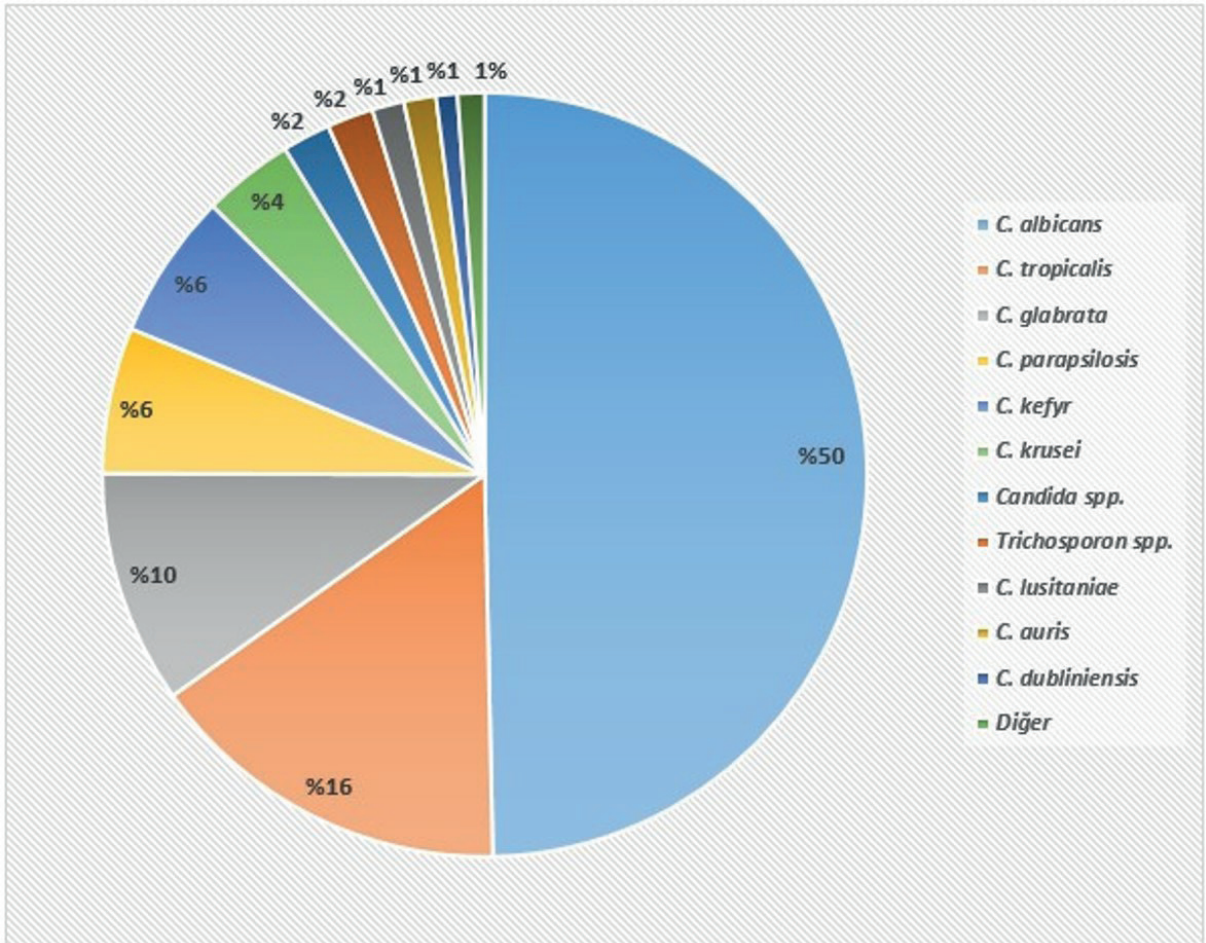
bunu 2078 (2039 idrar ve 39 nefrostomi örneği) örnekle mayalar takip etmektedir. Yatan hastalarda üropatojen mikroorganizma üremesi olan 6693 örneğin 1875'inde, ayaktan hastalarda üropatojen mikroorganizma üremesi olan 7660 örneğin 203'ünde maya üremesi olduğundan, yatan ve ayaktan hastalardaki kandidüri oranı sırasıyla %28 ve %2.65 bulunmuştur.

Aynı hastada, aynı türe ait tekrar eden üremeler çıkarıldığında, maya üremesi olan 1293 örnek (1131 yatan hasta, 162 ayaktan hasta) olduğu kaydedilmiştir. Bu örnekler incelendiğinde, hastaların %56.4'ü kadın, %43.6'sı erkektir ve hastalardaki yaş ortalaması 59 yaş olarak bulunmuştur. Hastaların çoğu (%91.6) erişkin yaşta, 109 hasta (%8.4) 18 yaşından küçüktür. Hastaların %87 (n=1131)'sini yatan hastalar oluşturmaktadır, bu hastaların

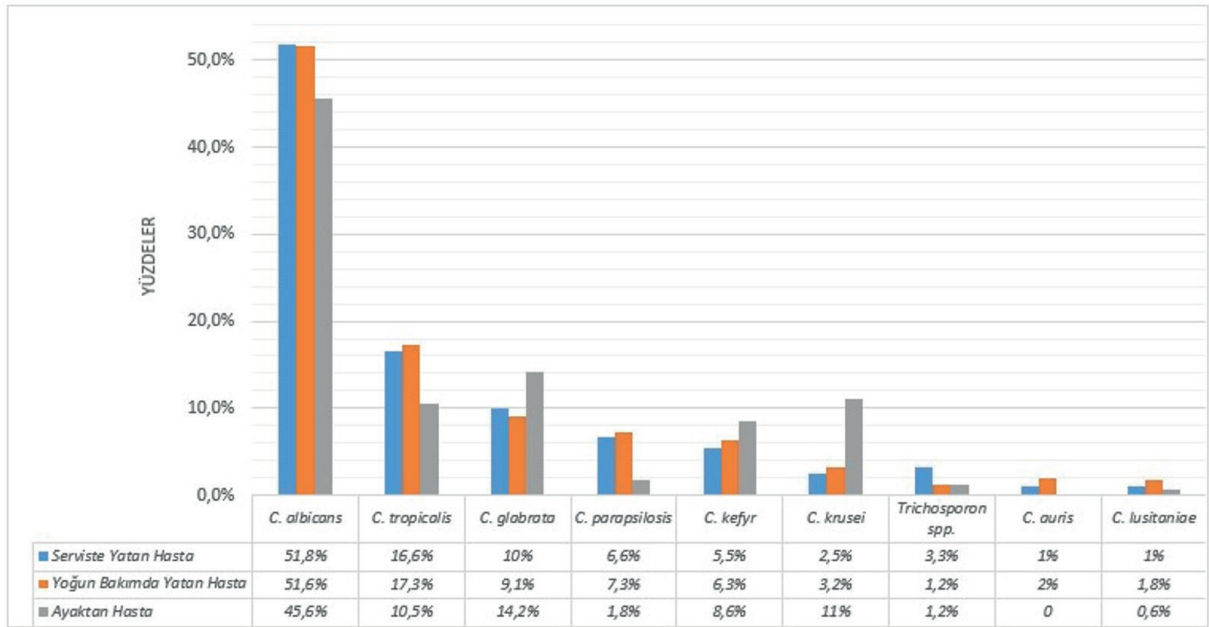
%57'si (n=645) yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalardır.

1293 örnekte *C. albicans* %50.9 ile en sık görülen tür iken, bunu *C. tropicalis* (%15.9), *C. glabrata* (%10.1), *Candida kefyr* (%6.3) ve *C. parapsilosis* (%6.3) izlemektedir. *Candida* dışı maya türlerinden *Trichosporon spp.* ise 26 (%2) örnekte bulunmuştur. Diğer türlerin dağılımı Şekil 1'de gösterilmektedir. *Enterococcus faecium* (n=24), *Myroides spp.* (n=12) ve *E. coli* (n=10) en sık olmak üzere, 76 örnekte bakterilerin ve mayaların birlikte bulunduğu saptanmıştır. Otuz beş örnekte ise iki farklı maya türü birlikteliği görülmüştür.

Örneklerdeki maya türlerinin dağılımını, servis, yoğun bakım ünitesi ve ayaktan hasta gruplarında ayrı ayrı incelersek *C. albicans* sırasıyla %51.8, %51.6



Şekil 1. İdrar örneklerinden izole edilen mayaların, tür düzeyinde dağılımı



Şekil 2. Yatan ve ayaktan hastaların idrar örneklerindeki maya izolatlarının dağılımı

ve %45.6 ile her üç grupta da en sık rastlanan türdür. Servis (%16.6) ve yoğun bakım ünitelerinde (%17.3) yatan hastalarda *C. tropicalis*, ayaktan hastalarda ise *C. glabrata* (%14.2) ikinci sırada yer almaktadır (Şekil 2). *Candida parapsilosis*, yatan hastalarda %7 civarında görülmekte iken, ayaktan hasta grubunda %1.8 oranında saptanmıştır. Son yıllarda tanımlanan, ciddi küresel sağlık tehdidi olduğu bilinen *Candida auris* ise toplam 18 (%1.4) örnekte saptanmış, bu örneklerin çoğunun (%83) yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edildiği görülmüştür (Şekil 2).

İdrar örneklerinde maya üremesi olan hastaların kan kültürleri aynı tür maya üremesi açısından incelenmiştir. Bu örneklerin 131 (%10.3)'ünde idrar ve kan örnekleri eş zamanlı olarak gönderilmiş ve her iki kültürde aynı tür mayanın ürediği saptanmıştır. Tür bazında bakıldığında, idrar kültüründe üreyen 659 *C. albicans*'ın 66'sında (%10), 82 *C. parapsilosis*'in 14'ünde (%17), 206 *C. tropicalis*'in 28'inde (%13.5) ve 18 *C. auris*'in 13 (%72)'ünde kan kültüründe aynı maya saptanmıştır.

Kandidürinin kandidemiye eşlik ettiği 131 örneğin 66'sı (%50.4) *C. albicans*, 28'i (%21.4) *C. tropicalis*, 14'ü (%10.7) *C. parapsilosis* ve 13'ü (%9.9) *C. auris* olarak tanımlanmıştır.

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonları hem yatan hastalarda hem de ayaktan hastalarda yaygındır. ÜSE terimi asemptomatik enfeksiyon, akut komplike olmayan sistit, tekrarlayan sistit, kateterle ilişkili enfeksiyonlar, prostatit ve piyelonefriti içerir⁽¹⁰⁾. *E. coli* komplike olmayan sistit ve piyelonefriti olan hastaların %90'dan fazlasında izole edilen türdür. *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus saprophyticus* da ÜSE'lerinde sık izole edilen mikroorganizmalardır. Etiyolojik ajan olarak mantarlardan en yaygın olan *Candida* türleri, sağlıklı bireylerin idrar kültüründen nadiren izole edilse de hastanede ve özellikle YBÜ'lerinde yatan hastalarda önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Hastanemizin laboratuvarına, bir yıllık süre içerisinde gönderilen 64.313 örneğin 14.353 (%22.3)'ünde üriner patojen olabilecek mikroorganizma ürediği saptanmıştır. *E. coli* (n=5137) ve *Klebsiella spp.* (n=2166)'nın en sık saptanan mikroorganizmalar olduğu, bunu 2078 (2039 idrar ve 39 nefrostomi örneği) örnekle mayaların takip ettiği görülmüştür. İtalya'da yapılan bir çalışmada 22 aylık süreçte ayaktan hastalara ait 61.273 idrar örneği

değerlendirilmiş, 13.820 (%22.6) üropatojen izole edilmiş, en sık rastlanan türlerin *E. coli* (%67.6), *Klebsiella pneumoniae* (%8.8), *Enterococcus faecalis* (%6.3), *Proteus mirabilis* (%5.2) olduğunu belirtmişlerdir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda yatan ve ayakta hastalarda, etken olabilecek mikroorganizma üreyen idrar kültürlerindeki kandidüri oranı sırasıyla %28 ve %2.65 bulunmuştur. Bir yıllık süreçte, 205 hospitalize hastanın incelendiği bir çalışmada kandidüri oranı, verilerimizle uyumlu olarak %22 bulunmuştur⁽¹²⁾. Gajdacs ve ark.'nın⁽¹³⁾ yaptığı çalışmada, ayakta hastalarda kandidüri oranı %0.11 - 0.75, yatan hastalardaki kandidüri oranı %3.49 - 10.63 olarak belirtilmiştir. Bir başka çalışmada ise mayalar tüm idrar örneklerinin %0.2'sini, üropatojen saptanan idrar örneklerinin ise %1'ini oluşturmaktadır⁽¹⁴⁾. Bu iki çalışmada verilerimize kıyasla kandidüri oranı düşük olarak saptansa da, yatan hastalardaki kandidüri oranının, ayakta hastalara kıyasla yüksek olduğu bulunmuştur. Yatan hastalarda sıkça rastlanan, üriner kateterizasyon, antibiyotik ve immünyüpresiflerin kullanımı, cerrahi girişimler, üriner sistem anormallikleri gibi durumlar, kandidüri için risk faktörleri olduğundan, kandidüri oranları bu hasta gruplarında yüksek görülmektedir⁽¹⁵⁾.

Çalışmamızda, aynı hastaya ait tekrarlayan üremeler çıkarıldığında, 1131'i yatan hastaya, 162'si ayakta hastaya ait olmak üzere toplam 1293 örnekte maya üremesi olduğu saptanmıştır. Hastaların %56.4'ü kadın ve %91.6'sı erişkindir (ortalama yaş 59). Kandidürinin yatan hastalarda, kadınlarda ve ileri yaşta sık görülmesi gibi bulgular literatürle uyumludur^(13,16,17). Örneklerin %50.9'unu *C. albicans* oluştururken, bunu *C. tropicalis* (%15.9), *C. glabrata* (%10.1), *C. kefyr* (%6.3) ve *C. parapsilosis* (%6.3) izlemektedir. *Candida albicans*, üriner sistemi enfekte eden en yaygın tür olarak bildirilse de^(4,18), birçok çalışma üriner *Candida* izolatlarının %50'sinden fazlasının NAC türlerine ait olduğunu göstermektedir^(12,19,20). Zaman içinde kandidürde NAC sıklığının artması, bu türlere doğru bir kaymayı düşündürmektedir. Ancak çalışmamızdaki verilere göre hastanemizde, idrar kültürü örneklerinde *C. albicans* hala NAC türlerinden daha sık izole edilmektedir.

Yaptığımız çalışmanın verilerine göre *C. albicans*, yatan ve ayakta hasta gruplarında en sık görülen tür iken, *C. tropicalis* yatan hastalarda, *C. glabrata* ise

ayaktan hastalarda ikinci en sık görülen tür olmuştur. Gajdacs ve ark.'nın⁽¹³⁾ yaptığı çalışmada, *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* sırasıyla en sık görülen üç tür olup, yatan ve ayakta hasta gruplarında bu sıklık sıralaması değişmemiştir. *Candida tropicalis*'e bağlı kandidüri, antibiyotik kullanımı ve kalıcı kateterizasyonla ilişkilendirilmiştir⁽²¹⁾. Çalışmamızda *C. tropicalis*'in, üriner kateterizasyon ve antibiyotik kullanımının sık olduğu, servis ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda, ikinci sırada görülen maya olması, bu türün tıbbi cihazlara yapışma ve biyofilm oluşturma özellikleriyle ilişkili olabilir⁽²²⁾. Biyotik ve abiyotik yüzeylere yapışma yeteneği yüksek olan, üriner kateteri olan hastalarda ÜSE'ye sebep olan bir diğer maya, *C. parapsilosis* ise, çalışmamızdaki yatan hastalarda (%7), ayakta hastalara (%1.8) kıyasla daha fazla saptanmıştır^(23,24). Sıklıkla nozokomiyal enfeksiyonlarla ilişkilendirilen ve ciddi küresel sağlık tehdidi olduğu bilinen *C. auris*, çalışmamızdaki örneklerin küçük bir kısmında (%1.4) saptansa da bu hastalarının çoğunun (%83) yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar olması, durumun ciddiyetini göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada idrar kültürlerinde *C. auris* saptanmış, ÜSE'yle ilişkilendirilmeye çalışılmıştır⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Çalışmamıza dahil edilen örneklerin 76'sında mayalara bakterilerin eşlik ettiği görülmüş, *E. faecium* (n=24), *Myroides* spp. (n=12) ve *E. coli* (n=10)'nin mayalarla en sık birlikte görülen bakteriler olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda maya ve bakteriler arasında etkileşimin olduğu ve bu birlikteliğin enfeksiyon patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğinden bahsedilmiştir⁽²⁸⁾.

Yapılan bazı çalışmalarda kandidemi ve kandidüri arasındaki anlamlı ilişkiden bahsedilmiştir⁽²⁹⁻³¹⁾. Brezilya'da 93 kandidüri hastanın incelendiği bir çalışmada, olguların 8'inde (%8.6) kandidüriye kandideminin eşlik ettiği belirtilmiş, moleküler analizle incelemenin sonucunda bir örnek dışında diğer örneklerdeki maya türlerinin aynı olduğu bilgisi paylaşılmıştır⁽³²⁾. Yapılan bir başka çalışmada ise kandidemi ile kandidüri arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiş ancak hastaların %52'sinde kandaki maya türünün idrardakinden farklı olması, kandidürinin kandidemi için doğrudan bir göstere olmayabileceğini düşündürmüştür⁽³³⁾.

Kandidemili 56 hastanın incelendiği ve risk faktörlerinin tartışıldığı bir çalışmada *C. albicans*'a kıyasla, NAC türlerinin etken olduğu kandidürinin, kandidemiye sebep olmada klinik olarak anlamlı bulunduğu bahsedilmiştir⁽²⁹⁾. Çalışmamızda kandidürili 1293 örneğin 131'inde (%10.3) kandideminin eşlik ettiği, bu birlikteliğin %50.4'ünün *C. albicans*, %49.6'sının da NAC türleriyle olduğu görülmüştür. Ancak çalışmamızda, literatürde bahsedildiği üzere kandidemili olgularda kandidüri insidansı araştırılmamış, kandidürili olgulara kandideminin eşlik etme oranı paylaşılmıştır. *Candida* tür dağılımındaki farklılık bu duruma bağlı olabilir.

Çalışmamızda, kandidürili hastaların %10.3'üne, aynı maya türü ile kandideminin eşlik ettiği görüldü de, tür düzeyinde bakıldığında bu oranın değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Kandideminin kandidüriye eşlik etme oranı *C. albicans*'ta %10, *C. tropicalis*'te %13.5, *C. parapsilosis*'te %17, *C. auris*'te ise %72 olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen örneklerin 18'inde izole edilen *C. auris*'in 13 hastada hem kan kültüründe hem de idrar kültüründe birden çok kez üremiş olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda da *C. auris* kandidüsüne eşlik eden veya sekonder görülen kandidemilerden bahsedilmektedir^(30,34). Griffith ve Danziger⁽²⁶⁾ yaptıkları çalışmada, *C. auris* vakalarının %60'ında eşzamanlı kandidemi rapor edildiğini bildirmiş, *C. auris*'in idrar örneklerinden izolasyonunun invaziv enfeksiyonun erken göstergesi olabileceğini, bu yüzden bu hastalarda kan kültürü alınmasının önemli olduğunu vurgulamışlardır. Çoklu antifungallere dirençli bir patojen olan ve hastanede yatan kişiler arasında yüksek bulaşma kapasitesiyle, nozokomiyal salgınlarla ilişkilendirilen bu mikroorganizmanın, idrar kültüründe saptandıktan sonra, sıklıkla kan kültürlerinde de saptanıyor olması, *C. auris*'e bağlı kandidemileri öngörme ve önlem almada yardımcı olabilir.

Bu çalışmanın amacı, 456'sı yoğun bakım ünitesi olmak üzere 2682 yataklı, Türkiye'nin en büyük hastanelerinden birinde, bir yıllık süreçteki kandidüri insidansını vurgulamaktır. Çalışmamızda laboratuvar verileri üzerinden değerlendirme yapıldığından, kandidüri saptanan hastalarda kontaminasyon, kolonizasyon ve enfeksiyon ayrımı yapılamamıştır. Bu durum çalışmamızın kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

Kandidüri daha çok yatan hastalarda, üriner kateterizasyonu, kronik hastalığı, antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda yaygındır. Çoğunlukla asemptomatik olup, antifungal tedavi gerektirmese de kontaminasyon ve kolonizasyonun dışlandığı durumlarda, riskli hasta grupları için dikkatli olunmalıdır. Bu durumda kandidüriye sebep olan mayanın tür düzeyinde tanımlanması, verilecek antifungal tedaviyi yönlendirmek için oldukça önemlidir. Kurumlarda kandidüri sıklığının ve türlere göre dağılımının belirlenmesi, ampirik tedavilerin yönlendirilmesine katkı sağlayacak, gereksiz ve yanlış tedavi uygulanmasını önleyerek, antifungal direnç gelişiminin de önüne geçecektir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (27.04.2022 tarih ve 129 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, Clinical Research Ethics Committee (04.27.2022; 129).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Dias Neto JA, Martins ACP, Silva LDM da, et al. Community acquired urinary tract infection: etiology and bacterial susceptibility. Acta Cirúrgica Bras. 2003;18(Suppl 5):33-6. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502003001200012>
2. Huang L, Huang C, Yan Y, Sun L, Li H. Urinary tract infection etiological profiles and antibiotic resistance patterns varied among different age categories: A retrospective study from a tertiary general hospital during a 12-year period. Front Microbiol. 2021;12:813145. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.813145>
3. Fisher JF. Candida urinary tract infections - Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment: Executive summary. Clin Infect Dis. 2011;52(Suppl 6):S429-32. <https://doi.org/10.1093/cid/cir108>

4. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. Urinary tract infections and *Candida albicans*. *Cent Eur J Urol*. 2015;68(1):96-101.
<https://doi.org/10.5173/ceju.2015.01.474>
5. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infections - Epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2011;52(Suppl 6):S433-6.
<https://doi.org/10.1093/cid/cir109>
6. Nassoura Z, Ivatury RR, Simon RJ, Jabbour N, Stahl WM. Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: The role of fluconazole therapy. *J Trauma*. 1993;35(2):290-5.
<https://doi.org/10.1097/00005373-199308000-00020>
7. Kauffman CA, Fisher JF, Sobel JD, Newman CA. *Candida* urinary tract infections - Diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(Suppl 6):S452-6.
<https://doi.org/10.1093/cid/cir111>
8. Álvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, León C, et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med*. 2003;29(7):1069-76.
<https://doi.org/10.1007/s00134-003-1807-y>
9. Singla N, Gulati N, Kaistha N, Chander J. *Candida* colonization in urine samples of ICU patients: Determination of etiology, antifungal susceptibility testing and evaluation of associated risk factors. *Mycopathologia*. 2012;174(2):149-55.
<https://doi.org/10.1007/s11046-011-9514-7>
10. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary tract infection. *Ann Intern Med*. 2017;167(7):ITC49-64.
<https://doi.org/10.7326/AITC201710030>
11. Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, et al. Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. *Sci World J*. 2012;2012:e349597.
12. Kobayashi CC, de Fernandes OF, Miranda KC, de Sousa ED, Silva Mdo R. Candiduria in hospital patients: A study prospective. *Mycopathologia*. 2004;158(1):49-52.
<https://doi.org/10.1023/B:MYCO.0000038436.51918.d9>
13. Gajdács M, Dóczy I, Ábrók M, Lázár A, Burián K. Epidemiology of candiduria and *Candida* urinary tract infections in inpatients and outpatients: Results from a 10-year retrospective survey. *Cent Eur J Urol*. 2019;72(2):209-14.
<https://doi.org/10.5173/ceju.2019.1909>
14. Colodner R, Nuri Y, Chazan B, Raz R. Community-acquired and hospital-acquired candiduria: comparison of prevalence and clinical characteristics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(4):301-5.
<https://doi.org/10.1007/s10096-007-0438-6>
15. Guler S, Ural O, Findik D, Arslan U. Risk factors for nosocomial candiduria. *Saudi Med J*. 2006;27:1706-10.
16. Aubron C, Suzuki S, Glassford NJ, Garcia-Alvarez M, Howden BP, Bellomo R. The epidemiology of bacteriuria and candiduria in critically ill patients. *Epidemiol Infect*. 2015;143(3):653-62.
<https://doi.org/10.1017/S0950268814000934>
17. Yashavanth R, Shiju MP, Bhaskar UA, Ronald R, Anita KB. Candiduria: Prevalence and trends in antifungal susceptibility in a tertiary care hospital of Mangalore. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(11):2459-61.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6298.3578>
18. Bukhary ZA. Candiduria: A review of clinical significance and management. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2008;19(3):350.
19. Ozhak-Baysan B, Ogunc D, Colak D, et al. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing nosocomial candiduria. *Med Mycol*. 2012;50(5):529-32.
<https://doi.org/10.3109/13693786.2011.618996>
20. Aghili SR, Abastabar M, Soleimani A, Haghani I, Azizi S. High prevalence of asymptomatic nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* among hospitalized patients with heart failure: a matter of some concern? *Curr Med Mycol*. 2020;6(4):1-8.
<https://doi.org/10.18502/cmm.6.4.5327>
21. Negri M, Silva S, Breda D, Henriques M, Azeredo J, Oliveira R. *Candida tropicalis* biofilms: Effect on urinary epithelial cells. *Microb Pathog*. 2012;53(2):95-9.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2012.05.006>
22. Negri M, Silva S, Henriques M, Azeredo J, Svidzinski T, Oliveira R. *Candida tropicalis* biofilms: Artificial urine, urinary catheters and flow model. *Med Mycol*. 2011;49(7):739-47.
<https://doi.org/10.3109/13693786.2011.560619>
23. van Asbeck EC, Clemons KV, Stevens DA. *Candida parapsilosis*: A review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility. *Crit Rev Microbiol*. 2009;35(4):283-309.
<https://doi.org/10.3109/10408410903213393>
24. Bertini A, Zoppo M, Lombardi L, et al. Targeted gene disruption in *Candida parapsilosis* demonstrates a role for CPAR2_404800 in adhesion to a biotic surface and in a murine model of ascending urinary tract infection. *Virulence*. 2016;7(2):85-97.
<https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1112491>
25. Adams E, Quinn M, Tsay S, et al. *Candida auris* in Healthcare Facilities, New York, USA, 2013-2017. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(10):1816.
<https://doi.org/10.3201/eid2410.180649>

26. Griffith N, Danziger L. *Candida auris* urinary tract infections and possible treatment. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(12):898.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics9120898>
27. Barantsevich NE, Orlova OE, Shlyakhto EV, et al. Emergence of *Candida auris* in Russia. *J Hosp Infect*. 2019;102(4):445-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.02.021>
28. Shirliff ME, Peters BM, Jabra-Rizk MA. Cross-kingdom interactions: *Candida albicans* and bacteria. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;299(1):1-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01668.x>
29. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: Differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg*. 2008;106(2):523.
<https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181607262>
30. Pemán J, Ruiz-Gaitán A. Candidemia from urinary tract source: the challenge of candiduria. *Hosp Pract*. 2018;46(5):243-5.
<https://doi.org/10.1080/21548331.2018.1538623>
31. Huang PY, Hung MH, Shie SS, et al. Molecular concordance of concurrent *Candida albicans* candidemia and candiduria. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(3):382-4.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.03.015>
32. Santana MMP, Hoffmann-Santos HD, Dias LB, et al. Epidemiological profile of patients hospitalized with candiduria in the Central-Western region of Brazil. *Rev Iberoam Micol*. 2019;36(4):175-80.
<https://doi.org/10.1016/j.riam.2019.04.006>
33. Binelli CA, Moretti ML, Assis RS, et al. Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidaemia. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(6):538-43.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01435.x>
34. Biagi MJ, Wiederhold NP, Gibas C, et al. Development of high-level echinocandin resistance in a patient with recurrent *Candida auris* candidemia secondary to chronic candiduria. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(7):ofz262.
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofz262>

