



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**2018-2022 YILLARI ARASINDA COVID-19 ÖNCESİ DÖNEM
İLE COVID-19 DÖNEMİNDEKİ KAN KÜLTÜR İSTEKLERİNİN
VE SAPTANAN ÜREMELERİN ÇEŞİTLİ PARAMETRELER
YÖNÜNDEN İRDELENMESİ**

Dr. Bekir ÇOKER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**2018-2022 YILLARI ARASINDA COVID-19 ÖNCESİ DÖNEM
İLE COVID-19 DÖNEMİNDEKİ KAN KÜLTÜR İSTEKLERİNİN
VE SAPTANAN ÜREMELERİN ÇEŞİTLİ PARAMETRELER
YÖNÜNDEN İRDELENMESİ**

Dr. Bekir ÇOKER

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şinasi Taner YILDIRAN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez yazım sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, ilgisi ve desteğiyle her zaman bana rehber olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Şinasi Taner YILDIRAN'a,

Asistanlık hayatımın tamamında deneyim, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, desteklerini bizden esirgemeyen başta Doç. Dr. Tuğrul HOŞBUL olmak üzere diğer tüm hocalarıma,

Laboratuvarda birlikte çalıştığım tüm asistan doktor, uzman doktor, teknisyen ve laborant mesai arkadaşlarıma,

Hayatıma dahil olduktan sonra en sıkıntılı anlarımda yanımda olan ve karşılaştığım her zorlukta beni daima destekleyen eşime,

Küçüklüğümden bu yaşıma beni büyüten, hayatımın her anında hep destekleyen ve daima yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kan dolaşımı enfeksiyonları.....	2
2.1.1. Tanımlar ve terminoloji.....	2
2.1.2. Kan kültürü	4
2.1.3. Bakteriyemiye neden olan klinik tablolar.....	7
2.1.4. Sinyal bazlı kan kültürü sistemleri, inkübasyon ve iş akışı.....	8
2.1.5. Kan kültürlerinde laboratuvar tanı.....	11
2.1.5.1. Biyokimyasal testler.....	11
2.1.5.2. Kütle spektrometrisine dayalı yöntemler.....	14
2.1.5.3. Moleküler yöntemler.....	15
2.2. SARS CoV-2 ve COVID-19 Pandemisi.....	15
2.2.1. Sınıflandırma ve yapısal özellikler.....	16
2.2.2. Epidemiyoloji.....	17
2.2.3. Patogenez.....	19
2.2.4. Klinik: Belirti ve bulgular.....	20
2.2.5. Mikrobiyolojik tanı.....	22
2.2.6. Tedavi.....	24
2.2.7. Korunma.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1. Çalışma grubu.....	28
3.2. Araştırma etik boyutu.....	29
3.3. Laboratuvar yöntemleri.....	29
3.4. İstatistiksel analiz.....	33
3.5. Araştırmanın kısıtlılıkları.....	33

4. BULGULAR	33
4.1. Laboratuvara gönderilen kan kültürü sayıları ve kontaminasyon oranları.....	33
4.2. Kan kültüründen izole edilen etkenler ve dağılımları.....	36
4.3. Sık izole edilen ve klinik önemi olan etkenlerin antibiyotik direnç oranları.....	45
4.3.1. <i>S. epidermidis</i> 'in antibiyotik direnç profili.....	45
4.3.2. <i>S. aureus</i> 'un antibiyotik direnç profili.....	46
4.3.3. <i>Klebsiella türlerinin</i> ve <i>E. coli</i> 'nin antibiyotik direnç profilleri.....	47
4.3.4. <i>A. baumannii</i> 'nin antibiyotik direnç profili.....	49
4.3.5. <i>P. aeruginosa</i> 'nın antibiyotik direnç profili.....	50
4.3.6. <i>E. faecium</i> ve <i>E. faecalis</i> 'in antibiyotik direnç profili.....	50
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR.....	62
7. KAYNAKLAR	65
8. ÖZGEÇMİŞ.....	76
9. EK'LER	77
EK 1. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı Yönetim Kurulu Kararı: Tez konusu onayı.....	78
EK 2. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) Kararı: Araştırma izin onayı.....	80
EK 3. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Araştırma Projesi Değerlendirme Raporu: Etik kurul onayı.....	81

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi)
AIDS	: Acquired İmmune Deficiency Syndrome (Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu)
SARS CoV-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2)
COVID-19	: Coronavirus infectious disease (Koronavirüs enfeksiyonu hastalığı)
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi)
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi)
HIV	: Human immunodeficiency virus (İnsan immünyetmezlik virüsü)
mm	: milimetre
KDE	: Kan dolaşımı enfeksiyonu
KK-KDE	: Kateter Kaynaklı Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
SÖD	: Salgın öncesi dönem
SD	: Salgın dönemi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
°C	: Celsius ölçeği ile derece santigrat
KK	: Kan kültürü
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome (Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu)
RNA	: Ribo Nükleik Asit
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
BGD-2	: Biyogüvenlik Düzeyi 2
MALDI-TOF	: Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight (Matris Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyon-Uçuş Süresi)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Laboratuvara gönderilen kan kültürü örnek sayısı ve gözlenen kontaminasyon oranlarının COVID-19 salgın durumuna göre klinik dağılımı
Tablo 4.2.	COVID-19 salgın döneminde COVID-19 (+) ve COVID-19 (-) hastalardan gönderilen kan kültür örneklerinin pozitiflik ve kontaminasyon oranları
Tablo 4.3.	İzole edilen mikroorganizmaların boyanma özelliklerine göre sayı ve oranları
Tablo 4.4.	İzole edilen mikroorganizmaların cins düzeyinde dağılımı
Tablo 4.5.	2018-2022 yılları arasında izole edilen etkenlerin salgın durumuna göre tür düzeyinde dağılımı
Tablo 4.6.	Sık karşılaşılan etkenlerin COVID-19 salgın öncesi dönemde ve salgın döneminde kliniklere göre dağılımı
Tablo 4.7.	Kan kültürlerinde izole edilen maya türlerinin salgın durumuna göre dağılımı
Tablo 4.8.	Kan kültüründe izole edilen maya türlerinin COVID-19 salgın döneminde COVID-19 (-) ve COVID-19 (+) hastalardaki dağılımı
Tablo 4.9.	<i>S. epidermidis</i> 'in çeşitli antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları
Tablo 4.10.	<i>S. aureus</i> 'un çeşitli antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları
Tablo 4.11.	Salgın döneminde COVID-19 (+) ve COVID-19 (-) hastalardaki MRSA (+) izolat sayıları ve oranları
Tablo 4.12.	<i>Klebsiella</i> türlerinde çeşitli antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları
Tablo 4.13.	<i>E. coli</i> türlerinde çeşitli antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları
Tablo 4.14.	<i>A. baumannii</i> izolatlarında çeşitli antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları
Tablo 4.15.	<i>P. aeruginosa</i> izolatlarında çeşitli antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları
Tablo 4.16.	<i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> izolatlarında çeşitli antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları
Tablo 4.17.	Salgın döneminde COVID-19 (+) ve COVID-19 (-) hastalardaki VRE (+) izolat sayıları ve oranları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Kan kültürü örneğinin alımı
Şekil 2.2.	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından klinik kullanımı onaylanmış kan kültürü inkübasyon sistemleri
Şekil 2.3.	Koronavirüs viryon yapısı
Şekil 3.1.	BACT/ALERT kan kültürü sistemi
Şekil 3.2.	MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry) cihazı
Şekil 4.1	Salgın öncesi dönemde ve salgın döneminde laboratuvara gönderilen günlük ortalama kan kültürü sayısı
Şekil 4.2.	Mikroorganizmaların gram boyanma özelliklerine göre COVID-19 Salgın Öncesi Dönemde (SÖD) ve COVID-19 Salgın Döneminde (SD) dağılımı
Şekil 4.3.	Salgın öncesi dönemde kan kültüründe en sık izole edilen 10 tür
Şekil 4.4.	Salgın döneminde kan kültüründe en sık izole edilen 10 tür
Şekil 4.5.	2018-2022 yılları arası 4 yıllık dönemde kan kültüründe izole edilen maya türlerinin dağılımı

ÖZET

2018-2022 Yılları Arasında Covid-19 Öncesi Dönem ile Covid-19 Dönemindeki Kan Kültür İsteklerinin ve Saptanan Üremelerin Çeşitli Parametreler Yönünden İrdelenmesi

Amaç: 2019 yılında ortaya çıkan SARS CoV-2 virüsünün meydana getirdiği pandemi tüm dünyayı etkisi altına almıştır. Pandeminin hastane enfeksiyonlarını ve antimikrobiyal direnci ne yönde etkilediği merak konusudur. Bu tez çalışmasında, salgın öncesi dönemde ve salgın döneminde kan kültürü isteklerinin ve saptanan üremelerin çeşitli parametreler yönünden incelenmesi ve COVID-19 salgınının kan dolaşımı enfeksiyonunda tespit edilen mikroorganizma profilini nasıl etkilediği amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 1 Ocak 2018 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiş kan kültürü örnekleri ile pozitif üreme sinyali veren kan kültürü örneklerine ait sonuçlar dahil edildi. Hastalara ait veriler incelenirken 1 Ocak 2018 – 31 Mart 2020 tarihleri arası dönem COVID-19 salgını öncesi dönem (SÖD), 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 COVID-19 salgın dönemi (SD) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Salgın döneminde kan kültüründe anlamlı üreme saptanan hastalara ait veriler ise COVID-19 (+) hastalar ve COVID-19 (-) hastalar olmak üzere iki gruba ayrılarak irdelendi.

Bulgular: Çalışmaya 1 Ocak 2018 - 31 Aralık 2021 tarihleri arasında 4 (dört) yıllık dönemde Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen toplam 75808 kan kültürü örneği dahil edilmiş olup kan kültürü pozitiflik oranı %19,2 bulunmuştur. Dört yıllık dönem içinde kontaminasyon oranı %7 olarak saptanmıştır. COVID-19 salgınına göre kontaminasyon oranları değerlendirildiğinde ise salgın öncesi dönemde kontaminasyon oranı %8 iken salgın döneminde %6,3 olarak bulunmuştur. Salgın döneminde kontaminasyon oranı COVID-19 (-) hastalarda %5 iken COVID-19 (+) hastalarda %9,2 olarak saptanmıştır. Kontaminasyon oranının COVID-19 (+) hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). 2018-2022 yılları arası 4 yıllık dönemde en sık izole edilen beş mikroorganizma sırasıyla KNS (%39,2), *Klebsiella pneumoniae* (%10,7),

Acinetobacter baumannii (%9,2), *Escherichia coli* (%7,8) ve maya mantarlarıdır (%4,4). SÖD'de en sık izole edilen beş mikroorganizmanın sıralaması KNS (%46,1), *K. pneumoniae* (%9,6), *E. coli* (%8), *A. baumannii* (%5,9) ve mantarlar (%3,7) şeklindeyken; SD'de ise sırasıyla KNS (%31,4), *A. baumannii* (%13,8), *K. pneumoniae* (%12), *E. coli* (%7,5) ve *E. faecium* (%5,3) şeklinde bulunmuştur. Dört yıllık dönemde tür düzeyinde en çok tanımlanan maya türlerine baktığımızda ilk sırada *C. albicans* (%37,5) saptanmıştır. Sonrasında sırasıyla *C. parapsilosis* (%19,8), *C. glabrata* (%18,5) ve *C. tropicalis* (%8,4) olacak şekilde kandidemi etkenlerinin yaklaşık %85'ini bu dört türün oluşturduğu gözlenmiştir. MRSA oranlarını incelediğimizde dört yıllık dönemde toplam MRSA oranı %34,3 olarak saptanmıştır. Salgın öncesi dönem ile salgın dönemi arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Fakat salgın döneminde COVID-19 (+) hastalardan gelen kan kültürü örneklerinde izole edilen MRSA (%22,2) oranı, COVID-19 (-) hastalarından (%40,1) anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p=0,047). Dört yıllık dönemde VRE oranı %10,8 bulunmuştur. Salgın öncesi dönem ile salgın dönemi arasında VRE oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Salgın döneminde COVID-19 (+) hastalardan gelen kan kültürü örneklerinde izole edilen VRE (%22,3) oranı, COVID-19 (-) hastalarından (%4,2) anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0,031).

Sonuç: Salgın döneminde kan kültüründe etken olarak saptanan mikroorganizmaların dağılımının, salgın öncesi dönem ile karşılaştırıldığında değişiklik sergilediği görülmüştür. Özellikle, birçok antibiyotiğe yüksek direnç gösteren *A. baumannii* ve artan karbapenem direncine sahip *K. pneumoniae* görülme oranlarında artış saptanmıştır.

Bu nedenle, kan kültür isteminin özellikle değişen şartlarda optimal tanı ve tedavi yaklaşımını önemli derecede etkileyeceği ve optimal yararı yanında getireceği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, kan kültürü, kontaminasyon, MRSA, VRE

ABSTRACT

Investigation of blood culture samples and their yields according to several parameters submitted to microbiology laboratory of a training hospital between 2018 and 2022

Aim: The SARS-CoV-2 virus pandemic, which began in 2020, has affected the entire world. It will be interesting to see how the pandemic impacts hospital infections and antimicrobial resistance. The aim of this thesis is to investigate the blood culture requests and growths obtained during the pre-pandemic and pandemic periods in terms of various parameters, as well as how the COVID-19 epidemic affects the microorganism profiles detected in bloodstream infections.

Material and Method: This study included the blood culture samples with positive culture results submitted to Medical Microbiology Laboratory, Gülhane Training and Research Hospital at the University of Health Sciences, between January 1, 2018 and December 31, 2021. The data of the patients were divided into two groups: pre-COVID-19 pandemic period (between 1 January 2018 and 31 March 2020) and COVID-19 pandemic period (from 1 April 2020 to 31 December 2021). Patients with significant blood culture growth during the pandemic period were further divided into two groups for analyzing the data both from COVID-19 (+) and COVID-19 (-) patients.

Results: A total of 75808 blood culture samples submitted to Medical Microbiology Laboratory at Gülhane Training and Research Hospital in a 4-year period between January 01, 2018 and December 31, 2021 were included in this study. The blood culture positivity rate was found to be 19.2%. The contamination rate in the four-year period was determined as 7%. When the contamination rates were compared for the two main study period, it was found that the contamination rate was 8% in the pre-pandemic period and 6.3% for the pandemic period. While the blood culture contamination rate during the pandemic period was found to be 5% in COVID-19 (-) patients, it was 9.2% in COVID-19 (+) patients. It was observed that the contamination rate was significantly higher in COVID-19 (+) patients ($p<0.05$). For the overall period (2018-2022), the five most frequently isolated microorganisms were found to be CNS (39.2%), *Klebsiella pneumoniae* (10.7%), *Acinetobacter baumannii* (9.2%),

Escherichia coli (7.8%) and yeast spp. (4.4%). In pre-pandemic period, the five most frequently isolated microorganisms were found to be *CNS* (46.1%), *K. pneumoniae* (9.6%), *E. coli* (8%), *A. baumannii* (5.9%), and yeast spp. (3.7%). In pandemic period, the most frequently encountered isolates were *CNS* (31.4%), *A. baumannii* (13.8%), *K. pneumoniae* (12%), *E. coli* (7.5%) and *E. faecium* (5.3%). When examining the most isolated yeast spp. in four-year period, it was found that *C. albicans* was leading by 37.5%. Non-*albicans Candida* spp. were followed by *C. parapsilosis* (19.8%), *C. glabrata* (18.5%) and *C. tropicalis* (8.4%). These four species constituted approximately 85% of the causative agents of candidemia. The total MRSA rate was found to be 34.3% for the overall period. No significant change in MRSA rates was observed when compared two main study periods each other. However, the rate of MRSA (22.2%) isolated in blood culture samples from COVID-19 (+) patients was found to be significantly lower than that of COVID-19 (-) patients (40.1%) ($p=0.047$). The VRE rate was found to be 10.8% in the four-year period. There was no significant difference in VRE rates between the pre-pandemic period and the pandemic period. In the pandemic period, the rate of VRE in blood culture samples from COVID-19 (+) patients (22.3%) was found to be significantly higher than that of COVID-19 (-) patients (4.2%) ($p=0.031$)

Conclusion: In the pandemic period, it was observed that the distribution of microorganisms detected from positive blood cultures exhibited a difference when compared to those of pre-pandemic period. In particular, an increase was detected in the incidence of *A. baumannii*, which has high resistance to many of the antibiotics, and *K. pneumoniae*, which has exhibited an increased resistance to carbapenems.

Keywords: COVID-19, blood culture, contamination, MRSA, VRE

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE), tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). Kan dolaşımı enfeksiyonları kendini sınırlayan enfeksiyonlar şeklinde klinikte görülebilirken hayatı tehdit eden septik şok, multiorgan yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi bazı ciddi klinik durumlara sebep olabilir (2). Kan dolaşımı enfeksiyonlarının teşhisi, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının en kritik işlevlerinden birisidir. Etiyolojik ajanların büyük çoğunluğu için geleneksel kan kültürü yöntemleri 48 saat içinde sonuç verir. Modern otomatik sürekli izleme kan kültürü sistemleri ve besiyeri kullanıldığında nadiren 5 günden fazla inkübasyon gerekir (3). Dolaşım sistemi enfeksiyonlarında kültür temelli yöntemler, etkenin tespiti ve tanımlanmasında günümüzde hala altın standart yöntem olarak kabul görmektedir (4). Enfeksiyon etkenleri belirlendikten sonra antibiyotik duyarlılık testleri ile uygun antibiyotiğin başlanmasında ve mortalitenin önlenmesinde kan kültürü sonuçları büyük bir önem arz etmektedir. KDE'ye sebep olan mikroorganizmaların dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları coğrafi bölgelere ve yıllara göre değişiklikler göstermektedir (2). Ampirik tedavide yol göstermesi amacıyla her bir hastane, patojen mikroorganizmaların dağılımını ve bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık profilindeki değişimi yakından izlemelidir (4).

Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2 (SARS CoV-2) ilk olarak 2019 yılı Aralık ayında Çin'de tespit edilmiştir. SARS Cov-2 ile ilişkili enfeksiyona bağlı pandemi (COVID-19) hala dünya çapında sağlık sistemlerini etkilemektedir (5,6). Kan dolaşımı enfeksiyonları, şiddetli viral enfeksiyonları olan hastalarda en yaygın ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlardan biri olmayı sürdürmektedir. Bu sebepten ötürü ikincil KDE'lerin epidemiyolojik verileri COVID-19'a bağlı mortalite ve morbidite oranlarını azaltmada önemli rol oynamaktadır (7). COVID-19 hastalarında tedavi amacıyla kullanılan bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçların, özellikle kortikosteroidlerin sekonder enfeksiyon oranını artırdığı bilinmektedir. Ayrıca hayvan modellerinde yapılan in vitro çalışmalarda viral enfeksiyonların hastaları bakteriyel enfeksiyonlara yatkın hale getirdiği gösterilmiştir. 1918 influenza pandemisinde ve sonrasında gerçekleşen üç influenza pandemisinde (1957 H2N2, 1968–1969 H3N2 ve 2009–2010 H1N1 pandemileri) ölümlerin çoğunun

sekonder enfeksiyonlardan kaynaklandığı gözlenmiştir (8). 2002-2003 yıllarında Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu (SARS) ve 2012 yılında Orta Doğu Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu (MERS) salgınlarında, invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda kolaylıkla ikincil enfeksiyonlar gelişmiş ve daha yüksek mortalite görülmüştür (9). Daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte yapılan çalışmalar COVID-19 hastalarında sekonder enfeksiyon oranlarının yüksek olduğunu ve bunun hasta mortalitesi üzerinde olumsuz etkileri bulunduğunu göstermektedir.

Bu tez çalışması ile, COVID-19 salgını öncesi dönemde ve salgın döneminde kan kültür isteklerinin ve bunlardan saptanan üremelerin çeşitli parametreler yönünden incelenmesi amaçlanmış ve pandeminin hastanemiz klinik servislerinde ve yoğun bakımlarında kan dolaşımı enfeksiyonlarında tespit edilen mikroorganizma profilini nasıl etkilediği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

Kan dolaşımı enfeksiyonları, dolaşım sisteminde canlı mikroorganizmanın varlığını belirten, hızlı tanı ve etkili tedavi ile hasta mortalitesinin azaldığı enfeksiyon hastalıklarıdır. Bu nedenle kan dolaşımı enfeksiyonuna sebep olan etkenin belirlenmesi klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının en önemli ve en acil görevlerindendir. KDE'lerin ancak yaklaşık %35'inde kan kültürleri pozitif sonuç verse de kan kültürü yöntemi; etkenin izolasyonuna olanak sağlaması, gerçekleştirilmesinin kolay olması ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin yapılmasına olanak sağlaması nedeniyle günümüzde halen altın standart metod olarak kabul edilmektedir (10,11).

2.1.1. Tanımlar ve Terminoloji

Kan dolaşımı sisteminde canlı bakterinin bulunması bakteriyemi, mantar bulunması ise fungemi olarak tanımlanır. Her iki durumda da kan kültürü pozitifliği ile tanı konulur. Fakat, her zaman üremenin görülmesi enfeksiyon varlığı anlamına gelmez. Asemptomatik bakteriyemi, ağız hijyeni için yapılan diş fırçalama gibi normal günlük aktivitelerde ve küçük tıbbi prosedürlerden sonra ortaya çıkabilir. Sağlıklı bir

insanda bu durum klinik olarak geçicidir ve başka şekillere neden olmaz. Ancak, immün yanıt mekanizmaları enfeksiyon etkenine karşı başarısız olduğunda veya enfeksiyonun üstesinden gelemediğinde bakteriyemi, birçok klinik spektruma dönüşebilen ve sepsis olarak farklılaşan bir kan dolaşımı enfeksiyonu haline gelir. Tedavi edilmeyen ve klinik olarak anlamlı bakteriyemi; sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, septik şok ve çoklu organ işlev bozukluğu sendromuna (MODS) ilerler (10,12,13).

Primer bakteriyemi terimi, enfekte damar içi kateter veya enfektif endokardit gibi endovasküler durumların yol açtığı durumlar için kullanılırken, laboratuvar incelemede endovasküler kaynaklı olmayan aynı mikroorganizmanın aynı zamanda veya yakın zamanda farklı bir enfeksiyon odağında (pnömoni veya apse gibi) gösterilmesi sekonder bakteriyemi olarak isimlendirilir. Etkene yönelik etkili tedavi ve hastalığın prognozu açısından bu sınıflandırma önemlidir (10,14).

Kan kültürlerinde bir türe ait mikroorganizmanın varlığı monomikrobiyal kan dolaşımı enfeksiyonu, en az iki farklı mikroorganizmanın varlığı polimikrobiyal kan dolaşımı enfeksiyonu şeklinde isimlendirilir. Polimikrobiyal bakteriyemisi olan hastaların çoğunda malignite, nötropeni, gastrointestinal hastalık, genitoüriner hastalık, yakın zamanda yapılan cerrahi girişimler veya santral venöz kateterlerin varlığı gibi genellikle altta yatan tıbbi durumlar vardır (15).

Epizodlar arası seyrine göre bakteriyemi; geçici, aralıklı veya sürekli olarak sınıflandırılabilir.

Geçici bakteriyemi: Dakikalar içinde sonlanır veya birkaç saat sürer. Geçici bakteriyemiye sebep olan klinik durumlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Genellikle dış hekimliği prosedürleri
- Gastrointestinal biyopsi
- Vasküler sistem, mesane veya ana safra kanalının perkütan kateterizasyonu
- Cerrahi debridman veya drenaj gibi steril olmayan vücut bölgelerinin manipülasyonu

Aralıklı bakteriyemi: Bir temizleme ve tekrarlama döngüsü nedeniyle aynı hastada aralıklı olarak saptanan aynı mikroorganizmaya bağlı bakteriyemi olarak

tanımlanır. Aralıklı bakteriyemi daha çok batın içi veya yumuşak doku apseleri gibi drene edilmemiş kapalı alan enfeksiyonları ile ilişkilidir. Bunun yanında karaciğer apsesi, kolanjit, pnömoni, osteomyelit ve spondilodiskit dahil fokal enfeksiyonları olan hastalarda da ortaya çıkabilir (16).

Sürekli bakteriyemi: Enfektif endokardit, vasküler greft enfeksiyonu veya enfekte trombüs gibi intravasküler enfeksiyonların bir özelliğidir. Ayrıca bruselloz ve tifo gibi sistemik bakteriyel enfeksiyonların erken evrelerinde de sürekli bakteriyemi görülür (16).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) kan dolaşımı enfeksiyonlarını laboratuvar tarafından doğrulanmış KDE'ler ve klinik sepsis olarak ayırır. Laboratuvar tarafından doğrulanmış KDE tanısı koyabilmek için aşağıda belirtilen iki kriterden en az birinin karşılanması gerekir. İlk olarak, hastanın bir adet kan örneğinden bilinen bir patojenin kültür ile izole edilmesi ve kültür ile izole edilen bu mikroorganizmanın başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkili olmaması gerekir. İkinci olarak, hastada ateş, titreme veya hipotansiyon olması ve aşağıdakilerden de en az birinin olması gerekir:

1) Farklı durumlarda alınan iki kan kültüründen izole edilen yaygın bir cilt kontaminantının izole edilmesi (örn. difteroitler, *Bacillus* türleri, *Propionibacterium* türleri, koagülaz negatif stafilokoklar veya mikrokoklar);

2) İntravasküler girişimi olan ve uygun antimikrobiyal tedavinin uygulandığı bir hastadan alınmış en az bir kan kültüründen ilk maddede belirtilen yaygın bir cilt kontaminantının izole edilmesi veya

3) Kanda antijen testinin pozitif sonuçlanması (örn., *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* veya B grubu streptokok için) ve başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilgili olmayan pozitif laboratuvar sonuçları, belirti ve semptomların varlığı (17).

2.1.2. Kan Kültürü

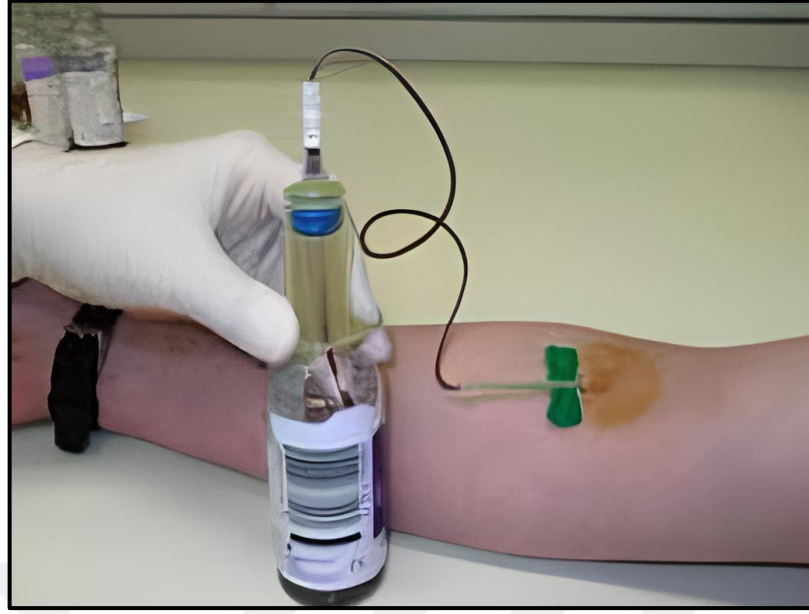
Kan kültürü (KK) örnekleri, mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderilen en değerli örnekler arasındadır (18) ve hastanede yatarak takip edilen hastalarda mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenleri arasında yer alan bakteriyemi ve fungemilerin tespitinde altın standart yöntemdir (10) (Şekil 2.1). Kan kültürleri alınırken örneğin alınma zamanı, yeterli kan hacmi, ideal kan kültürü seti sayısı, kontaminasyonu

azaltacak önlemlerin alınması ve hızlı transport gibi faktörler kan kültüründen alınacak verimi güçlü bir şekilde etkiler (10,19). Ayrıca, kan kültürü örneklerinin işlenmesi sırasında biyogüvenliğin, uzman ve iyi eğitilmiş personelin katılımıyla sağlanması gerekir (19).

Kan kültürünün zamanlaması ve doğru sonuçlandırılması için en uygun süre konusunda yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda, etken mikroorganizmanın kan dolaşımına girmesinden yaklaşık 1 (bir) saat sonra titremelerin başladığı ve ardından vücut sıcaklığının arttığı gösterilmiştir. Bu sebeple, ateş yükselmeden önceki yaklaşık 30-60 dakikalık zaman dilimi, kanda bulunan mikroorganizma konsantrasyonunun en fazla olduğu dönemdir. Pratikte ise kültür için kan örneği çoğunlukla ateş ortaya çıkınca alınmaktadır, fakat bu süre zarfında kan dolaşımında bulunan savunma mekanizmaları sebebiyle kanda bulunan mikroorganizmalar temizlenebilir. Bu yüzden titreme veya ateş başlar başlamaz, antibiyotik tedavisi başlanmadan en kısa sürede örnek alınmalıdır. Eğer hastaya antibiyotik başlanmışsa kan kültürü için en uygun zaman, bir sonraki dozdan hemen önceki dönemdir (1,10).

Tek bir damar girişiminden alınan kan örneğinin dağıtıldığı kültür şişelerinin tamamı, 'Bir kan kültürü seti' kavramı olarak ifade edilmektedir. Çocuk hastalar hariç olmak üzere ideal bir kan kültürü seti bir aerobik ve bir anaerobik şişe olmak üzere en az 2 (iki) şişeden oluşmalıdır (10).

KDE'den şüphelenilen hastaların kan dolaşımındaki mikroorganizmaların saptanması için yeterli kan hacmi en önemli parametredir, çünkü çoğu KDE'deki bakteri ve mantar yükü çok düşüktür. Kan kültürü için alınan kanın hacmi ile etken mikroorganizmanın izole edilme olasılığı doğru orantılıdır. Hacmin artmasıyla kültürün pozitifleşme süresi kısılırken kontaminasyon sıklığı da azalır. Yetişkinler için en az 2 set ve kültür seti başına 20-30 mL kan önerilir. Sisteme ve klinik duruma bağlı olarak 2 şişeden fazla gerekebilir. Çocuklar için yaşa ve kiloya uygun hacimde kan kültürü yapılmalıdır. Diğer önemli ikinci faktör, belirli bir septik epizod sırasında gerçekleştirilen kan kültür setlerinin sayısıdır. Genellikle, KDE şüphesi olan erişkinlerde, her septik epizodun değerlendirilmesinde 2-4 kan kültür seti alınmalıdır (3,10,19).



Şekil 2.1. Kan kültürü örnek alımı (Kaynak 18'den uyarlanmıştır.)

Kan dolaşımında mikroorganizma bulunmamasına rağmen kültürde üreme görülmesi kontaminasyon olarak tanımlanır. Kontaminasyon oranları %3'ü geçmemelidir. Kan örneğinin alınması sırasında cilt florası ile (koagülaz negatif stafilokoklar, viridans grup streptokoklar, *B.anthraxis* dışındaki *Bacillus* türleri, *Corynebacterium* türleri, *Propionibacterium* türleri, *Aerococcus* türleri, *Micrococcus* türleri) kontaminasyon yaygındır (20). Bu durum genellikle kan kültürü alımından önce yapılan cilt antisepsisindeki yetersizlikten kaynaklanmaktadır. Cilt antisepsisi için erişkinlerde standart olarak %70'lik alkol ile temizliğin ardından 30 saniye %2 klorheksidin glukonat veya 1-2 dakika %1-2'lik tentürdiyot (ya da %10 povidon iyodin) kullanılması tavsiye edilir. İyotlu antiseptik kullanıldıysa kan alma işlemi tamamlandıktan sonra ciltten uzaklaştırılmalıdır. İki aydan küçük çocuklarda klorheksidin kullanılması önerilmemektedir (3,10).

İnoküle edilmiş kan kültür şişelerinin laboratuvara taşınma süresi ve inkübasyonu kritik bir faktördür. Uzayan herhangi bir gecikme mikrobiyal üremeyi geciktirebilir veya engelleyebilir. Kan alındıktan sonra şişelerin laboratuvara ulaştırılması iki saati geçmemelidir. Kabul edilebilir maksimum süre sınırı ise 4 saattir; bu sürenin ötesinde bir gecikme, pozitif kan kültürü oranını, hızlı ve etkili antimikrobiyal tedavi süresini olumsuz etkileyebilir (19).

2.1.3. Bakteriyemiye Sebep Olan Durumlar

Solunum sistemi, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem ile enfekte intravasküler kateterler bakteriyemiye en sık sebep olan bölgeler veya durumlardır. Bakteriyemiye sebep olan kaynak ile bu kaynakta sık görülen etkenler aşağıdaki gibidir:

1) Kateter kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları (KK-KDE): İntravasküler kateterler, modern tıp uygulamalarında ve cerrahi tedavilerde sıkça kullanılır. İntravasküler kateterler koagülaz negatif stafilokoklar (özellikle *S. epidermididis*), *S. aureus* ve enterokok gibi gram pozitif bakterilerle biyofilm oluşumuna ve kolonizasyona oldukça müsaittirler.

2) Üriner sistem enfeksiyonları: Üriner sistem kaynaklı bakteriyemide en sık saptanan etken *E. coli*’dir. Bakteriyemilerin yaklaşık olarak %17’sinden üriner sistem enfeksiyonları sorumludur.

3) Alt solunum yolu enfeksiyonları: *Staphylococcus aureus*, pnömokoklar, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* en sık saptanan mikroorganizmalardır. Alt solunum yolu enfeksiyonları tüm bakteriyemilerin yaklaşık %12’sinden sorumludur.

4) İntraabdominal enfeksiyonlar: Primer peritonit vakalarında en sık saptanan etkenler; *E. coli*, *K. pneumoniae* ve enterokoklar türleridir. Genellikle bağırsak perforasyonuna bağlı gelişerek batın içinde apse oluşumuna ve aralıklı bakteriyemiye neden olan sekonder peritonit vakalarında en sık saptanan etkenler *E. coli*, anaeroblar ve enterokok türleridir. Bu enfeksiyonlar bakteriyemilerin %5’inden sorumludur.

5) Deri enfeksiyonları: Bakteriyemilerin yaklaşık %2’sinden sorumludur. *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus agalactiae* sık saptanan etkenlerdir (10).

6) Enfektif endokardit: Enfektif endokardit, büyük intratorasik damarların ve intrakardiyak yabancı cisimlerin enfeksiyonları dahil olmak üzere intrakardiyak yapıların endovasküler mikrobiyal bir enfeksiyonudur (21) Stafilokok veya streptokoklar enfektif endokardit olgularının %80’inde etkendirler. Son yıllarda sağlık hizmetleri ile ilişkili endokardit olgularının artmasından dolayı *S. aureus* ve KNS daha

sık etken olarak görülürken, viridans streptokokların oranı göreceli olarak azalmıştır (22).

7) Gebelikte bakteriyemi: Hamilelik sırasında bakteriyel enfeksiyonlar, gelişmiş ülkeler dahil olmak üzere önemli bir komplikasyon olmayı sürdürmektedir (23). *Escherichia coli*, genel popülasyonda ve gebelik sırasında bakteriyemiye neden olan en yaygın mikroorganizmalardan biridir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada hamilelik sırasında bakteriyemi oranının %44 olduğu görülmüştür (24).

9) İmmün yetmezlikli hastalarda gözlenen enfeksiyonlar: İmmünsüpresif hastalarda görülen bakteriyemi etkenleri üzerine yapılan bir çalışmada *Staphylococcus* türleri Gram pozitif izolatlar listesinin başında gelirken, *E. coli* ve *Pseudomonas* türlerinin Gram negatif izolatlar arasında sık görüldüğü görülmüştür (25). Ayrıca mantarlar ve *Mycobacterium* türleri gibi fırsatçı patojenlere bağlı enfeksiyonların görülme sıklığı immün yetmezlikli hastalarda daha fazladır (10).

10) Hiposplenik/asplenik hastalarda gözlenen enfeksiyonlar: Dalak hem doğal hem de edinsel bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynar ve vücudu başta kapsüllü mikroorganizmalar olmak üzere istilacı mikroorganizmalardan korur. Bu nedenle, dalağın çıkarılması hastaları *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve sıtma parazitleri gibi organizmaların neden olduğu çeşitli enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirir (26).

2.1.4. Sinyal Bazlı Kan Kültür Sistemleri, İnkübasyon ve İş Akışı

2.1.4.1 Otomatize Kan Kültür Sistemleri

Kan kültürü inkübasyonunda ve izlenmesinde zaman içerisinde büyük gelişme kaydedilmiş ve mevcut sürekli monitörize kan kültür sistemleri son halini almıştır. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi'nin (FDA) onayıyla piyasada BACTEC (Becton Dickinson, Sparks, ABD), BacT/Alert (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) ve VersaTREK (Thermo Scientific, Kansas, ABD) olmak üzere klinik olarak kullanımı onaylanmış üç ticari sistem mevcuttur (27) (Şekil 2.2). Bu sistemlerin çalışma prensibi, değişen modül kapasitelerine sahip inkübatör bir cihaz ve cihaza uyumlu üretilmiş kan kültür şişeleri ile alınan kültür örneklerinin inkübatör cihaza yüklenmesi ve daha sonra da farklı üreme saptama mekanizmaları tarafından belirli aralıklarla otomatize ölçümler yapılmasına dayanır (27).



Şekil 2.2. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından klinik kullanımı onaylanmış ve piyasada bulunan otomatize üç ticari kan kültür sistemi: BacT/Alert (2A), VersaTREK (2B) ve BACTEC (2C)

BACTEC (Becton Dickinson, Sparks, ABD) sisteminde, aerob ve anaerob kan kültür şişelerinin dip kısmında, ortamda CO₂ varlığında asidifikasyona bağlı olarak pH değerinin düşmesiyle floresans ışığı veren florometrik sensörler yer alır. Şişelerin üst boşlukları ise aerobik şişeler için CO₂, anaerobik şişeler için CO₂ ve N₂ ile desteklenen ortam havasından oluşur. Kan kültürü şişesinden kaynaklanan floresans artışı, cihaz tarafından her on dakikada izlenerek CO₂ artış hızı ve miktarı analiz edilir. Bu analizler önceden programlanmış pozitiflik parametrelerine göre sistem tarafından yorumlanarak, üreme bulgusu olduğunda pozitif sinyal verir (26).

BacT/Alert (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) sistemi, kültür şişelerinin dip kısmına dahili olarak takılan kolorimetrik bir sensör aracılığıyla CO₂'nin saptanmasına dayanır. Cihaz tarafından on dakikada bir ölçüm yapılarak, kan kültürü şişesindeki

artan CO₂ seviyesine bağılı olarak düşen pH'nın meydana getirdiğı kolorimetrik değişiklik izlenir (28,29).

VersaTREK (Thermo Scientific, Kansas, ABD) sisteminde, kan kültürü şişelerindeki karbondioksit, nitrojen, oksijen ve hidrojen gibi gazların basınçlarındaki değişiklikler manometrik olarak ölçülerek takip edilir. Cihaz algoritmalarına göre şişelerdeki basıncın zamana karşı değişimi yorumlanarak mikroorganizma üremesi belirlenir (27).

2.1.4.2 İnkübasyon ve İş Akışı

Kan dolaşımı enfeksiyonları ve sepsis tanısında sinyal bazlı otomatize kan kültürü sistemlerinde etken mikroorganizmaların saptanması için belirlenen standart inkübasyon süresi beş gündür (3,10).

Gram boyama: Pozitif sinyal veren kan kültür şişesinden yapılacak ilk ve en önemli işlem, 1-2 damla kan örneğinin lama damlatılması ve hazırlanan ince yaymanın Gram boyanarak incelenmesidir (27). Gram boyama sonuçları laboratuvarıda deftere ve/veya bilgisayar sistemine kaydedildikten hemen sonra örneğin gönderildiğı klinik bilgilendirilir.

Gram boyama, enfeksiyöz etkene yönelik olarak hızlı tanı koyma olanağı sunan önemli bir testtir. Önceden yapılmış olan bazı çalışmalarda, Gram boyama sonucunun hızlandırılmasıyla mortalitenin azaldığı ilişkilendirilmiştir (30,31). Bakteriler hücre duvar yapılarına göre 'Gram pozitif: mor-mavi' veya 'Gram negatif: pembe' boyanırlar. Gram boyama ile bakteriler, boyanma özelliklerinin yanısıra şekil (kok, basil, kokobasil vb.), büyüklük ve bir arada bulunuş özelliklerine (ikili grup, dörtlü grup, zincir, küme, Çin harfleri görünümü vb.) göre incelenirler (32).

Pozitif kan kültür şişelerinden besiyerine pasaj ve inkübasyon: Pozitif sinyal veren kan kültür şişelerinden alınan 1 ila 2'şer damla kan örneğı; genel amaçlı kullanılan %5 koyun kanlı agara (KKA), zenginleştirilmiş besiyeri olan çikolatamsı agara ve Gram negatif mikroorganizmalar için seçici-ayrıt edici besiyeri olan Eozin-metilen mavisi (EMB) veya MacConkey agara (MCA) tek koloni düşürme (seyreletme) yöntemi ile ekilir (33). Plaklar 35-37 °C sıcaklıkta %5 CO₂'li etüvde 24-48 saat inkübasyona bırakılır. Anaerob kan kültür şişesinden üreme sinyali alındığında ayrıca anaerobik besiyerine ekim yapılarak uygun ortamda inkübasyonu sağlanır. Plaklar

günlük olarak değerlendirilir ve etken olarak değerlendirilen üremeler için tür düzeyinde tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testi (ADT) gerçekleştirilir (3,31).

2.1.5. Kan Kültürlerinde Laboratuvar Tanı

Son yıllarda, büyük eğitim hastaneleri ve referans laboratuvarlarında bakteriye özgü genlerin dizilenmesi veya kütle spektrometrisi gibi proteomik sistemlerle organizmanın tanımlanması, biyokimyasal yöntemlerin yerini almıştır. Bilindiği gibi hastalara başlanan ampirik antimikrobiyal tedavi, mikroorganizma kolonisinin mikroskopik ve makroskopik morfolojisi, hızlı biyokimyasal testler ve basit tanımlama testleriyle konulan ön tanıya göre uygulanmaktadır.

Mikroorganizmaların saptanmasında birçok yöntem olmasına karşılık, kullanım kolaylığı ve maliyet etkinliği açısından klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında biyokimyasal testler sıkça kullanılır (34). Konvansiyonel olarak Gram pozitifler için katalaz, koagülaz, pirolidonil- β -naftilamid (PYR), safrada erime, eskülin hidrolizi gibi testler kullanılırken, Gram negatiflerde oksidaz, indol, üreaz, glikoz fermentasyonu, aminoasit dekarboksilasyonu gibi biyokimyasal testler kullanılarak koloniden tanımlama yapılabilir (35).

Günümüzde biyokimyasal testlerin kullanımına bağlı geliştirilmiş manuel ve otomatize sistemler mevcuttur. Belirli mikroorganizma grupları için (Gram pozitif, Gram negatif, nonfermentatif, maya, anaerop gibi) bir araya getirilmiş ortak biyokimyasal testleri içeren ticari manuel tanımlama sistemlerine API (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa), BBL Crystal (Becton Dickinson, Sparks, ABD), BBL Enterotube II (Becton Dickinson, Heidelberg, Almanya) ve Microbact (Oxoid, Basingstoke, İngiltere) örnek olarak verilebilir. Bu testler 35 °C'de 18-24 saat inkübe edildikten sonra sonuçlar değerlendirilir (35,36).

Otomatize sistemlerde tanımlamayla birlikte antimikrobiyal duyarlılık testleri de eş zamanlı yürütebilmektedir. Bu amaçla piyasada en sık kullanılan üç sistem; Vitek 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa), Phoenix (Becton Dickinson, Sparks, ABD) ve Microscan (Beckman Coulter, Kaliforniya, ABD) otomatize tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık sistemleridir (35).

2.1.5.1. Biyokimyasal Testler

Katalaz testi: Test edilen mikroorganizmada katalaz enzimi varlığını araştırmak için kullanılır. Katalaz enzimine sahip mikroorganizmalar bu enzim vasıtasıyla hidrojen peroksiti (H_2O_2), su (H_2O) ve oksijene (O_2) indirger. Pratik uygulamada bakteri kolonisi üzerine %3'lük H_2O_2 eklenmesi sonucu hava kabarcıkları gözlenmesi katalaz pozitif, hava kabarcığının görülmemesi katalaz negatif olarak değerlendirilir. Katalaz testi katalaz negatif streptokok ve enterokoklar ile katalaz pozitif stafilokokların ayırt edilmesinde kullanılır (32,35).

Koagülaz testi: *Staphylococcus aureus* diğer stafilokok türlerinden koagülaz varlığıyla ayırt edilir. Koagülaz ısıya dayanıklı, trombin benzeri bir maddedir ve fibrinojenden fibrin oluşumunu aktive ederek pıhtı gelişimine neden olur. Bir test tüpünde veya lam üzerinde stafilokok inoküle edilmiş plazmanın pıhtılaşması ile saptanır. Laboratuvarlarda uygulaması kolay olduğundan, koagülaz testleri *S. aureus* tanısında hızlı ve yüksek doğruluk derecesi ile kullanılmaktadır (35).

Safrada erime testi: Bu test, *S.pneumoniae* ile alfa-hemolitik streptokokları birbirinden ayırmak için kullanılır. Testin prensibi, %10'luk sodyum deoksikolatın (safra tuzları) koloni üzerine belli bir süre ve ısıda uygulanması ile pnömokok hücrelerinin parçalanması, diğer streptokokların ise parçalanmaması temeline dayanır. Safrada erime testinin tüp metodu, direkt koloni metodu ve direkt kan kültür şişesinden lam testi gibi farklı yöntemleri mevcuttur (32,35).

Optokin duyarlılığı testi: *Streptococcus pneumoniae* ile alfa-hemolitik streptokokları ayırt etmede kullanılan diğer bir testtir. Gram boyama özellikleri ve makroskobik koloni morfolojisi *S.pneumoniae*'ye benzeyen kolonilerin optokin diski etrafında belirgin bir inhibisyon zonunun oluşması pozitif olarak tanımlanır. Test için 5 µg'lık 10 mm çapında disk kullanılmışsa; diskin etrafında ≥ 14 mm olan inhibisyon zonu optokin duyarlı, < 14 mm inhibisyon zonu orta duyarlı, inhibisyon zonunun olmaması ise dirençli kabul edilir. Diğer alfa hemolitik streptokoklar optokin etrafında belirgin bir inhibisyon zonu oluşturmazlar (32,35).

PYR (L-pirolidonil-β-naftilamid) Testi: PYR testi streptokokların enzimatik olarak L-pirolidonil-β-Naftilamid'i hidroliz edebilme yeteneğine dayanan kalitatif bir testtir. L-pirolidonil-β-naftilamid, pirolidonil peptidaz enzimi bulunduran bakteriler tarafından hidrolize edilir. Substratın peptidaz aktivitesine bağlı olarak yıkılması ile β-

naftilamid oluşur. Bu ürün %0,01'lik sinnamaldehit reaktifinin ortama eklenmesiyle kırmızı/fuşya renginde renk değişimine yol açar (37).

Oksidaz testi: Bu test, bakterilerin atmosfer oksijeni altında hücre içi sitokrom oksidaz varlığını gösteren, fenilendiamin ayıracını okside ederek mor renkli bir bileşik olan indol fenol oluşturmaya esasına dayanır. Özellikle Gram negatif bakterilerin ilk tanımlanma basamağında faydalıdır. Bütün *Enterobacterales* üyeleri oksidaz negatifken; *Pseudomonas*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Vibrio*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Campylobacter* ve *Pasteurella* türleri oksidaz pozitif bakterilere örnek olarak verilebilir. Oksidaz testi, filtre kağıdı ve petri metodu olmak üzere iki farklı şekilde yapılır (36,37).

CAMP (Christie, Atkins, Munch-Peterson) testi: Klinik pratikte B grubu Streptokokların ve *Listeria* türlerinin ayırımında kullanılır. *Streptococcus agalactiae* ısıya dayanıklı, hücre dışı, diffüze olabilen bir protein üretir. Bu protein *S.aureus*'un ürettiği beta-lizin ile sinerjistik etkiye girer ve kanlı agarda koyun/sığır eritrositlerinin parçalanmasını artırarak hemoliz zonunun genişlemesine neden olur. Bu fenomeni tarif eden yazarların adı sebebiyle, bu protein CAMP faktörü olarak isimlendirilir. Standart CAMP testi, iki mikroorganizma birbirlerine dik olacak şekilde ekildiğinde, her iki toksinin birbirleriyle etkileşerek, hemoliz zonunun ok başı ya da alev şeklinde artması şeklinde gözlemlenir. CAMP testinin değerlendirilmesi amacıyla, standart yöntemin yanısıra disk metodu ve hızlı spot metodu bulunmaktadır (32,35,37).

Sitrat testi: Mikroorganizmanın enerji kaynağı olarak sitratı kullanma yeteneği sitrat agar kullanılarak değerlendirilir. Besiyerinde, karbon kaynağı olarak sitrat ve nitrojen kaynağı olarak da inorganik amonyum tuzları bulunur. Bakteri Krebs' s siklusünün bir ara metaboliti olan sitratı metabolize ettiği zaman amonyum tuzları amonyağa dönüşür ve alkali bir ortam oluşur. Besiyeri içinde indikatör olarak bulunan bromtimol mavisi, besiyerinin yeşilden maviye renk değiştirmesine sebep olur. *Enterobacterales* türlerinin identifikasyonunda kullanılır (37).

İndol testi: Mikroorganizmanın triptofanaz varlığında triptofandan indol oluşturmaya temeline dayanır. Benzaldehit ayıracı kullanıldığında indol varlığında pembe/kırmızı renkli bir bileşik, sinnamaldehit ayıracı kullanıldığında mavi/yeşil renkli bir bileşik oluşur (35,37).

Üre testi: Üre besiyerinde (sıvı ya da katı), ürenin yanısıra pH indikatörü olarak fenol kırmızısı bulunur. Özellikle idrar yolu infeksiyonu etkeni olan pek çok mikroorganizmanın üreaz enzimi vardır. Su varlığında bu enzim üreyi iki molekül amonyak ve karbondioksit parçalar. Amonyak, su ve karbondioksit ile birleşir ve besiyerinde alkali ortam oluşturur. Bu da besiyerinin sarı renginin pembeye dönüşmesine yol açar (35,37).

ONPG (o-Nitrofenil-β-D-Galaktopiranozid) testi: Bu test *Enterobacterales* üyeleri ve *Neisseria* ayırımında kullanılır. β galaktozidaz aktivitesi esasına dayanır. Bakterilerin laktoz fermentasyonu, permeaz ve β galaktozidaz olmak üzere iki enzim yoluyla olur. Permeaz laktozun bakteri hücre duvarına girmesine olanak sağlar ve burada β galaktozidaz ile glukoz ve galaktoza parçalanır. Bazı organizmalarda permeaz yoktur ve bunlar geç laktoz fermenter ya da laktozu fermente etmeyenler olarak görünürler. ONPG testi ile permeaz enzimi olmasa da, β galaktozidaz enzimi olan gerçek laktoz fermenterler saptanabilmektedir. Laktoz fermentasyon testi permeazı olmayan organizmaları saptayamayacaktır. Bu testte, β galaktozidaz substratı olarak kullanılan, yapısal olarak laktoza benzeyen ONPG, renksiz bir sustrattır. Eğer organizma β galaktozidaz enzimine sahipse, bu β galaktozidaz bağını parçalayarak, galaktoz ve sarı bir bileşik olan o-nitrofenol açığa çıkmasına sebep olacaktır (35,37).

2.1.5.2. Kütle Spektrometresine Dayalı Yöntemler

Son yıllarda klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında mikroorganizmaların tanımlanmasında kullanımı artan Matriks Destekli Lazer Dezorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Zamanı Kütle Spektrometrisi (MALDI-TOF MS [Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry]) yöntemi, bakteri ve mantarların tanımlanmasında hızlı, basit, güvenilir ve verimliliği yüksek bir yöntem olarak kullanılmaktadır (38,39). MALDI-TOF MS yönteminin çalışma prensibi ve uygulanması kısaca şu şekildedir: Tanımlaması yapılmak istenen koloni hedef plak üzerine yayılarak önce hücre duvarının parçalanması için formik asit, sonra ise analiz edilen örneğin iyonize hale gelebilmesi için matriks solüsyonu ile karıştırılır ve cihaza yerleştirilir. Uygun basınç altında hedef plak üzerindeki alanlara nokta lazer atışları gerçekleştirilir. Matriks, analiz edilen örneğe ait moleküllerin iyonizasyonu için

gerekli enerjiyi lazer ışığından örnek moleküllerine aktaran bir aracı olarak işlev görür ve gelen enerjinin büyük bir kısmını emerek ısıya dönüştürür. Açığa çıkan ısı numunenin dış kısmını buharlaştırır. Ortaya çıkan protein, şeker, peptid gibi biyomoleküller kütle/yük oranına ters orantılı olacak şekilde farklı hızlarda detektöre doğru hareket eder. Dolayısıyla uçuş süresi farklı moleküllerin detektöre varışı farklı olacaktır. Mevcut tüm moleküller için uçuş süresi, analiz edilen örneğin kütlelerine ve yüküne bağlı olarak emsalsizdir ve genellikle 2-20 kDa arasında değişen tepe boylarına sahip bir spektrum üretilmektedir. Bu spektrum, daha önceden standart olarak belirlenmiş ve bilinen mikroorganizmaların oluşturduğu veri tabanındaki tüm spektrumlarla elektronik olarak karşılaştırılır. Bu işlem sonucunda cins ve tür düzeyinde tanımlama yapılır (35,40). Bu nedenle MALDI TOF-MS sistemlerinin veri tabanında yer alan tanımlanmış mikroorganizma kütüphanesi cins ve tür düzeyinde tanımlamada belirleyicidir (40). Bu sistemin yüksek satın alma maliyetine rağmen iş gücü kazancı ve kullanılan malzemeler hesaba katıldığında uzun vadede getirisi fazladır. En büyük avantajları klinik olarak sağladığı katkıdır. Bu cihazlar, çok çeşitli organizmaları kısa sürede yüksek doğrulukla tanımlar (41). MALDI-TOF MS yöntemi, aynı zamanda bakterilerde antibiyotik direnç mekanizmalarının doğrudan saptanmasında ve sekans tiplerinin belirlenmesinde de kullanılabilmesinden dolayı mikrobiyoloji laboratuvarlarında gelecek vaat eden bir yöntemdir (38,39).

2.1.5.3. Moleküler Yöntemler

Moleküler yöntemler mikroorganizmaların tanımlanmasında direkt klinik örnekten veya kültürden çalışılabilen güvenilir testler olmasının yanında, aynı zamanda antimikrobiyal direnç genlerinin saptanması ve filogenetik çalışmaların yapılması amacıyla da kullanılabilir (35). Moleküler yöntemlerin duyarlılığı diğer yöntemlere kıyasla daha yüksektir fakat deneyimli çalışan, yüksek maliyetli cihaz ve kit gereksinimlerinden dolayı rutinde kullanımları sınırlıdır. Genelde uygun alt yapıya sahip laboratuvarlarda araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Kan kültüründen mikroorganizmaların direkt olarak tanımlanmasında kullanılan, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), multipleks PZR, peptid nükleik asit floresan in situ hibridizasyon (PNA FISH) ve DNA mikro dizileme gibi farklı moleküler yöntemler bulunmaktadır (27,42,43).

2.2. SARS CoV-2 ve COVID-19 Pandemisi

Çin Sağlık Otoritesi, Çin'deki Wuhan Şehrinde etkeni saptanamayan birkaç pnömoni vakası konusunda 31 Aralık 2019 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bir bildirimde bulunmuştur. Vakaların 8 Aralık 2019'dan beri rapor edildiği ve birçok hastanın yerel Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı'nda çalıştığı ya da bu bölgenin yakınında yaşadığı bildirilmiştir (44). 7 Ocak 2020 tarihinde bir hastanın boğaz sürüntüsü örneğinde DSÖ tarafından başlangıçta 2019-nCoV olarak kısaltılan yeni bir koronavirüs tespit edilmiştir (45). Bu patojen ilerleyen zaman diliminde Koronavirüs Çalışma Grubu tarafından şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS CoV-2) olarak yeniden adlandırılmış ve hastalığa DSÖ tarafından koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adı verilmiştir. 30 Ocak 2020 tarihi itibarıyla ise DSÖ, SARS CoV-2'ye bağlı COVID-19 salgını Uluslararası Önem Arz Eden Acil Halk Sağlığı Durumu (PHEIC) olarak ilan etmiştir (46).

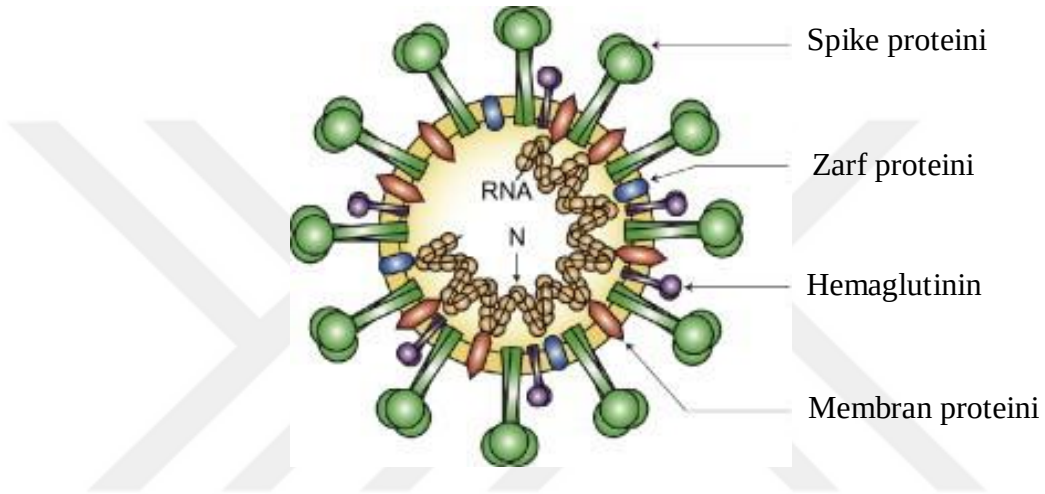
2.2.1. Koronavirüsler: Sınıflandırma ve Yapısal Özellikler

Koronavirüsler (CoV); *Nidovirales* takımına ait, *Coronaviridae* ailesinin bir üyesidir. Bu ailenin altında *Torovirinae* ve *Coronavirinae* olmak üzere iki alt aile bulunur. *Coronavirinae* alt ailesi de dört cinse ayrılmaktadır:

- a) Alfakoronavirüs:** İnsan koronavirüsü (HCoV-NL63 ve HCoV-229E) içerir.
- b) Betakoronavirüs:** HCoV-OC43, HCoV-HKU1, Middle Eastern respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) ve Severe Acute Respiratory Syndrome human coronavirus (SARS-HCoV) virüslerini içerir.
- c) Gamakoronavirüs:** Balinalardan ve kuşlardan izole edilen virüsleri içerir.
- d) Deltakoronavirüs:** Domuzlardan ve kuşlardan izole edilen virüsleri içerir (46).

Koronavirüsler; boyutları 65-125 nm, nükleik asit genomlarının uzunlukları 26-32 kb arasında değişen zarflı, pozitif polariteli, tek sarmallı (+ssRNA) bilinen en büyük RNA virüsleridir (47). 1960'dan beri altı koronavirüsün insanlarda hastalıklara

neden olduğu bulunmuştur. MERS-CoV ve SARS-CoV'dan sonra SARS CoV-2, yedinci sırada yer almaktadır. HKU1, NL63, OC43 ve 229E insanlarda hafif semptomlarla ilişkilendirilirken, betakoronavirüs cinsine ait MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 insanlarda ciddi seyirli ölümcül pnömoni etkenidirler (46,47). Virüs yüzeyinden çıkan dikensi çıkıntılar (spike proteinleri) virüsün taca benzetilmesine neden olmuştur. Bu yüzden virüse Latince taç anlamına gelen 'corona' adı verilmiştir (48,49).



Şekil 2.3. Koronavirüs viryon yapısı. (Kaynak 47'den uyarlanmıştır.)

2.2.2. Epidemiyoloji

Toplumdan kazanılmış olan dört koronavirüse (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 ve HCoV-OC43) insanlar iyi adaptasyon göstermişlerdir. Konakçıdaki savunma mekanizmalarına karşı koyabilecek mutasyonların birikmesine müsaade edecek ölçüde virüsün çoğalması ile adaptasyonun gerçekleşmesi söz konusudur. Bu sebeple SARS CoV-2 kaynaklı COVID-19 salgını ne kadar uzun sürerse ve ne kadar fazla insanı enfekte ederse adaptasyon yeteneği o kadar artar denebilir. Toplumdan kazanılmış olan koronavirüsler herhangi bir rezervuara ihtiyaç duymazlar. SARS-CoV ve MERS-CoV insanlara iyi uyum gösteremediğinden bu virüslerin zoonotik rezervuarlarda çoğalmaları söz konusudur. SARS CoV-2 toplumdan edinilmiş dört insan koronavirüsü kadar bulaşıcıdır. Patojenitesi bu dört virüsten daha fazla, SARS-CoV ve MERS-CoV'dan daha azdır (50). İlk ortaya çıkan çoğu vakanın Huanan Deniz ürünleri Toptancı Pazarı ile ilişkilendirilmesi SARS CoV-2'nin ara konağının vahşi

yaşam türlerinden biri olabileceğini düşündürmüştür (51). Yapılan bir çalışmada SARS CoV-2 ile *Rhinolophus affinis* yarasalarından izole edilmiş bir yarasa koronavirüsü (RaTG13) arasında %96,2 nükleotid homolojisi görülmüştür. Fakat iki varyant arasındaki genom dizilerindeki uyumsuzluk aralarında ebeveyn ilişkisini kanıtlamak için çok büyüktür. Bu durum yarasaların rezervuar konak olamayabileceğini düşündürmektedir (50,52). Metagenomik dizilemeye dayanan ve son zamanlarda yapılan birkaç çalışma pangolinlerin SARS CoV-2 ile ilgili atalara ait betakoronavirüsleri barındırabileceğini iddia etmiştir (53). Bu yeni pangolin koronavirüs genomları, SARS CoV-2 ile %85-92 nükleotid sekans homolojisi göstermiştir. Bununla birlikte SARS CoV-2 ile pangolin betakoronavirüslerinin reseptör bağlanma alanları aminoasit sekansı değerlendirildiğinde %97,4 oranında homoloji gösterirken, RaTG13'de bu oran daha düşüktür (53,54).

Yapılan üç farklı çalışmada COVID-19'un inkübasyon süresi; 4 gün, 5,1 gün ve 5,2 gün bulunmuştur. Ancak 5 hastadan oluşan ailesel bir kümede bu sürenin 1 ile 19 gün arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu veriler, COVID-19'un kuluçka süresinin MERS-CoV ve SARS-CoV'a benzer olduğunu ve influenza virüsten biraz uzun olduğunu göstermektedir (55).

SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerinde olduğu gibi SARS CoV-2 için de başlıca bulaş yolu insandan insana. Damlacık ve temas yoluyla bulaşma COVID-19'un başta gelen bulaşma yollarıdır (55). Mevcut kanıtlar, deneysel modellerde SARS CoV-2'nin 3 saate kadar hava örneklerinde tespit edildiğini göstermektedir (56).

COVID-19 her yaşta hastadan bildirilse de, yaşı ileri olan hastalar enfeksiyona daha duyarlı görünmektedir. Salgının başında yapılmış çalışmalarda orta yaş grubunun en fazla etkilenen yaş grubu olduğu gösterilmiştir. Asemptomatik enfeksiyon oranının oldukça yüksek bulunduğu çocuklarda ve genç yetişkinlerde, COVID-19 görülme oranı %0,8-4,0 arasında olmak üzere oldukça düşük belirlenmiştir. (55).

Belirgin klinik semptom göstermeyen kişilerle ve hastalarla yakın temasta bulunan kişiler, yüksek riskli popülasyonun önemli bir parçasıdır. Sağlık çalışanları ve hasta yakınlarının da yüksek enfeksiyon riski taşıdığı unutulmamalıdır. Astım, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi kronik rahatsızlıkları olan kişiler

SARS CoV-2'ye daha duyarlıdır. Sigara ve obezite de COVID-19'a yakalanma ve hastalığı ağır geçirme adına risk faktörleri arasındadır (58).

2.2.3. Patogenez

COVID-19 çoğunlukla solunum yolundan damlacık yoluyla ve temas yoluyla bulaşsa da, potansiyel olarak fekal-oral yolla da bulaşabilir (58). Virüse maruziyet sonrası burun buşluğu ve farinks gibi üst solunum yolunun mukozal epitelinde birincil viral replikasyonun meydana geldiği, alt solunum yolu ve gastrointestinal mukozada daha fazla çoğalmanın hafif düzeyde bir viremiye neden olduğu tahmin edilmektedir (59). Enfeksiyon bu noktada kontrol altındadır ve asemptomatik kalır. Klinik durumu ilerleyen bazı hastalarda akut kalp ve akciğer hasarı, renal yetmezlik, diyare gibi solunum dışı tablolar görülmüş, bu durumların çoklu organ tutulumuna işaret ettiği bildirilmiştir (60). SARS-CoV virüsünde olduğu gibi insan anjiyotensin dönüştürücü enzimi 2 (ACE2) reseptörü, hücre girişi için SARS CoV-2 tarafından kullanılan fonksiyonel bir reseptördür (49). Nazal mukoza, akciğer, bronş, kalp, özefagus, böbrek, mide, ileumda ve mesane gibi organlarda eksprese edilen ACE2 reseptörü ile bahsi geçen organların tamamı SARS CoV-2 virüsüne karşı enfeksiyona açıktır (61).

COVID-19'da hem hücresel hem de humöral immünite aktive olmaktadır. Virüse ait S ve N proteinleri en immünojenik proteinlerdir. Virüse karşı yanıt, doğal immün sistemin, virüsün dokuya invazyonu sonucu üretilen birtakım moleküler yapıları tanınmasıyla oluşur. Bu tanıma olayı çeşitli sinyal yollarının ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açarak çeşitli sitokinlerin ve kemokinlerin üretilmesini sağlar. Viral replikasyonu baskılayan IF-1 bunlardan en önemlisidir (62).

SARS CoV-2'ye bağlı oluşan sitokin fırtınasının ve pulmoner hasarlanmanın; hızlı viral replikasyon ve hücre hasarı, ACE2 reseptör down-regülasyonu ve antikor bağımlı aktivasyon sonucu gelişen agresif inflamatuvar yanıtla sekonder olduğu bildirilmiştir (58,62). Hızlı viral replikasyon masif epitelyal ve endotelyal hücre hasarına neden olmakta ve bu da vasküler geçirgenlik artışıyla birlikte abartılı proinflamatuvar sitokin yapımını tetiklemektedir. (62,63). Son zamanlarda, antikora bağlı artışın (ADE = antibody-dependent enhancement) altında yatan olası bir mekanizma önerilmiştir. İyi bilinen bir viroloji fenomeni olan ADE, çoklu viral

enfeksiyonlarda doğrulanmıştır. ADE; Fc reseptörleri (FcR), FcyR veya diğer reseptörler ile virüsün etkileşimlerini takiben enfeksiyöz virüs-antikor komplekslerinin viral hücre alımını teşvik edebilir. Bu durum hedef hücrelerin daha fazla enfeksiyonuna neden olur. FcyR'nin virüs anti-S proteini nötralize eden antikor (anti-S-IgG) kompleksi ile etkileşimi, hastaların akciğerlerinde hem inflamatuvar yanıtı hem de kalıcı viral replikasyonu kolaylaştırabilir (64).

Hastalığın şiddetli seyrettiği bir hastada periferik CD4 ve CD8 T hücrelerinde azalma ve hiperaktivasyon görülmüştür. Yüksek konsantrasyonlarda proinflamatuvar CD4 T hücreleri ve sitotoksik granüller CD8 T hücreleri belirlenmiş, bu da antiviral immün yanıt ve T hücrelerinin aşırı aktivasyonunu düşündürmüştür (63). Ayrıca, birkaç farklı çalışmada lenfopeninin COVID-19'un ortak bir özelliği olduğu bildirilmiş ve bu durumun, hastalığın şiddeti ve mortalitesinden sorumlu kritik bir faktör olduğu düşünülmüştür (51,65).

2.2.4. Klinik: Belirti ve Bulgular

SARS CoV-2, ölüm oranı daha yüksek olan SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerinin aksine toplumda hızla yayılabilir (66). Ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı ve kas ağrısı COVID-19 hastalığında en sık görülen semptomlardır. Daha nadir karşılaşılan semptomlar ise baş dönmesi, baş ağrısı, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ishaldir (51,60). Yapılan bir çalışmada hastalarda gözlenen en yaygın SARS CoV-2 klinik semptomlarının ateş (%87,9), öksürük (%67,7) ve yorgunluk (%38,1) olduğu görülürken, ishal (%3,7) ve kusmanın (%5,0) nadiren saptandığı belirtilmiştir (67). Wuhan'daki doğrulanmış ilk 425 vaka raporuna göre ise, yaygın semptomlar arasında ateş, kuru öksürük, kas ağrısı ve yorgunluk bulunurken; daha az yaygın olan semptomlar arasında balgam çıkarma, baş ağrısı, hemoptizi, karın ağrısı ve ishal yer almıştır (68). Bununla birlikte, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarından farklı olarak, çok az sayıda COVID-19 hastasının burun akıntısı, hapşıрма veya boğaz ağrısı gibi belirgin üst solunum yolu belirti ve semptomları göstermesi, virüsün alt solunum yolu enfeksiyonunu daha fazla tercih edebileceğini düşündürmektedir (51). Bazı COVID-19 hastalarında başvuru sırasında aritmi, akut kalp hasarı, böbrek fonksiyonunda bozulma ve anormal karaciğer fonksiyonu görülürken yatarak takip edilen hastalarda, akut ARDS, şok, hipoksemi, ritim bozukluğu, akut böbrek hasarı ve akut kalp hasarı gibi önemli komplikasyonların

geliştiği bildirilmiştir (47,51,55). Wuhan'dan 214 enfekte hasta üzerinde yürütülen retrospektif bir vaka serisi çalışması, 78 (%36.4) hastanın nörolojik belirtiler gösterdiğini göstermiştir (69). Ayrıca, bazı hastalarda gözlenen koku veya tat alma yetisindeki azalmanın olfaktör sistemin nörotropik veya nrovirlan viral enfeksiyonundan kaynaklandığı bulunmuştur (47). Daha yaşlı popülasyondaki bireylerin ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi altta yatan sağlık problemleri olan bireylerin ciddi hastalık semptomları gösterdiği bildirilmiştir (70). SARS CoV-2 maternal/fetal bağışıklık tepkilerini değiştirebileceği ve anne/bebek etkileşimine neden olabileceği için hamile kadınlar SARS CoV-2'ye karşı daha savunmasız olabilir (47). COVID-19 ile enfekte dokuz hamile kadına dayanan retrospektif bir çalışmada, hamileliğin sonlarında anneler ve bebekler arasında intrauterin vertikal geçiş olduğuna dair hiçbir kanıt bulunamamıştır (71).

COVID-19 laboratuvar bulguları, bilateral pulmoner parankimal buzlu cam ve bazen yuvarlak bir morfoloji ve periferik akciğer dağılımı ile konsolide pulmoner opasiteler olmak üzere tipik BT sonuçları göstermektedir. Buzlu cam benzeri akciğer görüntüleri, muhtemelen, SARS CoV-2 enfeksiyonundan sonra akciğer hücrelerinin karbondioksit ve oksijeni değiştiremez hale gelen şiddetli inflamasyondan kaynaklanmaktadır (72).

COVID-19 hastaları arasında yaygın laboratuvar anormallikleri arasında lenfopeni, uzamış protrombin zamanı ve yüksek laktat dehidrojenaz (LDH) bulunur. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda, yoğun bakım ünitesinde olmayan hastalara kıyasla daha fazla laboratuvar anormalliği görülmüştür (51,60). Bazı hastalarda aspartat aminotransferaz (AST), kreatin kinaz (CK), kreatinin ve C-reaktif protein (CRP) yükselmiştir. Çoğu hastada normal serum prokalsitonin seviyeleri gözlenmiştir (46). COVID-19 hastalarında IL1 β , IFN- γ , IP10 ve MCP1 düzeyleri yükselmiştir. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar daha yüksek granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF) ve TNF- α seviyelerine sahiptir (51). Ayrıca, SARS CoV-2 ile enfekte olan kritik hastaların çoğunda inflamatuvar sitokin seviyelerinin (IL-6 ve IL-10) yüksek olduğu gözlenmiştir (47).

2.2.5. Mikrobiyolojik Tanı

COVID-19 olası vaka tanımına uyan hastaların solunum yolu örnekleri, virüs varlığı açısından yetkili laboratuvarlarda değerlendirilmektedir. Ayrıca hastada solunum yolu patojeni olarak diğer etkenler tespit edilse de koenfeksiyon ihtimalinden dolayı olası COVID-19 vaka tanımlamasına uyan hasta örnekleri için SARS CoV-2 varlığı araştırılmalıdır (73).

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19: Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı rehberine göre olası vaka tanımı şu şekildedir:

- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE
- Başka bir neden/hastalık ile klinik tablonun açıklanamaması VE
- Kendisi veya yakın temasının semptom başlangıcından önceki 14 gün içinde hastalık yönünden yüksek riskli bölgede bulunma hikayesi

VEYA

- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE
- Doğrulanmış COVID-19 vakası ile semptomların başlangıcından önceki 14 gün içinde yakın temas

VEYA

- Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve dispne), VE
- Son 14 gün içerisinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük, takipne, dispne, hipotansiyon, hipoksemi, akciğer radyolojisinde yaygın patolojik bulgu ve bilinç bulanıklığı durumu olan hastanın SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği VE
- Başka bir neden/hastalık ile klinik tablonun açıklanamaması

VEYA

- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir

arada olması ve başka bir neden/hastalık ile bu durumun açıklanamaması.

Olası vaka tanımına uyan ve SARS CoV-2 varlığı moleküler yöntemlerle gösterilen olgular kesin vaka olarak tanımlanmaktadır (73).

Örneklerin doğru bir şekilde toplanmaması, sonuçların yanlış verilmesine veya örneklerin sonuçsuz kalmasına yol açabilir. CDC, SARS CoV-2 virüsünün neden olduğu enfeksiyonlarda ilk tanı testi için bir üst solunum yolu örneğinin alınmasını ve çalışılmasını önerir. Üst solunum yolundan alınacak örneklerin toplanması amacıyla kullanılan steril sürüntü çubukları, hem hasta güvenliğini sağlamak hem de örnek bütünlüğünü korumak için önemlidir. Orofaringeal (OF) ve nazofaringeal (NF) örneklerin, kişinin kendinden örnek alması için uygun olmadığı unutulmamalıdır (74). Kullanılması gereken sürüntü çubukları sadece nazofaringeal mukozadan örnek almak için tasarlanmış ince plastik veya tel şaftlı sentetik fiber çubuklar şeklinde olmalıdır. Kalsiyum aljinat veya tahta şaftlı sürüntü çubukları, moleküler testleri engelleyerek bazı virüsleri inaktive eden maddeler içerebileceğinden kullanılmamalıdır. OP sürüntü örneği kabul edilebilir bir örnek tipi olmasına rağmen, CDC sadece NF sürüntü örneğinin alınmasını yeterli görmektedir. Eğer NF ve OF örnekleri birlikte alınırsa, test kaynaklarının kullanımında tasarruf sağlamak ve test hassasiyetini arttırmak için örnekler tek bir tüpte birleştirilmelidir (73–75). Prodüktif öksürük gelişen hastalarda alt solunum yolu örneği olarak balgam da toplanabilir ve SARS CoV-2 varlığı açısından çalışılabilir (74).

Alınan örnekler derhal 2-3 mL viral taşıma ortamı (VTM), Amies taşıma ortamı veya steril salin içeren bir tüpe koyulmalıdır. Ticari olarak sağlanan vNAT solüsyonu da kullanılabilir. Örnekler +2-8 °C'de 72 saate kadar saklanabilir, transport daha uzun sürecekse örnekler derin dondurucuda (≥ -70 °C) saklanmalıdır. CDC biyogüvenlik kılavuzları, şüpheli veya doğrulanmış SARS CoV-2 hastalarından alınan örneklerin rutin tanısal testlerinin, standart önlemler kullanılarak BGD-2 laboratuvarında yapılabileceğini belirtmektedir (74).

Hücre kültürleri: SARS CoV-2 tespiti için uygulanabilecek laboratuvar yöntemlerinden biridir. Fakat bu yöntemin zorlukları ve kısıtlılıklarından ötürü, tanı amaçlı rutinde kullanımı önerilmemektedir (76).

Moleküler testler: COVID-19 vakalarının hızlı ve doğru olarak saptanması viral salgını kontrol etmek için çok önemlidir. Araştırmalar moleküler testlerin, SARS CoV-2'nin spesifik nükleik asit dizilerini tanımlayabilmeleri nedeniyle COVID-19'un kesin tanısında BT taramalarından ve serolojik testlerden daha doğru sonuç verdiğini göstermiştir. Şu anda, SARS CoV-2 için mevcut nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) gerçek zamanlı reverse transkriptaz PCR (rRT-PCR) ve ters transkripsiyon döngüsü aracılı izotermal amplifikasyon (RT-LAMP) testleridir. COVID-19 olgularının rutin doğrulaması için kullanılan altın standart bağlamındaki test, virüse ait özgün RNA dizilerinin saptanmasında kullanılan gerçek zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) testidir. rRT-PCR viral yükün en düşük olduğu enfeksiyonun erken aşamasında özellikle değerli bir yöntemdir (77). Bu test ile yanlış negatif sonuçlar alınmasına neden olan durumlar şu şekilde sıralanabilir:

- Enfekte bireyden çok az alınan materyalin yetersiz olduğu kalitesiz örnek,
- Enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde örneğin alınması,
- Uygun bir şekilde örneğin gönderilmemesi ve işlenmemesi,
- Semptomatik ve asemptomatik vakalarda SARS CoV-2 virüsünün dalgalı saçılım göstermesi,
- PCR inhibisyonu gibi testin doğasında bulunan teknik sorunlar gibi durumlar (73,76,77).

Serolojik testler: COVID-19 tanısında kullanılabilirler. Semptomatik veya asemptomatik COVID-19'u geçiren hastalarda antikor yanıtı (IgA, IgM ve IgG), belirli bir süre geçtikten sonra oluşmaktadır. Bundan dolayı serolojik testler erken dönemde hastalığın tanısında kullanılamaz. Geçirilmiş enfeksiyonu tespit edebilmesi ve hastalık prevalansına ait bilgi verebilmesi, serolojik testlerin rRT-PCR'a göre belirgin avantajlarıdır. İlk antikor yanıtı (IgM) enfeksiyondan 5-7 gün sonra başlasa da, genelde belirtilerin başlamasından 10 gün sonra çoğu hastada antikor pozitifliği tespit edilmektedir. Saptanan antikorların ne kadar süreyle tespit edilebileceği (IgG) ve bağışıklık sağlayıp sağlamadığı bugün için kesin belli değildir. ELISA ya da IgM/IgG saptayan hızlı antikor testleri gibi serolojik yanıtı belirleyen testler günümüzde sıkça kullanılmaktadır (73,77).

2.2.6. Tedavi

An itibariyle SARS CoV-2 enfeksiyonunu tedavi etmek için etkili bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. COVID-19 hastalığının ilerlemesinin önlenmesi, kontrolü ve hastalık geliştiğinde semptomatik tedaviye dayalı farmakolojik tedaviler önerilmektedir. Tipik olarak, antiviral tedaviler (örn. Remdesivir) hastalık seyrinin başlarında SARS CoV-2 virüs replikasyonunun önlenmesinde en büyük etkiye sahip olacaktır. Hastalık seyrinde daha sonra, inflamatuvar yanıt arttığında, immünosupresif/anti-inflamatuvar tedaviler (örn. Deksametazon, Baricitinib) klinik bir etkiye sahip olmak için muhtemelen daha faydalı olacaktır (78).

Remdesivir, COVID-19 tedavisi için üretilmiş, FDA onaylı geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır. Bu bir intravenöz nükleozid analogudur ve SARS CoV-2'nin RNA'ya bağımlı RNA polimerazını (RdRp) baskılayarak viral replikasyonu zamanından önce sonlandırmaktadır (79). Birden fazla in vitro çalışma, nanomolar konsantrasyonda remdesivir'in SARS CoV-2 enfeksiyonuna karşı etkili olduğunu göstermiştir (78). Yine de birçok klinisyen tarafından remdesivir'in faydalarına şüpheyle bakılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında, remdesivir ile tedavi edildiğinde hastanede yatan COVID-19 hastalarında mortalitenin azaldığına dair istatistiksel olarak anlamlı bir kanıt gösterilememiştir (80).

Deksametazon, güçlü anti-inflamatuvar özelliklere sahip bir glukokortikoiddir. Çoklu inflamatuvar hastalıkların tedavisi için onaylanmıştır. Deksametazon; IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, VEGF, TNF, prostaglandinler ve IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder. Daha da önemlisi, bu tür sitokinlerin artan miktarları, COVID-19 hastalığının ciddiyeti ile bağlantılıdır. Aynı zamanda, özellikle IL-10 ve lipokortin-1 olmak üzere antiinflamatuvar sitokin sentezinin aktivasyonunu da indükleyebilir (81). Çin'de yapılan bir çalışmada deksametazon tedavisinin, COVID-19 sebebiyle hastaneye yatırılmış mekanik ventilasyon veya oksijen tedavisi gören hastalarda 28 günlük mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (82).

Favipiravir, geniş bir RNA virüs yelpazesine karşı etkili olan oral bir antiviral bileşiktir. Japonya'da grip tedavisi için onaylanmış bir antiviral olan favipiravir, viral RNA polimerazın seçici ve güçlü bir inhibitörüdür (83). Wang ve ark. favipiravirin Vero hücrelerinde SARS CoV-2 enfeksiyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Ek olarak,

hafif ila orta şiddette COVID-19 hastalarıyla yapılan bir klinik çalışma, favipiravir ile tedavinin daha kısa viral yük azaltım süresine (4 ila 11 gün) yol açtığını ve kontrol grubuna kıyasla görüntülemeye (BT) önemli bir iyileşme oranının gözlemlendiğini ortaya koymuştur (78,84). Yakın zamanda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar ise, ayaktan hastaların hastaneye yatışını azaltmada veya COVID-19'a bağlı ölümlerin azalmasında favipiravir kullanımının standart tedaviye bir üstünlüğünün olmadığını göstermiştir (85).

Klorokin (CQ) ve hidroksiklorokin (HCQ) antimalaryal ilaçlardır ve romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıkları tedavi etmek için onaylanmıştır. İlk in vitro testler, CQ ve HCQ'nun SARS CoV-2 replikasyonu ve enfeksiyonu üzerinde inhibitör etkiler göstermiştir (86). Fakat, CQ ve HCQ'nun potansiyel terapötik güvenliğini ve etkinliğini araştıran klinik çalışmalardan elde edilen çok sayıda rapor, hafif ila orta şiddette COVID-19 hastalarında viral klirens, hastalık ilerlemesi ve 28 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında önemli bir fark göstermemiştir (87). Pandeminin başlarında, hem klorokin/hidroksiklorokin hem de HIV tedavisinde proteaz inhibitörü olarak kullanılan lopinavir/ritonavir ile ilgili güvenilir randomize kontrollü çalışma sonuçları ortaya çıkmışsa da bu ilaçların COVID-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülmüş ve ülkemizde kullanılmalarından vazgeçilmiştir (85).

Konvelesan plazma terapisi (KPT), prensipte hastalığın ilerlemesini durdurabilen yüksek antikor titreli plazma kullanarak bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek için pasif bir bağışıklama yaklaşımıdır. SARS CoV-2'ye karşı etkili terapötik stratejinin olmaması nedeniyle KPT, COVID-19 hastalarını tedavi etmek için önemli bir araç olabilir (78). Hastanede yatan COVID-19 hastalarının tedavisi için çok sayıda hastada randomize plazma denendiği ve taburculuk rapor edilmiştir, ancak bu çalışmaların mortalite üzerinde hiçbir yararlı etkisi gösterilememiştir (88).

Çin'de yapılan bir çalışmada heparin verilen hastalarla verilmeyenler karşılaştırılmış, heparin verilen grupta 28 günlük mortalitenin daha düşük olduğu görülmüştür. COVID-19'u ağır geçiren hastalarda heparin tedavisinin iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89).

Geliştirilmekte olan antiviral monoklonal antikorların (mAb'lar) çoğu, SARS CoV-2'nin yüzey dikensi (spike) proteinini hedeflemektedir. Günümüzde

Bamlanivimab ve Etesevimab (Eli Lilly), Imdevimab ve Casirivimab (Regeneron Pharmaceuticals REGEN COV) ve Sotrovimab (Vir Biotechnology/GlaxoSmithKline) ayakta tedavi edilen hafif/orta şiddette COVID-19 hastalarını tedavi etmek için FDA tarafından acil kullanım ile yetkilendirilmiştir (78,90).

Molnupiravirin etki mekanizması, virüslerle savaşmak için yeni bir yaklaşıma dayanmaktadır. Bileşik, hastanın vücudunda sentetik bir sitidin nükleosidine dönüştürülür. Daha sonra, çoğalırken virüs RNA'sının genetik materyaline hatalar ekler. Mutasyonlar, kusurlu viral elementlere yol açar, dolayısıyla patojeni nötralize eder ve nihayetinde bir antiviral etki uygular (92). 202 katılımcı ile yapılmış yakın tarihli bir çalışmada, 3'üncü günde, 800 mg dozda molnupiravir alan kişilerde plaseboya kıyasla daha az katılımcıda virüs izole edildiği görülmüştür. Beşinci günde ise, 400 veya 800 mg molnupiravir alan hiçbir katılımcıdan virüs izole edilemezken, plasebo alanların %11,1'inde virüs izole edilmiştir (93). Ülkemizde molnupiravirin; hastanın aşı durumuna bakılmadan, PCR ile tanısı doğrulanmış, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'e ilerleme açısından yüksek riskli gruplarda bulunan erişkin (≥ 18 yaş) COVID-19 hastalarında kullanılması Sağlık Bakanlığınca önerilmektedir.

Viral enfeksiyonlar sırasında D vitamini takviyesi de çok popüler bir konudur (84). D vitamini, proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin Il-6, TNF), interferon ve kemokinlerin ekspresyonunu ve salgılanmasını etkileyerek immünomodülatör bir etkiye sahiptir (95). Rawat ve arkadaşları tarafından yayınlanan ve COVID-19 hastalarında D vitamini kullanımını inceleyen bir meta-analiz çalışmasında, D vitamini takviyesi alan hastalarda mortalite, yoğun bakım ünitesine yatış veya invaziv ventilasyon ihtiyacında anlamlı bir azalma olmadığı gösterilmiştir (96).

2.2.7. Korunma

2020'nin sonlarında COVID-19 aşılarının piyasaya sürülmesi, SARS CoV-2 virüs bulaşının kısıtlanmasında, hastaneye yatış sayısının ve ölüm sayısının azalmasında önemli bir fırsat sağlamıştır (84). Farklı geliştirme yöntemlerine dayalı olarak, birçok aşı adayı COVID-19'u hedef almıştır. Şu anda, 147 aşı klinik geliştirme aşamasında, 195 aşı pre-klinik geliştirme aşamasındadır. Klinik geliştirme aşamasında

olan tüm aşı adaylarının %33'ünü oluşturan protein bazlı aşılar en büyük kategoriye oluşturmaktadır. Günümüzde viral vektörler, nükleik asitler, inaktive edilmiş virüs, canlılığı zayıflatılmış virüs ve virüs benzeri partiküller vs. gibi farklı yöntemlere dayanan aşılar mevcuttur (98).

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), ABD'de Moderna COVID-19, Janssen COVID-19 ve Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısını acil kullanım için onaylarken, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) da Astra Zeneca tarafından geliştirilen aşıya izin vermiştir. (99). Çok sayıda çalışmada, özellikle hemodiyaliz hastaları veya sitotoksik kanser ilacı tedavisi alanlar gibi bağışıklığı baskılanmış hastalarda olmak üzere, aşılardan sonra kazanılan bağışıklığın zamanla azaldığı gösterilmiştir (100,101). Şu anda, bu sorunu çözmek için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bunların arasında ek dozlarda COVID-19 aşılarının bağışıklık tepkisini artırmada güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (102,103)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya 1 Ocak 2018 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiş kan kültürü örnekleri ile pozitif üreme sinyali veren kan kültürü örneklerine ait sonuçlar dahil edildi. Hastalara ait veriler FONET (Ankara, Türkiye) Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden elde edildi. Kültürdeki üremeler, üreyen mikroorganizmanın tür düzeyinde identifikasyonu ile değerlendirildi. Tanı amacıyla gönderilen ve mikrobiyolojik kriterlere göre klinik yönden anlamlı olarak değerlendirilen izolatlar çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait veriler incelenirken 1 Ocak 2018 – 31 Mart 2020 tarihleri arası dönem COVID-19 salgını öncesi dönem (SÖD), 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 COVID-19 salgın dönemi (SD) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Salgın döneminde kan kültüründe anlamlı üreme saptanan hastalara ait veriler ise COVID-19 (+) hastalar ve COVID-19 (-) hastalar olmak üzere iki gruba daha ayrılarak irdelendi. Aynı hastada, aynı türe ait birden fazla izolat söz konusu olduğunda, örnek türü ve organizmanın duyarlılık paternine

bakılmaksızın ilk izolat değerlendirmeye alındı. Hastaların demografik bilgilerinden yaş ve cinsiyet bilgileri kullanıldı.

3.2. Araştırma Etik Boyutu

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulunun 03.03.2022 tarih ve E-86241737-100 sayılı toplantısında 109991 sayılı kararla tez konusu “2018-2022 Yılları Arasında Covid-19 Öncesi ve Sonrası Dönemde Kan Kültür İsteklerinin ve Saptanan Üremelerin Çeşitli Parametreler Yönünden İrdelenmesi” olarak kabul edilmiştir (EK 1). Tez çalışmalarına başlamadan önce T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu (TUEK) ve T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan gerekli onaylar alınmıştır (EK 2 ve EK 3).

3.3. Laboratuvar Yöntemleri

3.3.1 Kan Kültürleri

Hastalardan gönderilen kan kültürü örnekleri BacT/ALERT (BioMerieux, Fransa) cihazında (Şekil 3) 7 gün süreyle inkübe edildi. İnkübasyon süresi boyunca cihazdan üreme sinyali alınmayan örnekler negatif olarak değerlendirilirken sinyal alınan örnekler pozitif olarak değerlendirildi. Cilt florasına ait olan *Corynebacterium* türleri, *Bacillus* türleri, mikrokoklar, KNS ve *Propionibacterium acnes* gibi etkenlerin üremeleri, iki şişe halinde gönderilen örneklerin sadece birinde gerçekleşmişse bu üremeler kontaminasyon olarak değerlendirildi. Tek şişe halinde laboratuvara gönderilen kan kültürü örneğinde KNS üremesi durumunda, pozitif sinyal verme süresi dikkate alınarak ve hastanın kliniği ile ilgili klinisyenle görüşülerek değerlendirme yapıldı. BacT/ALERT (BioMerieux, Fransa) cihazında 7 günlük inkübasyon süresinde pozitif sinyal veren örneklerden ilk olarak Gram boyama yapıldı ve sonuçlar kliniklere mikroorganizmanın Gram boyanma özelliklerini ve morfolojik özelliklerini belirtecek şekilde bildirildi. Sonrasında ise pozitif sonuç veren kan kültürü örneklerinden koyun kanlı besiyeri (KKA), çikolatamsı besiyeri ve eozin metilen mavisi (EMB) besiyerine ekim yapılarak 37 °C’de 24-48 saat inkübe edildi.



Şekil 3.1. BacT/ALERT 3D kan kültürü sistemi

İzole edilen mikroorganizmaların identifikasyonu MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry) prensibiyle çalışan MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) (Şekil 4) ile yapıldı. MALDI-TOF MS ölçümü için koloniden MALDI Biotarget 96 (Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) çelik plaklarına direkt transfer yöntemi kullanıldı. Tanımlamada solüsyon olarak α -siyano-4-hidroksisinnamik asit (HCCA) kullanıldı. Hazırlanan bu solüsyonlar oda sıcaklığında bir haftayı geçmeyecek şekilde kullanıldı. Kan kültürü cihazında pozitif üreme sinyali veren örneklerle ait ve besiyerinde üreme gösteren mikroorganizmaların taze ve saf kolonilerinden, doğrudan MALDI Biotarget 96 plağı kuyucuğuna ince bir tabaka halinde inokülasyonu gerçekleştirildi. Daha sonra bu kuyucuğa önceden hazırlanmış olan matriks solüsyonundan 1 μ l damlatıldı. Plak oda sıcaklığında kurutulduktan sonra cihaza yerleştirildi. FlexAnalysis 3.4 yazılımı ile elde edilen, 2.000 - 20.000 Da arasında değişen kütle spektrumları, Bruker Biotyper 3.1 yazılımı ile bakteri ve mayalar için toplamda 471 cins düzeyinde, 2748 tür düzeyinde tanımlama yapılabilen BDAL(RUO) Versiyon 8.0 (DB-7854 MSP) kütüphanesinde analiz edildi.

Üretici önerileri doğrultusunda;

- 2.0 ve üzerinde elde edilen skor değerleri tür düzeyinde güvenilir;
- 1.7-1.9 arasındaki skor değerleri cins düzeyinde güvenilir;
- 1.7'nin altındaki skor değerleri ise güvenilir olmayan tanımlama olarak kabul edildi. Şüpheli bulunan tanımlama söz konusu olduğunda konvansiyonel yöntemler kullanıldı.



Şekil 3.2. MALDI-TOF MS cihazı

Antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi için Vitek 2 Compact (BioMerieux, Fransa) cihazı kullanıldı. Koagülaz negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar, *Corynebacterium* türleri, *Propionibacterium* türleri, *Bacillus* türleri, *Aerococcus* türleri ve *Micrococcus* türleri iki ya da daha fazla kan kültür setinde ürediyse ve hastanın klinik tablosu uyumlu ise etken olarak değerlendirildi. Tek kan kültür setinde ve tek şişede izole edilen cilt florasına ait mikroorganizmalar yukarıda da belirtildiği üzere kontaminasyon olarak değerlendirilerek çalışmadan çıkarıldı.

3.3.2 SARS CoV-2 RT-PCR

Hastalardan alınan kombine nazofaringeal-orofaringeal sürüntü örnekleri vNAT solüsyonu (Biospeedy, Bioeksen, Türkiye) kullanılarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderildi. vNAT solüsyonu ile taşıma ve lizis işlemleri aynı anda gerçekleştirildi. Viral transport medium (VTM) ile gelen örnekler de vNAT ile muamele edildi. Bu aşamadan sonra örnekler DS Coronex COVID-19 (Gensutek, Türkiye) kiti kullanılarak BIO-RAD CFX96 Real-Time System (Bio-Rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) cihazında gerçek zamanlı (real-time), ters transkripsiyonlu (reverse transcriptase) polimeraz zincir tepkimesi (PCR) ile incelendi. DS Coronex COVID-19 kiti, SARS CoV-2' ye spesifik 'Orf1ab' ve 'N' genlerini ve internal kontrol olarak insan 'RNaseP' genini hedef alan primer ve prob miksleri, RT-PCR master miks ile negatif ve pozitif kontrolleri içermektedir. Birinci aşamanın tamamlandığı örnekler, kit çalışma talimatlarına göre hazırlanan amplifikasyon mikslere eklendi. BIO-RAD CFX96 PCR cihazında internal kontrol ile SARS-CoV-2 RNA amplifikasyonu tek tüpte gerçekleştirildi. Orflab ve N genleri için FAM, RnaseP geni için ise HEX kanalı olmak üzere iki farklı kanalda okundu. Ct değeri DS Coronex kiti için sonuçlar ≤ 33 ise pozitif olarak değerlendirildi. Testin geçerlilik değerlendirmesinde; pozitif kontrol sonucunun hedef ve internal kontrol için pozitif, negatif kontrol sonucunun her ikisi için negatif olması esas alındı. Pozitif ve negatif kontrollerde beklenenin dışında bir reaksiyon tespit edildiğinde hasta örnekleri değerlendirmeye alınmayarak yeniden çalışıldı. Pozitif ve negatif kontroller uygun olarak değerlendirildiğinde; hasta örneğinde internal kontrol negatif pozitifken, hedef dizi pozitif saptandığında test, "SARS CoV-2 PCR pozitif" olarak raporlandı. Hedef dizi negatif, internal kontrol pozitif olarak tespit edildiğinde test "SARS CoV-2 PCR negatif" olarak raporlandı. Hem internal kontrol hem de hedef dizi negatif saptandığında, test değerlendirmeye alınmayarak hastalardan yeniden örnek gönderilmesi istendi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistik olarak sıklık ve yüzde kullanılmıştır. Kategorik verilerin gruplardaki dağılımları arasında farkın olup olmadığı Pearson Ki-kare testi ile analiz

edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Win. Ver. 21.00 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel kararlar 0,05 anlamlılık seviyesine göre verilmiştir.

3.5. Araştırmanın Kısıtlılıkları

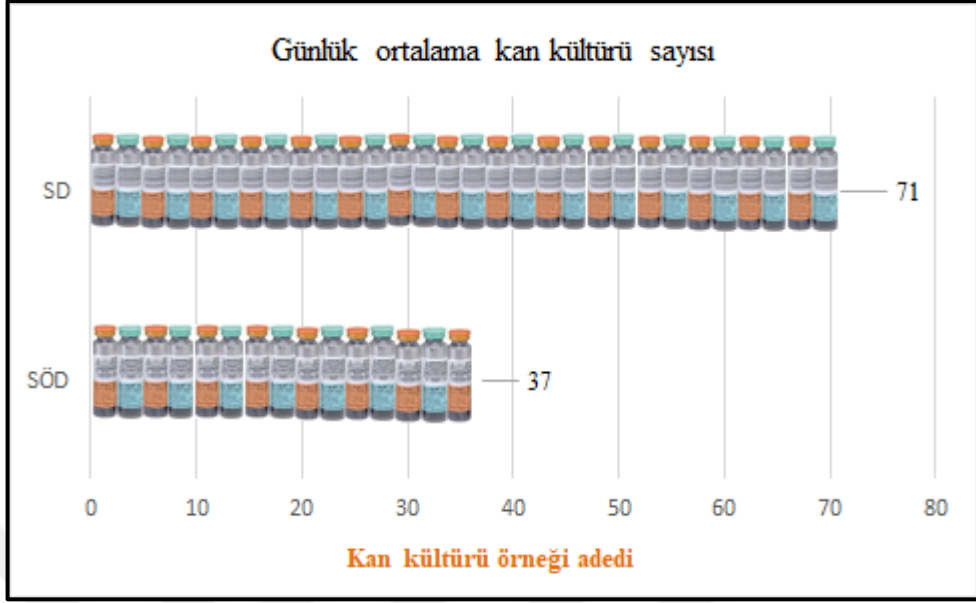
Bu çalışma, retrospektif kesitsel bir araştırmadır. Hastalara ait SARS CoV-2 PCR laboratuvar sonuçlarına ulaşım LBYS üzerinden; kan kültürüne ait sonuçlar, klinik ve demografik veriler FONET (Ankara, Türkiye) HBYS üzerinden sağlanmıştır. Hastalardan kültür için gönderilen örnekler mikrobiyolojik kriterlere göre değerlendirilmiş olup, hastayı takip eden hekimin, kültür sonuçlarına ait klinik yorumuna ulaşamamıştır. Ayrıca çalışmanın diğer bir kısıtlılığı tek merkezden elde edilen verilerin çalışılmasıdır.

4. BULGULAR

4.1. Laboratuvara gönderilen kan kültürü sayıları ve kontaminasyon oranları

Çalışmaya 1 Ocak 2018 - 31 Aralık 2021 arası 4 yıllık dönemde Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen toplamda 75808 kan kültürü örneği dahil edilmiş olup kan kültürü pozitiflik oranı %19,2 bulunmuştur. Dört yıllık dönem içinde kontaminasyon oranı %7 olarak tespit edilmiştir. Kontaminasyon olarak değerlendirilen bu örnekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunun yanısıra aynı hastaya ait aynı etkenin yakın tarihli tekrar eden üremelerinde ilk üreme çalışmaya dahil edilmiştir.

Salgın öncesi dönemde laboratuvara gönderilen günlük ortalama kan kültürü örneği sayısı 37 (otuz yedi) iken salgın döneminde bu sayı yaklaşık iki katına çıkarak 71 (yetmiş bir) olarak bulunmuştur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Salgın öncesi dönemde (SÖD) ve salgın döneminde (SD) laboratuvara gönderilen günlük ortalama kan kültürü sayısı

Kontaminasyon oranları: Kliniklere göre kontaminasyon oranları değerlendirildiğinde 4 yıllık dönemde en fazla kontaminasyon oranı COVID-19 yoğun bakım ünitesi (%14,7) ve normal yoğun bakım ünitesinde (%9) görülürken en düşük kontaminasyon oranı ise %1,7 ile çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde görüldü (Tablo 4.1). COVID-19 salgınına göre kontaminasyon oranları değerlendirildiğinde ise salgın öncesi dönemde kontaminasyon oranı %8 iken salgın sonrası dönemde %6,3 bulundu. Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gelen kan kültürü örneklerinin sayısının, kontaminasyon sayılarının ve oranlarının kliniklere ve COVID-19 salgınına göre dağılımı Tablo 4.1’de detaylı bir şekilde verilmiştir.

Tablo 4.1. Laboratuvara gönderilen kan kültürü örnek sayısı ve gözlenen kontaminasyon oranlarının COVID-19 salgın durumuna göre klinik dağılımı

Klinikler	4 yıllık dönem		COVID-19 öncesi		COVID-19 dönemi*	
	KK** sayısı	Kontaminasyon [n (%)]	KK** sayısı	Kontaminasyon [n (%)]	KK** sayısı	Kontaminasyon [n (%)]
Acil Tıp	1288	51 (3,9)	243	21 (8,6)	1045	30 (2,8)
Dahili Tıp Bilimleri	11074	589 (5,3)	6868	421(6,1)	4206	168 (4,0)
Cerrahi Tıp Bilimleri	5832	284 (4,9)	2736	182 (6,6)	3096	102 (3,3)
Yoğun Bakım Ünitesi	28329	2574 (9,0)	13063	1467 (11,2)	15266	1107 (7,2)
Hematoloji/Onkoloji	10350	456 (4,4)	5726	288 (5,0)	4624	168 (3,6)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	5345	93 (1,7)	1600	57 (3,5)	3745	36 (1,0)
COVID-19 Klinik	8194	463 (5,6)	-	-	8194	463 (5,6)
COVID-19 Yoğun Bakım	5396	793 (14,7)	-	-	5396	793 (14,7)
TOPLAM	75808	5303 (7,0)	30236	2436 (8,0)	45572	2867 (6,3)

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

**Kan kültürü

COVID-19 salgın döneminde COVID-19 (+) ve COVID-19 (-) hastalarda kan kültür örneklerinin pozitiflik ve kontaminasyon oranlarına bakıldığında pozitiflik oranının COVID-19 (-) hastalarda %13,8, COVID-19 (+) hastalarda %17,3 olduğu görülmüştür. Kontaminasyon oranları ise COVID-19 (-) hastalarda %5 iken COVID-19 (+) hastalarda %9,2 olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. COVID-19 salgın döneminde* COVID-19 (+) ve COVID-19 (-) hastalarda gönderilen kan kültür örneklerinin pozitiflik ve kontaminasyon oranları

Hastalar	Kan Kültürü Sayısı ve Sonucu		
	KK Sayısı	Pozitiflik [n (%)]	Kontaminasyon [n (%)]
COVID-19 (+)	13590	1159 (17,3)	1256 (9,2)
COVID-19 (-)	31982	2820 (13,8)	1611 (5)
TOPLAM	45572	3979 (15)	2867 (6,3)

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

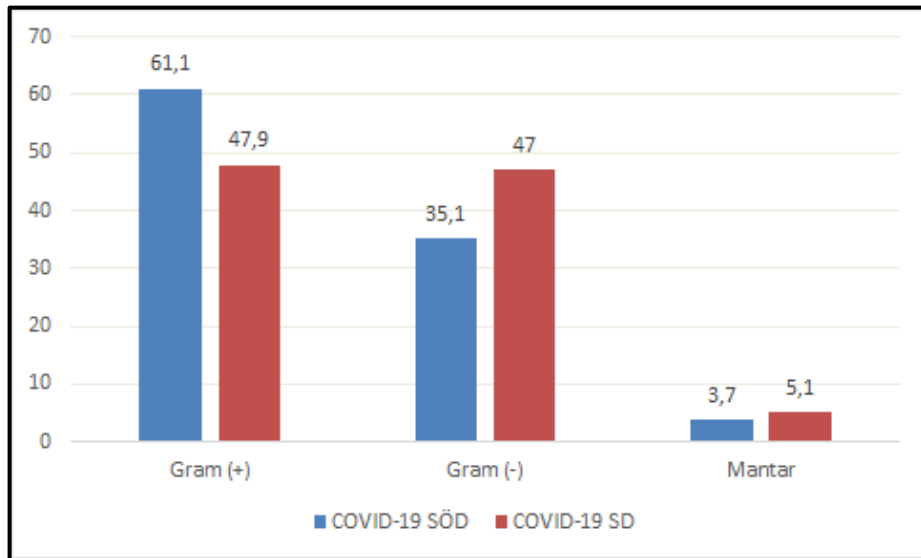
4.2. Kan kültüründen izole edilen etkenler ve dağılımları

Laboratuvara gelen toplam 75808 kan kültürü örneğinden 8413 etken izole edilmiş ve bu etkenlere ait veriler; gram boyanma özellikleri, klinik dağılım, cins düzeyinde dağılım, tür düzeyinde dağılım ve laboratuvarında izole edilen en sık etkenlerin antimikrobiyal direnç dağılımı ve oranları gibi çeşitli parametreler yönünden incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 8413 izolatin Gram boyanma özelliklerine göre dağılımı incelendiğinde Gram pozitif bakterilerin oranı %54,9, Gram negatif bakterilerin oranı %40,7 ve mantar türlerinin oranı %4,4 olarak bulunmuştur (Tablo 4.3). COVID-19 salgını öncesi ve salgın dönemi ayrı ayrı ele alındığında ise SD’de Gram (+) mikroorganizmalarda anlamlı bir azalma görülürken, Gram (-) mikroorganizmalarda ve mantar türlerinde ise anlamlı derecede bir artma görülmüştür ($p<0,001$)(Şekil 4.2).

Tablo 4.3. İzole edilen mikroorganizmaların boyanma özelliklerine göre sayı ve oranları

Boyanma Özelliklerine Göre Mikroorganizmalar	4 (dört) Yıllık [n (%)]	COVID-19 Öncesi [n (%)]	COVID-19 Dönemi* [n (%)]
Gram (+)	4617 (54,9)	2710 (61,1)	1907 (47,9)
Gram (-)	3428 (40,7)	1558 (35,1)	1870 (47,0)
Mantar türleri	368 (4,4)	166 (3,7)	202 (5,1)
TOPLAM	8413 (100)	4434 (100)	3979 (100)

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.



Şekil 4.2. İzole edilen mikroorganizmaların Gram boyanma özelliklerine göre COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Salgın Dönemindeki dağılımı

Hemokültürlerden izole edilen mikroorganizmaların cins düzeyinde dağılımları incelendiğinde SÖD ve SD arasında *Staphylococcus* türleri ve *Acinetobacter* türleri arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 4.4). *Staphylococcus* türlerinin COVID-19 salgını öncesi oranı %49,4 olarak bulunurken COVID-19 salgın döneminde %35,7'ye düşmüştür. *Acinetobacter* türlerinde ise SÖD ve SD'de sırasıyla bu oran %6,6 ve %13,8 bulunmuştur.

Tablo 4.4. İzole edilen mikroorganizmaların cins düzeyinde dağılımı

Mikroorganizmalar	4 Yıllık Dönem [n (%)]	COVID-19 Öncesi [n (%)]	COVID-19 Dönemi* [n (%)]
<i>Staphylococcus</i> türleri	3611 (42,9)	2190 (49,4)	1421 (35,7)
<i>Enterobacterales</i>	1886 (22,4)	920 (20,7)	966 (24,3)
<i>Acinetobacter</i> türleri	843 (10)	294 (6,6)	549 (13,8)
<i>Enterococcus</i> türleri	733 (8,7)	315 (7,1)	418 (10,5)
Mantar türleri	368 (4,4)	166 (3,7)	202 (5,1)
<i>Pseudomonas</i> türleri	262 (3,1)	136 (3,1)	126 (3,2)
<i>Streptococcus</i> türleri	144 (1,7)	107 (2,4)	37 (0,9)
Diğer Gram (-) Mikroorganizmalar	433 (5,1)	204 (4,6)	229 (5,8)
Anaerop Mikroorganizmalar	9 (0,1)	9 (0,2)	0 (0)
Diğer Gram (+) Mikroorganizmalar	124 (1,5)	93 (2,1)	31 (0,8)
TOPLAM	8413 (100)	4434 (100)	3979 (100)

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

2018-2022 yıllarında 4 yıllık dönemde en sık izole edilen türler sırasıyla KNS (%39,2), *Klebsiella pneumoniae* (%10,7), *Acinetobacter baumannii* (%9,2), *Escherichia coli* (%7,8), mantar türleri (%4,4), *Enterococcus faecium* (%4,2), *Enterococcus faecalis* (%4), *Staphylococcus aureus* (%3,7) ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır (%2,8). İzole edilen tüm etkenlerin COVID-19 salgın durumuna göre tür düzeyinde dağılımları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.5).

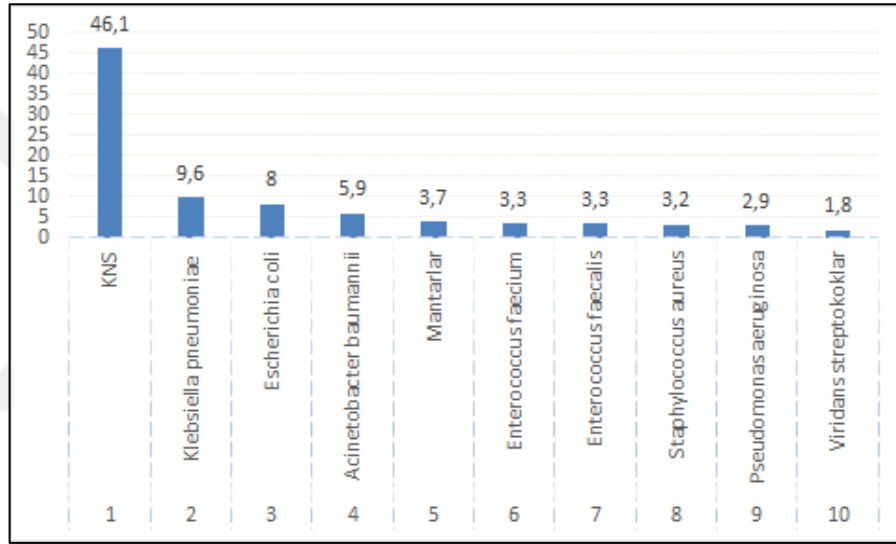
Tablo 4.5. 2018-2022 yılları arasında izole edilen etkenlerin salgın durumuna göre tür düzeyinde dağılımı

MİKROORGANİZMALAR	4 (dört) Yıllık [n (%)]	COVID-19 Öncesi [n (%)]	COVID-19 Dönemi* [n (%)]
KNS	3299 (39,2)	2046 (46,1)	1253 (31,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	902 (10,7)	425 (9,6)	477 (12)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	778 (9,2)	266 (5,9)	512 (12,8)
<i>Escherichia coli</i>	656 (7,8)	356 (8)	300 (7,5)
Mantar türleri	368 (4,4)	166 (3,7)	202 (5,1)
<i>Enterococcus faecium</i>	356 (4,2)	145 (3,3)	211 (5,3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	336 (4)	148 (3,3)	188 (4,7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	312 (3,7)	144 (3,2)	168 (4,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	239 (2,8)	129 (2,9)	110 (2,8)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	174 (2,1)	36 (0,8)	138 (3,5)
Viridans streptokoklar	92 (1,1)	79 (1,8)	13 (0,3)
<i>Proteus mirabilis</i>	79 (0,9)	36 (0,8)	43 (1,1)
<i>Serratia marcescens</i>	68 (0,8)	50 (1,1)	18 (0,5)
Corynebacterium türleri	62 0,7	39 (0,9)	23 (0,6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	60 (0,7)	23 (0,5)	37 (0,8)
Acinetobacter türleri	54 (0,6)	25 (0,6)	29 (0,7)
<i>Ralstonia pickettii</i>	40 (0,5)	37 (0,8)	3 (0,05)
<i>Corynebacterium afermentans</i>	38 (0,5)	35 (0,8)	3 (0,05)
Klebsiella türleri	38 (0,5)	3 (0,05)	35 (1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30 (0,4)	17 (0,4)	13 (0,3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	29 (0,3)	13 (0,3)	16 (0,4)
<i>Klebsiella variicola</i>	28 (0,3)	9 (0,2)	19 (0,5)
<i>Morganella morganii</i>	24 (0,3)	18 (0,4)	6 (0,2)
<i>Burkholderia cepacia</i>	23 (0,3)	3 (0,05)	20 (0,5)
Salmonella türleri	23 (0,3)	10 (0,2)	13 (0,3)
Pseudomonas türleri	20 (0,2)	7 (0,2)	13 (0,3)
Enterococcus türleri	19 (0,2)	8 (0,2)	11 (0,3)
<i>Enterococcus gallinarum</i>	17 (0,2)	10 (0,2)	7 (0,2)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	17 (0,2)	9 (0,2)	8 (0,2)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	16 (0,2)	7 (0,2)	9 (0,2)
<i>Serratia ureilytica</i>	16 (0,2)	16 (0,4)	0 (0)
Enterobacter türleri	14 (0,2)	10 (0,2)	4 (0,1)
<i>Acinetobacter pittii</i>	11 (0,1)	3 (0,05)	8 (0,2)
Moraxella türleri	11 (0,1)	5 (0,1)	6 (0,2)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	10 (0,1)	9 (0,2)	1 (0,05)
Anaeroblar	9 (0,07)	9 (0,2)	0 (0)
<i>Citrobacter freundii</i>	9 (0,07)	5 (0,1)	4 (0,1)
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	8 (0,05)	8 (0,2)	0 (0)
<i>Delftia acidovorans</i>	8 (0,05)	1 (0,05)	7 (0,2)

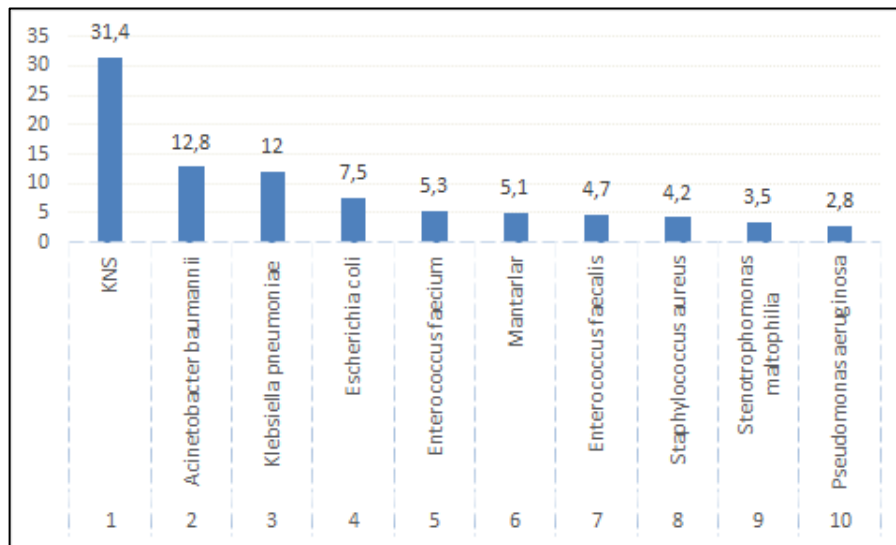
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8 (0,05)	5 (0,1)	3 (0,05)
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	7 (0,05)	7 (0,2)	0 (0)
<i>Aeromonas veronii</i>	6 (0,05)	4 (0,1)	2 (0,05)
<i>Proteus vulgaris</i>	6 (0,05)	3 (0,05)	3 (0,05)
<i>Ralstonia türleri</i>	6 (0,05)	0 (0)	6 (0,2)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6 (0,05)	3 (0,05)	3 (0,05)
<i>Burkholderia türleri</i>	5 (0,05)	2 (0,05)	3 (0,05)
<i>Enterococcus hirae</i>	5 (0,05)	4 (0,1)	1 (0,05)
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (0,05)	5 (0,1)	0 (0)
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	5 (0,05)	2 (0,05)	3 (0,05)
<i>Serratia türleri</i>	5 (0,05)	1 (0,05)	4 (0,1)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	5 (0,05)	2 (0,05)	3 (0,05)
<i>Aeromonas türleri</i>	4 (0,05)	3 (0,05)	1 (0,05)
<i>Salmonella enteritidis</i>	4 (0,05)	2 (0,05)	2 (0,05)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	4 (0,05)	3 (0,05)	1 (0,05)
<i>Citrobacter türleri</i>	3 (0,05)	1 (0,05)	2 (0,05)
<i>Neisseria türleri</i>	3 (0,05)	3 (0,05)	0 (0)
<i>Proteus türleri</i>	3 (0,05)	2 (0,05)	1 (0,05)
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	3 (0,05)	0 (0)	3 (0,05)
<i>Streptococcus türleri</i>	3 (0,05)	1 (0,05)	2 (0,05)
<i>Achromobacter türleri</i>	2 (0,05)	1 (0,05)	1 (0,05)
<i>Bacillus licheniformis</i>	2 (0,05)	0 (0)	2 (0,05)
<i>Campylobacter jejuni</i>	2 (0,05)	2 (0,05)	0 (0)
<i>Chryseobacterium türleri</i>	2 (0,05)	1 (0,05)	1 (0,05)
<i>Cupriavidus pauculus</i>	2 (0,05)	2 (0,05)	0 (0)
<i>Hafnia alvei</i>	2 (0,05)	1 (0,05)	1 (0,05)
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 (0,05)	0 (0)	2 (0,05)
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	2 (0,05)	2 (0,05)	0 (0)
<i>Pantoea agglomerans</i>	2 (0,05)	2 (0,05)	0 (0)
<i>Rothia dentocariosa</i>	2 (0,05)	2 (0,05)	0 (0)
<i>Gemella sanguinis</i>	1 (0,05)	1 (0,05)	0 (0)
<i>Globicatella sanguinis</i>	1 (0,05)	1 (0,05)	0 (0)
<i>Leifsonia aquatica</i>	1 (0,05)	0 (0)	1 (0,05)
<i>Providencia stuartii</i>	1 (0,05)	1 (0,05)	0 (0)
TOPLAM	8413 (100)	4434 (100)	3979 (100)

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

COVID-19 salgın öncesi dönem ile salgın dönemi kan kültüründe en sık izole edilen türlere bakıldığında, SÖD’de ilk sırada KNS (%46,1) yer alırken sonrasında sırasıyla *K. pneumoniae* (%9,6), *E. coli* (%8), *A. baumannii* (%5,9) ve mantar türleri (%3,7) yer almaktadır (Şekil 4.3). COVID-19 SD’de ise ilk sırada yine KNS (%31,4) yer alırken izole edilme oranında düşüş görülmüştür. SÖD’de mikroorganizma sıralamasında dördüncü sırada yer alan *A. baumannii* ise SD’de en sık izole edilen ikinci türdür (%12,8) ve görülme sıklığı iki kat artmıştır. Sonrasında sırasıyla *K. pneumoniae* (%12), *E. coli* (%7,5), *E. faecium* (%5,3) ve mantar türleri (%5,1) yer almaktadır (Şekil 4.4).



Şekil 4.3. Salgın öncesi dönemde kan kültüründe en sık izole edilen türler



Şekil 4.4. Salgın döneminde kan kültüründe en sık izole edilen türler

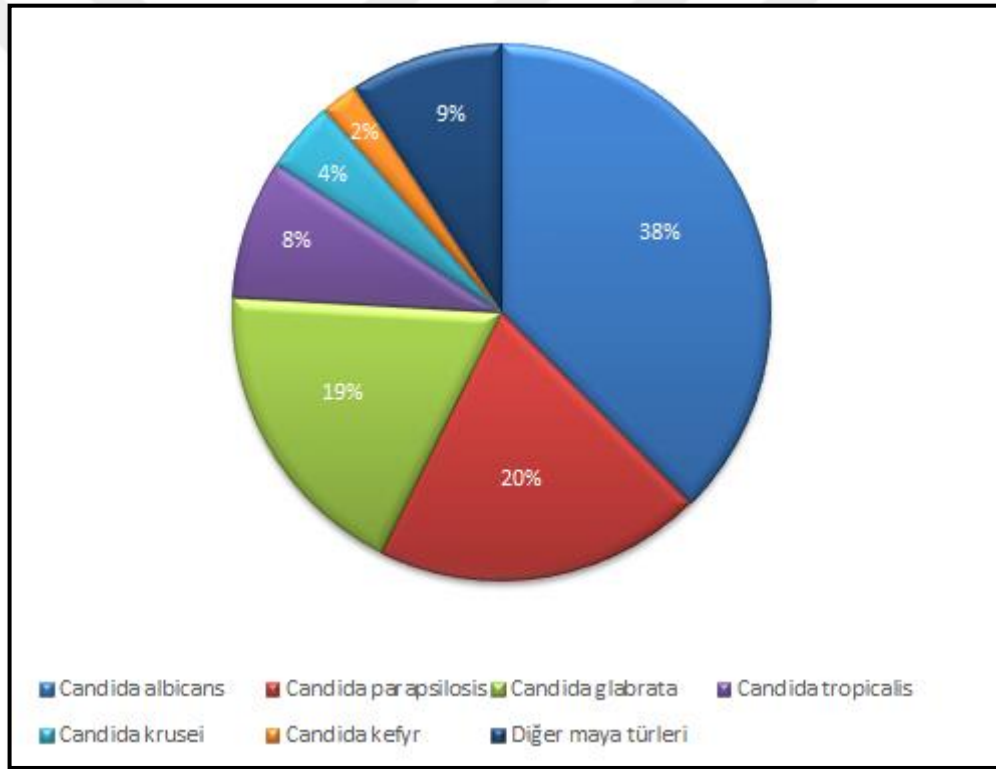
Laboratuvarıda sık görülen etkenlerin klinik dağılımı COVID-19 SÖD ve SD olmak üzere iki farklı dönemde incelenmiştir. KNS SÖD’de sırasıyla en sık olarak yoğun bakım ünitelerinden (%55,7), dahili tıp bilimlerine bağı kliniklerden (iç hastalıkları, nefroloji, nöroloji, endokrinoloji, romatoloji gibi) (%18,8) ve hematoloji/onkoloji kliniğinden (%12) gelen kan kültürlerinden izole edilmiştir. SD’de ise bu sıralama YBÜ (%41), Covid-19 YBÜ (%24) ve Covid-19 kliniğı (%12,3) şeklindedir. SÖD’de *Acinetobacter* türleri %85,7 oranla en sık yoğun bakım ünitelerinden izole edilirken, SD’de yoğun bakım ünitesinden %50,7 ve Covid-19 yoğun bakım ünitesinden %41,4 olmak üzere toplamda %92,1 oranında izole edilmiştir. Tüm etkenlerin klinik dağılımında en düşük izolasyon oranı acil tıp biriminde görülmüştür. Geri kalan diğ er türlerin COVID-19 salgın öncesi dönem (SÖD) ve salgın dönemindeki (SD) izolasyon sayıları ve dağılımları Tablo 4.6’da detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 4.6. Sık karşılaşılan etkenlerin COVID-19 salgın öncesi dönemde ve salgın döneminde kliniklere göre dağılımı

KLİNİKLER	KNS		Enterobacterales		Acinetobacter		Mantarlar		Enterococcus		S. aureus		Pseudomonas		Streptococcus	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
COVID-19 Öncesi																
Acil Tıp	7	0,3	1	0,1	1	0,3	1	0,6	1	0,3	1	0,7	1	0,8	1	1
Dahili Tıp Bilimleri	386	18,8	205	22,3	10	3,4	23	13,9	43	13,7	56	38,9	36	26,5	28	26,1
Cerrahi Tıp Bilimleri	169	8,3	93	10,1	16	5,4	23	13,9	17	5,4	17	11,9	18	13,2	6	5,7
Yoğun Bakım Ünitesi	1141	55,7	451	49	252	85,7	83	50	221	70,1	51	35,4	67	49,2	44	41,1
Hematoloji/Onkoloji Kliniği	244	12	147	16	11	3,7	27	16,2	27	8,5	12	8,3	14	10,3	15	14
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	99	4,9	23	2,5	4	1,3	9	5,4	6	2	7	4,8	0	0	13	12,1
TOPLAM	2046	100	920	100	294	100	166	100	315	100	144	100	136	100	107	100
COVID-19 Dönemi*																
Acil Tıp	13	1	30	3,1	3	0,5	0	0	4	0,9	12	7,1	3	2,3	1	2,7
Dahili Tıp Bilimleri	68	5,4	141	14,6	13	2,3	23	11,4	34	8,1	32	19	26	20,6	6	16,2
Cerrahi Tıp Bilimleri	32	2,6	58	6	9	1,6	15	7,4	8	1,9	5	3	4	3,2	4	10,9
Yoğun Bakım Ünitesi	514	41	377	39	278	50,7	116	57,4	225	54	66	39,3	65	51,6	13	35,1
Hematoloji/Onkoloji Kliniği	77	6,1	116	12	6	1,1	19	9,4	21	5	12	7,1	11	8,8	3	8,1
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	94	7,6	18	1,9	4	0,8	6	3	5	1,2	5	3	2	1,6	2	5,4
Covid-19 Klinik	154	12,3	39	4	9	1,6	7	3,4	6	1,4	15	9	4	3,2	2	5,4
Covid-19 Yoğun Bakım	301	24	187	19,4	227	41,4	16	8	115	27,5	21	12,5	11	8,7	6	16,2
TOPLAM	1253	100	966	100	549	100	202	100	418	100	168	100	126	100	37	100

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

Hemokültürde izole edilen mantar türleri, tür düzeyinde detaylı olarak incelendiğinde dört yıllık dönemde en sık olarak sırasıyla *C. albicans* (%38), *C. parapsilosis* (%20), *C. glabrata* (%19) ve *C. tropicalis*'in (%8) izole edildiği görülmüştür (Şekil 4.5). COVID-19 SÖD ve SD karşılaştırıldığında *C. albicans*'ın görülme oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmazken; *C. parapsilosis*'te anlamlı düzeyde bir azalma ($p<0,05$), *C. glabrata* türünde ve diğer maya türlerini (*Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Geotrichum capitatum*, *Candida lambica*, *Candida fabianii*, *Candida inconspicua*, *Candida norvegensis*, *Cryptococcus neoformans*) içeren grupta ise anlamlı derecede bir artış görülmüştür ($p<0,05$). Maya türlerinin gözlenme oranları Tablo 4.7'de detaylı olarak verilmiştir.



Şekil 4.5. 2018-2022 yılları arası 4 yıllık dönemde hemokültürde izole edilen maya türlerinin dağılımı

Tablo 4.7. Kan kültürlerinde izole edilen maya türlerinin salgın durumuna göre dağılımı

Mayalar	4 Yıllık Dönem [n (%)]	COVID-19 Öncesi [n (%)]	COVID-19 Dönemi* [n (%)]
<i>Candida albicans</i>	138 (37,5)	62 (37,3)	76 (37,6)
<i>Candida parapsilosis</i>	73 (19,8)	44 (26,5)	29 (14,4)
<i>Candida glabrata</i>	68 (18,5)	26 (15,7)	42 (20,8)
<i>Candida tropicalis</i>	31 (8,4)	15 (9)	16 (7,9)
<i>Candida krusei</i>	16 (4,3)	8 (4,8)	8 (4)
<i>Candida kefyr</i>	8 (2,2)	5 (3)	3 (1,5)
Diğer maya türleri	34 (9,2)	6 (3,6)	28 (13,9)
TOPLAM	368 (100)	166 (100)	202 (100)

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

COVID-19 salgın döneminde izole edilen mayaların COVID-19 (+) ve COVID-19 (-) hastalardaki dağılımı incelendiğinde, toplam 202 izolatin 23'ü (%11,4) COVID-19 (+), 179'u (%88,6) ise COVID-19 (-) hastalardan izole edildiği görülmüştür. Her iki grupta da en sık saptanan maya türü *C. albicans* 'tır. *C. albicans* 'ın izolasyon oranı COVID-19 (+) hastalarda %52,3 iken COVID-19 (-) hastalarda %35,8 bulunmuştur. *C. krusei*, COVID-19 (-) hastalardan %5 oranında izole edilirken COVID-19 (+) hastalardan ise hiç saptanmamıştır(Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kan kültüründe izole edilen maya türlerinin COVID-19 salgın döneminde* COVID-19 (+) ve COVID-19 (-) hastalardaki dağılımı

Mayalar (n=202)	COVID-19 (+) [n (%)]	COVID-19 (-) [n (%)]
<i>Candida albicans</i>	12 (52,3)	64 (35,8)
<i>Candida parapsilosis</i>	3 (13)	26 (14,5)
<i>Candida glabrata</i>	4 (17,4)	38 (21,1)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (4,3)	15 (8,4)
<i>Candida krusei</i>	0 (0)	8 (5)
<i>Candida kefyr</i>	2 (8,7)	1 (0,6)
Diğer maya türleri	1 (4,3)	27 (15,1)
TOPLAM	23 (100)	179 (100)

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

4.3. Dört yıllık dönemde en sık izole edilen ve klinik önemi olan bakteriyel etkenlerin antibiyotik direnç oranları

Tüm çalışma süresince kan kültürlerinde en sık izole edilen *Staphylococcus epidermidis* ile birlikte *Klebsiella* türleri, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* türlerinin çeşitli antibiyotiklere karşı antimikrobiyal duyarlılıkları incelenmiş ve ortak çalışılmış antibiyotiklere ait direnç oranları çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Direnç oranlarındaki değişimi araştırmak için izolatların COVID-19 SÖD ve COVID-19 SD’de direnç oranları karşılaştırılmış ve anlamlı olabilecek farklılıklar açısından istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

4.3.1 *S. epidermidis*’in antibiyotik direnç profili

En sık saptanan tür olan *Staphylococcus epidermidis*’in 4 yıllık metisilin direnç oranı %85,2 olarak bulunmuştur. Salgın öncesi dönemde %87 olan bu direnç oranı salgın döneminde %82,5 olarak bulunmuş ve anlamlı derecede gerilediği saptanmıştır ($p=0,011$). COVID-19 salgın döneminde tetrasiklin için bulunan direnç oranlarında anlamlı derecede artış görülürken; klindamisin, linezolid, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT) ve gentamisinde anlamlı derecede azalma saptanmıştır. *Staphylococcus epidermidis* izolatlarının söz konusu antibiyotiklere ait direnç oranı, COVID-19 öncesi ve salgın dönemi değişimi ve bu değişime ait p değerleri Tablo 4.9’da detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.9. *Staphylococcus epidermidis*’in çeşitli antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları

Antibiyotikler	4 yıllık [n (%)]	COVID-19 Öncesi [n (%)]	COVID-19 Dönemi* [n (%)]	p değeri
Metisilin**	1439 (85,2)	893 (87)	546 (82,5)	0,011***
Tetrasiklin	1062 (62,9)	595 (57,9)	467 (70,5)	<0,001***
Klindamisin	1009 (59,7)	638 (62,1)	371 (56)	0,013***
Gentamisin	695 (41,1)	473 (46,1)	222 (33,5)	<0,001***
TMP-SXT¹	528 (31,3)	346 (33,7)	182 (27,5)	0,007***
Linezolid	100 (6)	71 (6,9)	29 (4,5)	0,002***
Vankomisin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

**Sefoksitin tarama testi ile değerlendirilmiştir.

***İstatistiksel olarak anlamlı

¹Trimetoprim-Sülfametoksazol

4.3.2 *S. aureus*'un antibiyotik direnç profili

2018-2022 yılları arası 4 yıllık süreçte metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) oranı %34,3 olarak bulunmuştur. COVID-19 salgını öncesi ve salgın döneminde MRSA oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,418$). En yüksek direnç oranları benzilpenisilin (%87,5), tetrasiklin (%25,3) ve klindamisinde (%24,7) görülmüştür. Dört yıllık dönemde linezolid, vankomisin ve teikoplaninde dirençli izolat saptanmamıştır. Salgın öncesi ile salgın dönemi karşılaştırıldığında *S. aureus*'a ait antibiyotik direnç oranlarının tamamında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. *S.aureus* izolatlarında 2018-2022 arası dört yıllık, COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemi antibiyotik direnç oranları, dirençli izolat sayıları ve p değerleri Tablo 4.10'da detaylı olarak gösterilmiştir. Salgın döneminde COVID-19 (+) hastalarda MRSA oranı %22,2 bulunurken COVID-19 (-) hastalarda bu oran %40,1 ile anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,047$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.10. *S.aureus*'un çeşitli antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları

Antibiyotikler	4 yıllık [n (%)]	COVID-19 Öncesi [n (%)]	COVID-19 Dönemi* [n (%)]	p değeri
Metisilin**	107 (34,3)	46 (31,9)	61 (36,3)	0,418
Benzilpenisilin	273 (87,5)	128 (88,9)	145 (86,3)	0,412
Klindamisin	77 (24,7)	31 (21,5)	46 (27,4)	0,232
Gentamisin	20 (6,4)	11 (7,6)	9 (5,4)	0,412
Mupirosin	11 (3,5)	3 (2,1)	8 (4,8)	0,201
Siprofloksasin	43 (13,8)	20 (13,9)	23 (13,7)	0,96
Levofloksasin	38 (12,2)	15 (10,4)	23 (13,7)	0,378
Tetrasiklin	79 (25,3)	30 (20,8)	49 (29,2)	0,092
TMP-SXT ¹	10 (3,2)	5 (3,5)	5 (3)	0,804
Fosfomisin	17 (5,4)	7 (4,9)	10 (6)	0,672
Fusidik asit	28 (9)	12 (8,3)	16 (9,5)	0,714
Vankomisin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
Teikoplanin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
Linezolid	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

** Sefoksitin tarama testi ile değerlendirilmiştir.

¹Trimetoprim-Sülfametoksazol

Tablo 4.11. Salgın döneminde COVID-19 (+) ve COVID-19 (-) hastalardaki MRSA (+) izolat sayıları ve oranları

Hastalar	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)	TOPLAM	p değeri
MRSA (+) [n (%)]	8 (22,2)	53 (40,1)	61	0,047*

*İstatistiksel olarak anlamlı

4.3.3 *Klebsiella* türlerinin ve *E. coli*'nin antibiyotik direnç profilleri

Enterobacterales içerisinde yer alan *Klebsiella* türlerindeki antibiyotik direnç oranları dört yıllık dönem için incelendiğinde en yüksek direnç oranına sahip antibiyotiğin amoksisilin-klavulonik asit (%86) olduğu bulunmuştur ve iki dönem arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. En düşük direnç oranına sahip antibiyotikler ise amikasin (%48,3) ve gentamisin (%54,7) olarak bulunmuştur.

SD'deki direnç oranlarında meropenem ($p=0,038$) ve amikaseine karşı ($p<0,001$) anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Gentamisinde ise COVID-19 SÖD'de direnç oranı %58,1 iken SD'de bu oranın %51,9'a düştüğü ve anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur. *Klebsiella* türlerine ait diğer antibiyotik direnç oranları ve sayıları Tablo 4.12'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.12. *Klebsiella* türlerinde çeşitli antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları

Antibiyotikler	4 Yıllık [n (%)]	COVID-19 Öncesi [n (%)]	COVID-19 Dönemi* [n (%)]	p değeri
Amoks.-Klav. ¹	892 (86)	394 (85,5)	498 (86,5)	0,647
Sefepim	837 (80,7)	382 (82,9)	455 (79)	0,212
Sefoksitin	783 (75,5)	344 (74,6)	439 (76,2)	0,553
Seftazidim	854 (82,4)	379 (82,2)	475 (82,5)	0,916
Seftriakson	849 (81,9)	382 (82,9)	467 (81,1)	0,458
TMP-SXT ²	709 (68,4)	312 (67,7)	397 (68,9)	0,668
Siprofloksasin	804 (77,5)	357 (77,4)	447 (77,6)	0,95
Meropenem	648 (62,5)	272 (59)	376 (65,3)	0,038**
Ertapenem	715 (68,9)	307 (66,6)	408 (70,8)	0,143
Amikasin	501 (48,3)	197 (42,7)	304 (52,8)	<0,001**
Gentamisin	567 (54,7)	268 (58,1)	299 (51,9)	0,045**

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

** İstatistiksel olarak anlamlı

¹Amoksisilin-Klavulonik asit

²Trimetoprim-Sülfametoksazol

Enterobacterales grubunda yer alan ve tür düzeyinde 4 yıllık çalışma sürecinde en sık saptanan dördüncü etken olan *E. coli*'de ampisilin direnci %80, amoksisilin-klavulonik asit direnci %68,3 bulunmuştur. Sefalosporinlerden ise ikinci kuşakta yer alan sefoksitin direnç oranı %20,3; üçüncü kuşakta yer alan seftazidim ve seftriaksonda sırasıyla %51,2 ve %55,3; dördüncü kuşakta yer alan sefepimde ise %51,5 olarak saptanmıştır. SÖD ve SD karşılaştırıldığında ampisilin, amoksisilin-klavulonik asit, sefepim, sefoksitin ve mupirosinde SD'de direnç oranlarının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.13). SD'de seftazidim ve seftriakson direnç oranlarında düşüş gözlenirse de bu fark anlamlı bulunmamıştır. En düşük direnç oranlarına sahip antibiyotiklerin meropenem (%3), amikasin (%4,3) ve ertapenem (%5,9) olduğu gözlenmiştir. Meropenem ve ertapenem için SÖD ile SD arasında anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır. Amikasin için ise SÖD'de direnç oranı %3,1 iken SD'de %5,7 olarak bulunmuş ve direnç oranındaki bu artışın anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0,104) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. *E. coli* türlerinde çeşitli antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları

Antibiyotikler	4 Yıllık [n (%)]	COVID-19 Öncesi [n (%)]	COVID-19 Dönemi* [n (%)]	p değeri
Ampisilin	525 (80)	298 (83,7)	227 (75,7)	0,010**
Amoks.-Klav. ¹	448 (68,3)	265 (74,4)	183 (61)	<0,001**
Sefepim	338 (51,5)	199 (55,9)	139 (46,3)	0,015**
Sefoksitin	133 (20,3)	91 (25,6)	42 (14)	<0,001**
Seftazidim	336 (51,2)	192 (53,9)	144 (48)	0,130
Seftriakson	363 (55,3)	206 (57,9)	157 (52,3)	0,156
TMP-SXT ²	353 (53,8)	196 (55,1)	157 (52,3)	0,486
Siprofloksasin	374 (57)	207 (58,1)	167 (55,7)	0,523
Gentamisin	160 (24,4)	86 (24,2)	74 (24,7)	0,880
Meropenem	20 (3)	10 (2,8)	10 (3,3)	0,697
Ertapenem	39 (5,9)	25 (7)	14 (4,7)	0,204
Amikasin	28 (4,3)	11 (3,1)	17 (5,7)	0,104

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

**İstatistiksel olarak anlamlı

¹Amoksisilin-Klavulonik asit

²Trimetoprim-Sülfametoksazol

4.3.4. *A. baumannii*'nin antibiyotik direnç profili

Dört yıllık dönem incelendiğinde *A. baumannii* izolatlarının yoğun bakım ünitelerinden sıklıkla izole edildiği, COVID-19 salgın döneminde kan kültürlerinden izolasyonunun belirgin oranda artış gösterdiği ve en sık gözlenen türler arasında üçüncü sırada yer aldığı görülmektedir. *A. baumannii* 'ye ait veriler incelendiğinde beta laktam antibiyotiklere ve florokinolonlara ait yüksek direnç oranları dikkat çekmektedir. Seftazidimde direnç oranı %97,8 iken, meropenem ve imipenemde bu oranlar sırasıyla %96,9 ve %96,2 olarak bulunmuştur. Siprofloksasin ve levofloksasin için 4 yıllık direnç oranları sırasıyla %97,8 ve %97,7 olarak saptanmıştır. SÖD ile SD arasında direnç oranlarındaki değişim karşılaştırıldığında amikasin, gentamisin ve tobramisin ile trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranlarında SD'de anlamlı derecede artış olduğu gözlenmiştir. *A. baumannii*'ye ait veriler detaylı olarak Tablo 4.14'de gösterilmiştir.

Tablo 4.14. *A. baumannii* türlerinde çeşitli antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları

Antibiyotikler	4 Yıllık [n (%)]	COVID-19 Öncesi [n (%)]	COVID-19 Dönemi* [n (%)]	p değeri
Gentamisin	682 (89)	220 (83)	462 (92,2)	<0,001**
Amikasin	578 (75,5)	186 (70,2)	392 (78,2)	0,014**
Tobramisin	609 (79,5)	168 (63,4)	441 (88)	<0,001**
Meropenem	742 (96,9)	257 (97)	485 (96,8)	0,895
İmipenem	737 (96,2)	254 (95,8)	483 (96,4)	0,700
Seftazidim	749 (97,8)	260 (98,1)	489 (97,6)	0,650
Siprofloksasin	749 (97,8)	259 (97,7)	490 (97,8)	0,951
Levofloksasin	748 (97,7)	259 (97,7)	489 (97,6)	0,909
TMP-SXT ¹	644 (84,1)	204 (77)	440 (87,8)	<0,001**

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

**İstatistiksel olarak anlamlı

¹Trimetoprim-Sülfametoksazol

4.3.5. *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direnç profili

P. aeruginosa'da dört yıllık dönemde en yüksek direnç oranına sahip antibiyotiklerin bir antipsödomonal penisilin olan piperasilin (%42,3) ile bir karbapenem olan imipenem (%43,1) olduğu bulunmuştur. Piperasilin, tazobaktam (beta laktamaz inhibitörü) ile kombine edildiğinde bu oranın %36'ya gerilediği gözlenmiştir. *P. aeruginosa* izolatlarında en düşük direnç oranları amikasin (%18,4) ve tobramisinde (%22,6) saptanmıştır. *P. aeruginosa* izolatlarında çoğu antibiyotiğe ait direnç oranlarında SÖD'e göre SD'de artış görülse de bu artış anlamlı bulunmamıştır. *P. aeruginosa* izolatlarına ait veriler detaylı olarak Tablo 4.15'de gösterilmiştir.

Tablo 4.15. *P. aeruginosa* türlerinde çeşitli antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları

Antibiyotikler	4 Yıllık [n (%)]	COVID-19 Öncesi [n (%)]	COVID-19 Dönemi* [n (%)]	p değeri
Piperasilin	101 (42,3)	51 (39,5)	50 (45,5)	0,356
Pip.-Tazo. ¹	86 (36)	44 (34,1)	42 (38,2)	0,513
Aztreonam	81 (33,9)	41 (31,8)	40 (36,4)	0,456
Netilmisin	78 (32,6)	44 (34,1)	34 (30,9)	0,599
Sefepim	75 (31,4)	42 (32,6)	33 (30)	0,671
Seftazidim	73 (30,5)	39 (30,2)	34 (30,9)	0,910
Meropenem	84 (35,1)	42 (32,6)	42 (38,2)	0,364
İmipenem	103 (43,1)	51 (39,5)	52 (47,3)	0,229
Amikasin	44 (18,4)	23 (17,8)	21 (19,1)	0,802
Siprofloksasin	92 (38,5)	50 (38,8)	42 (38,2)	0,927
Levofloksasin	90 (37,7)	46 (35,7)	44 (40)	0,490
Tobramisin	54 (22,6)	28 (21,7)	26 (23,6)	0,722

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

¹Piperasilin-Tazobaktam

4.3.6. *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis*'in antibiyotik direnç profili

Enterococcus faecium ve *Enterococcus faecalis* izolatlarına ait dört yıllık antibiyotik direnç oranları incelendiğinde en yüksek oranlar siprofloksasin (%59,8) ve ampisiline (%49,9) karşı saptanmıştır. Vankomisin dirençli enterokok (VRE) oranına bakıldığında ise dört yıllık oran %10,8 iken SÖD ve SD arasında anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır. Teikoplanin direnç profili de vankomisine benzer olarak %11'e

yakın bulunmuş ve aynı şekilde iki dönem arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. *E. faecalis* ve *E. faecium* için en etkili antibiyotiklerin linezolid (%1,5) ve tigesiklin (%8,6) olduğu gözlenmiştir. Linezolidin SÖD’de %1,7 olan direnç oranı SD’de %1,4 bulursa da bu fark anlamlı değildir ($p=0,642$). Tigesikline ait SÖD’de %3 olan direnç oranı SD’de %12,8 olarak bulunmuş ve bu artışın anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$). *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarına ait veriler detaylı olarak Tablo 4.16’da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. *E. faecalis* ve *E. faecium* türlerinde çeşitli antibiotiklere dirençli izolat sayıları ve direnç oranları

Antibiyotikler	4 yıllık [n (%)]	COVID-19 Öncesi [n (%)]	COVID-19 Dönemi* [n (%)]	p değeri
Ampisilin	347 (49,9)	153 (51,5)	194 (48,6)	0,45
Siprofloksasin	416 (59,8)	172 (57,9)	244 (61,2)	0,389
Tigesiklin	60 (8,6)	9 (3)	51 (12,8)	<0,001**
Vankomisin	75 (10,8)	33 (11,1)	42 (10,5)	0,806
Teikoplanin	76 (10,9)	33 (11,1)	43 (10,8)	0,889
Linezolid	11 (1,5)	5 (1,7)	6 (1,4)	0,642

*COVID-19 salgın dönemi: 1 Nisan 2020 – 31 Aralık 2021 tarihlerini kapsamaktadır.

**İstatistiksel olarak anlamlı

COVID-19 salgını başladıktan sonra izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında vankomisin dirençli enterokokların (VRE), COVID-19 (+) ve COVID-19 (-) hastalardaki dağılımı incelendiğinde COVID-19 (-) hastalarda %4,2, COVID-19 (+) hastalarda ise %22,3 olarak bulunmuştur. COVID-19 (+) hastalarda VRE (+)’liğinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,031$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Salgın döneminde COVID-19 (+) ve COVID-19 (-) hastalardaki VRE (+) izolat sayıları ve oranları

Hastalar	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)	p değeri
VRE (+) [n (%)]	31 (22,3)	11 (4,2)	0,031

6. TARTIŞMA

2019 yılının sonlarında Çin'in Hubei eyaletinde ortaya çıkan SARS CoV-2 ile ilk olarak adı duyulan ve sonrasında tüm dünyayı etkileyen COVID-19 pandemisi hem sağlık kuruluşlarında hem de toplumda salgını önlemek adına bazı önlemleri ve hayat tarzı değişikliklerini beraberinde getirmiştir. Salgın sürecinde alınan toplumsal önlemlere örnek olarak; karantina önlemlerinin uygulanması, maske kullanımı, el yıkama ve dezenfektan kullanımı gibi koruyucu tedbirlerin günlük yaşamın bir parçası haline gelmesi gösterilebilir.

Sağlık kuruluşlarında salgın döneminde hasta yükünü karşılayabilmek adına yoğun bakım hizmeti veren servislerin kapasiteleri arttırılmış, yoğun mesai programları uygulanarak hemen hemen tüm branşlardan hekimlerin ve ilgili sağlık personelinin YBÜ'de hizmet vermesi gerekmiştir. Hastanelerin, özellikle YBÜ'lerin doluluk oranları artmış, çok ilaca dirençli mikroorganizmaların üremesi veya kolonizasyonu bulunan hastaların izole edilmesi zorlaşmıştır. Bununla birlikte ateş ve solunum sistemi ile ilgili semptomları olan hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyon ya da koenfeksiyon ayrımı güç olduğundan ampirik antibiyotik kullanımı artmıştır (104).

Üçüncü basamak sağlık kurumu olarak hizmet veren Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi de salgın sürecinde pandemi hastanesi olarak hizmet vermiştir. Hastanemizdeki yatarak veya ayaktan takip edilen hasta yoğunluğu göz önüne alındığında; kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalara ait veriler ile bunlara ait antimikrobiyal direnç oranlarının hem COVID-19 salgını öncesi hem de salgın dönemindeki dağılımlarını incelemek, ulusal ve bölgesel epidemiyolojik verilerin oluşturulmasında faydalı olacaktır. Bunun neticesinde hastane enfeksiyon kontrol komiteleri yerinde ve gerekli müdahaleleri yaparak en uygun antibiyotiğin kullanılmasını sağlamak için gereken adımları atabilecektir.

Çalışmamızda 1 Ocak 2018 - 31 Aralık 2021 tarihleri arasındaki dört yıllık süreçte kan kültürü pozitiflik oranı %19,2 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılmış benzer iki farklı çalışmada kan kültürlerindeki pozitiflik oranlarının %17,9 ve %18,3 olduğu bildirilmiştir (2,4). Yurt dışında yapılan bir çalışmada ise kan kültürü pozitiflik oranını Jena ve ark.'ları %19,2 olarak bulmuşlardır (105). Hem yurt içinde hem yurt

dışında yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamızda kan kültürlerinden elde edilen pozitiflik oranının, diğer çalışmalara benzer olduğu gözlenmektedir.

Araştırmanın gerçekleştirildiği dört yıllık süreci içeren dönemde kan kültüründe kontaminasyon oranı %7 olarak saptanmıştır. Kontaminasyon oranlarının, SÖD ve SD olarak ayrı ayrı dönemler için değerlendirildiğinde, sırasıyla %8 ve %6,3 olduğu görülmüştür. Kan kültüründeki kontaminasyon oranının Amerikan Mikrobiyoloji Cemiyeti [The American Society for Microbiology (ASM)] tarafından %3 ve altında olması gerektiği bildirilmiştir (106,107). Kontaminasyon oranı, çalışmamızda önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Yüksek kontaminasyon oranları tüm dünyada ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Yüksek kontaminasyon oranlarının hem klinik (hastalar ve klinisyenler) hem de mali yönden oluşturduğu sorunların azaltılması ana amaçlardan biri olmalıdır. Her ne kadar kontaminasyon oranlarını sıfıra indirmek mümkün gibi görünmese de alınacak tedbirler ve sağlık personelinin eğitimi ile bu oranların azaltılabileceği akılda tutulmalıdır.

Kontaminasyon oranlarının düşürülmesi konusunda daha önce yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların genel olarak ortak noktası; kan alımı sırasında ideal malzemenin ve ideal yöntemin kullanılması, antisepsi işleminin rehberlerde yer aldığı gibi uygulanması, kanın alınmasından transportuna ve laboratuvarında işleme alınmasına kadar tüm işlemlerde görev alan personelin gerek teorik gerekse pratik eğitimlerinin tamamlanması ile kontaminasyon oranlarının istenilen düzeylere çekilebileceğidir. Garcia ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada; eğitim, özel kit ve steril kişisel koruyucu ekipmanın (eldiven ve önlük) kullanılması, cilt antisepsisi ve şişelerin üstünün temizlenmesi gibi önlemlerin kontrol listesi oluşturularak belirli bir süreyle takibi sonucunda kontaminasyon oranlarının %33 ila %50 oranında azaldığı bildirilmiştir (108).

Kan kültürü kontaminasyon oranları klinik dağılım açısından değerlendirildiğinde en yüksek oran YBÜ'de görülürken en düşük oranın Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde gerçekleştiği saptanmıştır. SÖD ile SD karşılaştırıldığında, SD'de özellikle YBÜ olmak üzere tüm servislerden gelen kan kültürü örneklerinin kontaminasyon oranında azalma görülmüştür. Bu azalmanın salgın döneminin getirdiği antisepsi ve dezenfeksiyon kurallarının ve kişisel koruyucu ekipman kullanımının önem kazanması ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda COVID-19 salgın döneminde COVID-19 (+) ve COVID-19 (-) hastalardan laboratuvara gönderilen kan kültür örneklerinde kontaminasyon oranları sırasıyla %9,2 ve %5 olarak bulunmuştur. COVID-19 (+) hastalarda kontaminasyon oranının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Yu ve ark.'ları, salgın öncesi dönem ile salgın dönemindeki SARS CoV-2 pozitif ve SARS CoV-2 test durumu bilinmeyen grupları karşılaştırmış ve kan kültüründe kontaminasyon oranlarının, çalışmamızda bulduğumuz şekilde, diğer gruplara nazaran SARS CoV-2 (+) grupta daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (7). Ohki ve ark.'ları, ağır COVID-19 hastalarının takibinin yapıldığı bir YBÜ'de kan kültürü kontaminasyon oranlarında pandemi öncesi döneme kıyasla pandemi döneminde önemli bir artış bulmuşlardır (109). Sepulveda ve ark.'ları da yaptıkları çalışmada COVID-19 (+) hastaların kan kültüründe kontaminasyon oranının daha yüksek bulunduğunu gösteren benzer sonuçlar bildirmişlerdir (110). COVID-19 hastalarının kan kültürlerindeki kontaminasyon oranındaki artış, pandeminin getirmiş olduğu iş yükünün artması sonucu kan kültürü alma işlemi sırasında uygulanması gereken antisepsi ve dezenfeksiyon kurallarının tam anlamıyla yerine getirilememesine ve COVID-19 hastalarının takip edildiği servislerde çalışan deneyimsiz personel sayısının artmasına bağlanabilir.

İzole edilen mikroorganizmaların Gram boyama özelliklerine göre dağılımı incelendiğinde dört yıllık süreçte Gram (+) bakterilerin izolasyon oranı %54,9 iken, bu oran Gram (-) bakteriler için %40,7 ve mantar türleri için de %4,4 olarak bulunmuştur. Bıçak ve ark.'ları, kan kültüründe izole edilen etkenlerin dağılımını inceledikleri bir çalışmada, saptadıkları üremelerin %50,5'inin Gram pozitif bakteri, %46,6'sının Gram negatif bakteri ve %2,9'unun da çeşitli maya türleri olduğunu bildirmişlerdir (111). Yaptığımız çalışmada, SÖD'de %61,1 oranla Gram (+) baskınlığı söz konusuysen SD'de bu oran %47,9'a düşmüştür. Gram (-) bakteriler SÖD'de %35,1 oranında izole edilirken SD'de bu oranın %47'ye çıktığı görülmüştür. Mantar türleri için de Gram (-) bakterilerde olduğu gibi SD'de görülme sıklığında artış gözlenmiştir.

Çalışma sonuçlarımızın, salgın öncesi döneme kıyasla baskın organizma profili ile ilgili değişimi göstermesi açısından değerli veriler sunduğunu düşünmekteyiz. İzole edilen kökenlerin cins düzeyinde SÖD ve SD değişimi incelendiğinde; Stafilokok

türlerinde gözlenen düşüş ile *Acinetobacter* türlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer kökenlerde gözlenen izolasyon oranlarındaki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Pandemi ile birlikte özellikle *A. baumannii* türlerinin izolasyon oranının ciddi anlamda arttığı bulunmuştur. Li ve ark. yaptıkları çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde pandemi öncesi döneme kıyasla pandemide, YBÜ’de *A. baumannii* izolasyon oranında anlamlı bir artış saptamışlardır (112). Yapılan çalışmalarda, YBÜ’de *A. baumannii* izolasyonunun artmasına yol açan risk faktörleri; yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin uzun olması, >60 yaş olmak, mekanik ventilatör ve diğer invaziv girişimlere maruz kalmak, immünsüpresyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve karbapenem kullanımı olarak sıralanmıştır (113,114). Multiorgan tutulumunun söz konusu olduğu SARS CoV-2 virüs enfeksiyonunda, yukarıda sayılan risk faktörlerinin (immünsüpresyon, yaşlı hastalarda ağır seyir, mekanik ventilatör vb.) bir veya birkaçının birarada bulunduğu hastaların fazlaca görülmesi nedeniyle bu durumun *Acinetobacter* enfeksiyonlarındaki gözlenen artışı açıklayabileceği söylenebilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan etkenler gözden geçirildiğinde, görülme sıklıkları bölgeler ve hastaneler arasında sıralamada değişkenlik gösterse de KNS, *S. aureus* ve *E.coli*’nin ilk sıralarda bulunduğu görülmektedir (115,116). Çalışmamızda izole edilen mikroorganizmalar tür düzeyinde incelendiğinde, bunların %85’ten fazlasını; sırasıyla KNS’ler (%39,2), *K.pneumoniae* (%10,7), *A.baumannii* (%9,2), *E.coli* (%7,8), mantar türleri (%4,4), *E.faecium* (%4,2), *E.faecalis* (%4), *S.aureus* (%3,7), *P.aeruginosa* (%2,8) ve *Stenotrophomonas maltophilia*’nın (%2,1) oluşturduğu görülmektedir. 2018-2022 yılları arası dört yıllık dönemde tüm mikroorganizmalar içerisinde KNS izolasyon oranının büyük bir farkla ilk sırada yer aldığı bulunmuştur (%39,2). Her ne kadar bir flora üyesi olsalar da KNS’ler, tıbbi cihaz ve materyaller üzerinde biyofilm oluşturabilme özelliğinden dolayı patojen olarak izole edilebilmektedirler (117). Diğer taraftan, KNS’lerin kan kültürlerinde sıklıkla kontaminasyona neden olması yapılacak değerlendirmeler için bir problem oluşturmaktadır (106–108).

Çalışmamızda özellikle KNS başta olmak üzere kontamine edici mikroorganizmaları çalışma dışı bıraktığımızdan bulduğumuz yüksek KNS izolasyon oranının KK-KDE’ye bağlı olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda kateter kaynaklı

kan dolaşımı enfeksiyonu (KK-KDE) ayrıca araştırılmamıştır. Yapmış olduğumuz çalışmada KNS'lerin en sık izole edildiği klinikler incelendiğinde YBÜ'lerin ilk sırada yer aldığı, bunu dahili tıp bilimleri ve hematoloji/onkoloji kliniklerinin takip ettiği görülmektedir. Kateterlerin ve diğer girişimsel işlemlerin sıkça bu servislerde kullanıldığı göz önünde bulundurulursa bu durumun KK-KDE'lere yönelik hipotezimizi destekleyeceği düşünülmektedir.

SÖD'de *Enterobacterales* üyeleri olan *K. pneumoniae* ve *E. coli*, sırasıyla en sık görülen ikinci ve üçüncü tür olarak izole edilmişlerdir. SÖD'de dördüncü sırada izole edilen *A. baumannii*, salgınla birlikte uzayan yatış süreleri ve yoğun bakımda takip edilen hasta sayısının artması sonucu SD'de en sık izole edilen ikinci tür olarak karşımıza çıkmıştır. SD'de *K. pneumoniae* ve *E. coli* sırasıyla en sık görülen üçüncü ve dördüncü tür olarak yer almışlardır. Salgın öncesi dönem ile salgın döneminde izole edilen türlerin izolasyon oranlarındaki değişim incelendiğinde, SD'de KNS oranında azalma görülürken; *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *E. faecium*, *E. faecalis* ve maya türlerinin oranlarında artış görülmüştür. Bu organizmalarda gözlenen artış klinik dağılım açısından incelendiğinde, tamamının da en çok YBÜ'den izole edildiği görülmektedir. İzolasyonun en çok YBÜ'den olması, yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin uzamasına, yoğun bakımda takip edilen hasta sayısındaki artışa, SARS CoV-2'nin neden olduğu solunum yetmezliği sonucu mekanik ventilatör ve diğer invaziv girişimlere maruz kalmadaki artışa bağlanabilir. İki dönem arasında *E. coli*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa* oranları açısından ise herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

Yapmış olduğumuz çalışmada kan kültürlerinde izole edilen mantarların oranı SÖD'de %3,7 iken SD'de %5,1 olarak bulunmuştur. Kandidemi ile ilişkili bilinen risk faktörleri arasında lökopeni, lenfopeni, kronik böbrek yetmezliği, abdominal cerrahi, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatış, santral venöz kateterler, mekanik ventilasyon ve uzun süreli kortikosteroid kullanımı yer almaktadır (118). Yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen kritik durumdaki COVID-19 hastalarında kandidemi gelişimi için risk faktörleri olarak değerlendirilen; mekanik ventilasyon, parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi, kalıcı santral venöz/mesane kateterleri, ileri yaş, komorbiditeler, lenfopeni, kortikosteroidler vb. klinik durumların belirli seviyelerde bulunabileceği öne sürülebilir (119). Papadimitriou-Olivgeris ve ark.'ları, yapmış

oldukları çalışmada, bulgularımıza benzer şekilde pandemi döneminde yoğun bakım hastalarında kandidemi insidansında önemli bir artış gözlemlenmiştir. Aynı araştırmacılar, COVID-19 salgını sırasında kortikosteroid tedavisinin kandidemi gelişimindeki rolünü değerlendirmeyi de amaçlamışlar ve bu artışın, ciddi COVID-19 hastalarının yalnızca immünsüpresif ajanlara (kortikosteroidler, tocilizumab) maruz kalmasına atfedilemeyeceğini, aynı zamanda sağlık personelinin ve medikal iş yükünün artmış olmasıyla da ilgili olabileceğini belirtmişlerdir (120). Yoğun bakım hastalarının kandidemi açısından çoğu risk faktörünü taşıması, mantarların özellikle YBÜ’lerde sıklıkla izole edilmesini ve salgın dönemindeki bu artışı açıklamaktadır.

Hem SÖD hem de SD’de, *C. albicans* sırasıyla %37,3 ve %37,6 oran ile kandidemde en sık saptanan tür olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda salgın döneminde izole edilen maya türlerinin COVID-19 (+) ve COVID-19 (-) hastalardaki oranları da incelenmiştir. COVID-19 (+) hastalarda izole edilen türlerin dağılımı incelendiğinde ilk sırada %52,3 ile *C. albicans* yer almaktadır. Sonrasında sırayla *C. glabrata* (%17,4), *C. parapsilosis* (%13), *C. kefyr* (%8,7), *C. tropicalis* (%4,3) ve diğer maya türleri (*C. lambica*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*) (%4,3) *C. albicans*’ı izlemektedir. Arastehfar ve ark.’larının Türkiye’de yoğun bakım ünitelerine kabul edilen COVID-19 hastalarında gelişen kandidemiye inceleyen çok merkezli retrospektif çalışmasında, *Candida albicans* (%43) en sık saptanan tür iken; *C. albicans*’ı sırasıyla *C. parapsilosis* (%25), *C. tropicalis* (%21), *C. glabrata* (%4), *C. krusei* (%4) ve *C. lusitaniae* (%4) izlemiştir (118). Yine benzer bir çalışmada, Papadimitriou-Olivgeris ve ark.’ları pandemi öncesi dönemde ve pandemi döneminde *Candida* türlerinin dağılımını incelemişler ve her iki dönemde de albicans dışı türlerin (%73) baskın olduğunu bulmuşlardır (120). Aynı çalışmada, pandemi döneminde COVID-19 hastalarında tür düzeyindeki dağılımı sırasıyla *C. parapsilosis* (%50,5), *C. albicans* (%32,5), *C. glabrata* (%6,5), *C. tropicalis* (%6,5) ve diğer türler (%3,9) şeklinde bulunmuştur (120). Diğer araştırmacıların elde ettiği bulgular ile bizim çalışmamıza ait olanlar karşılaştırıldığında, *Candida* türlerinin dağılımının ülkeler, bölgeler, kurumlar ve hatta aynı kurumda yıllar arasında bile farklılık gösterebildiğinin bir kez daha ortaya konulduğunu düşünmekteyiz (121,122).

Kan kültüründe izole edilen etkenlerin antimikrobiyal duyarlılık paternleri tür bazında değerlendirildiğinde; *S. epidermidis*’in, salgın öncesi döneme kıyasla salgın

döneminde tetrasiklin direncinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış; metisilin, klindamisin, gentamisin, TMP-SXT ve linezolid direncinde ise anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Tablo 4.9). Burada linezolid direncindeki azalma dikkat çekicidir. Çeşitli ülkelerde yapılmış diğer çalışmalar KNS izolatlarında linezolid direncinde artış bildirirken bu durum linezolid kullanımının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (123,124).

Metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) oranı %34,3 olarak bulunmuştur. MRSA oranında COVID-19 salgın öncesi dönemde ve salgın döneminde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,418$). Salgın döneminde metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) kökenlerinin COVID-19 (-) hastalardaki dağılımı (%40,1) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,047$). Hastanemizde MRSA kökenleri enfeksiyon kontrol komitesi tarafından sürveyans programı kapsamında sürekli takip edilmektedir. SÖD ile SD arasında anlamlı bir artış olmaması, kontrol ve izolasyon önlemlerinin daha sıkı bir şekilde uygulanmış olabileceğini göstermektedir. Diğer taraftan nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları alınan tedbirlere rağmen artış göstererek tüm dünyada ciddi bir sorun oluşturmaya devam etmektedir. Özellikle antibiyotiklere dirençli izolatların endemik olduğu sağlık merkezlerinde MRSA oranlarının artış göstermesi ciddi bir sorundur (125). Bu nedenle hastanemizde MRSA oranlarında artış olmamasını olumlu bir sonuç olarak değerlendirmek mümkündür.

Staphylococcus aureus kökenlerinde görülen direnç oranları her iki dönem göz önüne alınarak karşılaştırıldığında tüm antibiyotikler için anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Dört yıllık dönemde %87 direnç oranıyla en yüksek direncin görüldüğü benzilpenisilin kullanımının, *S. aureus* enfeksiyonlarındaki yararlılığı oldukça kısıtlı görülmektedir. Çalışmanın gerçekleştirildiği dört yıllık dönemde linezolid, vankomisin ve teikoplaninde dirençli izolat saptanmamıştır.

Enterobacterales'in en sık görülen üyeleri olan *Klebsiella* türlerinin ve *E. coli*'nin antimikrobiyal direnç oranlarındaki değişimi istatistiksel olarak incelenmiştir. *Klebsiella* türleri için SÖD ve SD'de karbapenem direnci açısından meropenem ve ertapenem direnç oranları karşılaştırılmıştır. Hem meropenemde hem de ertapenemde direnç oranlarında SD'de artış görülmekle birlikte meropenemdeki artış anlamlı iken ertapenemdeki artış anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.12). SD'de meropenem dirençli kökenlerin oranı %65,3, ertapenem dirençli kökenlerin oranı ise %70,8 olarak bulunmuştur. Li ve ark.'ları, sekonder enfeksiyonu olan COVID-19

hastalarında üreyen *K. pneumoniae* izolatlarının karbapenem direncini %75,5 olarak bulmuşlardır (112). Ramadan ve ark.'ları, COVID-19 hastalarının bakteriyolojik kültürlerinde üreyen *K. pneumoniae* izolatlarında imipenem direncini %100, meropenem direncini %83.3 oranında saptamışlardır (126). Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonu gelişimi için risk faktörleri; hastanede kalış süresinin uzaması, steroid kullanımı, santral venöz kateter, trakeostomi, mekanik ventilasyon, parenteral nutrisyon, daha önce antibiyotik kullanılmış olması şeklinde sayılabilir (127). Özellikle yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVID-19 hastaları bu risk faktörlerinden pek çoğuna sahiptir. YBÜ'de yatan hastaların çoğu SARS CoV-2 virüsünün neden olduğu sitokin fırtınasından korunmak için steroid ve diğer immünsüpresif tedavileri almaktadır. Ayrıca hastaların büyük bir kısmının antibiyotik tedavisi alması, *K. pneumoniae* izolatlarında artan karbapenem direncinin bir nedeni olarak da değerlendirilebilir (6,128). Bunun dışında amikasinde SÖD'e kıyasla SD'de direnç oranlarında anlamlı derecede artış görülmüştür. Diğer antibiyotiklerde ise her iki dönem arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

E.coli için dört yıllık dönemde en yüksek direnç oranına sahip antibiyotikler ampisilin (%80) ve amoksisilin-klavulonik asit (%68,3) iken, en düşük direnç oranına sahip olanlar ise meropenem (%3), amikasin (%4,3) ve ertapenem (%5,9) olarak bulunmuştur. Li ve ark.'ları yapmış oldukları çalışmada farklı örneklerden izole edilen *E. coli* kökenlerinde direnç oranlarını ampisilin için %87,5, amoksisilin-klavulonik asit için %12,5 ve sefepim için ise %62,5 olarak bulmuşlardır (112). Başka bir çalışmada Mahmoudi ve ark.'ları COVID-19 hastalarının endotrakeal aspirat ve kan kültürü örneklerinden izole edilen *E. coli* izolatlarında sefepim direncini %50'ye yakın, imipenem direncini ise %10'un altında saptamışlardır (129). Kendi çalışmamızda, karbapenemlerde SÖD ve SD karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Karşılaştırılan bu iki dönemde ampisilin, amoksisilin-klavulonik asit, sefepim ve sefoksitin direnç oranlarında SD'de anlamlı düzeyde bir azalma gözlenmiştir (Tablo 4.13). Diğer antibiyotiklerde ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Acinetobacter baumannii kökenlerinin dört yıllık antimikrobiyal direnç oranları incelendiğinde antibiyotiklere karşı direnç oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle 3. kuşak sefalosporin olan seftazidime, karbapenemlere

(meropenem ve imipenem) ve florokinolonlara (siprofloksasin ve levofloksasin) karşı bulunan %96'nın üzerindeki yüksek direnç oranları dikkat çekmektedir. Li ve ark.'ları da bulgularımıza benzer şekilde yapmış oldukları çalışmada karbapenem dirençli *A. baumannii* oranını %91,2 bulmuşlardır (112). SÖD ve SD karşılaştırıldığında, SD'de tigesiklin direnç oranlarında anlamlı düzeyde azalma görülürken; TMP-SXT, tobramisin, amikasin ve gentamisinde anlamlı düzeyde bir artış gözlenmiştir (Tablo 4.14). Diğer antibiyotiklerde ise SÖD ve SD arasında direnç oranlarında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bildiğimiz kadarıyla, kan kültürlerinde üreyen *A. baumannii* izolatlarında salgın öncesi dönem ile salgın dönemi direnç profillerini ve iki dönem arasındaki farklılığı inceleyen yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır.

Pseudomonas türleri için dört yıllık dönemde direnç oranları araştırıldığında amikasin (%18,4) ve tobramisin (%22,6) en az direnç oranına sahip antibiyotikler olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer tüm antibiyotiklerin direnç oranları %30'un üzerindedir. Mahmoudi ve ark.'ları COVID-19 hastalarına ait endotrakeal aspirat ve kan kültürü örneklerinden izole ettikleri *P. aeruginosa* izolatlarının tobramisin direncini %75 olarak bulmuşlardır (129). Kendi çalışmamızda, SÖD ve SD karşılaştırıldığında iki dönem arasında tüm antibiyotikler için anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.15).

E. faecium ve *E. faecalis* türleri KDE'lerde sık karşılaşılan etkenlerdendir. *E. faecium*'a göre *E. faecalis*, antibiyotiklere karşı daha az oranlarda direnç sergilemektedir. Son zamanlarda enterokoklara karşı ampsilin direnç oranlarında ciddi bir artış söz konusudur. Bu artış, penisilinaz enzim varlığından ziyade penisilin bağlayıcı proteinlerdeki (PBP) değişimlerden meydana gelmektedir (130). Çalışmamızda dört yıllık dönem için ampisiline dirençli izolat oranı %49,9 bulunmuş, SÖD ve SD arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Enterokoklar için saptadığımız linezolid direnç profili, daha önce stafilokoklarda saptadığımız ve tartıştığımız linezolid direnç profili ile benzerdir. Çalışmamızda, enterokoklar için dört yıllık süreçte linezolid direnç oranı %1,5 iken, karşılaştırılan her iki dönem arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Enterokoklara karşı linezolid direncinin, aynı stafilokoklarda gözleendiği gibi, tüm dünyada artış eğiliminde olduğu bildirilmeye başlanmıştır. Antibiyotiğe yoğun maruziyetin linezolid direnç gelişiminde temel faktör olduğu düşünülse de maruziyet hikayesi olmayan olgular da bildirilmiştir (130). Her

ne kadar enterokoklarda linezolid direnci artan bir sorun olsa da konuyla ilgili daha fazla epidemiyolojik veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda enterokoklar tür düzeyinde incelenmediğinden, glikopeptid direnci sergileyen kökenlerin ağırlıklı olarak hangi türe ait olduğunu bilememekteyiz. Ancak dünyadaki çalışmalar, özellikle *E.faecium* kökenlerinin glikopeptid direncini sergilediğine işaret etmektedir (130). Nitekim Baldır ve ark.'larının ülkemize ait verileri inceledikleri çalışmalarında tüm VRE kökenleri *E.faecium* olarak saptanmıştır (131). SÖD ile SD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmesi de salgın döneminde VRE oranlarında bir azalmanın gözlenmesi dikkat çekicidir. VRE, bazı deznfektanlara ve ısıya karşı dirençli olma özelliği ile cansız ortamda uzun süre yaşamını sürdürebilir. VRE bulaşında sağlık çalışanları ve çevre teması önemli rol oynar. Bu nedenle enfeksiyon kontrol komitelerinin aldığı önlemler ve bu önlemlerin uygulanması VRE'nin yayılımını önlemede kritik öneme sahiptir (132). Bu bağlamda, pandemi döneminde VRE oranındaki kısmi azalma enfeksiyon kontrol önlemlerindeki artışın bir yansıması olarak görülebilir.

Salgın döneminde COVID-19 (+) hastalardaki VRE oranı (%22,3), COVID-19 (-) hastalara kıyasla (%4,2) anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,031$). VRE ile kolonizasyon için bilinen risk faktörleri; hastaneye yatış sırasında antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastanede yatış, ameliyat/invaziv girişim, diyaliz ve başka bir sağlık kuruluşuna transfer durumlarını içerir. Özellikle orta/ciddi COVID-19 hastalarının bu risk faktörlerinden birine veya birkaçına sahip olması, COVID-19 hastalarında bulduğumuz yüksek VRE oranını açıklayabilir.

7. SONUÇLAR

COVID-19 salgınında, 2020 yılının Mart ayında ülkemizdeki ilk vakanın görülmesinden bir süre sonra Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi pandemi hastanesi olarak görev yapmaya başlamıştır. Bu çalışma ile, hasta yatak kapasitesi 1000'in üzerinde olan hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların cins ve tür düzeyinde tanımlanması, KDE'ye en sıklıkla neden olan mikroorganizmaların ve bunlara karşı antimikrobiyal direnç oranlarının

saptanarak güncellenmesi hedeflenerek COVID-19 salgının bir bütün olarak KDE üzerindeki olası etkilerinin ortaya konması ve elde edilen verilerin bölgesel ve ulusal politikalara katkı sunması amaçlanmıştır. Ayrıca elde edilen sonuçların, güncel verileri yorumlama görevini yürüten enfeksiyon kontrol komiteleri için, direnç sorununun çözümünde alınması gereken önlemleri belirlemedeki sorumluluğuna bir katkı sağlayacağı umulmaktadır.

Bu çalışma ile 1 Ocak 2018- 31 Aralık 2021 yılları arasını kapsayan dört yıllık zaman diliminde, COVID-19 pandemi öncesi (1 Ocak 2018- 31 Mart 2020) ve pandemi sürecinde (1 Nisan 2020- 31 Aralık 2021) Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmaların dağılımı, pandeminin dağılıma etkileri ve en sık karşılaşılan etkenlerin antibiyotik direnç profillerinin sergilenmesi amaçlanmış ve elde edilen verilerle epidemiyolojik olarak uygun antibiyoterapi yaklaşımlarının ortaya konulması hedeflenmiştir.

Sonuç itibarıyla;

- Kan kültürlerindeki kontaminasyon oranları salgın öncesi dönem ve salgın dönemi karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde bir farklılık göstermemiştir. Ancak salgın döneminde COVID-19 (+) hastalarda gözlenen yüksek kontaminasyon oranı (%9,2) COVID-19 (-) hastalarda gözlenenden anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.
- Salgın öncesi dönemde kan kültürlerinde Gram pozitif bakteri izolasyonu daha fazla bulunmuş ve izolasyon oranı salgın dönemindeki oranla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, Gram negatif bakterilerin ve mantar türlerinin izolasyon oranları salgın döneminde artış göstermiş ve bu artışın salgın öncesi dönem ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Burada vurgulanması gereken esas nokta, *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* izolasyonunun dikkat çekici şekilde bir artış sergilemesidir. Gram negatif bakterilerde gözlenen artış da esas olarak bu iki bakterideki artışa bağlıdır.
- Maya türlerinin her iki dönemdeki izolasyon oranları incelendiğinde, *C. albicans*'ın ilk sırada yer aldığı görülmüştür. Salgın döneminde

izole edilen maya türlerinin çoğunluğu (%88,8) COVID-19 (-) hastalardan izole edilmiştir.

- Kan kültüründe en sık izole edilen mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç durumları incelendiğinde; *S. epidermidis*'e karşı en yüksek direnç oranına sahip antibiyotiğin metisilin olduğu görülmüştür. *S. epidermidis* için antibiyotik direnç oranları SÖD ve SD olarak karşılaştırıldığında metisilin, klindamisin, gentamisin, TMP-SXT ve linezolidde SD'de anlamlı düzeyde bir azalma söz konusuken; tetrasiklinde SD'de anlamlı düzeyde bir artış saptanmıştır.
- Dört yıllık dönemde *Klebsiella* türlerinde en yüksek direnç oranı amoksisilin-klavulonik asitte, en düşük direnç oranı amikaside saptanmıştır. SÖD ve SD karşılaştırıldığında, gantamisine karşı direnç oranlarında SD'de anlamlı düzeyde bir düşüş görülürken, meropenem ve amikaside direnç oranlarında anlamlı düzeyde bir artış gözlenmiştir.
- *E. coli* türlerinde en yüksek direnç oranına sahip antibiyotik ampisilin, en düşük direnç oranına sahip antibiyotik ise meropenemdir. SD'de ampisilin ve amoksisilin-klavulonik asit direnç oranlarında anlamlı düzeyde bir düşüş saptanmış, meropenemde SD'de artış saptansa da bu artış anlamlı bulunmamıştır.
- *A. baumannii* türlerinde meropenem, imipenem, seftazidim, siprofloksasin ve levofloksasin antibiyotiklerinde görülen %96'nın üzerindeki direnç oranları dikkat çekicidir. Bu sayılan antibiyotikler için SÖD ve SD arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.
- MRSA oranları incelendiğinde salgın öncesi dönem ile salgın dönemi arasında anlamlı bir farklılık söz konusu değildir. Fakat salgın döneminde COVID-19 (+) hastalardan gönderilen kan kültürü örneklerinde izole edilen MRSA oranı COVID-19 (-) hastalarındakinden anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.
- Salgın öncesi dönem ile salgın dönemi arasında VRE oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Salgın döneminde COVID-19 (+)

hastalardan gönderilen kan kültürü örneklerinde izole edilen VRE oranı, COVID-19 (-) hastalarından anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.



KAYNAKLAR

1. Buehler SS, Madison B, Snyder SR, Derzon JH, Cornish NE, Saubolle MA, et al. Effectiveness of practices to increase timeliness of providing targeted therapy for inpatients with bloodstream infections: A laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Rev.* 2015;29(1):59–103.
2. ER H, AŞIK G, YOLDAŞ Ö, DEMİR C, KEŞLİ R. Kan Kültürlerinde İzole Edilerek Tanımlanan Mikroorganizmaların ve Antibiyotik Direnç Oranlarının Belirlenmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg.* 2015;45(1):48–54.
3. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the infectious diseases society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis.* 2013;57(4).
4. Müderris T, Yurtsever SG, Baran N, Özdemir R, Er H, Güngör S, et al. Microorganisms isolated from blood cultures and the change of their antimicrobial susceptibility patterns in the last five years. *Türk Hij ve Deney Biyol Derg.* 2019;76(3):231–42.
5. Denny S, Rawson TM, Hart P, Satta G, Abdulaal A, Hughes S, et al. Bacteraemia variation during the COVID-19 pandemic; a multi-centre UK secondary care ecological analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1–9.
6. Damonti L, Kronenberg A, Marschall J, Jent P, Sommerstein R, De Kraker MEA, et al. The effect of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of positive blood cultures in Swiss intensive care units: a nationwide surveillance study. *Crit Care [Internet].* 2021;25(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03814-z>
7. Yu D, Ininbergs K, Hedman K, Giske CG, Strålin K, Özenci V. Low prevalence of bloodstream infection and high blood culture contamination rates in patients with COVID-19. *PLoS One.* 2020;15(11 November):1–10.
8. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS -CoV-2, bacterial co-infections, and AMR : the deadly trio in COVID -19? . *EMBO Mol Med.* 2020;12(7):10–3.
9. Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1958–64.
10. Uzmanlar M. Klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi.
11. Opota O, Croxatto A, Prod G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia : state of the art. *Clin Microbiol Infect [Internet].* 2015;21(4):313–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.01.003>
12. Cheng MP, Mcdonald EG, Lee TC, Mcdonald EG, Lee TC, Colonization M. MRSA Colonization Status as a Predictor of Clinical Infection: a Systematic Review and Meta-

- Analysis. J Infect [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.08.004>
13. Dagasso G, Conley J, Parfitt E, Pasquill K, Laupland K, Dagasso G, et al. Risk factors associated with bloodstream infections in end-stage renal disease patients : a population-based study Risk factors associated with bloodstream infections in end-stage renal disease patients : a population- based study. Infect Dis (Auckl) [Internet]. 2018;0(0):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1500707>
 14. Kwiecińska-piróg J, Skowron K, Gospodarek-komkowska E. Primary and Secondary Bacteremia Caused by *Proteus* spp .: Epidemiology , Strains Susceptibility and Biofilm Formation. 2018;67(4):471–8.
 15. Lin J, Lai C, Chen Y, Chang L, Lu P, Tsai S, et al. Characteristics and Outcomes of Polymicrobial. 2010;1072–9.
 16. Seifert H. The Clinical Importance of Microbiological Findings in the Diagnosis and Management of Bloodstream Infections. 2009;48(Suppl 4).
 17. Grady NPO, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections The online version of this article , along with updated information and services , is located on the World Wide Web at : Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Rel. 2014;
 18. Başustaoglu A. Doğrularımız, Yanlışlarımız: Hemokültür Sistemlerinde Veri Kullanımı.
 19. Plato F De, Fontana C, Gherardi G, Privitera GP. Collection , transport and storage procedures for blood culture specimens in adult patients : recommendations from a board of Italian experts. 2019;57(11):1680–9.
 20. Hall KK, Lyman JA. Updated Review of Blood Culture Contamination. 2006;19(4):788–802.
 21. Members TF, Horstkotte D, Germany C, Denmark EG, France AP, Thiene G, et al. Guidelines on Prevention , Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. 2004;267–76.
 22. şimşek-yavuz S, Rũçhan Akar A, Aydoğdu S, Berzeg-Deniz D, Demir H, Hazirolan T, et al. Diagnosis, treatment and prevention of infective endocarditis: Turkish consensus report. Vol. 32, Klimik Dergisi. 2019. 2–116 p.
 23. Lefort A, Mentr F. *Escherichia coli* bacteraemia in pregnant women is life-threatening for fetuses. 2014;
 24. Surgers L, Valin N, Carbonne B, Bingen E. Evolving microbiological epidemiology and high fetal mortality in 135 cases of bacteremia during pregnancy and postpartum. 2013;107–13.
 25. Fayyaz M, Mirza IA, Ikram A, Hussain A, Ghafoor T, Shujat U. Pathogens Causing Blood Stream Infections and their Drug Susceptibility Profile in Immunocompromised Patients. 2013;23(12):848–51.
 26. Tahir F, Ahmed J, Malik F. Post-splenectomy Sepsis : A Review of the Literature The Spleen.

2020;12(2):6–19.

27. Gonzalez MD, Chao T, Pettengill MA. Modern Blood Culture Management Decisions and Method Options Blood culture Bloodstream infections Contamination Sepsis. Clin Lab Med [Internet]. 2020;1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2020.07.001>
28. Almuhayawi M, Altun O, Abdulmajeed AD, Ullberg M. The Performance of the Four Anaerobic Blood Culture Bottles BacT / ALERT-FN , -FN Plus , BACTEC-Plus and -Lytic in Detection of Anaerobic Bacteria and Identification by Direct MALDI-TOF MS. 2015;1–11.
29. Thorpe TC, Wilson ML, Turner JE, Diguiseppi JL, Willert M, Mirrett S, et al. BacT / Alert : an Automated Colorimetric Microbial Detection System. 1990;28(7):1608–12.
30. Barenfanger J, Graham DR, Kolluri L, Sangwan G, Lawhorn J, Drake CA, et al. Decreased Mortality Associated With Prompt Gram Staining of Blood Cultures. 2008;870–6.
31. Ombelet S, Barbé B, Affolabi D, Ronat J. Best Practices of Blood Cultures in Low- and Middle-Income Countries. 2019;6(June).
32. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi. 2014;Cilt-2.
33. H. D. Garcia LS. I. Clinical Microbiology Procedures Handbook, 3rd Ed. ASM, 2007.
34. Murray Patric R. RKS PMA. Tıbbi Mikrobiyoloji. 7 ed: Pelikan Yayıncılık; 2015. 161-3 p.
35. Gary W. Procop, Deirdre L. Church, Geraldine S. Hall, William M. Janda, Elmer W. Koneman, Paul C. Schreckenberger GLW. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 7th Ed. 2017, pp.167;300-302;712.
36. Tille PM. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology 14th Ed. 2017.
37. Leber AL. Clinical Microbiology Procedures Handbook 4th Ed. Volume: 1 Section: 3, 3.40. 2017. Volume:1 Section:3.
38. Torres-sangiao E, Leal Rodriguez C, García-riestra C. Application and perspectives of maldi-tof mass spectrometry in clinical microbiology laboratories. Microorganisms. 2021;9(7):1–19.
39. Luethy PM, Johnson JK. The Use of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) for the Identification of Pathogens Causing Sepsis. J Appl Lab Med. 2019;3(4):675–85.
40. Lévesque S, Dufresne PJ, Soualhine H, Domingo MC, Bekal S, Lefebvre B, et al. A Side by Side Comparison of Bruker Biotyper and VITEK MS: Utility of MALDI-TOF MS Technology for Microorganism Identification in a Public Health Reference Laboratory. PLoS One. 2015;10(12):1–21.
41. Mitchell SL, Alby K. Performance of microbial identification by MALDI-TOF MS and susceptibility testing by VITEK 2 from positive blood cultures after minimal incubation on solid media. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(11):2201–6.
42. Wellinghausen N, Wirths B, Franz AR, Karolyi L, Marre R, Reischl U. Algorithm for the

- identification of bacterial pathogens in positive blood cultures by real-time LightCycler polymerase chain reaction (PCR) with sequence-specific probes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;48(4):229–41.
43. Wellinghausen N, Kochem AJ, Disqué C, Mühl H, Gebert S, Winter J, et al. Diagnosis of bacteremia in whole-blood samples by use of a commercial universal 16S rRNA gene-based PCR and sequence analysis. *J Clin Microbiol*. 2009;47(9):2759–65.
 44. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401–2.
 45. David S. Hui, Esam I Azhar, Tariq A. Madani, Francine Ntoumi, Richard Kock OD et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. 2020;(January).
 46. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review , " *Journal of Infection and Public Health*. *J Infect Public Health*. 2020;13(January):667–73.
 47. Bchetnia M, Girard C, Duchaine C, Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. 2020;(January).
 48. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Vol. 81, *Advances in Virus Research*. 2011. 85–164 p.
 49. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells*. 2020;9(5).
 50. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1686–97.
 51. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(20):497–506.
 52. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
 53. Liu P, Chen W, Chen JP. Viral metagenomics revealed sendai virus and coronavirus infection of malayan pangolins (*manis javanica*). *Viruses*. 2019;11(11).
 54. Lam TTY, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* [Internet]. 2020;583(7815):282–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
 55. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of covid-19. *Turkish J Med Sci*. 2020;50(SI-1):563–70.

56. Taylor D, Lindsay AC, Halcox JP. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *Nejm*. 2010;0–2.
57. Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(5):493–8.
58. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*. 2020;12(4):1–17.
59. Xiao, F.; Tang, M.; Zheng, X.; Li, C.; He, J.; Hong, Z.; Huang, S.; Zhang, Z.; Lin, X.; Fang Z. et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. 2020;(January):151–6.
60. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
61. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185–92.
62. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol*. 2020;30(3).
63. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 25;:]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(feb 25):420–2. Available from: [https://doi.org/10.1016/ S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/ S2213-2600(20)30076-X)
64. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin* [Internet]. 2020;35(3):266–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>
65. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–9.
66. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19 , SARS and MERS : are they closely related ? 2020;(January).
67. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city Zhejiang, China. 2020;(January).
68. Tong Y, Ph D, Ren R, Med M, Leung KSM, Ph D, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. 2020;(December 2019):1199–207.
69. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. 2020;

70. Niu S, Tian S, Lou J, Kang X, Zhang L, Lian H, et al. Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19 : A descriptive study. 2020;(January).
71. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. 2020;(January).
72. Chung M, Zeng X, Jacobi A. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus. 2020;
73. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı (Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması). Aralık 2020, Ankara. 2020;19.
74. CDC. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing Ocak, 2021. 2019;
75. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. 2020;3–4.
76. Loe MJ, Tang Y. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. 2020;9.
77. Younes N, Al-Sadeq DW, Al-Jighefee H, Younes S, Al-Jamal O, Daas HI et al. Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. :1–27.
78. Raman R, Patel KJ, Ranjan K. Covid-19: Unmasking emerging sars-cov-2 variants, vaccines and therapeutic strategies. *Biomolecules*. 2021;11(7).
79. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem*. 2020;295(20):6785–97.
80. Robinson R, Prakash V, Tamimi R Al, Albast N, Al-Bast B, Wieland E, et al. Impact of remdesivir on 28 day mortality in hospitalized patients with COVID-19: February 2021 Meta-analysis. *medRxiv* [Internet]. 2021;(February):2021.03.04.21252903. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.04.21252903v1%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.04.21252903v1.abstract>
81. Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(12):2637–46.
82. Lim, W.S., Emberson, J.R., Mafham, M. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.
83. Y Furuta, T komeno TN. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* [Internet]. 2017;93(7):449–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713175/pdf/pjab-93-449>
84. Sylwester Drozdal, Jakub Rosik, Kacper Lechowicz, Filip Machaj BS et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. 2020;(January).

85. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavi Rehberi Şubat 2022, Ankara. 2022;19.
86. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst M Van. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(1):264–8.
87. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411–8.
88. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto M V., Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(7):619–29.
89. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–9.
90. Gavriatopoulou M, Ntanas-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med* [Internet]. 2021;21(2):167–79. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00671-y>
91. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10031):1921–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00560-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00560-2)
92. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, et al. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(5):1–14.
93. Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2021; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34159342> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC8219109>
94. Gao Dengfeng, Min Xu, Gang Wang, Jianrui Lv, Xiaorong Ma, Yonghong Guo, et al. The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2021;13(5):7020–34. Available from: www.aging-us.com
95. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(6):4240–70.
96. Rawat, D., Roy, A., Maitra, S., Shankar, V., Khanna, P., Baidya DK. “ Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment : A systematic review and meta-analysis .”

2020;(January).

97. Wang L, Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J*. 2018;12(3):857–64.
98. World Health Organization (WHO). COVID-19 - Landscape of novel coronavirus candidate vaccine development worldwide. Who [Internet]. 2021;(August):2020. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
99. Garros D, Austin W, Dodek P. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Chest*. 2021;159(4):1484–92.
100. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med*. 2021;385(24):e85.
101. Fowlkes A, Gaglani M, Groover K, Thiese MS, Tyner H, Ellingson K. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Eight U.S. Locations, December 2020–August 2021. *MMWR Recomm Reports*. 2021;70(34):1167–9.
102. Dekervel M, Henry N, Torreggiani M, Pouteau L-M, Imiela J-P, Mellaza C, et al. Humoral response to a third injection of BNT162b2 vaccine in patients on maintenance haemodialysis. *Clin Kidney J*. 2021;14(11):2349–55.
103. Yue L, Zhou J, Zhou Y, Yang X, Xie T, Yang M, et al. Antibody response elicited by a third boost dose of inactivated SARS-CoV-2 vaccine can neutralize SARS-CoV-2 variants of concern. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):2125–7.
104. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, Charani E, Davies F, Satta G, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(7):1681–4.
105. Pragnya Paramita Jena, Renu Gur, Shalini Dewan Duggal AK and, Rongpharpi SR. Microbiological Profile and Antibigram of Blood Stream Isolatesata Referral Hospital in North Delhi: A One Year Study. *Int J Biomed Res* [Internet]. 2017;8(12):8. Available from: www.ssjournals.com
106. Snyder SR, Favoretto AM, Baetz RA, Derzon JH, Madison BM, Mass D, et al. Effectiveness of practices to reduce blood culture contamination. 2015;45(0):999–1011.
107. Hopkins K, Huynh S, McNary C, Walker A, Nixon R, Craighead JE. Reducing blood culture contamination rates: A systematic approach to improving quality of care. *Am J Infect Control* [Internet]. 2013;41(12):1272–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2013.02.019>
108. Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J, Beck C, Diblasi R, Gilleeny-Blabac M, et al. Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-a. *Am J Infect Control*

- [Internet]. 2015;43(11):1222–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2015.06.030>
109. Ohki R, Fukui Y, Morishita N, Iwata K. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
 110. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, et al. Bacteremia and blood culture utilization during covid-19 surge in New York City. *J Clin Microbiol*. 2020;58(8):1–7.
 111. Bıçak, İlkay; Varışlı, Ayşe Nuriye; Peker SA. KAN KÜLTÜRÜNDEN İZOLE EDİLEN ETKENLERİN DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI : DÖRT YILLIK VERİLERİMİZ DISTRBUTION AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF AGENTS WAS ISOLATED FROM BLOOD CULTURES : OURFOUR-YEARS DATA Özet Kan Kültüründen İzole Edilen ... 2020;1(1):8–19.
 112. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):1–7.
 113. Čiginskienė A, Dambrauskienė A, Rello J, Adukauskienė D. Ventilator-associated pneumonia due to drug-resistant acinetobacter baumannii: Risk factors and mortality relation with resistance profiles, and independent predictors of in-hospital mortality. *Med*. 2019;55(2).
 114. Ibrahim ME. Prevalence of Acinetobacter baumannii in Saudi Arabia: Risk factors, antimicrobial resistance patterns and mechanisms of carbapenem resistance. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2019;18(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0301-x>
 115. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston K V., Sader HS, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(7).
 116. de Kraker MEA, Jarlier V, Monen JCM, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: Trends from the European antimicrobial resistance surveillance system. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(9):860–8.
 117. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):870–926.
 118. Arastehfar A, Ünal N, Özarslan MA, Polat F, Fuentes D. Candidemia Among Coronavirus Disease 2019 Patients in Turkey Admitted to Intensive Care Units : A Retrospective Multicenter Study. 2022;1–8.
 119. Pemán J, Ruiz-gaitán A, García-vidal C, Salavert M. Fungal co-infection in COVID-19 patients : Should we be concerned ? 2020;(January).
 120. Papadimitriou-olivgeris M, Kolonitsiou F. Increased incidence of candidemia in critically ill

- patients during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. 2020;(January).
121. Mesini A, Mikulska M, Giacobbe DR, Del F, Nemo P, Giulia G, et al. Changing epidemiology of candidaemia : Increase in fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*. 2020;(January):361–8.
 122. Lindberg E, Hammar H, Ataollahy N, Kondori N. Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia. 2019;(February):12–7.
 123. Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, Van Belkum A, Mirzaii M, Khoramrooz SS, et al. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):1–20.
 124. Kelly S, Collins J, Davin M, Gowing C, Murphy PG. Linezolid resistance in coagulase-negative staphylococci [4]. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(4):898–9.
 125. Ammerlaan HSM, Harbarth S, Buiting AGM, Crook DW, Fitzpatrick F, Hanberger H, et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: Antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):798–805.
 126. Ramadan HKA, Mahmoud MA, Zakaria M, Aburahma, Elkhawaga AA, El-Mokhtar MA, et al. Predictors of severity and co-infection resistance profile in COVID-19 patients: First report from upper Egypt. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3409–22.
 127. Yuan Y, Wang J, Yao Z, Ma B, Li Y, Yan W, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* bloodstream infections and outcomes. *Infect Drug Resist*. 2020;13:207–15.
 128. Lerose J, Sandhu A, Polistico J, Ellsworth J, Cranis M, Jabbo L, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) response on central-line-associated bloodstream infections and blood culture contamination rates at a tertiary-care center in the Greater Detroit area. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(8):997–1000.
 129. Mahmoudi H et al. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. 2020;15:1–6.
 130. Miller WR, Murray BE, Rice LB, Arias CA. Vancomycin-Resistant Enterococci Therapeutic Challenges in the 21st Century. 2016;30:415–39.
 131. Baldir G, Engin DÖ, Küçükercan M, İnan A, Akçay S, Özyürek S, et al. High-level resistance to aminoglycoside, vancomycin, and linezolid in enterococci strains. *J Microbiol Infect Dis*. 2013;03(03):100–3.
 132. Reyes K, Bardossy AC. Vancomycin-Resistant Enterococci Epidemiology , Infection Prevention , and Control. 2016;1–13.

ÖZGEÇMİŞ

I. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Bekir ÇOKER

Unvanı: Araştırma Görevlisi

Görev yeri: Tıbbi Mikrobiyoloji

İletişim bilgileri (*e-posta adresi / telefon*):

II. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite / fakülte: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi

Varsa uzmanlık Alanı:

Varsa, akademik ünvanları: Asistan doktor

III. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşlar:

Bilecik Söğüt Jandarma Ulş. Eğt. Mrk. K.'lığı BBMM,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji

IV. AKADEMİK ÇALIŞMALAR İLE İLGİLİ BİLGİLER

Belirtmek istediğiniz önemli makaleleriniz (*en fazla beş makale*):

Görev aldığınız projeler ve projedeki göreviniz (*en fazla beş proje*):

EKLER

EK 1: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı Yönetim Kurulu Kararı: Tez konusu onayı

EK 2 : Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) Kararı: Araştırma izin onayı

EK 3: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Araştırma Projesi Değerlendirme Raporu: Etik kurul onayı



EK 1: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı Yönetim Kurulu Kararı: Tez konusu onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 04.03.2022-109991



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı**

Sayı : E-86241737-100--109991
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

04.03.2022

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 03.03.2022 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 93 (doksan üç) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Cüneyt GÖKSOY
Dekan V.

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı
Başkanlığına
Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Başkanlığına
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSNBFJV0UP* Pin Kodu : 95392

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA

Bilgi için: Levent YILDIRIM

Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90

Unvanı: Uzman

Web: <http://sbu.edu.tr>

Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr



S.No	ADI SOYADI	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	AÇIKLAMA
40	Dr.Gül Özlem AKGÜL	Ankara Şehir SUAM	Spinal Anestezi sonrası gelişen hipotansiyonu öngörmeye dalga değişkenlik indeksi ve internal juguler ven kollapsibilite indeksi ölçümü yöntemlerinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
41	Dr. Seda YILMAZER	Ankara Şehir SUAM	Türkiye'de Aile Hekimliği Asistanları ve uzmanlarının kendi bölümlerine bakışları ve bu bölümü seçerken düşündükleri kariyer planları	Kabul Edildi.
42	Dr.Damla TOSUN	Ankara Şehir SUAM	Femur kırığı ameliyatlarında uygulanan fasya iliaka kompartman bloğunda iki farklı yaklaşımın karşılaştırılması	Kabul Edilmedi: Tez Onay Formu ve İki adet Hakem Değerlendirme Formu üst yazı ekinde bulunmadığından değerlendirme yapılamamıştır. Başvurunun ilgili formlarla yeniden yapılması gerekmektedir.
43	Dr.Ali AVŞAR	GTF Aile Hek.AD.Bşk.lığı	Diyabetik ayak gelişen hastalarda sağlık okuryazarlığı düzeyi ile diyabetik ayak bilgi, tutum ve davranışı arasındaki ilişkinin incelenmesi	Kabul Edildi.
44	Dr. Zeliha Nur BÜLBÜL	GTF Ruh. Sağ ve Hst AD.Bşk.lığı	Bipolar bozukluk tanılı hastalarda erken replaks ile ilişkili klinik ve sosyodemografik özelliklerin belirlenmesi	Kabul Edildi.
45	Dr. Baran BUCAĞA	Ankara Sağlık SUAM	Nazal mukozası hasarlanan rat modelinde topikal antibiyotik emdirilmiş cutanplast'ın yara iyileşmesi üzerine etkisi	Kabul Edildi.
46	Dr. Melike MERT	Ankara Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları SUAM	Epitelyal over kanseri hastalarının hastalarında postoperatif ilk 30 gün içinde hastaneye yeniden kabul sebepleri nelerdir ve sağkalım üzerinde etkisi var mıdır?"	Kabul Edildi.
47	Dr. Bekir ÇOKER	GTF Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mik AD Bşk.lığı	2018-2022 yılları arasında Covid-19 öncesi ve sonrası dönemde kan kültür isteklerinin ve saptanan üremelerinin çeşitli parametreler yönünden incelenmesi	Kabul Edildi.
48	Dr.Kürşat GÜMÜŞ	GTF Acil Tıp AD.Bşk.lığı	Santral venöz kateterizasyon işleminde simülasyon destekli tam öğrenmeye dayalı eğitim modelinin etkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
49	Dr.Sıdıka GÜLLÜ	Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi SUAM	Nondiyabetik hipertansif hastalarda spot idrar sodyum potasyum oranının arteriyel stiftiles ve proteinüri ile ilişkisi	Kabul Edilmedi: Tez Onay Formu ve İki adet Hakem Değerlendirme Formu üst yazı ekinde bulunmadığından değerlendirme yapılamamıştır. Başvurunun ilgili formlarla yeniden yapılması gerekmektedir.
50	Dr. Burak KAYA	GTF Adli Tıp AD.Bşk.lığı	İşitme kayıplarının Adli Tıp açısından değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
51	Dr. Oğuzhan TOKUR	Ankara Sağlık SUAM	Malignite açısından şüpheli aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde Super Mikrovasküler Görüntüleme (SMI) yönteminin katkısı	Kabul Edildi.
52	Dr. Fatih SERİN	Ankara Sağlık SUAM	Sağlıklı erişkin bireylerde tükürük kortizolünün biyolojik varyasyonunun değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
53	Dr. Çağrı ÖZCAN	Ankara Sağlık SUAM	Normal popülasyonda yaş ve cinsiyete göre mikrokardiyal T1,T2, T2* zamanları ile sentetik ECV değerlerinin belirlenmesi ve fonksiyonel analiz verileri ile ilişkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
54	Dr. Didem ÖZKAN	Ankara Yıldırım SUAM	Dışkapı Beyazıt 2018-2021 yılları arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden gönderilen kan kültürü ve alt solunum yolu örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılık verileri ve direnç profiline Covid-19 pandemisinin etkisi	Kabul Edildi.
55	Dr. Ayşe ERSOY	Ankara Yıldırım SUAM	Dışkapı Beyazıt Akut dekompanse karaciğer yetmezliği ile acil servise başvuran siroz hastalarında mortalite öngörücü olarak 4 farklı skorlama sisteminin karşılaştırılması:MELD, CHILD, PUGH, CLIF-C, ACLF, ve CLIF, SOFA	Kabul Edildi.

EK 2 : Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) Kararı: Araştırma izin onayı



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : E-50687469-799
Konu : Araştırma İzni (Dr. Bekir ÇOKER)

Sayın : Dr. Bekir ÇOKER
(Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği Birimi)

“2018-2022 Yılları Arasında Covid-19 Öncesi ve Sonrası Dönemde Kan Kültür İsteklerinin ve Saptanan Üremelerinin Çeşitli Parametreler Yönünden İrdelenmesi” başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 17.03.2022 tarih ve 5 no’lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.
Prof. Dr. Cevdet Serkan GÖKKAYA
Başhekim

General Dr.Tevfik Sağlam Cd. Etik ARGE/TUEK Birimi
Telefon: Faks No:
e-Posta: dilek.menay@saglik.gov.tr İnternet Adresi:
<http://www.gulhaneah.saglik.gov.tr/>

Bilgi için: Dilek MENAY
Veri Hazırlama ve Kontrol İşlt.
Telefon No: (0 312) 304 61 05

EK 3: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Araştırma Projesi Değerlendirme Raporu: Etik kurul onayı



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu**

Sayı : 46418926

Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

21.04.2022

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 21.04.2022

TOPLANTI SAATİ : 13:30 (Covid-19 tedbirleri kapsamında toplantı online yapılmıştır.)

TOPLANTI NO : 2022/05

PROJE/ KARAR NO : 2022-144 (Değerlendirilme Tarihi: 21.04.2022)

Üniversitemiz Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Şinasi Taner YILDIRAN'ın sorumlu araştırmacı, Arş. Gör. Bekir ÇOKER'in yardımcı araştırmacı olduğu, 2022/144 kayıt numaralı, **"2018-2022 Yılları Arasında Covid-19 Öncesi ve Sonrası Dönemde Kan Kültür İsteklerinin ve Saptanan Üremelerin Çeşitli Parametreler Yönünden İrdelenmesi"** başlıklı uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

Sıra No	Adı Soyadı ve Görev Yeri	Kuruldaki Görevi	İmza
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Gülhane Anestezi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Gülhane Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR (Gülhane Üroloji. Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
4	Prof. Dr. Levent KENAR (Enstitü Tıbbi Kimyasal Biyolojik Radyolojik ve Nükleer Savunma Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCİ (Gülhane Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
6	Prof. Dr. Suat DOĞANCI (Gülhane Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
7	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN (Gülhane Genel Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
8	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI (Gülhane Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
9	Prof. Dr. Necmiye Ün YILDIRIM (Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
10	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
11	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI (Gülhane Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Sekreter	
12	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
13	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
14	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa GÜNEY (Gülhane Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
15	Dr. Öğr. Üyesi Eray Serdar YURDAKUL (Gülhane Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135