



J Immunology
J Clinical Microbiology
ISSN (online): 2528-9470

Journal of Immunology and Clinical Microbiology

**2022;
Volume 7, Issue 3**

Citation Abbreviation:
J Immunol Clin Microbiol



Published by QMEL®.org
(Quality in Medicine,
Education & Library)



www.Jtacm.com

Yayın Etiği / Publication Ethics

İmmünoloji ve klinik mikrobiyoloji Dergisi (JICM) uluslararası hakemli bir dergidir (metin ve video) ve yayınlar. Dergide yayımlanmak üzere gönderilen tüm araştırmalar Helsinki Bildirgesi, Laboratuvar Hayvanlarının Bakım Rehberi, COPE ve ICMJE ilkelerine uygun olmalıdır.

Journal Of Immunology And Clinical Microbiology

Cilt/Volume:7, **Sayı/Issue:**3, 2022

Sahibi/Owner: QMEL adına Erkan YULA'dır .

Yayımlayan/Publisher:Erkan YULA

E-Posta/E-mail:erkanyula@gmail.com

Yayın Tarihi/Release Date: 30 Kasım 2022

e-ISSN: 2528-9470

Journal Of Immunology And Clinical Microbiology yılda 4 kez yayınlanır.

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Makale gönderim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>

Yayımcı/Publisher:Cetus Publishing

İletişim/Contact:+90 850 380 08 02

Eposta/Email:info@cetuspub.com

İnternet Adresi/Website :www.cetuspub.com



DERGİ KURULLARI / JOURNAL BOARDS

**Journal of Immunology and Clinical
Microbiology Adına Sahibi**
Doç. Dr. Erkan YULA

Baş Editör / Editor in Chief
Doç. Dr. Erkan YULA

Dergi Kurulları / Editorial Board

Prof. Dr. Vedat BULUT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

PhD. Luca CASSETTA
Edinburg Üniversitesi, Queen's Tıbbi Araştırma
Enstitüsü, MRC Üreme Sağlığı Merkezi, İskoçya,
Birleşik Krallık.

Doç. Dr. Esin AKTAŞ ÇETİN
İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Enstitüsü,
İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Prof. Dr. Salih ÇETİNER
Çukurova Üniversitesi, Abdi Sütçü Sağlık
Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler
ve Teknikler Bölümü, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Günnur DENİZ
İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Enstitüsü,
İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Doç. Dr. Filiz Kibar
Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. H. Barbaros ORAL
Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji
Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

Doç. Dr. Aslı Gamze ŞENER
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk ve
Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İzmir,
Türkiye.

Prof. Dr. Akgün YAMAN
Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Ng Peter YIN YUK
İstanbul Bilgi Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa
Bilimleri Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik
Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Prof. Dr. Meral GÜNALDI
İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili
Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Onkoloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye.

Prof. Dr. Semra PAYDAŞ
Çukurova Üniversitesi, Dahiliye Anabilim Dalı,
Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Çukurova Üniversitesi, Pediatrik Alerji ve
İmmünoloji, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Murat GÜNDÜZ
Çukurova Üniversitesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Bölümü, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Osman DEMİRHAN
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp
Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Murat ÇELİK
Mustafa Kemal Üniversitesi, Dahiliye Anabilim
Dalı, Hatay, Türkiye.

Doç. Dr. Mustafa ÖZMEN
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Dahiliye Anabilim
Dalı, İzmir, Türkiye.

Prof. Dr. Eren ERKEN
Çukurova Üniversitesi, Dahiliye Anabilim Dalı,
Adana, Türkiye

Doç. Dr. Özlem Öztürk GÖRÜROĞLU
Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim
Dalı, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Hüseyin BASKIN
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Dr. Lale YEPREM

Bezmialem Üniversitesi, Rejeneratif Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Prof. Dr. Fatih KÖKSAL

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Ali BAHADORİ

Sarap Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sarap, İran.

Doç. Dr. Orhan BEDİR

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Toğrul NAĞIYEV

Çukurova Üniversitesi, Abdi Sütçü Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Burçin ÖZER

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

Prof. Dr. Mustafa ALTINDİŞ

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye.

Prof. Dr. Selçuk KAYA

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Prof. Dr. Fügen YARKIN

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Jamal S. HAŞİMİ

Tahran Tıp Bilimleri Üniversitesi, Parazitoloji ve Mikoloji Anabilim Dalı, Tahran, İran.

Prof. Dr. Mustafa DEMİRCİ

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Prof. Dr. Nuri KİRAZ

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Prof. Dr. M.Adil ALLAHVERDİYEV

Yıldız Teknik Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Prof. Dr. Funda DOĞRUMAN AL

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Doç. Dr. Özlem Aycan KAYA

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Seza İNAL

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Tamer Cevat İNAL

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Kemaş Türker ULUTAŞ

Antakya Devlet Hastahaneleri, Hastahane Müdürü, Hatay, Türkiye.

Prof. Dr. Mustafa EMRE

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Doç Dr. Yusuf Cem KAPLAN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Prof. Dr. Barış KARATAŞ

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Prof. Dr. Mehmet Ata SEÇİLMİŞ

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Halk Sağlığı
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Prof. Dr. Pınar YURDAKUL MESUTOĞLU

İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp
Bilimleri Bölümü, Mikrobiyoloji ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Esra KOÇOĞLU

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Doç. Dr. Müge ÖZGÜLER

Sağlık Bölümleri Üniversitesi, Elazığ Fethi Sekin
Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili
Tıp Bilimleri Bölümü, Enfeksiyon Hastalıkları
Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Dr. Berrin UZUN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Doç. Dr. Serdar GÜNGÖR

Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp
Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Uşak, Türkiye

Dr. Recep BALIK

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk
Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, İzmir, Türkiye.

PhD. Berna GÜMÜŞ

Özel Vetlab Laboratuvarı, Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye.

Doç. Dr. İmran SAĞLIK

Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp
Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Bursa, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Pınar ETİZ

Çukurova Üniversitesi, Abdi Sütçü Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Adana, Türkiye.

PhD Student Asiye KARAKULLUKÇU

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul,
Türkiye.

İletişim Adresi / Institutional Contact Editör

E-Posta / E-mail: erkanyula@gmail.com

Telefon / Phone: +90 (505) 973 60 97

Teknik İletişim / Technical Contact

E-Posta / E-mail: erkanyula@gmail.com

Telefon / Phone: +90 (505) 973 60 97

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Uzm. Dr. Müge ASLAN, Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.

Doç. Dr. İlhan AVŞAR, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, İzmir, Türkiye.

PhD. Ali BAHADORİ, Rab e Rashid Üniversitesi Koloji, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Teriz, İran

Uzm. Dr. Nurten Gülvardar BARAN, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye.

PhD. Vahide BAYRAKAL, Dokuz Eylül Üniversitesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Uzm. Dr. Alev DURAN ÇETİN, Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN, Sütçü İmam Üniversitesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye.

Uzm. Dr. Gülçin DAĞLIOĞLU, Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Balcalı Hastahanesi, Merkez Laboratuvarı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Şahin DİREKEL, Giresun Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Pınar ETİZ, Çukurova Üniversitesi, Abdi Sütçü Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Uzm. Dr. Ayşegül GÖKMEN, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Doç Dr. Tülin GÜVEN GÖKMEN, Çukurova Üniversitesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana , Türkiye

Doç Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye.

PhD. Berna GÜMÜŞ, Özel Vetlab Laboratuvarı, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Doç. Dr. Hayati Güneş, Namık Kemal Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye.

Uzm. Dr. Serdar GÜNGÖR, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, İzmir, Türkiye.

Doç. Dr. Melek İNCİ, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

Doç. Dr. Ali KARAKUŞ, Mustafa Kemal Üniversitesi, Acil Tıp Bölümü, Hatay, Türkiye

Doç. Dr. Murat KARAMEŞE, Kafkas Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye.

PhD Student Asiye KARAKULLUKÇU, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

PhD Begüm Kayar, Çukurova Üniversitesi, Tropikal Hastalıklar Araştırma Uygulama Merkezi, Adana, Türkiye.

Uzm. Dr. Esmâ KEPENEK, Seydişehir Devlet Hastahanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Konya, Türkiye.

Prof. Dr. Esra KOÇOĞLU, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Sümeyra ALKİS KOÇTÜRK, Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye.

PhD Roma LEVYTSKY, Nebraska- Lincoln Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, ABD.

Uzm. Dr. Selim MERDAN, Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Salih Atakan NEMLİ, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Uzm. Dr. Duygu ÖÇAL, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Uzm. Dr. Rahim ÖZDEMİR, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye.

Uzm. Dr. Müge ÖZGÜLER, Elazığ Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreteri, İl Enfeksiyon Kontrol Birimi, Elazığ, Türkiye.

Uzm. Dr. Bayram PEKTAŞ, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Uzm. Dr. İmran SAĞLIK, Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye.

Uzm. Dr. Mehmet Burak SELEK, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastahanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Uzm. Dr. Volkan SUBAŞI, Özel Dermancan Tıp Merkezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Fizik Tedavi Uzmanı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Hüseyin TAŞLI, Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Türkan ÖZER TOKA, Mevlana Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

Dr. Berrin UZUN, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Doç Dr. Şule YILDIZ, Çukurova Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Pınar YURDAKUL, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Uzm. Dr. Süreyya Gül YURTSEVER, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Aims and Scope

Journal of Immunology and Clinical Microbiology;

- Increasing scientific research and publication literacy,
- Ensuring the sharing of qualified and original research results in accordance with scientific norms and scientific ethics,
- In addition, it aims to improve health-related issues globally, to protect and develop public health, to strengthen the medical profession, to increase awareness of holistic treatments and microbiota, nutrition among health professionals.
- The journal gives priority to publication of studies on immunology and clinical microbiology.
- The primary target audience of the journal is physicians in all branches.
- Continues its publication life with the aim of developing and strengthening communication on the scientific platform.
- It is Turkey's first text and video magazine.
- JICM aims to serve as a free scientific journal in all fields related to immunology, microbiology, rheumatology and pathogenesis, diagnosis, treatment of infectious diseases and general medicine.

Open Access Policy

Journal of Immunology and Clinical Microbiology is an open access journal, which means that all content is freely accessible to the user or institution.

Users are permitted to read, download, copy, print, search or link the full text of the articles, or use them for any other lawful purpose, without prior permission from the publisher or author.

This is in line with the Budapest Open Access Initiative (BOAI).

(<https://budapestopenaccessinitiative.org/>)

Peer-Review Policy

Double-blind refereeing system is applied in JICM Journal, and studies are sent to at least three referees unaware of each other.

In the process, none of the authors and referees can have information about the others. Descriptive information about the author(s) in the work file sent by the author is removed and uploaded to the system only by including it on the cover page. If this information is forgotten in the full text, this information is removed by the editors and then sent to the referees.

The studies sent to the journal are evaluated within 15 days at the latest and the author is informed. At the point of publication of the study, the article may be rejected with the opinion of the journal editor and assistant editors at the article submission stage.

The time given to the referees for evaluation is 30 days. Referee evaluations are shared with the author in accordance with the blindness system. Authors are given 4 weeks for minor and major referee suggestions. If the responsible author of the article is informed three times about the technical correction and spelling rules, if the requested correction is not made, the article is removed from the evaluation process and this issue is conveyed to the author. becomes the referee to evaluate.

In all articles that have undergone peer-review, the referee's opinions are conveyed to the author in accordance with the double-blind system, whether the article is accepted or rejected. For an article to be accepted for publication, it is sufficient to receive an "accept" answer from at least two (2) referees. If two of the three referees decide to reject and one to accept, major or minor revision, the article is rejected. If a referee decides to reject, both major, minor or accept, the article is sent back to the referees. While responding to the referees on the Dergipark page, the authors are requested to upload the article revision response letters to the system by specifying these referees in a different color for each referee and in the relevant correction text.

Instructions for Authors

Writing rules of the journal, announcements about the journal, publication policy, etc. It is available on our journal's page and is available at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>

Amaç Kapsam

İmmünoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi;

- Bilimsel araştırma ve yayın okur yazarlığını arttırma,
- Bilimsel normlara ve bilim etiğine uygun, nitelikli ve özgün araştırma sonuçlarının paylaşılmasını sağlama,
- Ayrıca, küresel anlamda sağlıkla ilgili konuların iyileştirilmesi, toplum sağlığın korunması ve geliştirilmesi ve hekimlik mesleğinin güçlenmesini, bütüncül tedaviler ve mikrobiyota, beslenme konularının sağlık profesyonelleri arasında bilinirliğinin artırılması amaçlamaktadır.
- Dergide immünoloji ve klinik mikrobiyoloji ile ilgili çalışmaların yayımlanmasına öncelik verilmektedir.
- Derginin öncelikli hedef kitlesi tüm branşlarda hekimlerdir.
- Bilimsel platformda iletişimi geliştirme ve güçlendirme amacı ile yayın hayatını sürdürmektedir.
- Türkiye'nin ilk metin ve video dergisi'dir.
- JICM, immünoloji, mikrobiyoloji, romatoloji ve patogeneze, tanı, bulaşıcı hastalıkların tedavisi ve genel tıpla ilgili tüm alanlarda ücretsiz bilimsel dergi olarak hizmet sunmayı amaçlamaktadır.

Açık Erişim Politikası

İmmünoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, tüm içeriği ücretsiz olarak kullanıcıya veya kurumuna ücretsiz olarak erişilebildiği anlamına gelen açık erişimli bir dergidir.

Kullanıcıların, yayıncıdan veya yazardan önceden izin almaksızın makalelerin tam metinlerini okumasına, indirmesine, kopyalamasına, yazdırmasına, aramasına veya bağlantı vermesine veya başka herhangi bir yasal amaç için kullanmasına izin verilmektedir.

Bu, Budapeşte Açık Erişim Girişimi'ne (BOAI) uygundur.

(<https://budapestopenaccessinitiative.org/>)

Hakem Değerlendirme Politikası

JICM Dergisinde çift kör hakemlik sistemi uygulanmakta olup çalışmalar birbirinden habersiz en az üç hakeme gönderilir.

Süreçte yazar ve hakemlerden hiçbirisi diğerleri ile ilgili bilgi sahibi olamaz. Yazar tarafından gönderilen çalışma dosyasındaki yazar(lar) ile ilgili tanımlayıcı bilgiler çıkarılıp yalnızca kapak sayfasında yer verilerek sisteme yüklenir. Bu bilgiler tam metin içerisinde unutulmuş ise editörler tarafından bu bilgiler çıkarılır ve ardından hakemlere gönderilir. Dergiye gönderilen çalışmalar en geç 15 gün içerisinde ön değerlendirmeye alınarak yazara bilgilendirme yapılır. Çalışmanın yayınlanabilirliği noktasında makale gönderim aşamasında dergi editör ve editör yardımcılarının görüşü ile makale red edilebilir.

Değerlendirme için hakemlere verilen süre 30 gündür. Hakem değerlendirmeleri körlük sistemine uygun biçimde yazar ile paylaşılır. Minör ve majör hakem önerileri için yazarlara 4 hafta süre verilir. Makalenin sorumlu yazarına teknik düzeltme ve yazım kuralları ile ilgili üç kere bilgi verildiği halde istenilen düzeltme yapılmazsa makalesi değerlendirme sürecinden çıkarılır ve bu konu yazara iletilir. Yayın sürecine kabul edilen makale için belirlenen hakemlerde iki kez değişiklik yapıldıysa bölüm editörü üçüncü kez başka bir hakeme göndermeden ilgili makaleyi değerlendirmek için hakem olur.

Hakem değerlendirmesine girmiş tüm makalelerde hakem görüşleri makale kabul edilse de reddedilse de çift kör sisteme uygun biçimde yazara iletilir. Bir makalenin yayına kabul edilmesi için en az iki (2) hakemden "kabul" cevabı alınması yeterlidir. Üç hakemden ikisi red biri kabul, majör ya da minör revizyon kararı verirse, makale red edilir. Bir hakem red, ikisi majör, minör ya da kabul kararı verirse, makale tekrar hakemlere gönderilir. Yazarlardan Dergipark sayfasında hakemlere yanıt verirken her bir hakem için ayrı renkte ve ilgili düzeltme metninde bu hakemleri belirterek makale revizyon cevap mektuplarını sisteme yüklemeleri istenmektedir.

Yazarlar İçin Talimatlar

Derginin yazım kuralları, dergi ile ilgili duyurular, yayın politikası vb.

dergimizin sayfasında <https://dergipark.org.tr/pub/jicm> adresinde mevcuttur.

ARAŞTIRMA MAKALESİ

51-57 Covid-19 Hastalarında HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV Reaktifliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of HBsAg, Anti-HCV and Anti-HIV Reactivity in Covid-19 Patients

İlkay BAHÇEÇİ, Soner YILDIZ, Yunus Emre İBİK, Ömer Faruk DURAN, Nuray ARSLAN, Kazım ŞAHİN

58-66 The Effect of Broad-Spectrum Antibiotic Use on Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae Species

Enterobakter Türlerinde Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımının Karbapenem Direnci Üzerine Etkisi

Mustafa USANMAZ, Selim GÖRGÜN, Meltem KARSLIOĞLU, Muhammet Ali ORUÇ, Hasan ERGENÇ

DERLEME

67-73 Maymun Çiçeği Virüsü'nün Real Time PCR (RT-PCR) İle Saptanması







Real-Time PCR (RT-PCR) Detection of Monkeypox Virus

Veysel TAHİRLİOĞLU, Naci Ömer ALAYUNT, Cihat ÖZTÜRK

ORIGINAL ARTICLE / ORIJINAL MAKALE

Covid-19 Hastalarında HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV Reaktivliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of HBsAg, Anti-HCV and Anti-HIV Reactivity in Covid-19 Patients

 İlkay Bahçeci¹  Soner Yıldız¹  Yunus Emre İbik¹  Ömer Faruk Duran¹
 Nuray Arslan²  Kazım Şahin¹

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Geliş Tarihi: 17.08.2022 **Kabul Tarihi:** 26.08.2022

Öz

Amaç: Çin'in Wuhan eyaletinde 2019 yılında ortaya çıkıp kısa sürede tüm dünyaya yayılan SARS-CoV-2; Coronaviridae ailesine ait pozitif polariteli, zarflı bir RNA virüsü olup Covid-19 hastalığının etkenidir. Primer olarak akciğer tutulumu ile seyreden bu hastalığın karaciğer başta olmak üzere pek çok sistemi tutabildiği gösterilmiştir. Pandeminin etkisini azaltmak için alınan önlemler hepatit gibi kronik hastalıkların takip ve tedavisinde aksamalara sebep olmuştur. Bu çalışmada hastanemize başvuran ve Covid-19 tanısı doğrulanmış poliklinik, servis ve yoğun bakım birimlerinde takipli hastaların HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV parametreleri ile mortalite oranları incelenmiştir. **Yöntem:** SARS-CoV-2 PCR testi ile tanıları doğrulanmış hastaların HbsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV verileri hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 352(%47)'si erkek 397(%53)'si kadın olmak üzere 749 hasta bulunmaktadır. Hastalar sağ kalıma göre iki gruba ayrılmış olup mortal seyreden grubun(n=144) yaş ortalaması sağ kalan gruba(n=605) göre daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0.001). HBsAg ve Anti-HCV sonuçları reaktif olan hasta gruplarındaki mortalite oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.59, p=0.13). Hastalar takip edildikleri birimlere göre poliklinik(n=265), servis(n=357) ve yoğun bakım(n=127) olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır. Yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalite oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Sonuç: Pandeminin toplum sağlığına olan primer etkilerinin yanı sıra kronik hastalıkların takip ve tedavisine de olumsuz etkileri olduğu ve bu konuda çalışmalar yapılarak literatüre katkı sağlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, ELISA, Hepatit

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi, İlkay Bahçeci, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye. **E mail:** ilkay.bahceci@erdogan.edu.tr, **Telefon:** +90 464 223 61 26

Nasıl Atıf Yapılmalı: Bahçeci İ, Yıldız S, İbik YE, Duran ÖF, Arslan N, Şahin K. Covid-19 Hastalarında HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV Reaktivliklerinin Değerlendirilmesi. Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2022;7(3):51-57

©Copyright 2022 by the "International medical Education Library" The QMEL.org
Journal of Immunology and Clinical Microbiology published by Cetus Publishing.



Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2022 Open Access (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>)
Creative Commons Attribution Non-Commercial License: The articles in the Journal of Immunology and Clinical Microbiology are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Abstract

Objective: SARS-CoV-2 emerged in China's Wuhan province in 2019 and spread all over the world in a short period of time. It is a positive-sense, enveloped RNA virus that belongs to the Coronaviridae family and is the causative agent of Covid-19 disease. It primarily represents with pulmonary manifestations, but it can affect many systems, especially the liver. Measures taken to reduce the impact of the pandemic caused disruptions in the follow-up and treatment of chronic diseases such as hepatitis. In this study, HBsAg, Anti-HCV and Anti-HIV parameters and mortality rates of patients with confirmed Covid-19 diagnosis admitted to our hospital and followed up in outpatient clinics, services and intensive care units were investigated.

Methods: HBsAg, Anti-HCV and Anti-HIV data of patients whose diagnoses were confirmed by SARS-CoV-2 PCR test were obtained retrospectively from the hospital information system.

Results: There were 749 patients included in the study, 352 (47%) male and 397 (53%) female. The patients were divided into two groups according to survival. The mean age of the mortal group (n=144) was found to be higher than the survivor group (n=605) with a statistically significant difference ($p<0.001$). When the mortality rates in the patient groups with reactive HBsAg and Anti-HCV results were examined, no statistically significant difference was found ($p=0.59$, $p=0.13$, respectively). The patients were divided into three sub groups according to the units they were followed, as outpatient clinic (n=265), services (n=357) and intensive care unit (n=127). The mortality rate of the patients followed in the intensive care unit was higher and statistically significant ($p<0.001$).

Conclusion: We think that, in addition to the primary effects of the pandemic on public health, it also has negative effects on the follow-up and treatment of chronic diseases and it is necessary to contribute to the literature by conducting studies on this subject.

Keywords: Covid-19, ELISA, Hepatitis

GİRİŞ

Çin'in Wuhan eyaletinde 2019 yılında ortaya çıkıp kısa sürede tüm dünyaya yayılan SARS-CoV-2; Coronaviridae ailesine ait pozitif polariteli, zarflı bir RNA virüsüdür(1). Çinli bilim adamlarının yaptığı 10 Ocak 2020 tarihli çalışmada SARS-CoV-2'nin tüm genom analizi yapılmış ve dünya ile paylaşılmıştır(2). Daha sonrasında başta Çin olmak üzere pek çok ülkede hastalığın tanısı için test kitleri oluşturulmuş laboratuvar tıbbının önemi bir kez daha ortaya konmuştur(3).

Damlacık yolu ile bulaşan hastalık asemptomatik olabildiği gibi ateş, kırgınlık, miyalji, öksürük gibi nispeten hafif semptomlarla başlayıp özellikle komorbiditesi olan ve yaşlı hastalarda nefes darlığına ve çoklu organ hasarına kadar ilerleyerek ve mortal seyredebilmektedir(4,5,6)

Dünya genelinde pandeminin ilk gününden 17.06.2022 tarihine kadar 535.869.950 kişi bu hastalıktan etkilenmiş ve 6.341.972

hasta hayatını kaybetmiştir(7). Pek çok ülke gerek vaka sayılarının artmasını engellemek gerekse sağlık sistemine aşırı yük yüklenmesinin önüne geçmek için maske takma zorunluluğu, sokağa çıkma yasağı gibi pek çok radikal önlemler almıştır(8). Bu önlemler sonucunda sağlık kurumlarına olan başvuru sayıları azalmış, AIDS ve viral hepatit gibi toplum sağlığını tehdit eden pek çok kronik hastalığın tespiti ve takibinde aksaklıklar yaşanmıştır(9). Bu hastalıklara sahip kişilerin SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte olmasının hastalığın seyrini olumsuz etkileyebileceği çünkü her ne kadar Covid-19 hastalığının primer olarak akciğer tutulumu ile seyretse de karaciğer başta olmak üzere pek çok sistemi tutabildiği gösterilmiştir(10).

Bu çalışmada pandemi döneminde hastanemiz poliklinik, servis ve yoğun bakımlarında takip edilmiş olan SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanmış hastaların HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV sonuçları özetlenmiş ve aralarındaki ilişki incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışmamıza 01.06.2021-31.05.2022 tarihleri arasında Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurup SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olarak sonuçlanmış poliklinik, servis ve yoğun bakımda takip edilen 749 hasta dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri ve ELISA testi sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak tarandı.

SARS-CoV-2 PCR ve ELISA Testleri

Hastalardan kombine nazofaringeal ve orofaringeal olarak alınan sürüntü örneklerinden üretici firmanın talimatlarına göre viral nükleik asit ekstraksiyonu yapıldı. Bio-speedy SARS-Cov-2 (2019-nCoV) RT-qPCR Detection Kit (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) ve Coronex COVID-19 rt-qPCR Detection Kit (DS BioandNanoTechnology, Ankara, Türkiye) kullanılarak üretici firmanın talimatlarına göre hastaların testleri çalışıldı. Testler için Rotor-Gene Q (QIAGEN, Hilden, Almanya) ve Bio-Rad CFX96 Touch (Bio-rad Laboratories, Inc., California, ABD) cihazı kullanıldı. Testlerin değerlendirilmesi üretici firmanın talimatlarına göre gerçekleştirildi. ELISA testleri (Cobas 6000 e601, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) cihazı kullanılarak

üretici firmanın talimatları doğrultusunda çalışıldı.

İstatiksel Analiz

Tüm analizler SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, USA) programı kullanılarak hazırlandı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) veya medyan (minimum-maksimum) değerleri ile kategorik değişkenler ise frekans(n) ve yüzde(%) değerleri ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler parametrik varsayımları sağlanmadığından Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Tüm veriler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik İzin

Çalışmamız için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Etik Kurulu'ndan onay (Karar No:2021/217 Tarih: 23.12.2021) alındı. Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 352(%47)'si erkek 397(%53)'si kadın olmak üzere 749 hastanın demografik bilgileri, mortalite durumları, takip edildikleri birimler ve ELISA testi sonuçları Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1: Tanımlayıcı İstatistikler

		n	%	M	SD
Cinsiyet	Erkek	352	47		
	Kadın	397	53		
Yaş				58.77	21.35
Birim	Poliklinik	265	35.4		
	Servis	357	47.7		
	Yoğun Bakım	127	17		
Mortalite Durumu	Sağkalım	605	80.8		
	Ölüm	144	19.2		
HBsAg	Reaktif	23	3.1		
	Nonreaktif	726	96.9		
Anti HCV	Reaktif	7	0.9		
	Nonreaktif	742	99.1		
Anti HIV	Reaktif	0	0		
	Nonreaktif	749	100		
Toplam		749	100		

SD: Standart deviasyon M: Ortalama

Hastalar sağ kalım açısından 2 gruba ayrılmıştır. Sağ kalan 605 (%80.8) hasta Grup 1, mortal seyreden 144 (%19.2) hasta Grup 2 olarak belirlenmiştir. Grup 2'deki yaş ortalaması Grup 1'e göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Sağ kalan gruptaki hastaların 20(%3.3) tanesinde Hepatit B,

4(%0.6) tanesinde Hepatit C saptanmıştır. HBsAg ve Anti HCV sonuçları reaktif olan hasta gruplarındaki mortalite oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.59$, $p=0.13$). Tablo 2 'de sonuçlar verilmiştir.

Tablo:2 Covid-19 Hastalarının Mortaliteye Göre Karşılaştırılması

		Grup 1- Sağkalım (n=605) (ortalama±SD)		Grup 2- Mortalite (n=144) (ortalama±SD)		p değeri
Yaş		54.49±20.64		76.71 ±13.54		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	278	37.1	74	9.9	0.24
	Kadın	327	43.7	70	9.3	
HBsAg	Reaktif	20	2.7	3	0.4	0.59
	Nonreaktif	585	78.1	141	18.8	
Anti HCV	Reaktif	4	0.5	3	0.4	0.13
	Nonreaktif	601	80.2	141	18.8	
Anti HIV	Reaktif,	0		0		
	Nonreaktif	605	80.8	144	19.2	
Birim	Poliklinik	255	34.0	10	1.3	<0.001
	Servis	293	39.1	64	8.5	
	Yoğun Bakım	57	7.6	70	9.3	

SD: Standart deviasyon

Hastalar takip edildikleri birimlere göre poliklinik(n=265), servis(n=357) ve yoğun bakım(n=127) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında yoğun bakımda

takip edilen hastaların mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo:3 Covid-19 Hastalarının Birimlere Göre Hepatit/HIV Sonuçları

		Poliklinik		Servis		Yoğun Bakım	
		n	%	n	%	n	%
HBsAg	Reaktif	14	5.3	6	1.7	3	2.4
	Nonreaktif	251	94.7	351	8.3	124	97.6
Anti HCV	Reaktif	1	0.4	5	1.4	1	0.8
	Nonreaktif	264	99.6	352	98.6	126	99.2
Anti HIV	Reaktif	0		0		0	
	Nonreaktif	265	100	357	100	127	100
Toplam		265	100	357	100	127	100

ELISA testlerine bakıldığında 23(%3.1) hastanın HBsAg sonucu reaktif olarak saptanmıştır. Bu hastaların 14(%60.8) tanesi poliklinikte, 6(%26.1) tanesi serviste

ve 3(%13.1)tanesi yoğun bakımda takip edilmiştir. Takip edilen bu hastaların 3(%13.1) tanesi mortal seyretmiştir. Anti-HCV sonucu reaktif saptanan 1(%14.3)

tanisi poliklinikte, 5(%71.4) tanesi serviste ve 1(%14.3) tanesi yoğun bakımda takip edilen totalde 7(%0.9) hasta bulunmuştur. Bu hastaların 3(%42.8) tanesi mortal seyretmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde Anti-HIV sonucu reaktif olan hasta bulunmamıştır.

TARTIŞMA

İnsanlık tarihinin farklı zamanlarında ortaya çıkan ve çeşitli hastalıklara sebep olan pek çok enfeksiyöz ajan günümüzde de etkisini göstermeye devam etmektedir (11). Özellikle kronik seyir gösteren ve bu süreçte hücrel etkilere bağlı olarak siroz, hepatosellülerkarsinom(HCC) gibi mortal seyredabilen hastalıklara sebep olan Hepatit B ve Hepatit C gibi viral hepatitler önem arz etmektedir(12,13).

Hepatit B virüsü(HBV) Hepadnaviridae ailesinin üyesi, kısmen çift zincirli yapı gösteren zarflı bir DNA virüsüdür(14). Hastalığın tanısı için kullanılan ve zarf yapısında bulunan HBsAg antijeni virüsün genomunda yer alan 4 genden birisi olan S geni ile kodlanmaktadır(15). Bulaş yolları olarak perinatal, parenteral veya cinsel temas örnek gösterilebilir(16). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılı verilerine göre 257 milyon insanda kronik HBV enfeksiyonu bulunurken 1 milyon 340 bin hasta viral hepatit sebebiyle hayatını kaybetmiştir(17). Dünya üzerinde şimdiye kadar yaklaşık 2 milyar insanı etkilemiş olduğu tahmin edilmektedir(18).

SARS-CoV-2 patogenezinde virüsünhepatosit üzerindeki ACE-2 reseptörlerine tutunarak etki gösterdiği ve sitokin yoluyla hepatosit hasarına sebep olduğu bu nedenle HBV hastalarında morbiditeyi arttırdığı yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir(19). ABD'de SARS-Cov-2 PCR testi pozitif olan 2273 hastanın incelendiği bir çalışmada 15(%0.65) hastada HBsAgreaktivliği saptanmıştır(20). Karakoç ve ark. yaptığı Covid-19 tanısı alan ve hastanede takip edilen 124 hastanın incelendiği bir çalışmada 1(%0.8) tane Hepatit B olgusu bildirilmiştir(21). Bizim çalışmamızda Covid-19 PCR testi pozitifliği saptanan 23 hastada(%3.1) Hepatit B tespit edilmiş olup 9 hasta hastaneye yatırılarak

takip edilmiştir.

Hepatit C virüsü(HCV) Flaviviridae ailesinin üyesi, zarflı, pozitif polariteli tek zincirli bir RNA virüsü olup, dünya üzerinde 185 milyondan fazla insanı etkileyen ve etkilediği hastalarda HCC riskini arttırabilen viral hepatit etkenidir(22). Bulaş yollarına bakıldığında kan transfüzyonu, güvenli olmayan enjeksiyon ve cinsel temas örnek gösterilebilir(23). Ülkemizde HCV için ulusal bir tarama ya da bildirim sistemi olmamakla birlikte toplum temelli yapılan çalışmalarda prevalansın yaklaşık %1 olduğu tahmin edilmektedir(24). Tanı için kullanılan en yaygın tetkik ELISA yöntemi ile çalışılan Anti-HCV testidir ve virüsün NS3, NS4A, NS4B, NS5A gibi proteinlerine karşı geliştirilen antijenlerin kullanıldığı dördüncü nesil testler ile duyarlılık oranı %99'a yükselmiştir(25). Amerika'da yapılan Covid-19 tanılı 1207 hastanın bulunduğu bir çalışmada Hepatit C oranı %5 olarak saptanmıştır(26). Bizim çalışmamızda bu oran %0.93 olarak bulunmuştur.

Human Immuno deficiency Virus(HIV), Retrovirüs ailesinin Lentivirüs alt ailesine üye, sferik yapılı, zarfsız bir RNA virüsü olup dünya genelinde şimdiye kadar 74.9 milyon insanı etkileyen ve 32 milyon insanın ölümüne sebep olan AIDS(AcquiredImmuneDeficiencySyndrom) hastalığının etkenidir ve makrofajlar ile T lenfositleri enfekte ederek immün sistemin baskılanmasına sebep olur(27). Hastalık genel olarak kan, genital salgılar ve anne sütü gibi virüsün çok olduğu vücut sıvıları ile bulaşır(27).

HIV tanısı için kullanılan tarama testi, virüse karşı üretilen antikorların ve virüsün p24 proteininin tespit edildiği dördüncü kuşak ELISA testleridir ve pozitif çıkan testler Western Blot veya indirekt floresan antikor gibi yöntemlerle doğrulanır(28). Literatürde HIV ile enfekte hastaları içeren Covid-19 vaka serileri mevcuttur(29). Bizim çalışmamızda Anti-HIV sonucu reaktif saptanan hasta bulunmamaktadır.

SONUÇ

Covid-19 hastalığının insan sağlığına olumsuz primer etkisinin yanı sıra viral hepatitler ve AIDS gibi halk sağlığını tehdit eden bulaşıcı hastalıkların tanı ve takibini zorlaştıran sekonder etkileri de mevcuttur. Bu etkilerin farkında olmak adına çalışmamızın literatüre katkı sağlayabileceğini ve bu konuda toplum sağlığının mevcut durumunu değerlendirmek için pek çok çalışma yapılabileceğini düşünmekteyiz.

BİLDİRİMLER

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek

Bu çalışmada maddi destek alınmamıştır.

Etik Onay

Çalışmamız için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Etik Kurulu'ndan onay (Karar No:2021/217 Tarih: 23.12.2021) alındı. Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Yazar katkıları

Çalışma konsepti/Tasarımı: İB,SY,KŞ, Veri toplama: YEİ,ÖFD, Veri analizi ve yorumlama: NA,İB,KŞ, Yazı taslağı: İB,SY,NA, İçeriğin eleştirel incelenmesi: ÖFD,NA,YEİ, Son onay ve sorumluluk: İB,ÖFD,YEİ, Teknik ve malzeme desteği: ÖFD,KŞ,SY

KAYNAKLAR

1. Bahceci I, Senol SS. Post-vaccination COVID-19 positivity and clinical situation analysis in healthcare professionals. *Annals of Clinical and Analytical Medicine*. 2022; Online publication; 1-4
2. TanW, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Wenbo Xu, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Wkly*. 2020;2(4):61–4.
3. Şenol FF, Bahçeci İ, Arslan N, Aytaç Ö, Öner P, et al.. Comparison of respiratory tract pathogens and antibiotic susceptibility profiles of patients diagnosed with COVID-19 with pre-COVID-19. *J Health Sci Med* 2022; 5(2): 510-516.
4. Batcık OE., Kanat A., Cankay TU, Ozturk A, Kazancıoğlu, L, Kazdal H. et al. COVID-19 infection produces subarachnoid hemorrhage; acting now to understand its cause: A short communication. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2021, 106495.
5. Yıldız IE, Bahceci I, Bağın U, Gurlek B, Duran OF, Kostakoglu U, et al.COVID-19 infection in pregnancy: A single-center experience in Rize in the Eastern Black Sea Region. *Annals of Clinical and Analytical Medicine*. 2022;13(2):141-145
6. Bahceci I, Yıldız IE, Duran OF, Soztanaci US, Kirdi Harbawi Z, Senol FF, et al. Secondary Bacterial Infection Rates Among Patients With COVID-19. *Cureus*. 2022;14(2):4–11.
7. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://covid19.who.int/>
8. Özen NS, Saraç S, Koyuncu M. COVID-19 Vakalarının Makine Öğrenmesi Algoritmaları ile Tahmini: Amerika Birleşik Devletleri Örneği. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 2021; (22): 134-139.
9. İskender G. COVID-19 Pandemisinin Kronik Viral Hepatit Hizmetleri Üzerindeki Etkisi. *Kesit Akademi Dergisi*. 2020; 6(25),685-693.
10. Tekin S, Sümer Ş, Demirtürk N, Aygen B. Chronic hepatitis c in the pandemic. *Klinik Derg*. 2021;34(1):13–7.
11. Aslan G, Yapıcı G. Infectious Diseases Neglected During the Pandemic. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg*. 2021;51(3).

12. Senol FF, Bahceci I, Arslan N, Aytac O, Oner P, Senol A, et al. Investigation of Anti-HBs, HBsAg Positivity in Patients Infected with Hepatitis C Virus. *Journal of Immunology and Clinical Microbiology*. 2021; 90-96
13. Dilek AR., Sahin K., Bahceci I, Dilek, N. The different distribution of hepatitis C virus genotypes in Eastern Black Sea region of Turkey. *J Microb Biochem Technol*. 2013; 5(4), 92-4.
14. Yıldız İE, Bahçeci İ, Yılmaz Yavuz A, Kostakoğlu U, Ertürk A. Assessment of Stigma Exposure Status of Patients with Hepatitis B Infection. *Viral Hepat J*. 2021;27:80-88.
15. Yıldız İE, Bahçeci İ, Ilgar T, Beyazal M, Kostakoğlu U, Ertürk A. Is Liver Biopsy Necessary in Patients with Chronic Hepatitis B with Normal Alanine Aminotransferase Level?. *Viral Hepatitis Journal*. 2022;28(1):1-6
16. Özen M. Hepatit B Taşıyıcıların Hastalık Hakkındaki Bilgi, Düşünce ve Tutumları. *STED / Sürekli Tıp Eğitimi Derg*. 2019;28(0000):361-71.
17. WHO. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2017. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>
18. Geyik MF. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Derg*. 2012;2012(2):54-8.
19. Şenol FF, Bahçeci İ, Algül S. Association of IgE elevation with blood group in COVID-19 patients. *Journal of Health Sciences and Medicine*. 2022; 5(4): 1092-1096.
20. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort. *Hepatology*. 2020;72(3):807-17.
21. Karakoç ZÇ, Pınarbaşı-Şimşek B, Asil R, Dodurgalı R, Çalışkaner F, Özsarı A, et al. First wave in COVID-19 pandemic: A single center experience. *Klimik Derg*. 2020;33(3):223-9.
22. Alay M. Fen Bilimleri Enstitüsü Patnos Devlet Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda HBsAg , anti HCV , HIV Ag / Ab ve anti HBs Seropozitifliğinin Araştırılması. 2019; <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/622477>
23. Barut HŞ, Günel Ö. Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi. *Klimik Derg*. 2009;22(2):38-43.
24. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: A fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1020-6.
25. Şahiner F, Gümral R. Hepatit C İnfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısı, Karşılaşılan Güçlükler ve Güncel Tanı Algoritması. *Flora J Infect Dis Clin Microbiol*. 2020;25(2):139-53.
26. Ronderos D, Omar AMS, Abbas H, Makker J, Baiomi A, Sun H, et al. Chronic hepatitis-C infection in COVID-19 patients is associated with in-hospital mortality. *World J Clin Cases*. 2021;9(29):8749-62.
27. Bahceci I, Yıldız İE. HIV Seropositivity in Patients Admitted to Our Hospital: Six Year Evaluation. *Düzce Tıp Fak Derg*, 2021;23(1):25-29.
28. Childs K, Post FA, Norcross C, Ottaway Z, Hamlyn E, Quinn K, et al. Hospitalized Patients with COVID-19 and Human Immunodeficiency Virus: A Case Series. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):2021-2.
29. Altuntas AO, Karaosmanoglu KH, Yasar KK. HIV/SARS-CoV-2 coinfecting patients in Istanbul, Turkey. *J Med Virol*. 2020;92(11):2288-90.

ORIGINAL ARTICLE / ORIJINAL MAKALE

The Effect of Broad-Spectrum Antibiotic Use on Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae Species

Enterobacteriaceae Türlerinde Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımının Karbapenem Direnci Üzerine Etkisi

 Mustafa Usanmaz¹

 Selim Görgün²

 Meltem Karşlıoğlu³

 Muhammet Ali Oruç⁴

 Hasan Ergenç⁵

¹Gazi State Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Türkiye

²Samsun Training and Research Hospital, Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Samsun, Türkiye

³Infectious Diseases Specialist, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Gazi State Hospital, Samsun, Türkiye

⁴Samsun University, School of Medicine, Department of Family Medicine, Samsun, Türkiye

⁵Sinop Ayancık State Hospital, Department of Internal Medicine, Sinop, Türkiye

Geliş Tarihi: 26.07.2022 **Kabul Tarihi:** 29.11.2022

Abstract

Objective: Carbapenem resistance in bacterial species belonging to the Enterobacteriaceae family has become an increasingly important health problem worldwide. We aimed to investigate the effect of broad-spectrum antibiotic use on the development of carbapenem resistance.

Methods: A total of 82673 patients whose culture samples were sent to the microbiology laboratory from various polyclinics of our hospital between January 2019 and August 2021. Those with Gram-negative enteric bacterial growth in their cultures and those with carbapenem-resistant Gram-negative enteric bacterial growth in their cultures were recorded.

Results: The patients included in the study consisted of 71 (56.8%) females and 54 (43.2%) males. Of 125 patients, 91 (73.1%) had a history of antibiotic use in the last 12 months. Carbapenem-resistant Gram-negative enteric bacterial growth was detected in the culture of 125 (33.2%) of 376 patients. Among the patients with a history of broad-spectrum antibiotic use, the ratio of those with carbapenem-resistant Gram-negative bacterial growth in their cultures was significantly higher than those without a history of antibiotic use (0.19% vs. 0.05%; $p < 0.001$). It was determined that the risk of developing carbapenem resistance increased by 3.49 times in those with a history of antibiotic use (Odds ratio = 3.49; 95% CI: 1.92-6.33).

Conclusion: The results obtained in our study indicate that broad-spectrum antibacterial use may be associated with the development of carbapenem resistance in Gram-negative enteric bacteria. Detailed studies will provide important information for a clearer determination of this possible relationship.

Keywords: Carbapenem Resistance, Carbapenemase, Enterobacteriaceae, Antibiotic Use

Sorumlu Yazar: MD, Mustafa Usanmaz, Gazi State Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Türkiye. **E mail:** m_usanmaz@yahoo.com , **Telefon:** +90 533 361 74 78

Nasıl Atf Yapılmalı: Usanmaz M, Görgün S, Meltem Karşlıoğlu, Oruç MA, Ergenç H. The Effect of Broad-Spectrum Antibiotic Use on Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae Species. Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2022;7(3):xx-xx

©Copyright 2022 by the "International medical Education Library" The QMEL.org
Journal of Immunology and Clinical Microbiology published by Cetus Publishing.



Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2022 Open Access (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>)
Creative Commons Attribution Non-Commercial License: The articles in the Journal of Immunology and Clinical Microbiology are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Öz

Amaç: Enterobacteriaceae familyasına ait bakteri türlerinde karbapenem direnci dünya çapında önemi giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının karbapenem direnci gelişimi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Hastanemizin çeşitli polikliniklerinden Ocak 2019 ile Ağustos 2021 arasında kültür örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen toplam 82673 hasta mevcut idi. Kültürlerinde Gram negatif enterik bakteri üremesi olanlar ile karbapenem dirençli Gram negatif enterik bakteri üremesi olanların kültürleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 71'i (%56,8) kadın, 54'ü (%43,2) erkekti. 125 hastanın 91'inin (%73,1) son 12 ayda antibiyotik kullanım öyküsü vardı. 376 hastanın 125'inin (%33,2) kültüründe karbapenemlere dirençli Gram negatif enterik bakteri üremesi saptandı. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü olan hastaların, antibiyotik kullanma öyküsü olmayanlara göre (%0,19'a karşı %0,05; $p<0,001$) kültürlerinde karbapenem dirençli Gram negatif bakteri üreme oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Antibiyotik kullanımı öyküsü olanlarda karbapenem direnci geliştirme riskinin 3,49 kat arttığı belirlendi. (Odds oranı =3,49; %95 GA: 1,92-6,33).

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, geniş spektrumlu antibakteriyel kullanımının Gram-negatif enterik bakterilerde karbapenem direnci gelişimi ile ilişkili olabileceğini içermektedir. Bu olası ilişkinin daha net tespiti için detaylı çalışmalar önemli bilgiler sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Karbapenem Direnci, Karbapenemaz, Enterobakter, Antibiyotik Kullanımı

INTRODUCTION

Antibiotic resistance is known as the loss of the effects of antibiotics to stop the growth of bacteria or kill them. Nowadays, antibiotic resistance is gradually increasing, which is caused by the excessive and off-label use of antibiotics, widespread use of antibiotics in the food and livestock industries, and difficulties in developing new antibiotics (1). The forms of misuse that create antibiotic resistance and cause high economic costs are antibiotic use in non-infectious diagnoses, inability to choose the appropriate antibiotic, keeping the duration of treatment long or short, giving the appropriate dose less or more, and prophylactic use of broad-spectrum antibiotics. The wrong and unnecessary use of antibiotics makes the treatment of infectious diseases more difficult with each passing day. Antibiotic resistance may have very significant social and economic consequences (2,3).

A wide variety of antibacterials are used in the treatment of infections caused by

Gram-negative bacteria. However, the easy development of resistance in these bacteria, especially multiple drug resistance, reduces the antibiotic options to be used (4,5). In particular, the fact that bacterial species in the Enterobacteriaceae family cause infections at a high frequency in the community increases the importance of resistance. Moreover, the rapid transmission of these bacteria in the community and the rapid spread of the resistance status among this group of bacteria require close resistance monitoring(4-6).

The increasing number of strains resistant to carbapenems, one of the most effective antibacterial groups against bacteria in the Enterobacteriaceae family, has become an important problem. Carbapenem resistance occurs as a result of the production of the carbapenemase enzyme that hydrolyzes carbapenems or the production of the cephalosporinase enzyme with mutations that prevent carbapenems from crossing the bacterial wall (6,7). The fact that these bacteria that become resistant to

carbapenems are frequently resistant to most of the antibiotic groups thoroughly restricts the treatment options for infections caused by these bacteria. Therefore, carbapenem resistance has become an increasingly important health problem nowadays (6-8).

This study aimed to investigate the effect of broad-spectrum antibiotic use on the development of carbapenem resistance in Gram-negative enteric bacteria.

METHODS

This retrospective study was approved by the local ethics committee with the number and date of GOKA/2021/15/06.

Patients

A total of 82673 patients whose culture samples were sent to the microbiology laboratory from various clinics of our tertiary care hospital between January 2019 and August 2021 were included in the study. Those with Gram-negative enteric bacterial growth in their cultures and those with a history of broad-spectrum antibiotic use in the last 12 months among these patients and those with carbapenem-resistant Gram-negative enteric bacterial growth in their cultures were recorded. All data of the patients were obtained from the hospital automation system.

Tests

The inoculation of each culture sample brought to the microbiology laboratory

was performed by conventional methods. Carbapenem resistance was studied in bacteria in plaques with growth and pure colonies, using conventional methods and VITEK2 (bioMérieux, France) automated system, according to minimal inhibitory concentration (MIC) values in line with the manufacturer's recommendations. The sensitivity results were interpreted according to the EUCAST criteria (9).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS 25.0 program (IBM SPSS, Chicago, USA). Descriptive data are presented as numbers and percentages. The comparisons between the groups in terms of categorical variables were performed with the chi-square test. The odds ratio was calculated by the logistic regression test. The results were evaluated at a confidence interval of 95%, and $p < 0.05$ values were considered significant.

RESULTS

There was the growth of Enterobacteriaceae in 376 (0.45%) of 82673 cultures included in the study. Carbapenem-resistant Gram-negative enteric bacterial growth was detected in the cultures of 125 patients (33.2%) (Table 1). Of the patients, 73.1% had a history of antibiotic use in the last 12 months. While the mean age of the patients was 48.2 ± 37.3 , it was 49.8 ± 35.1 in the patients with isolated carbapenem-resistant bacteria in their cultures.

Table 1. The relationship between the history of antibiotic use and the frequency of carbapenem resistance

	Carbapenem resistance				Total
	Available		Not available		
	n	%	n	%	
Antibiotic users	113	0.19	60330	99.81	60443
Non-antibiotic users	12	0.05	22343	99.95	22355
Total	125	0.24	82673		82798

$p < 0.001$. Odds ratio = 3.49 (95%CI: 1.92-6.33). Among patients with culture growth, the rate of development of carbapenem resistance in **antibiotic users** is significantly higher compared to that in non-antibiotic users.

Among the patients with a history of broad-spectrum antibiotic use, the ratio of those with carbapenem-resistant Gram-negative bacterial growth in their cultures was significantly higher than those without a history of antibiotic use (0.19% vs. 0.05%; $p < 0.001$). It was determined that the risk of developing carbapenem resistance increased by 3.49 times in those with a

history of antibiotic use (Odds ratio = 3.49; 95%CI: 1.92-6.33) (Table 1).

The distribution of antibiotics used by patients with the growth of carbapenem-resistant bacteria in their cultures is presented in Table 2.

According to the distribution of bacteria-isolated samples; 61 (48.8%) urine cultures,

28 (22.4%) blood cultures, 22 (17.6%) sputum cultures, 11 (8.8%) wound cultures and 3 (2.4%) also had catheter culture. The distribution of cultures with carbapenem-

resistant isolates is as follows: 120 (96%) *Klebsiella pneumoniae*, 3 (2.4%) *Klebsiella ozaena*, and 2 (1.6%) *Klebsiella oxytoca*.

Table 2. Distribution of antibiotics recently used by the patients with carbapenem-resistant isolates in their cultures

Antibiotic	n	%
Not used	12	9.6
Quinolones (Levofloxacin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin)	14	11.2
Betalactams (Amoxicillin, Amoxicillin clavulanic acid, Ampicillin sulbactam)	9	7.2
2 nd Generation Cephalosporins (Cefuroxime, Cefdinir)	3	2.4
3 rd Generation Cephalosporins (Ceftriaxone, Cefixime)	4	3.2
Ciprofloxacin + fosfomicin	5	4
Amikacin + amoxicillinclavulanic acid	2	1.6
Ampicillin sulbactam	2	1.6
Nitrofurantoin	2	1.6
Ceftriaxone + Levofloxacin	2	1.6
Ceftriaxone + vancomycin + piperacillin tazobactam	2	1.6
Ciprofloxacin + teicoplanin	2	1.6
Clarithromycin	1	0.8
Vancomycin	1	0.8
Amoxicillinclavulanic acid + linezolid + metronidazole	1	0.8
Amoxicillin clavulanic acid + ciprofloxacin + clarithromycin	1	0.8
Amoxicillin clavulanic acid	1	0.8
Amoxicillin + metronidazole	1	0.8
Amoxicillin + nitrofurantoin	1	0.8
Amoxicillin + ceftriaxone	1	0.8
Ampicillin sulbactam + levofloxacin + ceftriaxone	1	0.8
Ampicillin -sulbactam + metronidazole	1	0.8
Fosfomicin + teicoplanin	1	0.8
Fosfomicin + ampicillin sulbactam	1	0.8
Fosfomicin + amoxicillinclavulanic acid	1	0.8
Fosfomicin + ceftriaxone + amoxicillin clavulanic acid	1	0.8
Fusidic acid + metronidazole	1	0.8
Fusidic acid + ceftriaxone	1	0.8
Gemifloxacin + moxifloxacin	1	0.8
Clarithromycin + amoxicillinclavulanic acid	1	0.8
Clindamycin + metronidazole	1	0.8
Clindamycin + ceftriaxone	1	0.8
Levofloxacin + ampicillin sulbactam	1	0.8
Levofloxacin + fusidic acid + metronidazole	1	0.8
Levofloxacin + ceftriaxone	1	0.8
Levofloxacin + ceftriaxone + piperacillin tazobactam	1	0.8
Levofloxacin + ciprofloxacin	1	0.8
Metronidazole + ampicillin sulbactam	1	0.8
Metronidazole + cefdinir	1	0.8

Table 2. Distribution of antibiotics recently used by the patients with carbapenem-resistant isolates in their cultures

Metronidazole + ceftriaxone	1	0.8
Metronidazole trimethoprim-sulfamethoxazole	1	0.8
Moxifloxacin + fosfomycin	1	0.8
Moxifloxacin + ciprofloxacin	1	0.8
Moxifloxacin + teicoplanin	1	0.8
Moxifloxacin trimethoprim-sulfamethoxazole	1	0.8
Nitrofurantoin + ciprofloxacin	1	0.8
Piperacillin tazobactam + ampicillin sulbactam	1	0.8
Piperacillin tazobactam + fosfomycin	1	0.8
Piperacillin tazobactam + ciprofloxacin	1	0.8
Rifaximin + ciprofloxacin	1	0.8
Cefoperazone sulbactam + fosfomycin	1	0.8
Cefdinir + Levofloxacin	1	0.8
Cefdinir + metronidazole	1	0.8
Cefdinir + teicoplanin	1	0.8
Cefepime + ciprofloxacin trimethoprim-sulfamethoxazole	1	0.8
Cefixime + nitrofurantoin	1	0.8
Cefixime + cephalixin	1	0.8
Ceftriaxone + fosfomycin	1	0.8
Ceftriaxone + teicoplanin + piperacillin tazobactam	1	0.8
Cefuroxime + fosfomycin	1	0.8
Ciprofloxacin + +amoxicillin clavulanic acid + fusidic acid	1	0.8
Ciprofloxacin + amoxicillin clavulanic acid	1	0.8
Ciprofloxacin + fusidic acid	1	0.8
Ciprofloxacin + nitrofurantoin + ampicillin sulbactam	1	0.8
Ciprofloxacin + ceftriaxone	1	0.8
Teicoplanin + ceftriaxone	1	0.8
Teicoplanin + ciprofloxacin	1	0.8
Tetracycline + ceftriaxone	1	0.8
Trimethoprim sulfamethoxazole + ampicillin sulbactam	1	0.8
Trimethoprim-sulfamethoxazole + ciprofloxacin	1	0.8
Trimethoprim-sulfamethoxazole	1	0.8
Vancomycin + ceftriaxone	1	0.8
Vancomycin + amoxicillin clavulanic acid	1	0.8

Antibiotics were not used at the same time in rows with more than one antibiotic listed.

DISCUSSION

According to the OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) Health Policy Studies report, it was indicated that the highest rates of antimicrobial resistance (approximately 35% in Turkey, Korea, and Greece) in 2015 were seven times higher than the lowest rates among member states (10). During the 2005-2015 period, the overall antibiotic use in DDD per

thousand people in Turkey was reported to be 16620. While the use of antibiotics in Turkey reached 18095 DDD per thousand people in 2015, the average use of antibiotics in the EU was 9099 DDD per thousand people. At the end of the review period, broad-spectrum penicillin antibiotics constituted half of the antibiotic use in both Turkey and EU countries on average (11).

According to the recent reports of the

WHO, carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolates has approached 50% (12). Although data on colistin resistance were not collected by the WHO-CAESAR, studies indicate that it may reach 76% among carbapenem-resistant enterobacteria in Turkey (13).

Carbapenem resistance in enterobacteria occurs with the presence of carbapenemase on plasmids or other genetic structures (14). Other mechanisms of carbapenem resistance are the presence of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs), increased efflux, porin alteration, and the mechanism of the expressed (suppressed) endogenous AmpC enzyme (15).

Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC), the most frequently detected beta-lactamase, emerged in the USA in the late 1990s and started to spread worldwide (1). Especially some regions such as Latin America, China, Australia, Canada, Italy, Greece, and Israel are considered endemic for KPC (17,18). The treatment options are very limited in infections caused by carbapenem-resistant enteric Gram-negative bacteria, and the prognosis may be worse in these cases. Although various combinations of colistin, tigecycline, gentamicin, fosfomycin, and carbapenems are applied in these cases, it has been reported that the mortality rate can reach up to 50% (8,19). Furthermore, it has also been stated that these bacteria may be hypervirulent (20).

The use of antibiotics, when strictly indicated, and the preference for narrow-spectrum antibiotics as much as possible were stated to be the most effective methods of combating the development of bacterial resistance (8,21). Carbapenem use has been demonstrated to be associated with carbapenem resistance in bacteria such as *Pseudomonas* and *Acinetobacter* (21). However, due to the fact that the frequency of carbapenem resistance in bacterial species in the Enterobacteriaceae family is not very high yet, the relationship between carbapenem use and the development of carbapenem resistance in these bacteria could not be demonstrated (22-25). In this study, it was determined that only a few patients who were detected to have bacteria with carbapenem resistance had a history of carbapenem use. However, some studies demonstrated that carbapenem use was associated with carbapenem resistance

in enteric bacteria (26-29). In a meta-analysis, it was indicated that ertapenem was not an agent that induced carbapenem resistance, and it was shown that the use of ertapenem did not lead to an increase in carbapenem resistance in enteric bacteria (30). Two separate studies reported that the use of antibiotics other than carbapenem was not associated with the development of carbapenem resistance in *Escherichia coli* and *K. pneumoniae* isolates (31,32). However, in a meta-analysis performed by Liu et al. (27), it was determined that the use of aminoglycosides, glycopeptides, quinolones, and antipseudomonal penicillin in addition to carbapenems was significantly associated with the emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates, it was reported that there was no association between the use of cephalosporins, metronidazole, and beta-lactams and the development of carbapenem resistance. In our study, among the patients with a history of broad-spectrum antibiotic use, the ratio of those with carbapenem-resistant Gram-negative bacterial growth in their cultures was found to be significantly higher compared to those without a history of antibiotic use (0.19% vs. 0.05%). In the meta-analysis performed by Liu et al. (27), it was revealed that the risk of developing carbapenem resistance increased by 4.01 times in carbapenem users, 2.28 times in quinolone users, 2.4 times in glycopeptide users, 2.05 times in aminoglycoside users, and 2.67 times in those using anti-pseudomonal penicillin. Our study demonstrated that the risk of developing carbapenem resistance increased by 3.49 times in those with a history of antibiotic use. All these results indicate that recently used broad-spectrum antibiotics may play a significant role in the development of carbapenem resistance.

This study observed that 73.1% of the patients had a history of antibiotic use in the last 12 months. These results indicate that the rate of broad-spectrum antibiotic use is very high, which facilitates the development of resistance in bacteria.

This study found that the antibiotics used in the last 12 months by the patients with the growth of carbapenem-resistant bacteria in their cultures had a wide distribution and variety. This result indicates that the development of carbapenem resistance cannot be directly attributed to a group

of antibiotics. The fact that the antibiotics used were broad-spectrum supports the relationship between carbapenem resistance and this situation.

In a study conducted in Spain, carbapenem resistance was detected most frequently in *Klebsiella pneumoniae* isolates (33). All isolates in our study were *Klebsiella* species. This finding demonstrates that carbapenem resistance is more common among *Klebsiella* strains. Accordingly, it is observed that it is necessary to determine carbapenem resistance in cultures with *Klebsiella* growth.

In the present study, the fact that a molecular test was not performed with the thought that it would not make a significant contribution to the planned aim, and accordingly, the fact that it was not investigated whether carbapenem resistance was due to carbapenemases and which carbapenemase was effective in this resistance are among the limitations of our study. Furthermore, the prognosis of patients with carbapenem-resistant isolates in their culture was not evaluated in the study.

The results obtained in our study indicate that broad-spectrum antibacterial use may be associated with the development of carbapenem resistance in Gram-negative enteric bacteria. Further and detailed studies will provide important information for a clearer determination of this possible relationship.

CONCLUSION

The results obtained in our study indicate that broad-spectrum antibacterial use may be associated with the development of carbapenem resistance in Gram-negative enteric bacteria. Detailed studies will provide important information for a better determination of this possible relationship.

ACKNOWLEDGEMENT

Conflict of Interest

On behalf of all authors, I, as the corresponding author, accept and declare that; we have NO affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Support Resources

No financial support was used by authors during this study.

Ethical Declaration

Ethical permission was obtained from the Health Sciences University Samsun Training and Research Hospital, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee for this study with date 25.08.2021 and number GOKA 2021/15/6, and Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

Authorship Contributions

Concept: MU, MK, Design: SG, Supervising: MU, HE, Financing and equipment: MAO, MK Data collection and entry: MU, SG, Analysis and interpretation: MAO, HE, Literature search: MU, Writing: MU, Critical review: MK, HE

REFERENCES

1. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T. 2015;40(4):277-83.
2. Gökalp G, Mollaoglu H. Uygunuz ila kullanımı [Inappropriate drug use]. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2003;10(2):17-20.
3. Türkiye İla ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Akılcı antibiyotik kullanımı [Rational use of antibiotics] [Internet]. [cited 2018 Dec 2]
4. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011;17(10):1791-8.
5. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Clin Lab Med. 2017;37(2):303-315.
6. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V; European Network on Carbapenemases. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect. 2012 May;18(5):432-8.
7. QueenanAM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 2007; 20:440–58.
8. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, Westblade LF. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. Clin Infect Dis. 2018 Apr 3;66(8):1290-1297.
9. EUCAST. Clinical breakpoints - breakpoints and guidance. https://eucast.org/clinical_breakpoints/
10. Isler B, Keske Ş, Aksoy M, Azap ÖK, Yılmaz M, Yavuz SŞ, Aygün G, Tigen E, Akalın H, Azap A, Ergönül Ö. Antibiotic overconsumption and resistance in Turkey. Clin Microbiol Infect. 2019;25(6):651-653.
11. Kılıç E, Yenilmez F. Türkiyeve AB ülkelerinde antibiyotik kullanımı ve dış ticaret dengesi üzerine bir değerlendirme. An evaluation on antibiotic use, antibiotic resistance and trade balance in turkey and eu countries. Estüdam Halk Sağlığı Dergisi. 2019; 45-54.
12. Few JA, More D. Stemming the superbug tide [Internet]. 2018. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/stemming-the-superbug-tide_9789264307599-en
13. S. Süzük Yıldız, S. Kaşkatepe, B. Şimşek, H. Sarıgüzel FM. Türkiye’de karbapene mazüreten Enterobacteriaceae familyasında yüksek oran dakolistin ve fosfomisin direnci [High rate of colistin and fosfomycin resistance in the carbapenemase-producing Enterobacteriaceae family in Turkey]. Acta Microbiol Immunol Hung [Internet]. 2018
14. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacterales: here is the storm! Trends Mol Med. 2018;18: 263-272.
15. Yang FC, Yan JJ, Hung KH, Wu JJ (2012) Characterization of ertapenem-resistant Enterobacter cloacae in a Taiwanese university hospital. J Clin Microbiol 50: 223-226.
16. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. Clin Microbiol Rev. 2020 Feb 26;33(2):e00047-19.
17. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. J Infect Dis. 2017 Feb 15;215(suppl_1):S28-S36.
18. Kopotsa K, Osei Sekyere J, Mbelle NM. Plasmid evolution in carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a review. Ann N Y Acad Sci. 2019 Dec;1457(1):61-91.
19. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:654–63.
20. Chew KL, Lin RTP, Teo JWP. Klebsiella pneumoniae in Singapore: Hypervirulent Infections and the Carbapenemase Threat. Front Cell Infect Microbiol. 2017 Dec 12;7:515. Wilson APR. Sparing carbapenem usage. J Antimicrob Chemother. 2017 Sep 1;72(9):2410-2417.
21. Wilson APR. Sparing carbapenem usage. J Antimicrob Chemother. 2017 Sep 1;72(9):2410-2417. doi: 10.1093/jac/dkx181.
22. Zou YM, Ma Y, Liu JH, et al. Trends and correlation of antibacterial usage and bacterial resistance: time series analysis for antibacterial stewardship in a Chinese teaching hospital (2009-2013). Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34: 795–803.

23. Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS, et al. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999-2001). *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 290–6.
24. Ho CM, Ho MW, Liu YC, et al. Correlation between carbapenem consumption and resistance to carbapenems among Enterobacteriaceae isolates collected from patients with intra-abdominal infections at five medical centers in Taiwan, 2006-2010. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: S24–8.
25. Jacoby TS, Kuchenbecker RS, Dos Santos RP, et al. Impact of hospitalwide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2010; 75: 23–7.
26. Hu Y, Ping Y, Li L, Xu H, Yan X, Dai H. A retrospective study of risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among ICU patients. *J Infect Dev Ctries*. 2016 Mar 31;10(3):208-13.
27. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, Qing Y, Li Y, Qiu J. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist*. 2018 Mar;24(2):190-198.
28. Joseph NM, Bhanupriya B, Shewade D, G et al. Relationship between antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Clin Diagn Res* 2015; 9:DC08–12.
29. Gharbi M, Moore LS, Gilchrist M et al. Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: lessons learned from an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a West London renal unit. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 150–6.
30. Zequinão T, Telles JP, Gasparetto J, Tuon FF. Carbapenem stewardship with ertapenem and antimicrobial resistance-a scoping review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020 Nov 6;53:e20200413.
31. Yang P, Chen Y, Jiang S, Shen P, Lu X, Xiao Y. Association between antibiotic consumption and the rate of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria from China based on 153 tertiary hospitals data in 2014. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Nov 19;7:137.
32. Zhang D, Hu S, Sun J, Zhang L, Dong H, Feng W, Lei J, Dong Y. Antibiotic consumption versus the prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria at a tertiary hospital in China from 2011 to 2017. *J Infect Public Health*. 2019 Mar-Apr;12(2):195-199.
33. López-Hernández I, Delgado-Valverde M, Fernández-Cuenca F, López-Cerero L, Machuca J, Pascual Á. Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacteria in Andalusia, Spain, 2014-2018. *Emerg Infect Dis*. 2020 Sep;26(9):2218-2222.

REVIEW/DERLEME

Maymun Çiçeği Virüsü'nün Real Time PCR (RT-PCR) İle Saptanması

Real-Time PCR (RT-PCR) Detection of Monkeypox Virus

 Veysel Tahiroğlu¹  Naci Ömer Alayunt²  Cihat Öztürk³

¹ Şırnak Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı, Hemşirelik Bölümü, Şırnak, Türkiye

² Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye

³ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye

Geliş Tarihi: 06.07.2022 **Kabul Tarihi:** 25.11.2022

Öz

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), küçük DNA fragmanlarında belirli dizilerin hızlandırılmış amplifikasyonuna izin veren in vitro replikasyonudur. Hassas bir teknik olan PCR'nin, analiz edilecek kadar kopya üretmesi için yalnızca DNA izlerine ihtiyaç vardır. Moleküler tanı laboratuvarlarında, spesifik patojenlerin teşhisi için hedef RNA'ları bulmak için RT-PCR tekniği uygulanır. Bu teknik ile zoonoz olan Poxviridae ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsü olan maymun çiçeği virüsü (MPXV) teşhisi sağlanabilir. RT-PCR tekniği ile analiz edilecek MPXV'nin yapısı nispeten büyüktür (200-250 nanometre). Poxvirüsler tuğla şeklindedir ve lineer çift sarmallı DNA genomuna sahip bir lipoprotein zarfı ile çevrilidir. mRNA translasyonu için konakçı ribozomlarının yanı sıra, poxvirüsler genomlarında gerekli tüm replikasyon, transkripsiyon, montaj ve çıkış proteinlerini içerir. Özgüllüğü yüksek ve duyarlılığı orta düzeyde olan rRT-PCR yöntemi MPXV için büyük bir umut kaynağı olabilir. MPXV teşhisi yapılırken real-time PCR (RT-PCR) analizinin ve benzer enfeksiyonları hızlı bir şekilde ayırt etmek için yeterli olup olmadığı konusunda yeni geliştirilen benzersiz hızlı testler ile yapılacak yeni analiz yöntemlerine ve yeni RT-PCR çalışmalarına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Maymun Çiçeği, RT-PCR, DNA, İnsan, Test Kiti

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi, Veysel Tahiroğlu, Şırnak Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı, Hemşirelik Bölümü, Şırnak Türkiye. **E mail:** veysel0793@hotmail.com **Telefon:** 0 486 216 8240/ 1182

Nasıl Atıf Yapılmalı: Tahirlioğlu V, Alayunt ÖN, Öztürk C. Maymun Çiçeği Virüsü'nün Real Time PCR (RT-PCR) İle Saptanması. Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2022;7(3):67-73

©Copyright 2022 by the "International medical Education Library" The QMEL.org
Journal of Immunology and Clinical Microbiology published by Cetus Publishing.



Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2022 Open Access (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>)

Creative Commons Attribution Non-Commercial License: The articles in the Journal of Immunology and Clinical Microbiology are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Abstract

Polymerase Chain Reaction (PCR) is in vitro replication of small DNA fragments that allows for accelerated amplification of specific sequences. A sensitive technique, only DNA traces are needed for PCR to produce enough copies to be analyzed. In molecular diagnostic laboratories, RT-PCR technique is applied to find target RNAs for diagnosis of specific pathogens. With this technique, the diagnosis of Monkeypox Virus (MPXV), a double-stranded DNA virus from the zoonotic Poxviridae family, can be achieved. RT-PCR tekniği ile analiz edilecek MPXV'nin yapısı nispeten büyüktür (200-250 nanometre). Poxviruses are brick-shaped and surrounded by a lipoprotein envelope with a linear double-stranded DNA genome. Besides host ribosomes for mRNA translation, poxviruses contain all essential replication, transcription, assembly and exit proteins in their genomes. The rRT-PCR method, which has high specificity and moderate sensitivity, can be a great source of hope for MPXV. We believe that when diagnosing MPXV, real-time PCR (RT-PCR) analysis and new RT-PCR studies are needed with newly developed unique rapid tests to determine whether it is sufficient to quickly distinguish similar infections.

Keywords: Monkeypox, RT-PCR, DNA , Human, Test Kit

GİRİŞ

İnsan maymun çiçeği (MPXV), *Poxviridae* ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsü olan MPXV bir zoonozdur(1). İlk olarak 1958'de tutsak primat döküntü örneklerinden izole edilen *orthopoxvirüs* MPXV çiçek hastalığının yok edilmesi kampanyasının yoğunlaştırılması sırasında 1970'de insan hastalığına neden olduğu kabul edildi(2-4). Maymun çiçeği semptomları arasında ateş, baş ve kas ağrısı, lenfadenopati ve sonunda kabuklanıp iyileşen papüller, veziküller ve püstüllere dönüşen karakteristik bir döküntü bulunur. MPXV, çiçek hastalığından (%30'a kadar) daha az sıklıkla ölümcüldür (vaka ölüm oranları <%1 ila %11 arasında değişir). MPXV, Sahra altı Afrika'da endemiktir, vahşi hayvanları enfekte eder ve zoonotik salgınlara neden olur(5). Egzotik hayvan ticareti ve uluslararası seyahat, durdurulan aşılama nedeniyle insan nüfusunun artan duyarlılığı ile birleştiğinde, MPXV'nin yeni alanlara yayılmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bu durumun küresel bir sağlık sorunu haline gelebileceği ve

MPXV'nin ciddi bir tehdit halini alarak pandemiye dönüşebileceği söylenmektedir (5). 2003 yılında ilk defa ABD'de salgının görüldüğü vakalar bildirildi(6). Son yıllarda sessizliğini koruyan virüs, ekim 2018'de Nijerya'dan İsrail'e seyahat eden bir yolcuya yeniden rapor edildi(7). Mayıs 2019'da Nijerya'dan Singapur'a seyahat eden yine bir yolcuya vaka meydana geldiği bildirildi(8). Mayıs 2021'de Nijerya'ya seyahat eden bir ailenin Birleşik Krallık'a döndükten sonra üç aile üyesinin de MPXV virüsü ile enfekte olduğu bildirilmiştir (9). Temmuz 2021'de Nijerya'dan Teksas'a seyahat eden başka bir yolcuya ve kasım 2021'de Nijerya'dan Maryland'e seyahat eden bir başka yolcuya da vaka meydana geldiği rapor edilmiştir. Son olarak mayıs 2022 itibarıyla, Kanada'dan Massachusetts'e dönen bir yolcuya MPXV vakası bildirilmiştir(10, 11).

Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) ile ilgili çalışmalar devam ederken, PCR ilk olarak 1985 yılında Kary Mullis tarafından keşfedilmiştir. Bu teknik, yüksek duyarlılığı ve özgülüğü ile tanı ve araştırma

olanaklarının gelişmesine öncülük etmiş ve Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür(12). PCR, küçük DNA fragmanlarında spesifik dizilerin hızlandırılmış amplifikasyonuna izin veren in vitro replikasyondur(13). PCR; Biyoteknoloji, hücre biyolojisi, genetik mühendisliği, adli bilimler, tıp bilimi, ilaç araştırmaları gibi çeşitli alanlarda uygulanmıştır. PCR'nin verimli performansı için yöntemler hassas bir şekilde optimize edilmiştir ve son otuz yılda önemli ölçüde iyileştirilmiştir(14). PCR'nin yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü; özellikle vücut sıvısı enfeksiyonlarında tanınan klinik uygulamalarda nadir görülen mikroorganizmaların saptanmasına olanak sağlar. Aynı zamanda bir numunedeki organizmaları kültürlenmeye kıyasla daha hızlı, daha ucuz ve daha doğru bir şekilde tespit eden bir yöntemdir. Son yıllarda idrar yolu enfeksiyonu semptomları olan hastalarda geleneksel idrar kültürüne göre daha fazla bakteriyi tanımlayan ve ayıran ve direkt idrar analizine olanak sağlayan multiple (multiplex) PCR tekniğinin uygulandığı gözlemlenmiştir(15). Hassas bir teknik olan PCR, analiz edilecek kadar kopya üretmek için yalnızca DNA veya RNA izlerine ihtiyaç duyar. PCR, periferik kan, deri, saç, tükürük ve mikroplar dahil olmak üzere çeşitli doku ve organizmalardan DNA elde edildikten sonra gerçekleştirilebilir(16). Bu çalışmada, yeniden ortaya çıkan bu İnsan maymun çiçeği virüsü (MPXV) hakkındaki mevcut bilgileri tekrar gözden geçirerek, yayılmasını ve patojenitesini hakkında mevcut stratejileri ve insan popülasyonu üzerindeki riskini değerlendiriyoruz ve PR-PCR yönteminin altın standart yöntem olduğunu destekler mahiyette bilgiler sunuyoruz.

PCR Adımları

Şablon DNA, dört deoksiribonükleotit (dNTP'ler: dATP, dTTP, dGTP ve dCTP), iki primer veya oligonükleotit, DNA polimeraz enzimi, tampon solüsyonu ve polimeraz enzimi tarafından tanınmak üzere nükleotitlere entegre magnezyum (Mg^{+2}), yeni iplik şablon DNA'dan yapılmıştır DNA şablonunun milyonlarca kopyasını kopyalamak için bir dizi ısı döngüsü kullanılır(17). Bu döngü temel olarak üç adımı içeren bir süreçtir: 1. Çift sarmallı DNA şablonunun denatürasyonu, 2. Hedefe özgü primerlerin bağlanması, 3. Bağlı primerlerin DNA polimeraz tarafından uzatılmasıdır(15). Yöntem, şablon DNA ve polimeraz tipine bağlı olarak 94°C-96°C arasında 1 dakika

ila 10 dakika arasında gerçekleştirilir. Bunu, tipik olarak 93°C-98°C arasındaki bir sıcaklıkta gerçekleştirilen denatürasyon aşaması takip eder. Çift sarmallı DNA'daki (dsDNA) hidrojen bağları kırılır, bu da her dsDNA'dan iki tek sarmallı DNA (ssDNA) molekülü ile sonuçlanır (denatürasyon aşaması). Bağlanma adımında, sıcaklık daha sonra 55°C ila 65°C aralığında primere özgü bağlanma sıcaklığına düşürülür, böylece primerler tek sarmallı DNA moleküllerinin tamamlayıcı dizilerine bağlanır. PCR karışımı daha sonra kullanılan polimeraza bağlı olarak 72°C-80°C arasında bir sıcaklığa ısıtılır. Uzatma aşaması sırasında, orijinal DNA şablonunun bir kopyası olan yeni çift sarmallı DNA'yı sentezleyen serbest dNTP'lerin varlığında, tamamlanmamış DNA dizisi polimeraz tarafından uzatılır(14).

Real Time PCR

Günümüzde gerçek zamanlı PCR tercih edilen tekniktir(18). Yaklaşım niceldir çünkü RT-PCR, hedefin bir kalibratöre (qPCR) karşı ölçülmesine izin verir(19). qPCR, geleneksel PCR'nin daha gelişmiş bir şeklidir. Floresan boyalar kullanılarak ürünler, bu yaklaşımla reaksiyon döngüleri boyunca sürekli olarak izlenir. qPCR'nin floresan çıktı eğrisi, bilinen çeşitli DNA kopya numaralarıyla üretilen standart eğri ile karşılaştırılarak yapılabilir. Floresan sinyalinin eşiği geçmesi ve saptanması için gerekli olan döngü sayısı, eşik döngüsü (Ct) olarak bilinir. Ct seviyeleri, numunedeki hedef nükleik asit miktarı ile ters orantılıdır(17). Real-time PCR, önceki prosedürlerden daha yüksek bir numune çıktısına sahiptir ve daha hassas ve seçicidir(18). qPCR, klinik ortamlarda yaygın olarak uygulanır ve halen nükleik asit ölçümü için altın standarttır(19). qPCR yaklaşımı, mükemmel duyarlılığı nedeniyle çeşitli hematolojik malignite formlarındaki malign hücreleri tespit etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır(17).

RT-PCR ve Maymun Çiçeği

PCR, kalitatif ve kantitatif sonuçlar verebilen oldukça hassas bir laboratuvar tekniği olarak kabul edilmekte, tıp ve biyoloji alanlarında güvenilirliği kanıtlanmıştır. Moleküler tanı laboratuvarlarında, spesifik patojenlerin tanısında hedef RNA'ları bulmak için rRT-PCR tekniği uygulanır(20). Guarner ve arkadaşlarının çayır köpeklerindeki MPXV belirlemek için yaptıkları moleküler çalışmalarda RT-PCR hassas olduğundan ve 4-10 DNA kopyasına kadar doğru şekilde

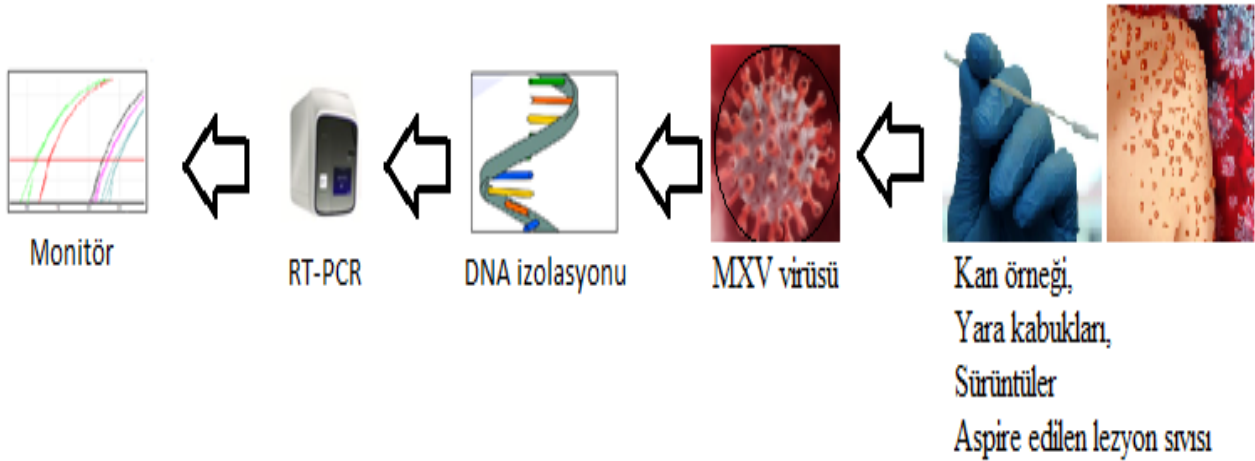
titre etmek için kullanılabilirdiğinden, RT-PCR MPXV viral DNA'sını tespit ettiğini rapor etmişlerdir(21). Spesifik primerler ve probalar kullanarak moleküler tanı için maymun çiçeği virüsünü diğer *Orthopoxvirüslerden* ayırt edebilen altın standart yöntem olabilir.

Özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı orta düzeyde olan rRT-PCR yöntemi, DSÖ tarafından yakın zamanda ortaya çıkan Covid-19 doğrulanması içinde altın standart test olarak kabul edildiği bilinmektedir. Ancak bu yöntem hakkında dikkate alınması gereken birçok olumsuz yorum bulunmaktadır (22). MPXV analiz edilirken bu sorunların dikkate alınması teşhisin hızlı ve doğru sonucunu etkiler(23). Preanalitik hatalara bakıldığında; Test sonuçları, numuneler laboratuvarında alınıp sonuçlandırılana kadar olan adımlar da etkilenebilir(24,25). Nükleik asit ekstraksiyonu, cDNA sentezi ve PCR işleme gibi analitik testler sırasındaki faktörler ve son olarak sonuçların yorumlanması ve analizi gibi analitik hatalar ve tahliller de rapor edilmiştir(23,24,26). Genel olarak, rRT-PCR sorun giderme analiz öncesi, analiz öncesi ve analiz sonrası aşamaları ve kılavuzları izleyerek, doğruluğunu ve kesinliğini etkin bir şekilde artırmak mümkündür. Örneğin litaretürde MPXV gerçek zamanlı PCR testlerinin doğrulanması için enfekte hücre kültüründen izole edilen bir MPXV ve diğer *ortopoksvirüs* DNA türleri paneli kullanıldı : 7 MPXV Kongo Havzası suşu ve 4 MPXV Batı Afrika suşu ve 6 diğer bilinen Avrasya suşu dahil *orthopoxvirüsler* ve 1 Kuzey Amerika *ortopoksvirüs* suşu kullanıldı. Karaciğer ve cilt dokuları, nazal ve oral sürüntüler, lezyonlar ve MPXV klinik numuneleri dahil olmak üzere MPXV ile enfekte olmuş hayvan modellerinden alınan çeşitli numune türleri de yeni tahlillerin sağlamlığının, özgüllüğünün ve duyarlılığının doğrulanması için kullanıldığı rapor edilmektedir(4,27,28).

Analiz İçin Doğru Örnek Alımı

Su içeğinin en uygun ayırıcı tanı olduğu düşünüldüğünde, herpes virüslerini ortopoks virüslerinden ayırt etmek için geçmişte geleneksel olarak elektron mikroskobu kullanılmıştır. Şu anda, MPXV şüphesi olan cilt lezyonlarında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Time-PCR) kullanılmaktadır. MPXV şüpheli cilt lezyonlarında tercihen yara kabukları,

sürüntüler ve aspire edilen lezyon sıvısı PCR için kullanılmalıdır. PCR için bu numuneler ve serolojik testler için kan ve serum örnekleri oda sıcaklığında taşınabilir; ancak doku biyopsileri kuru buz üzerinde donmuş olarak gönderilmelidir. Ayrıca, formalinle sabitlenmiş numuneler de oda sıcaklığında gönderilebilir (29). Kabuklardan, sürüntülerden ve aspire edilmiş lezyon sıvısı örneklerinden elde edilen sonuçlar, hem enfektivite hem de enfeksiyonun klinik seyrini değiştirebilir. Son zamanda yayılan maymun çiçeği virüsüne karşı Gerçek Zamanlı-PCR yaklaşımları, iki MPXV dizisini de ayırt edebilir. Yukarıda bahsi geçen seroloji, insan-patojen arasındaki immünolojik çapraz reaktivite nedeniyle sınırlı değere sahiptir. *Orthopoxviruses*, ancak aşılınmış bireylerde antikor yanıtını izlemek için kullanılır. Ancak iyi bir bağ kurmak için araştırmalar, IgM ve IgG tespiti bazı laboratuvarlarda yapmaya başlalar. İmmünohistokimya potansiyel olarak biyopsi örneklerinde antijenleri tanımlamak için kullanılır. Araştırmamızın temelini oluşturan MXV virüsünün RT-PCR ile erken tanısı ve tedavisi için lezyon tiplerine göre gerekirse kan, yara kabukları, sürüntüler ve aspire edilen lezyon sıvısı kullanılabilir.



Şekil 1. RT-PCR analiz aşamaları

MPXV'in rRT-PCR Raporları

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 2003 salgını sırasında insan maymun çiçeği için vaka tanımlama kriterleri belirlendi. Popülasyonun enfekte memelilere veya insanlara potansiyel maruziyeti arttıkça epidemiyolojik kriterlerin özgüllüğü azalır(30). Klinik ve epidemiyolojik kriterler gözden geçirilmeye devam etse ve duruma ve coğrafi konuma göre farklılık gösterebilse de, MPXV enfeksiyonunun doğrulanması laboratuvarkanı gerektirir(31). Monkeypox enfeksiyonu, viral kültürde izolasyon veya bir hasta örneğinden MPXV DNA'sı için PCR yoluyla doğrulanabilir. Alternatif olarak, bir hasta örneğinde *Orthopoxvirus* varlığını gösteren, hastanın aynı cinsten başka birine maruz kalmasını engelleyen testler, elektron mikroskopunda görselleştirme, *ortopoksvirüs* antijenleri için immünohistokimyasal boyama, *anti-orthopoxvirüs* IgM için serum çalışmaları (belirteç yakın zamanda maruz kalma) ve IgG (önceki maruz kalma veya aşılama) gösterir(32).

MPXV geleneksel olmayan MPXV endemik bölgelerinde ortaya çıkmıştır. 2003 yılında ABD'de maymun çiçeği salgınına bir MPXV Batı Afrika suşu neden oldu; insanlar da dahil olmak üzere çok çeşitli türler enfekte olmuştur(33). Salgının kaynağı, MPXV ile enfekte Batı Afrika kemirgenlerinin ithalatına kadar izlenmiştir(34). 2005 yılında, hastalığın daha önce hiç rapor edilmediği Güney Sudan'da bir MPXV salgını rapor edildi(3). DNA dizi analizi bu son salgına MPXV Kongo Havzası benzeri bir suşun neden olduğunu öne sürdü. ABD Midwest ve Sudan'daki MPXV salgını,

virüsün yeni konakçılardan yararlanma ve küresel olarak hareket etme yeteneğini gösterdi. Son zamanlardaki MPXV salgınlarında, gerçek zamanlı PCR, hızlı, yüksek miktarda verim ve test formatının artan duyarlılığının avantajları nedeniyle MPXV enfeksiyonlarını/hastalığını teşhis etmek ve izlemek için kritik bir araç haline geldi. MPXV ile enfekte olmuş hayvan modeli çalışmalarında virüs bulaşmasını ve enfeksiyon seyrini incelemek için gerçek zamanlı PCR testi de kullanılmıştır. Maymun çiçeği virüsünü diğer *ortopoks* virüslerinden ayırt etmek için birkaç MPXV jenerik gerçek zamanlı PCR tahlili geliştirilmiştir(3,35,36).

SONUÇ

Sürekli geliştirilen araç, gereç ve hazır kitlerle yenilenen PCR tabanlı yöntemler başlangıçta tanı amaçlı geliştirilmiş olsa da günümüzde birçok disiplinde ve alanda kullanılmaktadır. Optimize edilmesi için özel moleküler çalışanlar gerektiren PCR tabanlı yöntemler, laboratuvarlarda optimizasyon aşamalarına kadar zorluklara neden olmakta, zaman ve malzeme kaybına neden olabilmektedir. Optimize edilmiş literatür bilgileri kullanılarak tekrarlanan çalışmalarda bile, malzeme ve araçların markası, kullanım koşulları, yanlış kullanımları ve deneyimsiz personel ile tekrarlanan tepkiler aynı sonuçları vermeyebilir. Aynı cihaz ve markalarla bile farklı laboratuvarlar arasında deneyimli personel ile farklı sonuçlar alınmaktadır. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda bile, PCR tekniği dezavantajlarına ve zorluklarına rağmen tanısal mikrobiyoloji ve diğer alanlarda giderek daha önemli ve pratik bir teknik olmaya devam etmektedir.

Bu teknik, her geçen gün yenilenen PCR yöntemleri ile önümüzdeki yıllarda artan bir ivme ile gelişmeye devam edecektir. Maymun çiçeği virüsü MPXV ile ilgili mevcut literatürde, RT-PCR testlerine MPXV tanısında yüksek hassasiyet gösterse de, tek başına tanı için kullanmak yeterli değildir. Bununla beraber eş zamanlı olarak radyolojik bulgular ve biyokimyasal parametreler ile birlikte RT-PCR testleri eş zamanlı kullanılmalıdır. Yapılacak çalışmalar sonucunda geliştirilecek hızlı tanı test kitleleri ve onaylı RT-PCR raporlarına dayanarak MPXV virüsünün insandan insana yayılmasının önüne geçmek için ön teşhis ve tanı için RT-PCR bizler için umut verici altın standart analiz metodu olacaktır. Çalışmamız, MPXV virüsünün insandan insana geçme durumu veya pandemiye dönüşme ihtimalleri de göz önünde bulundurulduğunda erken tanının önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca tanı metodlarının henüz yaygınlaşmadığı ve literatürde henüz kanıta dayalı insan örneklerinde analizlere rastlanmadığı gözlemlenmiştir. Bu bağlamda yeni yeni yayılan bu virüse engel olmak için altın standart olabilecek RT-PCR metodu ve yapılması gerekenler bu çalışmanın gerekliliğini ortaya koymuştur. Yeni geliştirilecek özgün testlerle yapılacak RT-PCR çalışmalarına acil ihtiyaç olduğu tespit edilmiştir.

BİLDİRİMLER

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Bu çalışma herhangi bir maddi destek almadığını beyan eder.

Etik Onay

Bu çalışma bir derleme makalesi olduğundan etik kurul onayı gerekmemiştir ve bu çalışmanın yürütülmesinde Helsinki Bildirgesi kurallarına uyulmuştur.

Yazar Katkıları

Fikir: VT, NÖA, CÖ, Tasarım: VT, NÖA , Gözetim: VT, CÖ, Araç gereç: VT, NÖA CÖ, Veri toplama ve işleme: VT, NÖA Analiz ve yorumlama: VT, NÖA Literatür tarama: VT, CÖ, Yazma: VT, Eleştirel inceleme: NÖA, CÖ

KAYNAKÇA

- Petersen E, Kantele A, Koopmans M, et al. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):1027-1043.
- Reed KD, Melski JW, Graham MB, et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med.* 2004;350(4):342-350.
- Damon IK, Roth CE, Chowdhary V. Discovery of monkeypox in Sudan. *N Engl J Med.* 2006;355(9):962-963.
- Li Y, Olson VA, Laue T, Laker MT, Damon IK. Detection of monkeypox virus with real-time PCR assays. *J Clin Virol.* 2006;36(3):194-203.
- Kmiec D, Kirchhoff Monkeypox: A New Threat? *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(14):7866
- Kulesh DA, Loveless BM, Norwood D, ve ark. Monkeypox virus detection in rodents using real-time 3'-minor groove binder TaqMan assays on the Roche LightCycler. *Lab Invest.* 2004;84(9):1200-1208.
- Erez N, Achdout H, Milrot E, et al. Diagnosis of Imported Monkeypox. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(5):980-983.
- Yong SEF, Ng OT, Ho ZJM, et al. Imported Monkeypox, Singapore. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1826-1830.
- Hobson G, Adamson J, Adler H, et al. Family cluster of three cases of monkeypox imported from Nigeria to the United Kingdom. *Euro Surveill.* 2021;26(32):2100745.
- Rao AK, Schulte J, Chen TH, ve ark. Monkeypox Response Team. Monkeypox in a Traveler Returning from Nigeria - Dallas, MMWR *Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(14):509-516.
- Costello V, Sowash M, Gaur A, et al. Imported Monkeypox from International Traveler, Maryland. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(5):1002-1005.
- Mullis K, Faloona F, Scharf S, et al. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology.* 1986;51(1): 263-273.
- Garcia LT, Cristancho LM, Vera EP, et al. A new multiplex-PCR for urinary tract pathogen detection using primer design based on an evolutionary computation method. *J Microbiol Biotechnol.* 2015;25(10):1714-1727.

14. Sreejith KR, Ooi CH, Jin J, et al. Digital polymerase chain reaction technology - recent advances and future perspectives. *Lab Chip*. 2018;18(24):3717-3732.
15. Dixon M, Sha S, Stefil M, et al. Is it Time to Say Goodbye to Culture and Sensitivity? The Case for Culture-independent Urology. *Urology*. 2019;136:112-118.
16. Garibyan L, Avashia N. Research Techniques Made Simple: Polymerase Chain Reaction (PCR). *J Invest Dermatol*. 2013;133(3):1-4.
17. Cilloni D, Petiti J, Rosso V, et al. Digital PCR in myeloid malignancies: Ready to replace quantitative PCR? *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2249.
18. Kurkela S, Brown DWG. Molecular diagnostic techniques. *Medicine (Baltimore)*. 2009;37(10):535-540.
19. Quan PL, Sauzade M, Brouzes E. DPCR: A technology review. *Sensors (Switzerland)*. 2018;18(4):1271.
20. Mayer G, Muller J, Lunse CE. RNA diagnostics: real-time RT-PCR strategies and promising novel target RNAs. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2011;2(1):32-41.
21. Guarner J, Johnson BJ, Paddock CD, et al. Monkeypox transmission and pathogenesis in prairie dogs. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(3):426-431.
22. Alayunt NO. A brief history of RT-PCR and our laboratory experience with SARS-CoV-2 analyses using RT-PCR: RT-PCR and SARS-CoV-2. *Jurnal Teknologi Laboratorium*. 2022;11(1). early edition. <https://doi.org/10.29238/teknolabjournal.v11i1.337>
23. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Clin. Chem. Lab. Med*. 2020;58(7):1070-1076.
24. Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, et al. Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing. *Clin. Microbiol. Rev*. 2006;19(1):165-256.
25. Lippi G, Meyer A, Cadamuro J, et al. European Federation of Clinical, P. Laboratory Medicine Working Group for Preanalytical, PREDICT: a checklist for preventing preanalytical diagnostic errors in clinical trials, *Clin. Chem. Lab Med*. 2020;58(4):518-526.
26. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, et al. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J. Clin. Microbiol*. 2020;58(6):e00512-20.
27. Ropp SL, Jin Q, Knight JC, Massung RF, Esposito JJ. PCR strategy for identification and differentiation of small pox and other orthopoxviruses. *J Clin Microbiol*. 1995;33(8):2069-2076.
28. Esposito JJ, Knight JC. Orthopoxvirus DNA: a comparison of restriction profiles and maps. *Virology*. 1985;143(1):230-251.
29. Robert Koch Institut (RKI). KL für Pockenviren - Präanalytikhandbuch. Berlin: RKI; 2020. Available at: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Konsiliar/Pockenviren/Praeanalytikhandbuch.pdf>. Erişim tarihi 30 Mayıs, 2022.
30. Hussey HS, Abdullahi LH, Collins JE, Muloiwa R, Hussey GD, Kagina BM. Varicella zoster virus-associated morbidity and mortality in Africa: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010213.
31. Osadebe L, Hughes CM, Shongo Lushima R, et al. Enhancing case definitions for surveillance of human monkeypox in the Democratic Republic of Congo. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):e0005857.
32. McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):260-267.
33. C.L. Hutson, K.N. Lee, J. Abel, et al. Regnery Monkeypox zoonotic associations: insights from laboratory evaluation of animals associated with the multi-state US outbreak *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 2007;76(4):757-768.
34. K.D. Reed, J.W. Melski, M.B. Graham, et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere *N. Engl. J. Med*. 2004;350(4):342-350.
35. Kulesh DA, Loveless BM, Norwood D, et al. Monkeypox virus detection in rodents using real-time 3'-minor groove binder TaqMan assays on the Roche LightCycler. *Lab Invest*. 2004;84(9):1200-1208.
36. Olson VA, Laue T, Laker MT, et al. Real-time PCR system for detection of orthopoxviruses and simultaneous identification of smallpox virus. *J Clin Microbiol*. 2004;42(5):1940-1946.