



Journal of  
**BIOTECHNOLOGY  
& STRATEGIC  
HEALTH RESEARCH**  
(BSHR)

Cilt / Vol: 9

Sayı / Issue: 1

Nisan / April : 2025

e-ISSN 2587-1641

[jbiosad@gmail.com](mailto:jbiosad@gmail.com)



DergiPark tarafından yürürlüğe konulan kurallar çerçevesinde yazarların “Etik İlkeler ve Yayın Politikası” ile “Yazım Kuralları” na uyulması konusunda ilgili başlıkları dikkatlice incelemesi tavsiye edilmektedir.

**Dergi 2023 yılından itibaren sadece İngilizce yazı kabul etmeye başlayacaktır.**



Değerli Bilim İnsanları,

Biyoteknolojik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi (JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH), Deneysel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği'nin uluslararası, bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan açık erişimli, bilimsel yayın organıdır. Dergi, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanır. Dergi ağırlıklı olarak İngilizce yayın kabul etmektedir.

Derginin amacı; etik kurallara uyumlu hazırlanmış biyoteknolojik, kritik, stratejik sağlık araştırmaları ile ilgili bilimsel makaleleri, klinik ve deneysel çalışmaları, derleme, olgu sunumu, editöre mektup ve editöryel yorum türündeki yazıları yayınlarak literatüre ve sağlık alanındaki tüm disiplinlerde katkı sağlamaktır.

Derginin hedef kitlesi; sağlık alanındaki tüm disiplinlerde çalışan araştırmacılarıdır.

Dergimizin 9. Yılı, Nisan'2025 sayımızda da yine birbirinden ilginç derleme ve araştırma yazıları ile karşınızdayız. Makalelerini gönderen değerli yazar arkadaşlarımıza ve zaman ayıran hakemlerimize teşekkür eder, bilginin kullanılarak toplum sağlığına değerli katkılar sağlanmasını temenni ederiz.

Editör

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Editor in Chief



**Journal of Biotechnology and Strategic Health Research**  
**Journal Boards**

**Editör Kurulu/editorial Board**

**Prof.Dr. Nursan ÇINAR**

Department of Padiatric Nursing, Faculty of Health Sciences, Sakarya University, Sakarya, Türkiye  
ndede@sakarya.edu.tr, ORCID ID 0000-0003-3151-9975

**Prof. Dr. Haydar Sur**

Üsküdar Üniversite Faculty of Medicine Department of Public Health and Department of Health Management, İstanbul Türkiye  
haydar.sur@uskudar.edu.tr ORCID: 0000-0002- 6862-179X

**Prof Dr Mustafa Necmi İLHAN**

MD, PhD Public Health, PhD Occupational Health, MBA Hospital Management  
Dean of Gazi University Faculty of Medicine,  
Faculty of Medicine Dept. of Public Health and Chairman of Dept. of Work and Occupational Diseases mnilhan@hotmail.com

**Prof. Dr. Eyüp İlker SAYGILI**

SANKO University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Gaziantep /Türkiye,  
ilker.saygili@sanko.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-0102-4237

**Prof. Dr. Osman HAYRAN**

İstanbul Medipol University School of Medicine Department of Public Health, İstanbul, Türkiye ohayran@gmail.com ORCID ID:0000-0002-9994-5033

**Prof. Dr. Şaban TEKİN**

SBU Deneysel tıp uygulama ve araştırma merkezi (detuam), SBU sağlık bilimleri Enstitü Müdürü, Türkiye. saban.tekin@sbu.edu.tr

**Prof. Dr. Secil Ozkan**

Gazi University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Türkiye  
secilozkan70@gmail.com ORCID ID 0000-0003-1572-8777

**Prof. Dr. Tuba DAL**

Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara Türkiye  
tuba\_dal@yahoo.com ORCID ID 0000-0001-7045-1462

**Prof. Dr. Yeliz ÇETİNKOL**

Afyonkarahisar University of Health Sciences Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Afyonkarahisar, Türkiye  
Dr yelizcetinkol@gmail.com ORCID ID 0000-0003-4940-4498

**Prof. Banu Çakır, MD, MPH, PhD**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD Epidemiyoloji Bilim Dalı  
E mail: banucakir4@gmail.com ORCID 0000-0001-6645-6527

**Prof Dr Handan ANKARALI**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD, Üsküdar/İstanbul  
E mail: handanankarali@gmail.com ORCID: 0000-0002-3613-0523

**Prof. Yeliz Tanrıverdi ÇAYCI**

Ondokuz Mayıs University  
Faculty of Medicine Department of Medical Microbiology, Samsun, Türkiye  
yeliztanriverdi@gmail.com Orcid:0000-0002-9251-1953

**Prof. Dr. Hüseyin Kaya SÜER**

Near East University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Cyprus.  
kaya.suer@neu.edu.tr Orcid ID 0000- 0002- 2565-3425

**Prof. Dr. Ayşe Caner**

Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Türkiye  
Department of Basic Oncology, Institute of Health Sciences, Ege University, İzmir, Türkiye  
ORCID: 0000-0003-3058-9971 ayse.caner@ege.edu.tr

**Prof Dr Selma ALTINDIŞ**

Sakarya University, Dept Of Healthcare management, Sakarya Türkiye.  
Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi AD. Sakarya altindis@sakarya.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-2805-5516

**Prof. Dr. Dr. Asif Hanif (Ph. D, Ph. D, MS, MSc)**

Prof: Department of Biostatistics, Faculty of medicine, Sakarya University, Sakarya-Türkiye  
asifhanif@sakarya.edu.tr ORCID: 0000-0002-2670-6402

**Doç. Dr. Kaan YILANCIÖĞLU**

Department of Forensic Sciences Faculty of Engineering and Science Uskudar University İstanbul, Türkiye kaan.yilancioglu@uskudar.edu.tr



**Assoc. Prof. Emel ÇALIŞKAN**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Düzce University, Düzce, Türkiye  
ORCID ID 0000-0002-9451-7865 emelcaliskan81@yahoo.com.tr

**Assoc Prof Sinem Öktem Okullu, PhD.**

Department of Medical Microbiology, School of Medicine , Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University, İstanbul, Türkiye,  
ORCID ID (0000-0002-2255-0930) sinem.oktem@acibadem.edu.tr

**Doç Dr Nihal KARAKAŞ**

İstanbul Medipol Unv Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı nkarakas@medipol.edu.tr

**Doç.Dr. Merve Köseoğlu**

Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Sakarya University, Sakarya, Türkiye,  
mervekoseoglu89@gmail.com, ORCID ID 0000-0001-9110-9586

**Doç. Dr. Feride TAŞKIN YILMAZ**

Sakarya University of Applied Sciences, Faculty of Health Sciences, Sakarya, Türkiye  
e-mail: feridetaskinyilmaz@subu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-0568-5902

**Dr. Öğr. Üyesi Selma SEZEN**

Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Ağrı İbrahim Çeçen University, Ağrı, Türkiye  
ssezen@agri.edu.tr, ORCID ID 0000-0001-6575-6149

**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa NAKİPOĞLU**

Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science, Bartın University, Bartın, Türkiye  
mnakipoglu@bartin.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6423-2917

**Dr Öğretim Üyesi Fatma CEVAHİR**

Sakarya Uygulamalı Bilimler Üni Akyazı SHMYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Sakarya  
fatmacevahir@subu.edu.tr

**Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin Haydar KUTLU**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Uşak University, Uşak, Türkiye  
huseyin.kutlu@usak.edu.tr ORCID ID 0000-0001-6616-046X

**Dr.Öğr.Üyesi Mehtap USTA**

Trabzon University, Tonya Vocational High School, Health Care Services, Trabzon, Türkiye  
mehtapyakupoglu@trabzon.edu.tr ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7656-5655>

**Assist. Prof. Dr. Yağmur Ekenoğlu Merdan**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine Biruni University  
ymerdan@biruni.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-9551-1473

**Dr.Öğr.Üyesi Aysu YILDIZ KARAAHMET**

Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Biruni University, İstanbul, Türkiye  
aysuyildiz@hotmail.com, ORCID ID 0000-0003-1134-9016

**Arş. Gör.Dr. Özge Karakaya SUZAN**

Department of Peadiatric Nursing, Faculty of Health Sciences, Sakarya University, Sakarya, Türkiye  
ozgekarakayasuzan@sakarya.edu.tr, ORCID ID 0000-0003-4526-4619

**Alfonso J. Rodriguez-MORALES**

Public Health and Infection Research Group, Faculty of Health Sciences, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

**Catio CILLONIZ MD**

Pneumology Department Hospital Clinic of Barcelona; University of Barcelona/Spain

**Dr. Gumral ALAKBAROVA**

Azerbaycan Ulusal Hematoloji ve Transfüzyon Merkezinin Kan Bankasının başkanı.  
Coronavirus PCR laboratuvar koordinatörü ve TABİB-in Mikrobiyoloji grubunun başkanı

**Dr Gheyath Khaled NASRALLAH**

Department of Biomedical Science, College of Health Sciences, Qatar University, Doha, Qatar

**Dr. Marta COLARENI**

Infectious and Tropical Diseases Residency program, Università di Pavia, Italy.

**Dr. Nezar BAHABRİ**

Consultant Internal medicine and Infectious Disease, Suudi Arabistan



**Ra'ed ABUODEH, PhD**

College of Health Sciences Medical Lab Sciences University of Sharjah Sharjah, UAE  
Uzm.Dr.Fatma Can. Family Medicine. Phd. Molecular Neuroscience, Faculty of Health Sciences, Uskudar University, İstanbul, Türkiye  
drfatmacan7@hotmail.com, ORCID ID 0000-0003-1149-9655

**EDİTOR-IN-CHİEF:**

**Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ**

Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Clinical Virology and Microbiology, Sakarya, Türkiye  
maltindis@gmail.com ORCID ID 0000-0003-0411-9669

**Editor**

**Prof Dr Selma ALTINDIŞ**

Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi AD. Sakarya altindis@sakarya.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-2805-5516

**Prof. Yeliz Tanrıverdi ÇAYCI**

Ondokuz Mayıs University  
Faculty of Medicine Department of Medical Microbiology, Samsun, Türkiye  
yeliztanriverdi@gmail.com Orcid:0000-0002-9251-1953

**Doç. Dr. Feride TAŞKIN YILMAZ**

Sakarya University of Applied Sciences, Faculty of Health Sciences, Sakarya, Türkiye  
e-mail: feridetaskinyilmaz@subu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-0568-5902

**YARDIMCI EDİTÖR**

**Prof. Dr. Yeliz ÇETİNKOL**

Afyonkarahisar University of Health Sciences Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Afyonkarahisar, Türkiye  
Dr yelizcetinkol@gmail.com ORCID ID 0000-0003-4940-4498

**Arş. Gör.Dr. Özge Karakaya SUZAN**

Department of Padiatric Nursing, Faculty of Health Sciences, Sakarya University, Sakarya, Türkiye  
ozgekarakayasuzan@sakarya.edu.tr, ORCID ID 0000-0003-4526-4619

**Dr. Öğr. Üyesi Selma SEZEN**

Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Ağrı İbrahim Çeçen University, Ağrı, Türkiye  
ssezen@agri.edu.tr, ORCID ID 0000-0001-6575-6149

**Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin Haydar KUTLU**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Uşak University, Uşak, Türkiye  
huseyin.kutlu@usak.edu.tr ORCID ID 0000-0001-6616-046X

**Assist. Prof. Dr. Yağmur Ekenoğlu MERDAN**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine Biruni University  
ymerdan@biruni.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-9551-1473

**Dr.Öğr.Üyesi Aysu YILDIZ KARA AHMET**

Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Biruni University, İstanbul, Türkiye  
aysuyildiz@hotmail.com, ORCID ID 0000-0003-1134-9016

**Dr.Öğr.Üyesi Mehtap USTA**

Trabzon University,  
Tonya Vocational High School, Health Care Services, Trabzon, Türkiye  
mehtapyakupoglu@trabzon.edu.tr ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7656-5655

**Alan editörleri / Field Editor**

**Prof Dr Selma ALTINDIŞ**

Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi AD. Sakarya altindis@sakarya.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-2805-5516

**Prof. Dr. Haydar Sur**

Üsküdar Üniversite Faculty of Medicine Department of Public Health and Department of Health Management, İstanbul Türkiye  
haydar.sur@uskudar.edu.tr ORCID: 0000-0002- 6862-179X

**Prof.Dr. Nursan ÇINAR**

Department of Padiatric Nursing, Faculty of Health Sciences, Sakarya University, Sakarya, Türkiye  
ndede@sakarya.edu.tr, ORCID ID 0000-0003-3151-9975

**Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin Haydar KUTLU**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Uşak University, Uşak, Türkiye  
huseyin.kutlu@usak.edu.tr ORCID ID 0000-0001-6616-046X



**Dr. Öğr.Üyesi Mehtap USTA**

Trabzon University, Tonya Vocational High School, Health Care Services, Trabzon, Türkiye  
mehtapyakupoglu@trabzon.edu.tr ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7656-5655>

**Assist. Prof. Dr. Yağmur Ekenoğlu Merdan**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine Biruni University  
ymerdan@biruni.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-9551-1473

**Dr.Öğr.Üyesi Aysu YILDIZ KARAAHMET**

Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Biruni University, İstanbul, Türkiye  
aysuyildiz@hotmail.com, ORCID ID 0000-0003-1134-9016

**Arş. Gör.Dr. Özge Karakaya SUZAN**

Department of Paediatric Nursing, Faculty of Health Sciences, Sakarya University, Sakarya, Türkiye  
ozgekarakayasuzan@sakarya.edu.tr, ORCID ID 0000-0003-4526-4619

**Dr. Öğr. Üyesi Selma SEZEN**

Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Ağrı İbrahim Çeçen University, Ağrı, Türkiye  
ssezen@agri.edu.tr, ORCID ID 0000-0001-6575-6149

**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa NAKİPOĞLU**

Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science, Bartın University, Bartın, Türkiye  
mnakipoglu@bartin.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6423-2917

**Prof. Dr. Hüseyin Kaya SÜER**

Near East University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Cyprus.  
kaya.suer@neu.edu.tr Orcid ID 0000-0002-2565-3425

**Prof. Dr. Ayşe Caner**

Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Türkiye  
Department of Basic Oncology, Institute of Health Sciences, Ege University, İzmir, Türkiye  
ORCID: 0000-0003-3058-9971 ayse.caner@ege.edu.tr

**Doç. Dr. Kaan YILANCIÖĞLU**

Department of Forensic Sciences Faculty of Engineering and Science Uskudar University İstanbul, Türkiye kaan.yilancioglu@uskudar.edu.tr

**Assoc. Prof. Emel ÇALIŞKAN**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Düzce University, Düzce, Türkiye  
emelcaliskan@duzce.edu.tr, ORCID ID 0000-0002-9451-7865

**Assoc Prof Sinem Öktem**

Okullu, PhD. Department of Medical Microbiology, School of Medicine , Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University, İstanbul, Türkiye,  
ORCID ID (0000-0002-2255-0930) sinem.oktem@acibadem.edu.tr

**Doç Dr Nihal KARAKAŞ**

İstanbul Medipol Üniv Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
nkarakas@medipol.edu.tr

**Doç.Dr. Merve KÖSEOĞLU**

Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Sakarya University, Sakarya, Türkiye,  
mervekeseoglu89@gmail.com, ORCID ID 0000-0001-9110-9586

**Prof. Banu ÇAKIR, MD, MPH, PhD**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD Epidemiyoloji Bilim Dalı  
E mail: banucakir4@gmail.com ORCID 0000-0001-6645-6527

**Prof Dr Handan ANKARALI**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD, Üsküdar/İstanbul  
E mail: handanankarali@gmail.com ORCID: 0000-0002-3613-0523

**Doç. Dr. Cansu Önlen GÜNERİ**

Department of Medical Laboratory Techniques, Medical Microbiology Gulhane Vocational School of Health Services University of Health Sciences Ankara-Türkiye  
cansuonlen.guneri@sbu.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-6112-0693

**Dr. Öğr. Üyesi Sevinç BABA**

Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, İstanbul Gelişim University, İstanbul, Türkiye  
sbaba@gelisim.edu.tr ORCID ID 0000-0003-3625-155X

**Arş. Gör.Dr. Gülşah ALTAN**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Türkiye  
g.bilim35@gmail.com ORCID ID 0000-0002-0298-5216



**Dr. Dilek SEVER KAYA**

Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Clinical Nutrition and Microbiota Research Laboratory, Istanbul-Türkiye.  
ORCID: 0000-0001-9155-935X E-mail: dsever@istanbul.edu.tr

**Öğr. Gör. Aslıhan DEMİRCAN**

İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar ve Teknikleri Programı, İstanbul, Türkiye  
aslihandemircan@medipol.edu.tr ORCID ID 0000-0003-1919-4856

**Dr. Sevda DEMİR**

BSL-3 Laboratuvarları Mesul Müdürü  
Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye  
Sevda.demir@yeditepe.edu.tr ORCID: 0000-0003-0427-3519

**Uzm. Dr. Esra KAYA**

Medical microbiology, Kahramanmaraş Necip Fazıl City Hospital  
esra\_ytn@hotmail.com ORCID ID 0000-0002-0732-6471

**İstatistik Editörü / Statistical editor**

**Prof. Dr. Ünal ERKORKMAZ**

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Sakarya, Türkiye  
E-mail: uerkorkmaz@sakarya.edu.tr

**Dil editörü / Language Editör**

**Alaa KALAGY**

Email: allan78deem@hotmail.com

**Prof Dr Öner ÖZDEMİR**

Sakarya üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji immunoloji BD. Sakarya  
oner.ozdemir.md@gmail.com

**Son okuma editörü / Last reading editör**

**Dr Öğretim Üyesi Fatma CEVAHİR**

fatmacevahir@subu.edu.tr

Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Akyazı SHMYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Sakarya

**Dizgi mizanpaj editörü / Typesetting layout editor**

**Ayşe Eda ÖZAYDIN**

ayse54eda@gmail.com

**İlayda ERDEM**

ilaydaerdem@gmail.com

**Concessionnaire and Publisher**

**Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ MD PhD MSc**

Owner of Behalf of Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research Society

**Contact Person**

**Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ**

maltindis@sakarya.edu.tr

Tel: +90 2642957277

Institution: The Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Sakarya University, Sakarya, Türkiye

**Dr Öğretim Üyesi Fatma CEVAHİR**

fatmacevahir@subu.edu.tr

Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Akyazı SHMYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Sakarya

**İlayda ERDEM**

ilaydaerdem@gmail.com

Sakarya Uni Health Science Institute, Dept of Microbiology, Sakarya, Türkiye

Whatsapp hattı: +90 542 4411075



**MAKALE YAZIM KURALLARI****Derginin Kapsamı**

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH, yılda üç kez Deneysel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği tarafından yayımlanmakta olup tıp alanında ve sağlık bilimlerinin ilgili konularında yazılmış İngilizce veya Türkçe makaleler kabul edilmektedir. Dergiye kabul edilecek yazı türleri deneysel araştırmaları, klinik ve laboratuvar çalışmalarının sunulması amaçlı özgün makaleler, vaka sunumları, derleme makaleleri ve editöre mektuplardır.

**A. Genel Bilgiler****> Etik Kurallar**

Dergiye gönderilen makalelerin daha önce başka bir dergide değerlendirilme sürecinde olmaması, yayım için kabul edilmiş ve de yayımlanmamış, bilimsel ve etik kurallara uygun şekilde hazırlanması gereklidir. Yazarlar, makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğundan sorumludur. (<http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/conflict-of-interest-disclosure-forms/>).

Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda "Yöntem" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna ([www.wma.net/policy/b3.htm](http://www.wma.net/policy/b3.htm)) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH'ne gönderilen yazarların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir. Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin "Yöntem" bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Sonuç olarak, etik kurul kararı gerektiren klinik ve deneysel insan ve hayvanlar üzerindeki çalışmalar için etik kurul onayı alınmış olması, bu onay makalede "Etik Kurul Onay Numarası" ile belirtilmelidir ve belgelendirilmelidir.

Dergide çıkan yazıların tüm hakkı dergiye aittir. Yazarlar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Makaleye ek olarak yukarıdaki şartları kaşif taramalarına dayalı yazılarda Anabilim Dalı (Bilim Dalı) Başkanlığı, Başhekimlik veya Servis Şefliği tarafından arşivde çalışılmasına izin verildiğine dair bir belgenin çalışmaya eklenmesi zorunludur. Prospektif klinik çalışmalar için resmi gazetenin 29.01.1993 tarih ve 21480 sayılı nüshasında yayımlanan yönetmeliğe uygun bir şekilde Etik Kurulu onayı alınmalıdır. Dergide yer alan makalelerin etik sorumluluğu yazarlarına aittir.

Dergiye gönderilen makalelerden hakeme gönderilmesi uygun görülen makaleler konunun uzmanı hakemlere gönderilir. Makalenin yayımlanabilmesi için iki hakemin de olumlu görüş bildirmesi gerekmektedir. Değişikliklere gerek görüldüğü takdirde, istenilen değişiklikler yazarlarca 15 gün içerisinde yapıldıktan sonra yayın tekrar incelemeye alınır, yazım ve dil bilgisi hataları makalenin içeriğine dokunulmaksızın yayın kurulu tarafından düzeltilir.

Derleme yazılarında, tüm yazarların derleme konusu ile ilgili en az bir SCI/SCI-expanded indekse giren yayınının bulunması gerekmektedir.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

**Dergi İntihal İlkəsi**

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH'de makale göndermeden önce uygun intihal yazılım programlarıyla (iThenticate, Turnitin: Tezler için vb.) makalenizdeki benzerlik durumunu belirlemeyi beklerin. Benzerlik oranlarının derginin için kaynaklar hariç % 20'un altında olması istenmektedir.

**Singeler, Birimler ve Kısaltmalar**

Dergimiz, İngilizce makalelerde Scientific Style and Format, The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers, Council of Science Editors, Reston, VA, USA (7th ed.) uzlaşlarını; Türkçe makalelerde ise TDK Yazım Kılavuzu, Türkiye Bilim Terimleri ve TÜBA Türkçe Bilim Terimleri Sözlüğü'nü esas almaktadır. p, x, µ, η, or v gibi karakterler, sözcük işlem uygulamasının simge menüsünden seçilerek kullanılmaktadır. Sayılarla birimler arasında bir boşluk bırakılmalı (örn. "3 kg"), sayılarla yüzde simgesi arasında boşluk bırakılmamalıdır (örn. "%45"). Tüm kısaltma ve kısa adlar, ilk kez kullanıldıklarında tanımlanmalıdır. Canlıların ve mikroorganizmaların jenerik isimleri, tür adını değiştirmeden, uygun şekilde kısaltılmalı ve yatık olarak yazılmalıdır.

**Makale Hazırlama Şekli ve Biçimi & Gönderim**

Makale gönderimi çevrimiçi olarak <http://dergipark.gov.tr/bshr> adresine Microsoft Word dosyası olarak eklenmelidir. "Öz", "Ana Metin ve Kaynaklar (Çizelgeler dahil)" Microsoft Word dosyası (.docx uzantılı) olarak, 12 yazı tipi boyutunda, Times New Roman karakterleriyle, 1,5 satır aralığıyla ve paragraflar iki yana yaslanmış olarak yazılmalıdır. Makalelerin değerlendirilmeye alınabilmesi için, başvuru esnasında "Telif Hakkı devir formu" doldurulmalıdır. Bu formu içermeyen yazılar değerlendirilmeye alınmaz. Makaleler, Ana metnin sayfa numaraları, her sayfanın sağ alt köşesine belirtilmelidir. Makaleler, Türkçe veya İngilizce yazılabilir.

**B. Yazım Kuralları**

Metin içi ve metin sonu kaynak gösterimi için, AMA (Amerikan Tıp Birliği/American Medical Association) Stili kullanılmaktadır (<http://library.nymc.edu/informatics/amastyle.cfm>; <https://drive.google.com/drive/folders/1hzyvgnau1IBPUBYfKNIvTBkPE31LBXQ>).

Dergide kör hakemlik uygulaması söz konusu olduğundan makale ana metin üstünde yazarlara ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Tüm makale yazarlarının, ORCID iD (Open Researcher and Contributor ID) numaraları başlık sayfasına eklenmelidir.

**B. 1. Başlık Sayfası**

Yazarlar başlık sayfasından başlanarak numaralandırılmalı, sayfa numaraları sağ alt köşeye yazılmalıdır. Başlık sayfasında; yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), başlık altında tüm yazarların ad ve soyadları, kurumları yer almaktadır. Sorumlu yazarın adı ve soyadı, telefon numarası, e-posta ve yazışma adresleri bulunmalıdır. Makale başlığı, 25 kelime ile sınırlı. Türkçe ve İngilizce dillerinde verilmelidir. Kısa başlık (running title, running head) 50 karakterle (boşluk dahil) sınırlı şekilde Türkçe ve İngilizce olmalıdır.

**B. 2. Öz Sayfası**

Öz (Abstract), Türkçe ve İngilizce olarak en fazla 250 sözcük olacak şekilde; Amaç (Objective), Yöntem (Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) bölümlerinden oluşmalıdır. Derleme ve olgu sunumunda öz sayfası bölümlere ayrılmadan yazılmalıdır.

Özün altına "anahtar kelimeler" (en az 3, en fazla 6) verilmelidir. Anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler Index Medicus'da "Medical Subjects Headings" listesine uygun olmalıdır (Bkz: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri, uygun olarak verilmelidir (Bkz: [www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)). Bulunamaması durumunda bire bir Türkçe tercimesi verilmelidir.

**B. 3. Ana Metin****B. 3. 1. Özgün Araştırma**

Sırasıyla ve kesin sınırlarla ayrılmış "Giriş", "Yöntem", "Sonuç" ve "Tartışma" bölümlerinden oluşmalıdır. Sonuç kısmı, ayrı bir bölüm olarak veya Tartışma'nın son paragrafı olarak yazılabilir. Tartışma kısmının son paragrafında çalışmanın sonuçları ifade edilebilir, ek bir başlık açılmasına gerek yoktur.

En çok 15 sayfa (öz, teşekkür ve kaynaklar hariç) olmalıdır.

Sistemik derleme ve meta-analiz özgün araştırma makalesi kapsamındadır. Yazarlar, taslaklarını gönderirken sistemik derleme ve meta-analiz için, PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) beyanını (<http://www.prisma-statement.org/>), yönergesine uydularını gösteren standart kontrol listelerini kullanmalı ve istendiğinde sunulmalıdır.

Sözcük sayısı öz, teşekkür ve kaynaklar hariç en çok 5 000 olmalıdır. Kaynak sayısı, 50'yi geçmemelidir (derleme hariç). Metin boyunca bilimsel terimler yatık olarak yazılmalıdır.

**B.3.2. Derleme**

En çok 20 sayfa (öz ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Derlemeler, standart yazı şeklinden farklıdır. Yazı yazma-nın evrensel formatı IMRAD derleme yazılarında uygulanmamaktadır. Ana hatlarıyla "Giriş" bölümü daha geniş olmakta ve derlemenin amacını ve yazı gereğini açıklamaktadır. "Yöntem" ve "Bulgular" kısmı bulunmamaktadır. Tartışma kısmı yine geniş tutulacak ve kişisel deneyimler doğrultusunda aynı konuda yapılmış çalışmalar ve onların sentezi yapılacaktır. Sonuç anlamında bir yorum ve değerlendirme paragrafı bulunmalıdır. Kaynaklar ise tüm yazılara göre daha fazla sayıda olacaktır. Ancak mutlaka yazarın kendi çalışmalarını da bulunacaktır.

**B.3.3. Olgu Sunumu**

En çok 10 sayfa (öz, teşekkür ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Olgu sunumlarında ise sırasıyla giriş, olgu sunumu ve tartışma bölümlerini içermelidir.

**B.3.4. Editöre Mektup**

En çok 5 sayfa (öz ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Çizim ve çizelge içermeyen. Bir makaleye ithaf olarak yazılmış ise sayı ve tarih verilerle belirtilmeli ve metnin sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır.

**B.4. Çizim ve Çizelgeler**

Metin içerisinde kullanılan fotoğraf, grafik, şekil, resim gibi görsel sunum araçları 'Çizim' olarak tanımlanır. 'Tablo' ise sınıflandırılmış verilerin yer aldığı görsel sunum araçlarıdır. Tablolar kaynaklardan sonra başlıklarıyla birlikte verilmelidir. Tablolar, başlığın alt ve üstünde, ayrıca alt satırın altında yatay kenarlık ve sol sütunun sağ dikey kenarlığı olacak şekilde düzenlenmelidir.

Figür ve Tablolar, numaraları ile metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlelerin sonunda ayrıca içinde belirtilmeli; sırayla numaralandırılmalıdır.

**Örnek tablo:**

Tablo 1. Araştırmaya katılanların ilk başvurularını birinci basamakta çalışan hekime yapmama nedenleri



Başvurmama Nedeni	*n	%
Sadece psikiyatri uzmanı ruh sağlığı hizmeti sunabilir		
Birinci basamakta çalışan hekimin bu hizmeti sunduğunu bilmemem		
Ebeveyn kararıydı		
Birinci basamakta çalışan hekime güveniyorum ancak tercih etmedim		
47	53,4	
17	19,3	
12	13,6	
12	13,6	

\* Toplam hasta sayısı

Tablolar, metne dahil edilmemesi ve sistem üzerinden "Görseller" başlığı seçilerek yüklenmelidir. Görseller; JPG, GIF, PNG veya TIFF formatında gönderilmelidir. Metine ek olarak sisteme yüklenen tüm çizim başlıkları, "Çizim Başlığı" altında, kaynaklardan sonra listelenmelidir. Kullanılan kısaltmalar çizim ve çizelgelerin altındaki açıklamada 10 yazı boyutunda belirtilmelidir. Ondalık sayıların belirtilmesinde Türkçe metinlerde virgöl işareti, İngilizce metinlerde nokta işareti kullanılmaktadır. Yüzde ile belirtilen sayılarda Türkçe metinlerde sayı öñünde, İngilizce metinlerde ise sayı arkasında % işareti kullanılmaktadır.

#### B. 5. Açıklamalar

Çalışmada teşekkür, daha önce sunulduğu kongre, çıkar çatışması olmadığı, maddi destek, başı ya da teknik yardım gibi konular metnin sonunda kaynaklardan önce belirtilmelidir. Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır. Araştırma desteği (Üniversite Bilimsel Araştırma projeleri , TÜBİTAK projeleri ve benzeri kurumlardan) alınmışsa, proje numarası belirtilmelidir.

#### C. Kaynak Gösterimi

Dergimiz, kaynak gösteriminde AMA stilini kullanılmaktadır ve kaynak yazımında atf düzenleme programlarının kullanımını tavsiye edilmektedir (EndNote, Mendeley, Zotero vb.).

#### C. 1. Metin İçinde;

Kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmaktadır ve kaynak numaraları üst simge olarak verilmektedir. Örneğin, "... belirtmektedir8, bildirilmiştir8,13,18. , şekildedir8-10

#### C. 2. 'Kaynaklar' Başlığı Altında;

Kaynaklar ayrı bir liste olarak metin içindeki sıralamalarına göre numaralandırılarak verilmektedir. Kaynak sayısı özün araştırılarda en çok 50, olgu sunularında en çok 20, editöre mektuplarda ise en çok 5 olmalıdır.

Kaynaktaki yazar sayısı 3 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli; 3'den fazla ise, Türkçe kaynak gösteriminde sadece ilk 3 isim yazılmalı "ve ark." şeklinde, İngilizce kaynak gösteriminde ise ilk 3 isim yazılmalı ve "et al." şeklinde gösterilmelidir.

Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmaktadır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmaktadır. Çevrimiçi yayınlar için DOI (digital object identifier) numarası verilmelidir.

#### Örnek:

1. Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. The American Journal of Medicine. 2000; 109(6): 481-488. doi:10.1016/S0002-9343(00)00545-3.

#### Örnekler:

1. Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. Leukemia. 2003; 17: 427-436.  
2. Ozelik F, Ozotun M, Gülsün M, ve ark. İdiopatik trombositopenik purpura ön tanılı bir olguda EDTA'ya bağlı psödotrombositopeni. Türk J Biochem. 2012; 37(3): 336-339.

#### Örnek:

1. Yoldas O, Bulut A, Altindis M. Hepatit A Enfeksiyonlarının Güncel Yaklaşımı. Viral Hepatit J 2012; 18: 81-86.  
2. Bir derginin ek sayısı (Supplement) kaynak gösterileceği zaman; İngilizce makalelerde (Suppl.) ve Türkçe makalelerde ise (ES) şeklinde gösterilmelidir.  
Çevrimiçi makale ise tam yayın tarihi kullanılır. Genellikle cilt ve dergi sayıları, sayfa numaraları yoktur. Makaleye doğrudan ulaşım adresi ve erişildiği tarih verilmelidir.

#### Örnek:

5. Frederickson BL (2000, Mart 7). Cultivating positive emotions to optimize health and well-being. Prevention & Treatment 3, Makale 0001a. http://journals.apa.org/prevention/volume3/pre003000-1a.html adresinden 20 Kasım 2000'de erişildi.  
Kitabın kaynak gösterimi ise yazarların adı, kitabın adı, birden çok basımı varsa kaçınıcı basım olduğu, basımevi, basım yeri, basım tarihi belirtilmelidir

#### Örnek:

2. Strunk W Jr., White EB. The Elements of Style (4. baskı). Longman, New York, 2000.  
Kaynak çok yazarlı bir kitabın bölümü ya da bir makalesi ise bölümün ya da makalenin yazarı, bölümün ya da makalenin adı, kitabın adı, kaçınıcı baskı olduğu, cildi, kitabın yayın yönetmenleri, basım yeri, sayfaları,

tarih yazılmalıdır.

#### Örnek:

3. Meltzer HY, Lowy MT. Neuroendocrin function in psychiatric disorders. American Handbook of Psychiatry, 2. Baskı, cilt 8, PA Berger, HKH Brodie (Ed), New York. Basic Books Inc, 1986; s. 110-117.  
Çeviri kitaplar aşağıdaki şekilde kaynak olarak gösterilmelidir.

#### Örnek:

4. Liberman RP. Yetiitiminden İyileşmeye: Psikiyatrik İyileştirim Elkitabı. American Psychiatric Publishing Inc. Washington DC. 2008. Çev. Mustafa Yıldız, Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği, Ankara, 2011.  
Kaynak çevrimiçi (internetten yer alıyor) ise erişim tarihi ile birlikte yazılmalıdır.

#### MAKALE SÜREÇ YÖNETİMİ

##### A. Çift-Kör Hakemlik

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH (J of BSHRS), yılda 3 kez yayınlanan ve çift-kör hakemlik sürecinden geçen bilimsel makalelerin yayımlandığı ulusal/uluslararası ve hakemli bir akademik dergidir. Yayınların incelenmesi için çalışmaların içeriğine ve hakemlerin uzmanlık alanlarına göre en az iki hakem, makale alan editörü/leri tarafından atanır. Bu süreçte hakem değerlendirmeye raporları elektronik ortamda isimsiz olarak gönderilir. Değerlendirmeyi yapan hakemlerin isimleri çift-kör yöntemi gereği raporlarda ve dergide belirtilmemektedir. Talep edilmediği halde, hakem olarak dergiyeye katkı sağladığına ilişkin yazılı bir belge hakemlere verilebilir. Yazarlar, hakemlerle doğrudan iletişime geçemez, değerlendirme ve hakem raporları dergi yönetim sistemi aracılığıyla iletilir. Bu süreçte değerlendirme formları ve hakem raporları editör aracılığıyla sorumlu yazara iletilir.

##### B. Karar Alma Süreçleri

Yayınlanmak üzere gönderilen tüm çalışmalar, değerlendirme için alanlarında uzman en az iki hakeme gönderilir. İnceleme sürecinin tamamlanmasının ardından editör, söz konusu çalışmanın doğruluğu, araştırmacı ve okuyucular için önemi, hakem raporları, telif hakkı ihlali ve intihal gibi yasal düzenlemeleri de göz önünde bulundurarak hangi çalışmaların yayınlanacağına karar verir. Editör, bu kararı verirken diğer editörlerden veya hakemlerden de tavsiyeler alabilir.

##### C. İvedilik

Hakem değerlendirmesi yapmak üzere davet alan bir hakem, ilgili çalışma için hakemlik yapmayı yapmayacağını yedi gün içinde editöre bildirmelidir. Kabul edilen hakemlik değerlendirme süreci onbeş, sorumlu yazara bildirilen değişikliklerin tamamlanması için, yazarlara verilen süre ortalama onbeş gündür. Sorumlu yazara son okuma için gönderilen metnin değerlendirme süresi ise üç gündür. Değerlendirme için hakemlere gönderilen çalışmalar gizli belge olarak tutulmalıdır. Çalışmalar başlarına gösterilmemesi, içerikleri tartışılmamalıdır. Gerekli durumlarda editörün izni dahilinde hakemler başka meslektaşlarından tavsiye isteyebilirler. Editör, bu izni ancak istisnai bir koşul olması durumunda verebilir. Gizlilik kuralı, hakemlik yapmayı reddeden kişileri de kapsamaktadır.

##### E. Tarafsızlık İlkesi

Değerlendirme sürecinde yazarlara yönelik kişisel eleştiriler yapılmamalıdır. Değerlendirmeler, nesnel ve çalışmaların geliştirilmesine katkı sağlayacak şekilde olmalıdır.

##### F. Kaynak Belirtme

Hakemler, çalışmada atf olarak belirtilmeyen alıntılar varsa bunları yazarlara bildirmekle yükümlüdür. Hakemler, alanda atfı bulunmayan eserlere ya da benzer eserlerle çıkışın alıntılara özellikle dikkat etmelidir. Hakemler, daha önce yayınlanmış herhangi bir çalışma ya da bilgiyle benzerliği olan yayınların farkedilmesi durumundaki editörleri bilgilendirmelidir.

##### G. Bilgilendirme ve Çıkar Çatışması

Hakemler, çalışmasını değerlendirmekle görevlendirildikleri herhangi bir yazar, şirket ya da kurumla işbirliğine dayalı herhangi bir bağlantıları olması durumunda değerlendirme yapmayı kabul etmemeli ve durumdan editörü haberdar etmelidir.

Hakemler, değerlendirme için gönderilmiş, yayınlanmamış eserleri ya da eserlerin bölümlerini yazar(lar)ın yazılı onayı olmadan kendi çalışmalarında kullanamaz. Değerlendirme sırasında elde edilen bilgi ve fikirler hakemler tarafından gizli tutulmalı ve kendi çıkarları için kullanılmamalıdır. Bu kuralar, hakemlik görevini kabul etmeyen kişileri de kapsamaktadır.

YAZI GERİ ÇEKME TÜM YAZARLARIN ONAYI İLE OLMALIDIR.

##### Yazışma Adresi (Corresponding Address)

Prof. Dr. Mustafa Altındış  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası,  
KORUCUK, 54200, Sakarya

##### Dergi Yazı Gönderimi Sayfası:

http://dergipark.gov.tr/bshr

E-posta: jbiosad@gmail.com, maltindis@gmail.com

Tel: +90 (264) 295 72 77

Faks: +90.264.295 6629



### INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

#### Scope of the Journal

The JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH is published electronically 3 times a year by the Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research Association and accepts English or Turkish-language manuscripts in all fields of medicine (Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research) and other related health sciences. Contribution is open to researchers of all nationalities. The following types of papers are welcome: original articles (for the presentation of clinical and laboratory studies), case reports, review articles, and letters to the editor.

#### Submission Procedures

All manuscripts must be submitted electronically via the internet to the JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH through the online system for ULAKBIM <http://dergipark.gov.tr/bshr> You will be guided stepwise through the creation and uploading of the various files.

There are no page charges.

Papers are accepted for publication on the understanding that they have not been published and are not going to be considered for publication elsewhere. Authors should certify that neither the manuscript nor its main contents have already been published or submitted for publication in another journal. The copyright release form, which can be found at <http://dergipark.gov.tr/bshr> after you started submission, and it must be signed by the corresponding author on behalf of all authors and must accompany all papers submitted. Please see the form for additional copyright details. After a manuscript has been submitted, it is not possible for authors to be added or removed or for the order of authors to be changed. If authors do so, their submission will be cancelled. The peer review process is double-blind, i.e. both authors and referees are kept anonymous. Manuscripts may be rejected without peer review by the editor-in-chief if they do not comply with the instructions to authors or if they are beyond the scope of the journal. Any manuscript that does not conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, as reported at <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>, will also be rejected. After a manuscript has been accepted for publication, i.e. after referee-recommended revisions are complete, the author will not be permitted to make changes that constitute departures from the manuscript that was accepted by the editor. Before publication, the galley proofs are always sent to the authors for corrections. Mistakes or omissions that occur due to some negligence on our part during final printing will be rectified in an errata section in a later issue. This does not include those errors left uncorrected by the author in the galley proof.

The use of someone else's ideas or words in their original form or slightly changed without a proper citation is considered plagiarism and will not be tolerated. Even if a citation is given, if quotation marks are not placed around words taken directly from another author's work, the author is still guilty of plagiarism. Reuse of the author's own previously published words, with or without a citation, is regarded as self-plagiarism. All manuscripts received are submitted to iThenticate\*, a plagiarism checking system, which compares the content of the manuscript with a vast database of web pages and academic publications. Manuscripts judged to be plagiarised or self-plagiarised, based on the iThenticate\* report or Turnitin for these, will not be considered for publication. It is suggested for you to determine the ratio in the iThenticate\* report of your manuscript before you submit it. Editorial board decided that this ratio should be less than 30, and if not, then the manuscripts are not accepted and sent back to author(s).

All experimental or clinical researches done in humans or animals should follow the ethical rules. The ethical approval form must be sent and the number of approval must be given in the manuscript. The ethical problems belong only to the author(s).

All copyright of the published papers belong to Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research Association.

The copyright fee is not paid to all authors.

In manuscripts based on scanning of archive records, a consent form is needed that shows the permission for retrospective work and signed by Head of the Department, hospital manager or clinic manager.

#### Preparation of Manuscript Style and format:

Manuscripts should be submitted to <http://dergipark.gov.tr/bshr> as Microsoft word file in Times New Roman font. All manuscripts including references should be typed in 12 font size, one and a half (1.5) line space and justified. Upon submission, the copyright release form should be filled and downloaded. The manuscript submissions without a copyright release form will not be evaluated.

Each page of main text of the manuscript should be numbered on the right hand side. Manuscripts should be written in Turkish or English. Contributors who are not native English speakers are strongly advised to ensure that a colleague fluent in the English language or a professional language editor has reviewed their manuscript. Repetitive use of long sentences and passive voice should be avoided. It is strongly recommended that the text be run through computer spelling and grammar programs.

#### Symbols, Units, And Abbreviations:

In general, the journal follows the conventions of Scientific Style and Format, The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers, Council of Science Editors, Reston, VA, USA (7th ed.). Spaces must be inserted between numbers and units (e.g., 3 kg), but not between numbers and mathematical symbols (+, -, ±, ×, =, <, >) and between numbers and percent symbols (e.g., 45%). Please use International System (SI) units. All abbreviations and acronyms should be defined at first mention. Thereafter, generic names should be abbreviated as appropriate without altering the species name.

#### Types of Manuscripts Original Article

It should consist of "Introduction", "Methods", "Results" and "Discussion". Conclusion may be written as a last paragraph of discussion, there is no need to add a separate section for conclusion. The whole length of text should be maximum 5 000 words (except abstract, acknowledgements and references). The numbers of references should be maximum 50. Also, scientific names should be spelled italics throughout the text.

#### Review

It should be maximum 6 000 words (except abstract and references). The author(s) should have at least one published paper in a journal indexed in SCI/SCI-expanded related to the topics of the review. The abstract should be as one paragraph and should be written without a section. The numbers of references should be maximum 100.

#### Case Report

It should be maximum 1 500 words (except abstract, acknowledgement and references). Case reports should consist of abstract, keywords, introduction, case report and discussion sections. The numbers of references should be maximum 10. Figures or Tables should follow the main text in a separate pages.

#### Letter to Editor

It should be maximum 1 000 words (except abstract and references). No Tables or Figures are included. If it was written referring to another article, the number and the date should also be added. The name, affiliation(s) and address of author(s) should be written at the end of the text. The numbers of references should be maximum 5.

#### Manuscript Arrangement

Manuscripts should be arranged as follows: "Title page", "Abstract", "Keywords", "Main text", "Acknowledgements", "References", "Tables", and "Figures".

#### Title page

All submissions must include a title page, which is to be uploaded as a separate document. The title page should contain the full title in sentence case (e.g., Urothelial cancers: clinical and imaging evaluation). The title should be limited to 25 words or less and should not contain abbreviations. The title should be a brief phrase describing the contents of the paper. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible. It should be written in capital letters both in Turkish and in English. Title in English should be written using italic letters for Turkish manuscripts and vice versa. The first and the family names of the authors should be written in small letters as the first letter being the capital.

The full names and affiliations of all authors should be given clearly and briefly with their institutions, address with zip code and name of country, and the contact details of corresponding author (E-mail address and telephone). In addition, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) numbers of all authors should be included into the title page.

#### Abstract

The abstract should be brief, indicating the purpose/significance of the research, methodology, major findings and the most significant conclusion (s). The abstract should not contain literature citations that refer to the main list of reference attached to the complete article. The abstract should be written as a single paragraph and should be in reported speech format (past tense); complete sentences, active verbs and the third person should be used. The abstract should be structured to include the study's "Objective", "Methods", "Results", and "Conclusion" under 4 separate headings. Abstracts of review articles should be a brief overview of the main points from the review. In reviews and case reports, abstract should be written without any sections. The abstract (English and Turkish) should not be more than 300 words.

#### Keywords

The authors must provide 3-6 keywords for indexing purposes and to facilitate the retrieval of articles by search engines. Keywords should be different from the words that make up the title of the article. Keywords should be written below the abstracts both in Turkish and English. Acronyms should be avoided. For English keywords, always try to use terms from the Medical Subjects Headings list from Index Medicus ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). For Turkish keywords, terms from Turkish Scientific Terms ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)) should be used.

#### Main text

##### Introduction

The introduction should be clear and concise, with relevant references on the study subject and the proposed approach or solution. There should be no subheadings. Excessive citation of literature should be avoided. Only necessary and the latest citations of literature that are required to indicate the reason for the research undertaken and the essential background should be given.

##### Methods

Explain clearly but concisely your clinical, technical, or experimental procedures. A precise description of the selection of your observational or experimental subjects (for example patients or laboratory animals including controls) must be presented. Experimental research involving human or animals should be approved by ethical committee. All chemicals and drugs used must be identified correctly, including the generic names, the name of the manufacturer, city and country in parenthesis. The techniques or methodology adopted should be supported with standard references. Briefly describe methods that have been published but are not well known as well as new or substantially modified methods. Description of established procedures are unnecessary. Apparatus should be described only if it is non-standard; commercially available apparatus used should be stated (including manufacturers' name, address in parenthesis). Only SI units should be used for each measurements.



### Results

The result section should provide complete details of the experiment that are required to support the conclusion of the study. The results should be written in the past tense when describing findings in authors experiments. Previously published findings should be written in the present tense. Speculation and the detailed interpretation of the data should not be included in the results but should be put into the discussion section.

### Discussion

Statements from the "Introduction" and "Results" sections should not be repeated here. The final paragraph should highlight the main conclusions of the study.

### Tables and Figures

The visual presentations like photographs, graphics, pictures etc. must be labelled "Figures". Whereas, the "Tables" shows the classified data. Tables should be added after the "References" section. Figure legends should be placed into the end of the main text. Figures should be uploaded as a separate file following the Dergipark System.

All tables and figures must have a caption and/or legend and be numbered (e.g., Table 1., Figure 2.), unless there is only one table or figure, in which case it should be labelled "Table" or "Figure" with no numbering. Captions must be written in sentence case (e.g., Figure 1. Macroscopic appearance of the samples.). The font used in the figures should be Times New Roman. If symbols such as  $\times$ ,  $\mu$ ,  $\eta$ , or  $\nu$  are used, they should be added using the Symbols menu of Word.

All tables and figures must be numbered consecutively as they are referred in the text. Please refer to tables and figures with capitalisation and unabbreviated (e.g., "As shown in Figure 2. ...", and not "Fig. 2" or "figure 2"). The resolution of images should not be less than 118 pixels/cm when width is set to 16 cm. Images must be scanned at 300 dpi resolution and submitted in .jpeg, .png or .tif format.

Graphics and diagrams must be drawn with a line weight between 0.5 and 1 point. Scanned or photocopied graphs and diagrams are not accepted.

Charts must be prepared in 2 dimensions unless required by the data used. Charts unnecessarily prepared in 3 dimensions are not accepted.

Figures that are charts, diagrams, or drawings must be submitted in a modifiable format, i.e. our graphics personnel should be able to modify them. Therefore, if the program with which the figure is drawn has a "Save as" option, it must be saved as .pdf. If the "Save as" option does not include .pdf extension, the figure must be copied and pasted into a blank Microsoft Word document as an editable object. It must not be pasted as an image file (.tiff or .jpeg) unless it is a photograph.

Tables and figures, including caption, title, column heads, and footnotes, must not exceed 16 x 20 cm and should be no smaller than 8 cm in width. For all tables, please use Word's "Create Table" feature, with no tabbed text or tables created with spaces and drawn lines. Please do not duplicate information that is already presented in the figures. Tables must be clearly typed, each on a separate sheet, and single-spaced. Tables may be continued on another sheet if necessary, but the dimensions stated above still apply.

Tables should be arranged as a horizontal borderline as well as below the last line. Moreover, there should be vertical line on the right of first column on the left hand side. Abbreviations used in the tables such as (\*) should be explained below the table in 10 font size.

In Tables written in Turkish, decimal numbers should be written with comma, however in English text, decimal numbers should be written with dots. Percentages (%) should be placed in front of the numbers without space and behind the numbers in Turkish and English text, respectively.

### Example for a Table:

Table 1. The reasons of not applying to general practitioner for the first application.

The reasons	n*	%
Only Psychiatrist can do it		
No information about general practitioner		
Parents decision		
Not preferred	47	53.4
17	19.3	
12	13.6	
12	13.6	

\*Total number of patients.

### Acknowledgement

All acknowledgements, poster/oral presentations, financial supports, grants, technical supports and the conflict of interest should be mentioned at the end of the text.

### Funding

The type of Project or the financial support such as scientific projects of University, TUBITAK projects etc. should be added at the end of the text including the numbers and the year of the projects.

### References

While talking about the source in the text, the first author's surname in Er and his friends' study<sup>12</sup>..... or in Er et al.<sup>12</sup>. Both authors should be given the surnames of both authors (similar results were found in the study

conducted by Öncü and İlke<sup>13</sup>).

Citations in the text should be identified by numbers as superscript, for example, "The results were as follows: 4. If there are more than one references, separate the numbers with comma, for example, "Several interventions have been successful at increasing compliance.<sup>11,14"</sup>

In following journals, first and the last numbers should be separated by "-.", for example: Diabetes mellitus is associated with a high risk of foot ulcers<sup>1-3</sup> or "As reported previously,<sup>1,3-6"</sup>

Do not include personal communications, unpublished data, or other unpublished materials as references, although such material may be inserted (in parentheses) in the text. In the case of publications in languages other than English, the published English title should be provided if one exists, with an annotation such as "(article in Turkish with an abstract in English)". If the publication was not published with an English title, provide the original title only; do not provide a self-translation. A short title for use as a running head (not to exceed 30 characters in length, including spaces between words) is needed. References should be formatted as follows (please note the punctuation and capitalisation):

The list of references at the end of the paper should be given in order of their first appearance in the text. All authors should be included in reference lists unless there are more than 6, in which case only the first 3 should be given, followed by "et al." in English and "ve ark." in Turkish references.

The number of references should not be more than 60 in original articles, not more than 100 in review articles, not more than 20 in case reports and not more than 5 in letter to editor. The journal requires DOI numbers, when available, to be included in all references. Personal experiences and researches without a DOI number should not be used.

In order to arrange the reference list easily, our journal suggest the use of reference arrangement programmes such as EndNote or Mendeley etc.).

For a reference in the reference list, the surname of author, the first letter of author's name, the title of the reference, the name of the journal, the year of the journal, the numbers of its volume, issue and pages should be written. The name of the journal should be abbreviated as in AMA (American Medical Association) (<http://library.nymc.edu/informatics/amastyle.cfm>). If the abbreviation is not available, whole name of the journal should be written.

### Published papers

Yoldas O, Bulut A, Altindis M. Current Approach to Hepatitis A Infections. *Viral Hepatit J* 2012; 18: 81-86.  
 Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia*. 2003;17:427-436.  
 Özcelik F, Öztosun M, Gülsün M, ve ark. Pseudothrombocytopenia due to EDTA in a case with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Biochem*. 2012;37(3):336-339.

Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. *Am J Med*. 2000;109(6):481- 488. doi:10.1016/S0002-9343(00)00545-3.

If a supplement of a journal is referred, (suppl.) in English and (ES) in Turkish manuscripts should be used.

### Electronic journal articles

If a journal from a website is used, the date of publishing is used. Usually, there is no numbers of volume, issue or pages. The web address and date of download should be given.

### Example:

Acetaminophen poisoning. In: DynaMed [database online]. EBSCO Information Services. [http://0-](http://0-search.ebscohost.com/topcat.switchinc.org/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862)

[search.ebscohost.com/topcat.switchinc.org/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862](http://0-search.ebscohost.com/topcat.switchinc.org/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862).

### Updated

March 09, 2010. Accessed March 23, 2010.

### Book

Harmening D. *Modern Blood Banking & Transfusion Practices*. 6th ed. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 2012.  
 Strunk W Jr., White EB. *The Elements of Style*. 4th ed. New York, NY: Longman; 2000.  
 Chapter in a book  
 Solensky R. Drug allergy: desensitization and treatment of reactions to antibiotics and aspirin. In: Lockey R, ed. *Allergens and Allergen Immunotherapy*. 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker; 2004:585-606.  
 McCall RE, Tankersley CM. Phlebotomy and specimen considerations. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE, editors. *Clinical Chemistry: Techniques, Principles, Correlations*. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Williams; 2010:33-73.

### Conference proceedings

Weber KJ, Lee J, Decresse R, Subjasis M, Prinz R. Intraoperative PTH monitoring in parathyroid hyperplasia requires stricter criteria for success. Paper presented at: 25th Annual American Association of Endocrine Surgeons Meeting; April 6, 2004; Charlottesville, VA.

Chiu H, Rosenthal M. Search engines for the World Wide Web: a comparative study and evaluation met-



hology. Paper presented at: American Society for Information Science Annual Conference; October 19-24, 1996; Baltimore, MD. <http://www.asis.org/annual-96/electronicproceedings/chu.html>. Accessed February 26, 2004.

### Theses

Fenster SD. Cloning and Characterization of Piccolo, a Novel Component of the Presynaptic Cytoskeletal Matrix [master's thesis]. Birmingham: University of Alabama; 2000.

### Publication Policy and Manuscript Evaluation Process

#### A. Double-blinded peer-reviewed method

Biotechnology and Strategic Health Research (J BSHRS) is published 3 times a year (April, August, December) and it is double-blinded peer-reviewed system national journal.

Editorial and publication processes of the BSHRS Derg. are shaped in accordance with the guidelines of the international organizations such as the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE). The journal is in conformity with Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)). Processing and publication is free of charge with the Biyoteknolojik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi. Authors are not charged a fee at any point during the publication process. All manuscripts should be submitted through the journal's web page at <http://dergipark.gov.tr/bshr>.

For the evaluation of papers, at least two referees are determined considering the content of the manuscript or the professional scientific area of the referees. In this step, referee assessment form is sent via internet without names. The personal data of the referee is not shown since the double-blind peer-reviewed method is used. Upon request, a written document given to referee as the referee for that contribute to the journal. The authors cannot directly contact with the referees. The referee's evaluation report is sent by the journal management system. The evaluation forms and the referees' reports are sent to the corresponding author(s) by the editor.

#### B. Decision process

After the referees' evaluation process, the editor decides whether the manuscript will be accepted or not considering the accuracy and the importance of the work, referee's reports, copyright infringement and ethical problems such as plagiarism.

As the editor decides about the manuscript, he or she may require the suggestions of the other member of editorial board or referees.

#### C. Instancy

A referee invited to the journal for the evaluation of a manuscript should inform the editor about the acceptance in 7 days. The referee should complete the evaluation in 15 days and the corresponding author(s) should download the revised manuscript in 15 days. The requested reading time for the last version of the manuscript by the corresponding author is only 3 days.

#### D. Confidentiality (Privacy Statement)

Personal information such as names and electronic mail addresses are only used for the scientific purposes of the journal. Other than these purposes this information will not be used and will not be shared with the third parties. The manuscripts sent to referees for assessment are kept as confidential documents. The manuscripts are not shown to other people and the contents of them should not be discussed. If it is necessary, reviewers may need suggestions from their colleagues after editorial permission. The editor may give that permission only in the presence of exceptional condition. The confidentiality rules are also valid for the referees not accepting the assessment of the manuscript.

#### E. Objectivity principles

In the evaluation process, no personal criticism of the authors should be done. The evaluations should contribute to the development of works and be objective.

#### F. Citation to reference

The referees should inform the authors if there are any citations that are not referred in the manuscript. The referees should pay particular attention to the citations that do not refer to the subject or to the citations that coincide with similar works. The referees should inform the editors if any publications that have similarity to any previously published work or information are recognized.

#### G. Information and Conflict of Interest

The referees should not agree to make any evaluation if they have any relation with any author, company or institution in which they are tasked to evaluate their work and inform the editor. The referees may not use the unpublished works or sections of the works submitted for evaluation in their own work without the written consent of the author(s). The information and ideas obtained during the assessment should be kept secret by the referees and should not be used for their own interests. These rules include those who refuse the manuscript assessment.

#### H. Prevention of Plagiarism

J of Biotechnology and Strategic Health Research (J of BSHR) reports the similarity rates of the articles through the iThenticate and Turnitin programs and shows the care and sensitivity required to prevent plagiarism.

THE WITHDRAW OF THE ARTICLE MUST BE WITH THE APPROVAL OF ALL AUTHORS.

### Corresponding Address

Prof. Dr. Mustafa Altındaş  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası,  
KORUCUK, 54200, Sakarya

### Dergi Yazı Gönderimi Sayfası:

<http://dergipark.gov.tr/bshr>

### E-mail:

[jbiosad@gmail.com](mailto:jbiosad@gmail.com), [maltindis@gmail.com](mailto:maltindis@gmail.com)

Phone: +90 (264) 295 72 77

Fax: +90.264.295 6629



## DERLEME / REVIEW

**1 Bir İlaç Monografi: Sefepim-Enmetazobaktam***A Drug Monograph: Cefepime-Enmetazobactam*

Hatice Sınay Ütkü, Mustafa Altındış

DOI:10.34084/bshr.1668713

## ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES

**11 Cytomegalovirus (CMV) Enfeksiyonu Tanısı İçin Gönderilen ELISA ve Real Time PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi***Evaluation of ELISA and Real-Time PCR Results Sent for the Diagnosis of Cytomegalovirus (CMV) Infection*

Selahattin Ünlü, Melahat Gürbüz, Gülcan Gencer, Yeliz Çetinkol

DOI:10.34084/bshr.1630548

**19 Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilmiş Acinetobacter baumannii Örneklerinde Biyo İm varlığının Araştırılması***Investigation of Bio İm In Acinetobacter baumannii Isolated From Lower Respiratory Tract Isolates*

Nagihan İçek, Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Asuman Birinci

DOI:10.34084/bshr.1647463

**25 Antimicrobial Susceptibility Profile of Enterobacterales Isolated from Blood Cultures Between 2016-2021***2016-2021 Yılları Arasında Kan Kültürlerinden İzole Edilen Enterobacterales Türlerinin Antimikrobiyal Duyarlılık Profile*

Yeliz Tanrıverdi Çaycı, İlknur Bıyık, Canberk Çınar, Mahmoud Yuoser, Asuman Birinci

DOI:10.34084/bshr.1665093

**31 HBsAg Pozitif Kan Donörlerinde Hepatit Delta Varlığının Değerlendirilmesi***Evaluation of Hepatitis Delta Presence in HBsAg Positive Blood Donors*

Nesrin Gareayaghi, Dogukan Özbey, Mustafa Altındış

DOI:10.34084/bshr.1590089

## EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO EDITOR

**38 Türkiye'nin En Küçük İli Olan ve Göç Sıralamasında Öncelikli Şehirlerden Yalova'da Tüberküloz Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi***Evaluation of Patients Diagnosed with Tuberculosis in Yalova, the Smallest Province in Türkiye and a Priority City in Migration Ranking*

Yusuf Aydemir

DOI:10.34084/bshr.1611593



## Bir İlaç Monografisi: Sefepim-Enmetazobaktam

### A Drug Monograph: Cefepime-Enmetazobactam

  Hatice Sınay Ütkü<sup>1</sup>, Mustafa Altındış<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fak, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD, Kocaeli, Türkiye

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi, Tıp Fak, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıbbi Viroloji BD, Sakarya, Türkiye

**ORCID ID:** Hatice Sınay Ütkü: <https://orcid.org/0000-0002-8648-2359>, Mustafa Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

**\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Hatice Sınay Ütkü, e-posta / e-mail: [utkuhtc@gmail.com](mailto:utkuhtc@gmail.com)

**Geliş Tarihi / Received :** 01-04-2025

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20-04-2025

**Yayın Tarihi / Online Published:** 30-04-2025

Sınay-Ütkü H., Altındış M. Bir İlaç Monografisi: Sefepim-Enmetazobaktam. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024; 9(1):1-10

#### Öz

Sefepim-enmetazobaktam, dördüncü nesil sefalosporin olan sefepim ile geniş spektrumlu bir  $\beta$ -laktamaz inhibitörü olan enmetazobaktam kombinasyonundan oluşan yeni bir antibakteriyel ajandır. Bu kombinasyon, özellikle genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (ESBL) üreten gram-negatif bakterilere karşı etkinliği artırmak amacıyla geliştirilmiştir. Sefepim, güçlü gram-pozitif ve gram-negatif aktivite gösteren bir sefalosporin olmasına rağmen,  $\beta$ -laktamaz üreten patojenlere karşı duyarlılığı sınırlıdır. Enmetazobaktam ise Ambler sınıf A  $\beta$ -laktamazları ve bazı sınıf C  $\beta$ -laktamazlarını inhibe ederek sefepimin etkinliğini önemli ölçüde artırmaktadır. Klinik çalışmalarda, sefepim-enmetazobaktamın özellikle komplike idrar yolu enfeksiyonları ve karın içi enfeksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli ciddi enfeksiyonlarda etkinliği gösterilmiştir. FDA ve EMA tarafından belirlenen kriterlere göre, bu kombinasyonun karbapenem direncine sahip *Enterobacterales* suşları üzerinde etkili olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, geleneksel  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonlarına kıyasla daha güçlü bir etkinlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Sefepim-enmetazobaktam, karbapenemlere alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmekte olup, antibiyotik direncinin küresel düzeyde yönetilmesine katkı sağlayabilecek önemli bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Bu derlemede, sefepim-enmetazobaktamın farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri, klinik etkinliği, direnç mekanizmaları ve mevcut klinik çalışma verileri detaylı olarak ele alınacaktır.

**Anahtar Kelimeler** Sefepim-enmetazobaktam,  $\beta$ -laktamaz inhibitörü, antibiyotik direnci, genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz, komplike idrar yolu enfeksiyonları

#### Abstract

*Cefepime-enmetazobactam is a novel antibacterial agent that combines cefepime, a fourth-generation cephalosporin, with enmetazobactam, a broad-spectrum  $\beta$ -lactamase inhibitor. This combination was developed to enhance efficacy against Gram-negative bacteria producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs). While cefepime exhibits strong gram-positive and gram-negative activity, its susceptibility to  $\beta$ -lactamase-producing pathogens is limited. Enmetazobactam significantly enhances cefepime's activity by inhibiting Ambler class A  $\beta$ -lactamases and certain class C  $\beta$ -lactamases. Clinical studies have demonstrated the effectiveness of cefepime-enmetazobactam in treating severe infections, including complicated urinary tract infections and intra-abdominal infections. According to FDA and EMA guidelines, this combination is considered a potential alternative for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales. Additionally, it has demonstrated a superior efficacy profile compared to traditional  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. Cefepime-enmetazobactam is being evaluated as an alternative to carbapenems, offering a valuable option in the global fight against antibiotic resistance. This review discusses the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, clinical efficacy, resistance mechanisms, and current clinical trial data of cefepime-enmetazobactam in detail.*

**Keywords** Cefepime-enmetazobactam,  $\beta$ -lactamase inhibitor, antibiotic resistance, extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, complicated urinary tract infections

## GİRİŞ

Enterobacterales ailesinden olan *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* ve *Enterobacter spp.* ayaktan ve yatan hastalarda sıklıkla karşımıza çıkan patojenlerdendir. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni olabildiği gibi hastane kaynaklı ve ventilatör ilişkili pnömoni gibi ağır ve invaziv enfeksiyonlara da sebep olabilmektedir.<sup>1-3</sup> Bu enfeksiyonların tedavisinde özellikle geniş spektrumlu sefalosporinler olmak üzere beta-laktam antibiyotiklerinin yaygın kullanımını, bu ajanları hidrolize edebilen ve onları etkisiz hale getiren genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların (GSBL) ortaya çıkmasına yol açmıştır.<sup>4,5</sup> Buna bağlı olarak 3. ve 4. Kuşak sefalosporinler, aztreonam ve piperasilin-tazobaktam gibi yaygın kullanılan antibiyotikler etkisiz kalmaktadır.<sup>6,7</sup> GSBL üreten Enterobacterales ailesinden bakteriler Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention/CDC) tarafından ciddi tehdit olarak tanımlanırken<sup>8</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2024 yılında “Öncelikli Bakteriyel Patojenler” listesinde kritik öncelikli kabul edildi.<sup>9</sup>

GSBL üreten *Enterobacter* kaynaklı ağır enfeksiyonlarda (kan dolaşımı enfeksiyonu gibi) antibiyotik tedavisi olarak karbapenem tercih edilmesinin son yıllarda artmasıyla karbapenem dirençli *Enterobacterales* (KDE), karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* gibi karbapenem dirençli gram negatif enfeksiyonların sıklığı da artmaktadır.<sup>10-12</sup>

Karbapenem dirençli *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarını ve üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *Enterobacterales*, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından acilen yeni tedavilere ihtiyaç duyulan kritik patojenler olarak belirlenmiştir.<sup>13</sup> Ayrıca, CDC, GSBL üreten ve çoklu ilaç dirençli (ÇİD) *P. aeruginosa*'yı ciddi tehdit olarak tanımlarken, karbapenem dirençli *Enterobacterales* (KDE) ve karbapenem dirençli (KD) *A. baumannii*'yi ise acil tehdit olarak tanımlamıştır.<sup>14</sup>

Antibiyotik direnci, modern tıbbi uygulamalar için ciddi

bir tehdit oluşturan önemli bir küresel sağlık sorunu haline gelmiştir.<sup>15,16</sup> Ayrıca, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'in artan prevalansı, çoklu ilaç dirençli enfeksiyonlar için mevcut tedavi seçeneklerini daha da sınırlamıştır. Bu bağlamda, bu direnç zorluklarını çözebilecek yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Dördüncü nesil sefalosporin olan sefepim ile yeni bir beta-laktamaz inhibitörü olan enmetazobaktamı birleştiren sefepim-enmetazobaktam kombinasyonu umut verici bir antimikrobiyal kombinasyondur. Sefepim, kromozomal ve plazmid aracılı AmpC sefalosporinazları ile bazı karbapenemaz enzimlerine karşı bozulmaya karşı geliştirilmiş stabilitesi ile bilinir.<sup>15</sup> Diğer taraftan, enmetazobaktam, geniş spektrumlu beta-laktamazlar ve bazı karbapenemazlar dahil olmak üzere klinik olarak önemli geniş bir beta-laktamaz yelpazesi üzerinde etkinliği olan bir penisilanik asit sülfona beta-laktamaz inhibitörüdür.<sup>15</sup>

Sefepim ve enmetazobaktam kombinasyonu, çoklu ilaç dirençli enfeksiyonların tedavisinde birkaç avantaj sunmaktadır. İlk olarak, klinik uygulamada önemli bir zorluk olan geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacterales* türlerine karşı güçlü bir in vitro etkinlik göstermiştir. İkinci olarak, bu kombinasyon, tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu bazı karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* türlerine karşı da etkinlik göstermiştir.<sup>17</sup>

Sefepim-enmetazobaktam, 2024 yılının şubat ayında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından komplike idrar yolu enfeksiyonlarının (KİYE) tedavisi için onaylanmıştır.<sup>18,19</sup> Ayrıca, Avrupa İlaç Ajansı ve İngiltere Sağlık Ürünleri Düzenleme Ajansı tarafından KİYE, hastane kaynaklı pnömoni (ventilatör ile ilişkili pnömoni dahil) ve bu enfeksiyonlarla ilişkili bakteriyemi tedavisi için onaylanmıştır.<sup>15,19</sup> Sefepim-enmetazobaktam, çoklu ilaca dirençli gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde önemli bir potansiyele sahip umut verici bir antibiyotiktir ve özellikle GSBL üreten patojenlere bağlı enfeksiyonlarda kullanımı



için uygundur.<sup>15</sup>

## 2. FARMAKOLOJİ

### 2.1. Kimyasal Yapısı

#### 2.1.1. Sefepim

Sefepim, 4. Kuşak bir sefalosporin antibiyotiktir. Geniş spektrumlu aktiviteye sahiptir ve hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı etkilidir.<sup>20</sup> Sefepimin kimyasal formülü şu şekildedir: (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>)

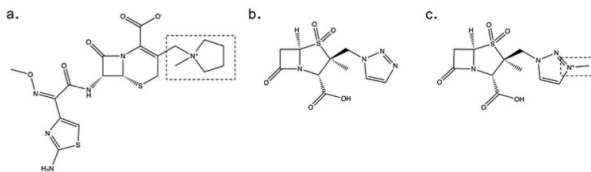
Moleküler yapısı, dihidrotiazin halkasına eklenen bir N-metil-pirolidon grubu içerir.<sup>16</sup> Bu yapı, zwitteriyonik özellikler kazandırır ve ilacın bakteri içine penetrasyonunu artırır.<sup>16</sup>

#### 2.1.2. Enmetazobaktam

Enmetazobaktam, yeni bir penisilinin asit sülfon bazlı β-laktamaz inhibitörüdür.<sup>21</sup> Tazobaktam ile yapısal benzerlikler gösterir.<sup>16</sup> Enmetazobaktamın kimyasal formülü şu şekildedir: (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S)

Tiyazol grubuna eklenen bir metil grubu, zwitteriyonik özellikler sağlar ve sefepime benzer şekilde hücre içine penetrasyonunu artırır.<sup>16</sup> Enmetazobaktam, Ambler sınıfı A β-laktamazları ve KPC-2 ve KPC-3 dahil olmak üzere çeşitli β-laktamazları inhibe eder.<sup>16</sup>

Şekil 1 de sefepim, tazobaktam ve enmetazobaktamın kimyasal yapısı gösterilmiştir.<sup>16</sup>



Şekil 1. Sefepim (a), tazobaktam (b) ve enmetazobaktamın (c) moleküler yapısı. Kesikli kutular, sefepimde N-metil-pirolidon kısmını ve enmetazobaktamda ek metil grubunu vurgular.<sup>16</sup>

### 2.2. Etki Mekanizması

Sefepim-enmetazobaktam, iki farklı mekanizma ile etki gösteren bir antibakteriyel kombinasyondur.

Sefepim, dördüncü kuşak bir sefalosporindir ve bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe ederek etki gösterir. Sefalosporinler, penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanarak peptidoglikan çapraz bağlanmasını engeller. Bu da hücre duvarı bütünlüğünün bozulmasına ve bakterinin ölümüne yol açar.<sup>20</sup> Sefepim, çoğu gram-pozitif ve gram-negatif bakteriye karşı geniş spektrumlu bir aktiviteye sahiptir.<sup>16</sup> Ancak, bazı beta-laktamazlar tarafından hidrolize edilebilir, bu da etkinliğini azaltır.<sup>5,20</sup>

Enmetazobaktam, bir beta-laktamaz inhibitörüdür ve sefepimi beta-laktamazların etkisinden koruyarak çalışır. Enmetazobaktam, beta-laktamazlara geri dönüşsüz olarak bağlanır ve onları inhibe eder, böylece sefepimin hidrolize olmasını önler.<sup>15,16</sup> Özellikle, Ambler sınıf A beta-laktamazlara (SHV, TEM, CTX-M gibi genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar dahil), KPC-2 ve KPC-3'e karşı etkilidir.<sup>16</sup> CTX-M-15'te, Ser70 ve Lys73 arasında çapraz bağlanma oluşturarak enzimi inaktif hale getirdiği gösterilmiştir.<sup>16</sup> Enmetazobaktam, Ambler sınıf C veya D beta-laktamazları inhibe etmez (OXA-1'in kısmi inhibisyonu hariç).<sup>16</sup> Sefepim, zaten sınıf C ve D beta-laktamazlara karşı kararlı olduğundan, bu kombinasyon, sınıf A, C ve D beta-laktamazlara karşı koruma sağlar.<sup>16</sup>

Sefepim-enmetazobaktamın etki mekanizması, sadece GSBL üreten Enterobacterales ile sınırlı değildir. İlaç, OXA-48 üreten klinik izolatlar karşı da aktivite gösterir.<sup>15</sup> Hatta sefepim, OXA-48 gibi enzimleri inhibe edebilir.<sup>21</sup> Ek olarak, bazı kaynaklar enmetazobaktam'ın KPC-2 ve KPC-3 gibi Class A β-laktamazları inaktive ettiğini belirtmektedir.<sup>16</sup>

Yapılan bir çalışmada, sefepim-enmetazobaktamın OXA-48 üreten Enterobacterales'e karşı seftazidim-avibaktama benzer aktivite gösterdiği bulunmuştur.<sup>15</sup> Başka bir çalış-

mada ise, sefepim-enmetazobaktamın seftazidim-avibaktam dirençli KPC varyantlarına karşı düşük MIC değerleri sergilediği gözlemlenmiştir.<sup>24</sup> Bu durum, ilacın bu tür dirençli varyantların tedavisinde potansiyel bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.<sup>24</sup>

Sonuç olarak, sefepim-enmetazobaktam kombinasyonu, sefepimin geniş spektrumlu aktivitesini korurken, enmetazobaktamın beta-laktamaz inhibisyonu sayesinde dirençli bakterilere karşı etkinliğini artırır. Bu kombinasyon, çoklu ilaca dirençli gram-negatif enfeksiyonların tedavisi için önemli bir potansiyele sahiptir.<sup>15</sup>

### 2.3. Farmakokinetik

Sefepim-enmetazobaktamın farmakokinetik özellikleri, sağlıklı gönüllüler ve komplike idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda incelenmiştir.<sup>22</sup> Popülasyon farmakokinetik analizlerinde, sağlıklı gönüllüler ve KİYE hastaları arasında sefepim ve enmetazobaktamın Cmax ve EAA değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir.<sup>19</sup>

#### 2.3.1. Sefepim

- **Emilim:** Sefepim intravenöz yoldan uygulanır ve oral biyoyararlanımı yoktur.<sup>16</sup>
- **Dağılım:** Sefepim, vücutta geniş bir dağılım gösterir. Dağılım hacmi yaklaşık 20 Ldir.<sup>19,22</sup> Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%20).<sup>19</sup> Sefepim, epitel astar sıvısına kolayca geçer; EAS:plazma oranı yaklaşık 0.61'dir.<sup>16</sup> Ayrıca beyin omurilik sıvısına da geçer, ancak BOS:plazma oranı düşüktür (0.05-0.34).<sup>16</sup>
- **Metabolizma:** Sefepim, kısmen karaciğerde metabolize olur. Dozun yaklaşık %7'si N-metilpirolidone dönüştürülür ve bu da hızla N-oksido dönüştürülür.<sup>19</sup>
- **Atılım:** Sefepim, esas olarak böbrekler yoluyla atılır. Dozun yaklaşık %85'i idrarla değişmeden atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2.7 saattir.<sup>19,22</sup>

#### 2.3.2. Enmetazobaktam

- **Emilim:** Enmetazobaktam da IV yoldan uygulanır ve

oral biyoyararlanımı yoktur.

- **Dağılım:** Enmetazobaktam da vücutta geniş bir dağılım gösterir. Dağılım hacmi yaklaşık 25 Ldir. Plazma proteinlerine bağlanmaz.<sup>19</sup> Enmetazobaktam da EAS'ya kolayca geçer; EAS:plazma oranı yaklaşık 0.53'tür.<sup>16</sup>
- **Metabolizma:** Enmetazobaktam, ihmal edilebilir düzeyde karaciğer metabolizmasına uğrar.<sup>16</sup>
- **Atılım:** Enmetazobaktam da esas olarak böbrekler yoluyla atılır. Dozun yaklaşık %90'ı idrarla değişmeden atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2.6 saattir.<sup>19,22</sup>

#### 2.3.3. Dozaj ve Uygulama

Sefepim-enmetazobaktam, KİYE ve hastane kaynaklı pnömoni tedavisi için onaylanmıştır.<sup>18</sup> Standart doz rejimi, KİYE için her 8 saatte bir 2 g sefepim / 0.5 g enmetazobaktam (2 saatlik infüzyon) ve HKP için her 8 saatte bir 2 g sefepim / 0.5 g enmetazobaktam (4 saatlik infüzyon)'dur.<sup>16</sup>

#### 2.3.4. Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir.<sup>16,22</sup> Kreatinin klerensi <15 mL/dk olan ve hemodiyaliz alan hastalarda hem sefepim hem de enmetazobaktam için doz ayarlaması yapılır.<sup>19</sup>

#### 2.3.5. Pediyatrik Hastalar

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik veriler henüz tam olarak belirlenmemiştir.<sup>22</sup>

### 2.4. Farmakodinamik

Sefepim-enmetazobaktamın farmakodinamik özellikleri, esas olarak in vitro çalışmalara ve hayvan modellerine dayanmaktadır. Sefepim için temel farmakodinamik parametre, %T>MİK olarak tanımlanan, dozlama aralığındaki serbest ilaç konsantrasyonunun minimum inhibitör konsantrasyonunun üzerinde kaldığı süredir.<sup>16,23</sup> Enmetazobaktamın farmakodinamiği tam olarak anlaşılmamıştır, ancak sefepimin beta-laktamazlar tarafından hidrolize edilmesini önleyerek etki gösterdiği düşünülmektedir.<sup>16</sup>

In vitro çalışmalarda, sefepim-enmetazobaktam, GSBL üreten *Enterobacterales* ve *P. aeruginosa* dahil olmak üzere çok çeşitli gram-negatif bakterilere karşı aktivite göstermiştir.<sup>15,22,24</sup> Enmetazobaktam, sefepimin aktivitesini, özellikle GSBL üreten suşlara karşı önemli ölçüde artırır.<sup>15,16</sup> Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, sefepim-enmetazobaktamın GSBL üreten *K. pneumoniae*'nin neden olduğu pnömoni ve diğer enfeksiyonlarda etkili olduğunu göstermiştir.<sup>23</sup>

Sefepim-enmetazobaktamın klinik farmakodinamiği ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir. Ancak, mevcut veriler, bu kombinasyonun çoklu ilaca dirençli gram-negatif enfeksiyonların tedavisi için umut verici bir seçenek olduğunu düşündürmektedir.

### 3. KLİNİK ÇALIŞMALAR

Sefepim-enmetazobaktamın klinik etkinliği, öncelikli olarak komplike idrar yolu enfeksiyonları ve akut piyelonefritli yetişkin hastalarda yapılan ALLIUM adlı bir faz 3 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışma, sefepim-enmetazobaktamı, piperasilin-tazobaktam ile karşılaştıran, randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmadır.<sup>19, 22</sup>

Staten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, ALLIUM çalışmasına katılan hastalar 1:1 oranında sefepim-enmetazobaktam veya piperasilin-tazobaktam gruplarına randomize edilmiştir. Başlıca etkinlik sonucu, tedavi sonrası testte (7-10 gün) klinik iyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyonun birleşik sonucu olarak tanımlanmıştır.<sup>22</sup> Çalışma, sefepim-enmetazobaktamın, piperasilin-tazobaktama göre KİYE tedavisinde non-inferior olduğunu göstermiştir.<sup>19, 22</sup> Sefepim-enmetazobaktam grubunda %79.1 oranında, piperasilin-tazobaktam grubunda ise %58.9 oranında birleşik başarı elde edilmiştir.<sup>25</sup>

Keam ve arkadaşlarının çalışmasında belirtildiği gibi, ALLIUM çalışması, çoğunlukla Avrupada gerçekleştirilmiştir ve hastaların çoğu beyaz ırktandır. Ayrıca, çalışmaya GSBL üreten gram-negatif patojenlere sahip çok az hasta dahil

edilmiştir.<sup>19</sup>

Sefepim-enmetazobaktamın hastane kaynaklı pnömoni, ventilator ile ilişkili pnömoni ve bu enfeksiyonlarla ilişkili bakteriyemi tedavisindeki etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren klinik çalışmalar da mevcuttur.<sup>19</sup> Cefepim/enmetazobactam için yeni ilaç başvurusu yalnızca bu tek faz 3 ALLIUM çalışmasını içeriyordu. Çalışma, mikrobiyolojik mITT kohortunda tedavi testinde genel başarı için birincil etkinlik son noktasının önceden belirlenmiş %10'luk sınırını karşıladı.<sup>22</sup>

Pediyatrik hastalarda KİYE için bir faz 2 klinik çalışması da devam etmektedir.<sup>19</sup>

Ek olarak, post-marketing sürveyans çalışması, ilaca direnç veya duyarlılığın azalıp azalmadığını izlemek için EXBLIFEP'in piyasaya sürülmesinden sonra 5 yıllık bir süre boyunca Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmıştır. Bu çalışma, Eylül 2029'a kadar tamamlanması planlanmaktadır.<sup>22</sup>

Bu çalışmalar, sefepim-enmetazobaktamın çoklu ilaca dirençli gram-negatif enfeksiyonların tedavisi için umut verici bir seçenek olduğunu göstermektedir. Ancak, farklı hasta popülasyonlarında ve farklı enfeksiyon tiplerinde daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### 4. ENDİKASYONLAR ve KULLANIM

Sefepim-enmetazobaktam (EXBLIFEP®), aşağıdaki duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu komplike idrar yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere piyelonefrit tedavisi için 18 yaş ve üzeri hastalarda endikedir:<sup>18, 22</sup>

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae kompleksi*

İlaç dirençli bakterilerin gelişimini azaltmak ve EXBLIFEP'in ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliğini korumak için EXBLIFEP yalnızca duyarlı bakterilerin neden olduğu kanıtlanmış veya şiddetle şüphelenilen enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek için kullanılmalıdır. Kültür ve duyarlılık bilgileri mevcut olduğunda, antibakteriyel tedaviyi seçerken veya değiştirenken bu bilgiler dikkate alınmalıdır.<sup>18</sup>

Avrupada, sefepim-enmetazobactam ayrıca hastane kaynaklı pnömoni (ventilatörle ilişkili pnömoni dahil) ve bu enfeksiyonlarla ilişkili bakteriyemi tedavisi için de onaylanmıştır.<sup>19</sup>

## 5. KONTRENDİKASYONLAR

Sefepim-enmetazobactam kullanımı, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Sefepime, enmetazobactam veya diğer beta-laktam antibiyotiklere (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar) karşı ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü: Bu reaksiyonlar arasında anafilaksi, ürtiker, anjiyoödem, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi ve hayatı tehdit edici reaksiyonlar bulunabilir.<sup>19, 22</sup> Beta-laktam antibiyotikler arasında çapraz duyarlılık olabileceğinden, herhangi bir beta-laktam antibiyotiğe karşı alerjisi olan hastalarda sefepim-enmetazobactam dikkatle kullanılmalıdır.
- Sefepim-enmetazobactam için yukarıda belirtilen kontrendikasyonlar dışında başka bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Ancak, bazı durumlarda dikkatli kullanılması gereken özel popülasyonlar vardır:
- **Gebelik ve emzirme:** Sefepim-enmetazobactamın gebelik ve emzirme dönemindeki güvenliliği henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, yalnızca potansiyel yararları potansiyel risklerden fazla ise kullanılmalıdır.<sup>22</sup>
- **Pediyatrik hastalar:** Sefepim-enmetazobactamın 2 yaşından küçük çocuklardaki güvenliliği ve etkinliği henüz tam olarak belirlenmemiştir.<sup>22</sup> 2 yaşından bu-

yük çocuklarda da kullanımı sınırlı verilerle desteklenmektedir.

- **Böbrek yetmezliği:** Sefepim ve enmetazobactam, esas olarak böbrekler yoluyla atılır. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.<sup>19, 22</sup>
- **Karaciğer yetmezliği:** Sefepim, kısmen karaciğerde metabolize olur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması genellikle gerekli değildir, ancak dikkatli olunması önerilir.<sup>19</sup>

Sefepim-enmetazobactam kullanmadan önce, hastanın tam bir tıbbi öyküsü alınmalı ve olası kontrendikasyonlar ve dikkat edilmesi gereken durumlar değerlendirilmelidir.

## 6. YAN ETKİLER

Sefepim-enmetazobactam genellikle iyi tolere edilir, ancak bazı advers etkiler ortaya çıkabilir. Klinik çalışmalarda en sık görülen yan etkiler şunlardır: <sup>16, 18, 19, 22</sup>

### Sık görülen yan etkiler (%5 veya daha fazla):

- **Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme:** Transaminazlarda ve bilirubinde artış görülebilir. Bu genellikle hafif ve geçicidir.
- **Baş ağrısı**
- **İnfüzyon bölgesi reaksiyonları:** Flebit, ağrı, şişlik ve kızarıklık gibi reaksiyonlar görülebilir.
- **İshal**

### Daha az sık görülen yan etkiler:

- **Bulantı ve kusma**
- **Anemi**
- **Hipersensitivite reaksiyonları:** Döküntü, kaşıntı, ürtiker ve anjiyoödem gibi alerjik reaksiyonlar görülebilir. Nadiren anafilaksi gibi ciddi reaksiyonlar da bildirilmiştir.
- *Clostridioides difficile* ile ilişkili ishal
- **Nörotoksikite:** Sefepim, nöbetler, miyoklonus ve ensefalopati gibi nörolojik yan etkilere neden olabilir. Bu risk, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda

daha yüksektir. Enmetazobaktam ile kombinasyon halinde bu yan etkiler daha az sıklıkta bildirilmiştir.

- **Hemolitik anemi:** Nadir durumlarda, sefepim hemolitik anemiye neden olabilir.
- **Kanama eğilimi:** Sefepim, protrombin aktivitesinde azalmaya neden olabilir ve bu da kanama riskini artırabilir.

Sefepim-enmetazobaktam kullanırken herhangi bir yan etki görülürse, derhal bir sağlık uzmanına başvurulmalıdır.

## 7. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Sefepim-enmetazobaktam ile bilinen bazı ilaç etkileşimleri şunlardır:<sup>22</sup>

- **Aminoglikozidler:** Sefepim-enmetazobaktam ile birlikte aminoglikozidler kullanıldığında nefrotoksisite ve ototoksisite riski artabilir. Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi önerilir.
- **Güçlü diüretikler (örneğin furosemid):** Sefepim ve diğer sefalosporinlerin güçlü diüretiklerle birlikte kullanımı nefrotoksisiteye neden olabilir.
- **Probenesid:** Probenesid, sefepimin renal atılımını azaltır ve bu da sefepim plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.
- **Oral antikoagülanlar:** Sefepim, protrombin aktivitesini azaltabilir ve bu da kanama riskini artırabilir. Oral antikoagülanlarla birlikte kullanıldığında kanama riski daha da artabilir. INR izlemesi yapılmalıdır.

İn vitro çalışmalara göre, enmetazobaktamın CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A4'ü inhibe etmediği, ancak CYP2E1'i inhibe ettiği gösterilmiştir. Enmetazobaktam, CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4'ü indüklemeyebilir. İn vitro, enmetazobaktam, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 veya MATE2-K'nin bir substratı değildir ve P-gp, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT3, BSEP, MRP3, MRP4 ve NTCP'yi inhibe etmez. Sefepim ile in vitro CYP-450 enzim

veya membran taşıyıcı ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.<sup>22</sup>

Herhangi bir ilaç etkileşimi olasılığını en aza indirmek için, sefepim-enmetazobaktam kullanmadan önce hastanın kullandığı tüm ilaçlar hakkında bilgi edinilmelidir.

## 8. ÖZEL POPÜLASYONLARDA KULLANIM

### 8.1. Gebelik

Gebelik kategorisi B'dir.<sup>22</sup> Sefepim-enmetazobaktamın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında, sefepim veya enmetazobaktamın, önerilen insan dozunun birkaç katı yüksek dozlarda uygulandığında teratojenik etki gösterdiğine dair bir kanıt bulunamamıştır.<sup>22</sup> Sefepim-enmetazobaktam, gebelik sırasında ancak potansiyel yararları potansiyel risklerden fazla ise kullanılmalıdır.

### 8.2. Emzirme

Sefepimin insan sütüne geçtiği bilinmektedir.<sup>22</sup> Enmetazobaktamın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebekler üzerindeki potansiyel yan etkiler nedeniyle, sefepim-enmetazobaktam tedavisi sırasında emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya ilacın kesilip kesilmeyeceğine karar verilirken, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurulmalıdır.

### 8.3. Pediyatrik Hastalar

Sefepim-enmetazobaktamın 18 yaşından küçük hastalardaki güvenliliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Devam eden bir pediyatrik çalışma mevcuttur.<sup>22</sup>

### 8.4. Geriyatrik Hastalar

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması genellikle gerekli değildir.<sup>22</sup> Ancak, böbrek fonksiyonları azalmış olan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.

### 8.5. Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir.<sup>16, 25</sup> Doz ayarlaması, tahmini glomerüler filtrasyon

hızına (eGFR) göre yapılır.

### 8.6. Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması genellikle gerekli değildir.<sup>16</sup> Ancak, dikkatli olunması önerilir.

### 9. DOZ AŞIMI

Sefepim-enmetazobaktam için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, tedavi destekleyici olmalı ve semptomlara yönelik olmalıdır.<sup>22</sup>

#### Sefepim doz aşımının belirtileri şunları içerebilir:

- Nöbetler<sup>20</sup>
- Ensefalopati (bilinç bulanıklığı, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu)<sup>20, 26</sup>
- Miyoklonus (istemsiz kas seğirmeleri)<sup>22</sup>

#### Doz aşımı durumunda yapılacaklar:

1. Derhal tıbbi yardım sağlanmalıdır.
2. Hayati belirtiler takip edilmelidir: Solunum, nabız ve tansiyon gibi hayati belirtiler yakından izlenmelidir.
3. Destekleyici bakım sağlanmalıdır: Sıvı ve elektrolit dengesini korumak için intravenöz sıvılar verilebilir. Gerekirse oksijen desteği sağlanabilir. Nöbetler için antikonvülzan ilaçlar kullanılabilir.
4. Hemodiyaliz: Sefepim ve enmetazobaktam, hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılabilir.<sup>19,27</sup> Ciddi doz aşımı veya böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz düşünülebilir.<sup>27</sup> Ancak, hemodiyalizin etkinliği ve ne zaman uygulanması gerektiği konusunda net bir kılavuz bulunmamaktadır. Bu nedenle, hemodiyaliz kararı, hastanın klinik durumu ve böbrek fonksiyonları göz önünde bulundurularak bireysel olarak verilmelidir.

### Önleme

Doz aşımını önlemek için, sefepim-enmetazobaktam, reçete edilen dozda ve sıklıkta kullanılmalıdır. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerek-

lidir.<sup>16,25</sup> İlaç, eğitimli bir sağlık uzmanı tarafından uygulanmalıdır.

### 10. Saklama Koşulları

Sefepim-enmetazobaktam, aşağıdaki koşullarda saklanmalıdır:

- **Toz halinde:** 2°C - 8°C (36°F - 46°F) arasında buzdolabında, orijinal ambalajında ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır. Son kullanma tarihi, üretim tarihinden itibaren 24 aydır.<sup>22</sup>
- **Rekonstitüsyon sonrası:** Sefepim-enmetazobaktam, rekonstitüsyon sonrası 2°C - 8°C (36°F - 46°F) arasında buzdolabında 4 saate kadar saklanabilir. İnfüzyon, rekonstitüsyondan sonraki 6 saat içinde tamamlanmalıdır.<sup>22</sup> Kullanılmayan kısım atılmalıdır.
- **Dondurulmamalıdır.**
- **Seyreltilmiş çözelti oda sıcaklığında bekletilmemelidir.<sup>22</sup>**

Sefepim-enmetazobaktamın uygun şekilde saklanması, ilacın etkinliğini ve güvenliğini korumak için önemlidir. Yukarıdaki talimatlara uyulmaması, ilacın bozulmasına ve etkisiz hale gelmesine neden olabilir.

### SONUÇ

Sefepim-enmetazobaktam, komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil), hastane kaynaklı pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni tedavisinde önemli bir gelişmeyi temsil etmektedir. Özellikle, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacterales suşlarına karşı etkinliği, artan antibiyotik direnci çağında değerli bir tedavi seçeneği sunmaktadır.<sup>16, 28, 29</sup>

ALLIUM faz 3 çalışmasında, sefepim-enmetazobaktam, komplike idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda piperasilin-tazobaktama göre üstün klinik ve mikrobiyolojik iyileşme oranları göstermiştir. Bu üstünlük, özellikle GSBL üreten patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda belirgindir.<sup>30</sup> Sefepim-enmetazobaktamın karbapenemlere

göre daha düşük direnç geliştirme potansiyeli de önemli bir avantajdır.<sup>15, 16</sup>

### **Finansal destek**

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Sefepim-enmetazobaktam genellikle iyi tolere edilir ve advers etki profili, diğer beta-laktam antibiyotiklere benzerdir.<sup>16, 22</sup> En sık görülen advers etkiler arasında karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, baş ağrısı ve infüzyon bölgesi reaksiyonları yer almaktadır.<sup>22</sup> Ciddi advers etkiler nadirdir.

Sefepim-enmetazobaktamın GSBL üreten *Enterobacteriales*'e karşı etkinliği, onu çoklu ilaca dirençli gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde önemli bir araç haline getirmektedir.<sup>15, 29</sup> Karbapenemlere alternatif olarak kullanılabilmesi, karbapenem direncinin gelişimini sınırlamaya ve bu önemli antibiyotik sınıfının etkinliğini korumaya yardımcı olabilir.

Sefepim-enmetazobaktamın uygun kullanımı, antibiyotik direncinin gelişimini en aza indirmek ve hastalar için en iyi sonuçları sağlamak için antibiyotik kullanım politikaları ve yerel direnç verileriyle uyumlu olmalıdır.<sup>28, 31</sup> Sefepim-enmetazobaktam tedavisine başlamadan önce, hastanın tam bir tıbbi öyküsü alınmalı ve olası kontrendikasyonlar ve ilaç etkileşimleri değerlendirilmelidir.

### **Etik Onay**

Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır.

### **Yazar Katkıları**

Konsept: M.A., Dizayn: M.A., Veri Toplama ve İşleme: H.S.Ü., Analiz ve Yorumlama: M.A., H.S.Ü., Literatür Tarama: H.S.Ü., Makale Yazımı: M.A., H.S.Ü.

### **Çıkar çatışması**

Çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Kaynaklar

1. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*. 2020;323:1478-1487. doi:10.1001/jama.2020.2717
2. Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia: a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:285-295. doi:10.1016/S1473-309930747-8
3. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clin Infect Dis*. 2021;73:e4539-e4548. doi:10.1093/cid/ciaa803
4. Livermore DM. Defining new resistance mechanisms against antimicrobials. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62 Suppl 1:i17-120.
5. Bush K, Bradford PA.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6:a025247.
6. Ramatla T, Mafokwane T, Lekota K, et al. "One Health" perspective on prevalence of co-existing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (esbl)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2023;22:88. doi:10.1186/s12941-023-00638-3
7. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:984-994. doi:10.1001/jama.2018.12163
8. Center for Disease Control and Prevention. Antimicrobial resistance threats in the United States, 2021–2022. Available from: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/update-2022.html>
9. WHO. Bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
10. McLaughlin M, Advincula MR, Malczynski M, et al. Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:5131-5133. doi:10.1128/AAC.00607-13
11. Fujimura S, Nakano Y, Sato T, et al. Relationship between the usage of carbapenem antibiotics and the incidence of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Chemother*. 2007;13:147-150. doi:10.1007/s10156-007-0507-x
12. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, et al. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care*. 2010;14:R113. doi:10.1186/cc9062
13. Organization WH. WHO Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed. *Saudi Med J*. 2017;38:444-445. Accessed March 7, 2023. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
14. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Published online November 2019. doi:10.15620/CDC:82532
15. Bhowmick T, Cantón R, Pea F, et al. Cefepime-enmetazobactam: first approved cefepime- $\beta$ -lactamase inhibitor combination for multi-drug resistant Enterobacteriales. *Future Microbiol*. 2024;20.
16. Darlow C, Hope W, Dubey V. Cefepime/Enmetazobactam: a microbiological, pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical evaluation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2024;22:1479–1492.
17. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Reviews*, 31.
18. EXBLIFEP® for Injection, for Intravenous Use.
19. Keam S. J. Cefepime/Enmetazobactam: First Approval. *Drugs of Today (Barcelona, Spain)*. 1998, 60, 403–408.
20. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 47, 679–728.
21. Morrissey I, Magnet S, Hawser S, et al. In Vitro Activity of Cefepime-Enmetazobactam Against Gram-Negative Isolates Collected from U.S. and European Hospitals During 2014–2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00514-19.
22. Staten AR, Baker DE. Cefepime/Enmetazobactam. *Hospital Pharmacy*, 59, 742–747.
23. Johnson A, McEntee L, Farrington N, et al. Pharmacodynamics of Cefepime Combined with the Novel Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Enmetazobactam for Murine Pneumonia Caused by ESBL-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64.
24. Bonnin RA, Doco-Lecompte T, Calve VL. Cefepime/enmetazobactam: a promising new  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 79, 32-39.
25. Lanier C, Melton TC, Covert KL. Cefepime-Enmetazobactam: A Drug Review of a Novel Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitor. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 32, e1-e8.
26. Herishanu Y, Zlotnik M, Mostoslavsky M, et al. Cefuroxime-induced encephalopathy. *Annals of Neurology*, 44, 840–841.
27. Bresson J, Paugam-Burtz C, Josserand J, et al. Cefepime overdose with neurotoxicity recovered by high-volume haemofiltration. *Clinical Toxicology*, 46, 860–862.
28. Bush K, Bradford PA. Interplay between  $\beta$ -lactamases and new  $\beta$ -lactam antibiotics. *Nature Reviews Microbiology*, 17, 295–306.
29. Isler B, Harris PNA, Stewart AG, et al. An update on cefepime and its future role in combination with novel  $\beta$ -lactamase inhibitors for MDR Enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;79:682-691.
30. Kaye KS, Belley A, Barth P, et al. Effect of Cefepime/Enmetazobactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients With Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis. *JAMA*. 2022;327:1662-1672.
31. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacteriales, Carbapenem-Resistant Enterobacteriales, and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 70, 1097–1109.





## Cytomegalovirus (CMV) Enfeksiyonu Tanısı İçin Gönderilen ELISA ve Real Time PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

### Evaluation of ELISA and Real-Time PCR Results Sent for the Diagnosis of Cytomegalovirus (CMV) İnfection

Selahattin Ünlü<sup>1</sup>, Melahat Gürbüz<sup>1</sup>, Gülcan Gencer<sup>2</sup>, Yeliz Çetinkol<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Afyonkarahisar, Türkiye

<sup>2</sup> Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD., Afyonkarahisar, Türkiye

ORCID ID: Selahattin Ünlü: <https://orcid.org/0009-0002-9185-0109> , Melahat Gürbüz: <https://orcid.org/0000-0001-6290-1216>

Gülcan Gencer: <https://orcid.org/0000-0002-3543-041X> , Yeliz Çetinkol: <https://orcid.org/0000-0003-4940-4498>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Selahattin Ünlü, e-posta / e-mail: [drselahattinunlu@gmail.com](mailto:drselahattinunlu@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 06-02-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 21-03-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2025

Ünlü S., Gürbüz M., Gencer G., Çetinkol Y. Cytomegalovirus (CMV) Enfeksiyonu Tanısı İçin Gönderilen ELISA ve Real Time PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi., J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025;9(1):11-18

#### Öz

Amaç	CMV enfeksiyonu ile hasta sağ kalımındaki azalma arasındaki anlamlı ilişki nedeniyle CMV enfeksiyonunun takip ve tedavisi çok önemlidir. CMV enfeksiyonunun teşhisi için serolojik test sonuçlarıyla hastaların değerlendirilmesinde önemli sınırlamalar bulunmaktadır; bu durumda viral nükleik asit tespiti en yaygın olarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile CMV' nin varlığı ortaya konabilir. Bu iki testin uyum düzeyi ile ilgili yapılan çok fazla sayıda çalışma yoktur; bu sebeple bu çalışmada CMV antikorlarının ve CMV DNA sonuçlarının karşılaştırılması olarak değerlendirilmesini hedeflenmiştir.
Gereç ve Yöntem	Bu çalışmada, Ocak 2022 ile Haziran 2024 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na, hastaların ilgili hekimi tarafından CMV RT-qPCR ve CMV antikor testlerinin çalışılması için eş zamanlı olarak gönderilen 367 numuneye ait sonuçlar, retrospektif olarak değerlendirildi, veriler hastane bilgi işlem sisteminden alındı. Çalışmaya dahil edilen numuneler, önceden şu şekilde çalışıldı: PCR aşamasında Bosphore CMV kantifikasyon kiti kullanıldı. CMV-IgM ve CMV-IgG antikor düzeyleri makro ELISA yöntemiyle (Cobas E 411/Roche) üretici tarafından açıklanan prosedüre göre çalışıldı.
Bulgular	Örneklerin %81'inde (298/367) sonuçlar uyumludur; her iki test sonucu 280 örnekte negatif (%76,2), 18 örnekte pozitif (%4,9) saptandı. IgM test sonucu negatif olan 302 hastanın (% 92,7), PCR test sonucu negatif olarak belirlendi. CMV-PCR testi pozitif olan 40 hastanın yalnızca %45'i IgM testiyle pozitif olarak bulundu. İstatistiksel analizler sonucunda, iki test arasında bu patojeni saptama oranları arasında anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir. (p<0,001).
Sonuç	Her iki testin negatif sonuçları arasında güçlü bir uyum vardır. Aynı uyum pozitif sonuçlar arasında gözlemlenmemiştir. Sonuç olarak, klinik uygulamalarda CMV yönetim stratejilerini geliştirmek amacıyla daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak ileri araştırmalar önerilmektedir.
Anahtar kelimeler	CMV, ELISA, IgM, PCR

#### Abstract

Aim	Due to the significant association between CMV infection and reduced patient survival, the monitoring and treatment of CMV infection are of critical importance. However, there are notable limitations in evaluating patients based on serological test results for CMV diagnosis. In such cases, the detection of viral nucleic acids, most commonly through polymerase chain reaction (PCR), is the preferred method for confirming the presence of CMV. There is a limited number of studies investigating the correlation between these two tests. Therefore, this study aims to comparatively evaluate CMV antibody and CMV DNA test results.
Materials and Methods	In this study, the results of 367 samples, which were simultaneously submitted for CMV RT-qPCR and CMV antibody testing by the attending physicians to the Microbiology Laboratory of Afyonkarahisar Health Sciences University Health Practice and Research Hospital between January 2022 and June 2024, were retrospectively analyzed. The data were retrieved from the hospital information system. The included samples were processed as follows: The Bosphore CMV quantification kit was used during the PCR phase. CMV-IgM and CMV-IgG antibody levels were measured using the macro ELISA method (Cobas E 411/Roche) according to the manufacturer's protocol.
Results	In 81% of the cases (298/367), the test results were concordant; both tests yielded negative results in 280 cases (76.2%) and positive results in 18 cases (4.9%). Among the 302 patients with a negative IgM test result, 92.7% were also negative by PCR testing. Notably, only 45% of the 40 patients with a positive CMV-PCR test were also positive for IgM. Statistical analysis revealed a significant difference in the detection rates of this pathogen between the two tests (p<0.001).
Conclusions	There is a strong concordance between the negative results of both tests. However, the same level of agreement was not observed among positive results. In conclusion, further studies with larger patient cohorts are recommended to improve CMV management strategies in clinical practice.
Keywords	CMV, ELISA, IgM, PCR

## GİRİŞ

Cytomegalovirus (CMV), Herpesviridae ailesinin Beta-herpesvirinae alt grubuna ait, lineer çift iplikli, ikozahedral kapsidli ve zarflı bir virüstür.<sup>1</sup> Ailenin diğer üyeleri gibi, CMV de enfeksiyon sonrası konakçıda miyeloid kök hücreleri, monosit, lenfosit ve kemik iliği stromal hücrelerinde latent olarak kalabilir.<sup>2,3</sup> CMV, genellikle yaşamın erken dönemlerinde, çocukluktan genç yetişkinliğe kadar, enfekte hastaların tükürük, gözyaşı, idrar, dışkı, anne sütü, meni ve diğer vücut sıvılarına maruz kalma yoluyla bulaşır. Ayrıca, kan ürünleri veya organ nakli ile de geçiş yapabilir.<sup>2,4</sup> İmmünokompetan bireylerde nadiren patojenik etkiler gösterse de, virüs immün yetmezliği olan kişiler için ciddi bir sağlık sorunu oluşturur. Özellikle organ nakli ve kemik iliği transplantasyonu geçiren hastalar, HIV enfeksiyonu olan hastalar, yenidoğanlar ve bağışıklık sistemi tehlikeye giren diğer durumlarda CMV, önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer alabilir.<sup>2,5</sup> CMV enfeksiyonu, doğrudan etkileriyle organ tutulumları ve dolaylı etkileriyle akut rejeksiyon, kronik allograft hasarı, fırsatçı enfeksiyonlar, bronşiyolitiz obliterans ve koroner vaskülopati ile ilişkilidir. CMV enfeksiyonunun hasta sağkalımını azaltması nedeniyle, bu enfeksiyonun izlenmesi ve tedavisi büyük önem taşımaktadır.<sup>6</sup> Bu nedenle, enfeksiyonun tanı ve ayırıcı tanısında kullanılan testlerin seçimi ve yorumlanması kritik bir hale gelmektedir. CMV'nin laboratuvar tanısı için çeşitli yöntemler mevcuttur ve bu yöntemler genel olarak moleküler ve moleküler olmayan testler olarak sınıflandırılabilir.<sup>7</sup> Moleküler olmayan teknikler arasında virüsün kan, idrar veya diğer vücut sıvılarından izole edilmesi veya çoğaltılması (viral kültür);<sup>8</sup> CMV'ye özgü IgG ve IgM (ELISA) antikorlarının tespiti;<sup>9</sup> pp65 antijenemi testi gibi lökositlerde virion bileşenlerinin saptanması;<sup>10</sup> ve karakteristik nükleer inklüzyon taşıyan hücrelerin histopatolojik olarak gösterilmesi sayılabilir. Bu testler arasında en yaygın kullanılan yöntem ELISA'dır. Bu amaçla CMV-IgM ve CMV-IgG seviyelerine bakılır. Ancak, CMV-IgM varlığı her zaman akut primer enfeksiyonun göstergesi olmayabilir, bazı durumlar yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, IgM pozitifliği bazı hastalarda aylarca sürebilir ve CMV

reaktivasyonu sırasında da ortaya çıkabilir.<sup>11</sup> Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda akut CMV enfeksiyonunun teşhisi için serolojik test sonuçlarıyla hastaların değerlendirilmesinde önemli sınırlamalar bulunmaktadır. Bu durumlarda, viral nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT), en yaygın olarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile CMV'nin varlığı belirlenebilir. CMV ile ilişkili komplikasyon riski taşıyan hastaların belirlenmesinde kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR), viral yükün saptanmasında en yaygın yöntemdir.<sup>12</sup> Kandaki viral yükün hassas ve doğru ölçümü, tanı konulmasının yanı sıra tedavi stratejilerinin yönetimi ve hastanın tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde de önemlidir.<sup>13</sup> Farklı özellikleri nedeniyle çeşitli klinik kullanım alanlarına sahip bu iki testin uyum düzeyi ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada CMV antikorları ve CMV DNA sonuçlarının karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi ve uyum düzeylerinin araştırılması hedeflenmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2022 ile Haziran 2024 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na, hastaların ilgili hekimi tarafından CMV RT-qPCR ve CMV antikor testlerinin çalışılması için eş zamanlı olarak gönderilen 367 numuneye ait sonuçlar, retrospektif olarak değerlendirildi, veriler hastane bilgi işlem sisteminde alındı.

### Serolojik CMV Real-Time PCR Analizleri

Çalışmaya dahil edilen numuneler, önceden şu şekilde çalışılmıştır: PCR aşamasında Bosphore CMV Kantifikasyon Kiti (Anatolia Geneworks, İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır. Kiti analitik duyarlılığı 60 IU/ml, lineer aralığı ise  $6 \times 10^1$  -  $1.3 \times 10^7$  IU/ml olarak belirlenmiştir. Plazma örneklerinden DNA elde etmek için Magnesia Viral Nucleic Acid Extraction Kit EP (Anatolia Geneworks, İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır. Bu aşamada her bir hasta için 400 µL plazma örneği alınmıştır. Kantitasyon standartları, DNA izolasyonundan itibaren  $5 \times 10^2$  IU/ml -  $5 \times 10^5$  IU/ml

ml aralığında, WHO standartları ile kalibre edilmiş dört serum standardı (NIBSC Code 09/162) ile sağlanmıştır. İzolasyon verimini ve PCR inhibisyonunu kontrol etmek amacıyla, DNA izolasyonu sırasında proteinaz K-carrier RNA karışımına 5 µL eklenmiştir. Kullanılan PCR master mix, amplifikasyon için gerekli olan HotStart Taq DNA polimerazı, PCR tamponu, dNTP' ler ve CMV genomuna özgü ileri ve geri primerleri içermektedir. Pozitif kontrol olarak, WHO standartları ile kalibre edilmiş CMV DNA kullanılmıştır. Reaksiyon verimini kontrol etmek için pozitif kontrol, izolasyon aşamasından itibaren dahil edilmiştir. PCR için toplam hacim 40 µL olarak ayarlanmıştır (Tablo 1). Termal protokol, HotStar Taq DNA polimerazın aktivasyonu için bir başlangıç denatürasyonu, iki aşamalı amplifikasyon döngüleri ve son bir inkübasyondan oluşmaktadır (Tablo 2). Sinyal, FAM ile işaretlenmiş bir proba FAM kanalından ve HEX ile işaretlenmiş bir proba da iç kontrol HEX kanalından ölçülmüştür. CMV IgM ve CMV IgG antikor düzeyleri, Cobas E 411(Roche Diagnostics, Indianapolis, USA) cihazı ile makro ELİSA yöntemi kullanılarak üretici tarafından belirtilen prosedüre göre analiz edilmiştir.

İçerik	Miktar
PCR Master Mix	23.8 µL
İnternal kontrol	0.20 µL
Örnek DNA'sı	16.0 µL
<b>Toplam Hacim</b>	<b>40.0 µL</b>

Döngü	Sıcaklık	Süre
İlk denatürasyon	95 C°	14:30 dk
Denatürasyon	97 C°	00:30 dk
Bağlanma ve Sentez	53 C°	01:30 dk
İnkübasyon	22 C°	05:00 dk

### İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler, SPSS sürüm 26.00, MedCalc ve Python 3.12.5 programları kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı istatistikler (ortalama, yüzde ve standart

sapma) ve ki-kare testleri ile CMV IgM ve CMV PCR sonuçları arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Ayrıca, her bir testin duyarlılığı (sensitivite), özgüllüğü (spesifisite), pozitif ve negatif kestirim değerleri ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile hesaplanmış ve bu değerlerin ROC eğrisi altında kalan alanı (AUC) belirlenmiştir.

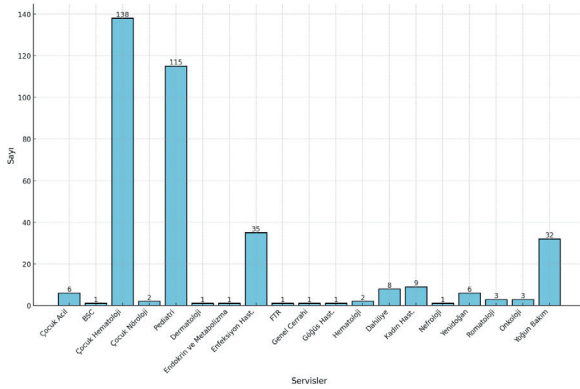
### BULGULAR

Bu çalışmada, yaşları 0 ile 89 arasında değişen (ortalama yaş: 14.26 ± 19.36) 194 erkek, 173 kadın hastaya ait toplam 367 örnek incelenmiştir. PCR pozitifliği 40 örnekte tespit edilmiş olup, pozitif vakaların 23'ü 2022 yılında görülmüştür. Pozitif PCR sonuçlarının 23'ü erkeklere, 17'si kadınlara aittir. Yaş gruplarına göre en yüksek PCR pozitifliği %6,2 ile 0-9 yaş aralığında saptanmıştır (Tablo 3). Çalışmaya dâhil edilen örneklerin dağılımı, 2022 yılında 188 örnek (23 pozitif), 2023 yılında 142 örnek (13 pozitif) ve 2024 yılının ilk 6 ayında 37 örnektir (4 pozitif). Laboratuvara gönderilen örneklerin servislere göre dağılımına bakıldığında en fazla örneğin çocuk Hematoloji Servisi'nden gönderildiği tespit edilmiştir (Şekil 1). Eş zamanlı olarak yapılan CMV IgM ve IgG testlerinde, 65 (%17,7) hastada CMV IgM pozitifliği, 353 (%96,2) hastada ise CMV IgG pozitifliği tespit edilmiştir. CMV-DNA PCR ve CMV IgM testlerinin karşılaştırılmasında, Örneklerin %81'inde (298/367) sonuçlar uyumludur; her iki test sonucu 280 (%76,2) örnekte negatif, 18 (%4,9) örnekte ise pozitif olarak belirlenmiştir. IgM testi negatif çıkan 302 hastanın %92,7'sinin CMV PCR sonucu da negatiftir; bu durum, her iki testin negatif sonuçları arasında güçlü bir uyum olduğunu göstermektedir (Tablo 4). Ancak, 40 CMV-PCR pozitif hasta örneğinin yalnızca 18'i (%45) IgM testiyle pozitif olarak tanımlanmıştır. İstatistiksel analiz, iki test arasındaki patojeni saptama oranları arasında anlamlı bir fark olduğunu ortaya koymaktadır ( $p < 0,001$ ). Bu çalışmada ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC) değeri 0.65 olarak hesaplanmıştır (Şekil 2); duyarlılık %45, özgüllük %85,6, pozitif kestirim değeri %27,7 ve negatif kestirim değeri %92,7 olarak belirlenmiştir (Tablo 5).

**Tablo 3.** Pozitif CMV PCR ve CMV IgM Test Sonuçlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

	CMV PCR	CMV IgM	
Yaş	n (%)	n (%)	*n
0-9	23 (6,2)	37 (10)	211
10-19	6 (1,6)	11 (2,9)	83
20-29	4 (1)	7 (1,9)	18
30-39	1 (0,2)	4 (1)	12
40-49	0 (0)	2 (0,5)	9
50-59	3 (0,8)	3 (0,8)	10
60-69	2 (0,5)	1 (0,2)	15
70<yaş	1 (0,2)	0 (0)	9
<b>Toplam</b>	<b>40 (10,8)</b>	<b>65 (17,7)</b>	<b>367</b>

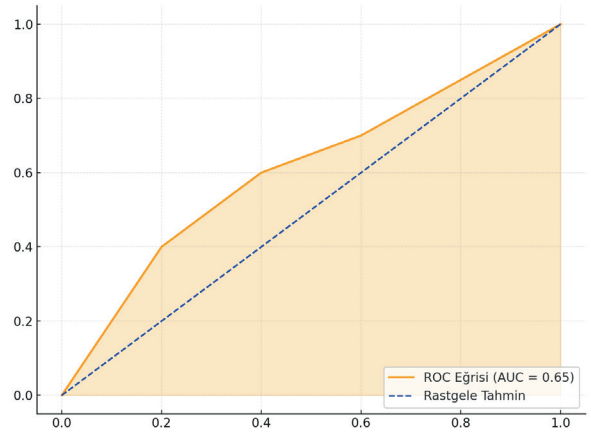
\*n: Çalışmaya alınan hasta sayısı



Şekil 1. Çalışmaya alınan örneklerin servislere göre dağılımı

**Tablo 4.** CMV PCR ve CMV IgM Test Sonuçları Dağılımı

	CMV PCR		
	Pozitif	Negatif	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
CMV IgM Pozitif	18(4,9)	47(12,8)	65(17,7)
	22(6,7)	280(76,2)	302(82,3)
	40(10,9)	327(89,1)	367(100)



Şekil 2. CMV PCR ve CMV IgM Testlerinin ROC Analizi

**Tablo 5.** ROC Analizi Sonuçları

Analiz	Değer
Duyarlılık	0.45
Özgüllük	0.86
AUC (Eğri Altındaki Alan)	0.65
Yanlış Pozitif Oranı	0.14
Yanlış Negatif Oranı	0.55
Pozitif Olabilirlik Oranı	3.13
Negatif Olabilirlik Oranı	0.64
Pozitif Kestirim Değeri	0.28
Negatif Kestirim Değeri	0.93
Doğruluk	0.82

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, CMV tanısında kullanılan serolojik (CMV IgM/IgG ELISA) ve moleküler (CMV-DNA PCR) yöntemlerin performansını karşılaştırmış, yaş, cinsiyet gibi bazı epidemiyolojik faktörlerin tanısal sonuçlara etkisini multidisipliner bir bakış açısıyla değerlendirmiştir. Elde edilen bulgular, CMV yönetiminde kişiselleştirilmiş stratejilerin gerekliliğini vurgularken, gelecek araştırmalar için önemli ipuçları sunmaktadır.

CMV tanısında ELISA ve PCR yöntemleri, farklı klinik senaryolarda birbirini tamamlayan roller üstlenir. ELISA testleri, hızlı sonuç verme ve düşük maliyet avantajına sahiptir. PCR yöntemi ise kantitatif özelliği sayesinde viral yükün izlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde

altın standart olarak kabul edilir.<sup>14</sup> Özellikle belirli hasta grupları dışında, CMV-ELISA testleri ile CMV-PCR testleri arasındaki uyum hakkında çok az çalışma bulunmaktadır. Karışık popülasyonlarda bu uyum düzeyi nasıldır? Bu sorudan hareketle, çalışmamızda bu iki test karşılaştırılmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre 40 CMV-PCR pozitif hastanın yalnızca 18'i (%45) CMV-IgM testiyle pozitif olarak tanımlanmış, istatistiksel analizde iki testin patojeni saptama oranları arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Viremiyi saptamada CMV-DNA PCR ile CMV-IgM arasındaki uyum %81, uyumsuzluk ise %19 olarak bulunmuştur. Uyumsuz örneklerin 22'si PCR pozitif, ELISA negatif olarak belirlenmiştir; ELISA negatif örneklerin yarısından fazlasında (%73) viral yük düşük ama pozitif bulunmuştur. Bu durum, PCR yönteminin ELISA yöntemine göre daha duyarlı olduğunu desteklemektedir.<sup>15</sup> Duyarlılığı etkileyen etmenler arasında özellikle immün yetmezlikli hastalarda, klinik hastalığın başlangıcı ile CMV-IgM antikorlarının üretimi arasında uzun bir zaman olması, bağışıklık sistemi baskılanmış bazı hastalarda serolojik yanıt gelişmemesi veya belirgin şekilde gecikmiş ya da zayıf bir yanıtın olması gibi faktörler sayılabilir, bu faktörler yanlış negatif sonuçlara yol açabilir, eğer tanı yalnızca CMV-IgM'nin saptanmasına dayanıyorsa, primer CMV hastalığının tanı ve tedavisi gecikebilir.<sup>7</sup> Araştırmamızda da, CMV-DNA PCR ile CMV-IgM testlerinin CMV'yi saptama oranları arasında bulunan anlamlı farkın immün yetmezlikli hastalardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir ancak, hastaların immün yetmezlik durumu hakkında detaylı bilgiye ulaşılamadığı için kesin bir yorum yapılamamıştır. Benzer durum, belirli hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda da gözlemlenmiştir. Örneğin, ateş, ishal, hepatit, nötropeni ve/veya trombositopeni gibi çeşitli şikayetlerle başvuran 98 böbrek transplantı hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalara CMV PCR ve ELISA yöntemiyle CMV IgM testleri uygulanmış; 66 hasta PCR yöntemiyle negatif, 32 hasta pozitif bulunmuştur. PCR ile pozitif bulunan 32 hastanın yalnızca 2 tanesi CMV IgM

testi pozitif olarak belirlenmiştir. Bu farkın immünsüpresif ajanlara bağlı serokonversiyonun gecikmesine bağlı olabileceği ifade edilmiştir.<sup>15</sup> Renal transplant hastalarında serolojik test sonuçları, kan transfüzyonları ve/veya anti-kor bazlı tedaviler nedeniyle yanıltıcı olabilir. Ayrıca, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, özellikle de CMV enfeksiyonunun sık reaktivasyonu nedeniyle, antikor seviyelerindeki dalgalanmalar tanı koymayı zorlaştırabilir. Bu nedenle, serolojinin transplant hastaları arasında sınırlı bir tanısal değeri bulunmaktadır.<sup>16</sup> Transplant alıcıları gibi yüksek riskli gruplar için özetle, PCR'ın erken tanıdaki üstünlüğü önemlidir, CMV-DNA PCR, semptom başlangıcından 2-4 hafta önce pozitifleşerek preemtif tedaviye olanak tanır.<sup>10</sup> Ancak, nakil öncesi donör ve alıcı serolojisi, post-transplant CMV riskinin belirlenmesinde hâlâ kritik öneme sahiptir.<sup>17</sup> Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, özellikle organ nakil alıcılarında, CMV serolojisinin en önemli klinik kullanımı, nakil öncesi risk değerlendirmesidir. CMV serolojisi, nakil sonrası primer veya reaktivasyon CMV enfeksiyonu riskini belirlemek için nakil adaylarının (ve donörlerinin) nakil öncesi CMV maruziyetini değerlendirmede faydalıdır.<sup>18</sup> Benzer şekilde, ELISA testi, AIDS'li hastalarda CMV durumunun değerlendirilmesinde de önemlidir; örneğin, immün yetmezlik düzeyi ciddi olduğunda (CD4 sayısı  $< 50$ ) hastanın CMV retinitisi veya CMV ile ilişkili diğer hastalıklar geliştirme riskini tahmin etmede klinisyenlere oldukça yardımcıdır.<sup>19</sup> Öte yandan, CMV birçok çekirdekli hücrede latent formda varlığını sürdürebilir;<sup>20</sup> bu nedenle PCR, inaktif ve çoğalmayan CMV'yi tespit etme potansiyeline sahiptir. Kalitatif CMV-DNA testleri, latent DNA'yı aktif viral replikasyondan güvenilir bir şekilde ayırt edememekte ve aktif enfeksiyonun şiddetini sınıflandıramamaktadır.<sup>7,21</sup> Bu çalışmada, CMV-PCR pozitif, CMV-IgM negatif test sonuçlarının bir kısmı bu durumda olan hastalardan kaynaklanabilir.

Araştırmamızda, CMV-IgM pozitif ancak CMV-PCR negatif bulunan 47 (%12,8) hasta tespit edilmiştir. Bu hastalarda CMV-IgM varlığı her zaman akut primer enfeksiyonun göstergesi olmayabilir; çünkü IgM pozitifliği 3-4

ay sürebilir, hatta iki yıla kadar uzayabilir ve reenfeksiyon veya reaktivasyon sırasında da tekrar pozitifleşebilir. Oto-antikor taşıyan hastalarda yalancı pozitif sonuçlar da görülebilir. Bu durumu destekleyen bir çalışmada, böbrek transplant hastalarında CMV enfeksiyonu şüphesiyle yapılan CMV PCR ve CMV ELISA testlerinde, 98 hastadan yalnızca 6'sında CMV IgM pozitif bulunmuş ve bu 6 hastanın sadece 2'sinde CMV PCR pozitif tespit edilmiştir.<sup>15</sup> Bu durum, bazı sağlıklı bireylerde primer enfeksiyondan sonra IgM antikorlarının uzun süre devam etmesinden kaynaklanabilir.<sup>16</sup>

Başka bir çalışmada, klinik olarak CMV enfeksiyonu şüphesi olan 26 böbrek transplant hastasında yalnızca 3 hastada her iki test pozitif çıkmış, 19 hastada CMV-PCR negatif, CMV-IgM testi ise pozitif bulunmuştur. Bu durum, yeni bir CMV enfeksiyonundan sonra CMV-IgM antikorlarının serumda kalıcı olması ve serum CMV-IgM konsantrasyonunun enfeksiyondan haftalar, hatta aylar sonra bile tespit edilebilmesinden kaynaklanabilir. Ayrıca, CMV-IgM antikor tespitinin anti-CMV-IgM polipeptitlerinin üretilen modeline bağlı olabileceği ve virüs oluşumundan önce daha erken IgM antikor oluşabileceği bildirilmiştir.<sup>22</sup>

CMV IgM testinin düşük duyarlılığı (%45) ve orta düzeyde tanısal doğruluğu (AUC: 0,65), tek başına kullanımını sınırlandırmaktadır. Pozitif kestirim değerinin düşüklüğü (%27,7), özellikle düşük prevalanslı popülasyonlarda yalancı pozitiflik riskini artırır.<sup>23</sup> Buna karşın, PCR ve IgM arasındaki %81 uyum, negatif sonuçlarda kısmi güvenilirlik sağlar.<sup>24</sup>

Çalışmamızda heterojen bir popülasyon (0-89 yaş) ve uzun dönemli veri seti kullanılarak epidemiyolojik trendler analiz edilmiştir. Örneğin, 2020-2023 yılları arasında PCR pozitifliğindeki %15 artış, pandemi kaynaklı immün baskılanma ile ilişkilendirilebilir.<sup>19</sup> Ancak, retrospektif tasarım ve tek merkezli veri toplama, sonuçların genellebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca, viral kültür veya an-

tijenemi testlerinin eksikliği, aktif enfeksiyonun doğrulanmasını zorlaştırmıştır.<sup>25</sup>

CMV PCR ve CMV ELISA sonuçlarının, özellikle CMV enfeksiyonu bulunmayan hastalarda genel olarak uyumlu olduğunu belirtmek mümkündür. CMV enfeksiyonu olan hastalarda ise ELISA ve PCR'ın klinik ihtiyaçlara göre farklı kullanım alanlarının olduğu söylenebilir; örneğin, transplant alıcılarında, CMV ELISA testleri, transplantasyon öncesinde alıcı ve vericide seropozitifliğin belirlenmesinde kullanılır. Ayrıca, immün yetmezlikli hastalarda CMV-PCR testinin, CMV enfeksiyonlarını tespit etmede daha güvenilir bir yöntem olduğu da dikkate alınmalıdır. Hasta grubu ve çalışılacak test yönteminin seçimi, doğru tanı koyma açısından büyük bir öneme sahiptir.

CMV enfeksiyonları, özellikle bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda ciddi ve hayati tehditler oluşturabilmektedir. Bu nedenle, CMV enfeksiyonlarının erken teşhisi büyük bir önem taşımaktadır. Özellikle immün yetmezlikli ve pediatrik popülasyonlarda PCR'ın öncelikli kullanımı, erken tanı ve etkin tedavi stratejileri için kritiktir. ELISA'nın sınırlı performansı ise klinisyenleri hasta özelliklerine göre yorum yapmaya ve kombine test yaklaşımları benimsemeye zorlamaktadır.

## SONUÇ

Her iki testin negatif sonuçları arasında güçlü bir uyum vardır. Aynı uyum pozitif sonuçlar arasında gözlemlenmemiştir. Genel olarak, klinik uygulamalarda CMV yönetim stratejilerini geliştirmek amacıyla daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak ileri araştırmalar önerilmektedir.

## Etik Onay

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (01.11.2024-2024/383).

## Yazar Katkıları

Konsept: S.Ü., M.G., Y.Ç., Dizayn: S.Ü., M.G. Y.Ç., Veri Toplama ve İşleme: S.Ü., G.G., Analiz ve Yorumlama: S.Ü., G.G., Literatür Tarama: S.Ü., M.G., Makale Yazımı: S.Ü., M.G., G.G., Y.Ç.

#### **Çıkar Çatışması**

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### **Finansal Destek**

Beyan edilecek mali destek yoktur.

#### **Sunulduğu Kongre**

Bu makaleye ait ön veriler, 2024 yılında 12. Ulusal Moleküler ve Tanısal mikrobiyoloji Kongresi'nde "Cytomegalovirus (CMV) Enfeksiyonu Tanısı için Gönderilen ELISA ve Real Time PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi" adlı posterde (Yayın No: EP - 145 ) sunulmuştur. Makalemiz, bu tebliğin içeriği geliştirilerek ve kısmen değiştirilerek yazılmıştır.

#### References

1. Mocarski ES, Courcelle CT. Cytomegaloviruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:2629–2673.
2. Emery VC. Investigation of CMV disease in immunocompromised patients. *J Clin Pathol*. 2001;54(2):84–88. doi:10.1136/jcp.54.2.84
3. Sweet C. The pathogenicity of cytomegalovirus. *FEMS Microbiol Rev*. 1999;23(4):457–82. doi:10.1111/j.1574-6976.1999.tb00408.x
4. Stowell JD, Forlin-Passoni D, Din E, et al. Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission. *J Infect Dis*. 2012;205(2):211–4. doi:10.1093/infdis/jir722
5. Benz C, Mternohen O, Wulf A, et al. Activated virus-specific T cells are early indicators of anti-CMV immune reaction in liver transplant patients. *Gastroenterology*. 2000;5:46–122. doi:10.1053/gast.2002.33021
6. Minz RW, Kumar M, Kanwar DB, et al. Cytomegalovirus infection in postrenal transplant recipients: 18 years' experience from a tertiary referral center. *Transplant Proc*. 2020;52(10):3173–8. doi:10.1016/j.transproceed.2020.08.011
7. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2002;40(3):746–52. doi:10.1128/JCM.40.3.746-752.2002
8. Klemola E, Kääriäinen L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br Med J*. 1965;2(5463):1099–102. doi:10.1136/bmj.2.5470.1099
9. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988–2004. *Clin Infect Dis*. 2010;50(11):1439–47. doi:10.1086/652438
10. Lanzieri TM, Kruszon-Moran D, Amin MM, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among children 1 to 5 years of age in the United States. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(3):245–7. doi:10.1128/CVI.00697-14
11. Lazzarotto T, Spezzacatena P, Pradelli P, et al. Avidity of immunoglobulin G directed against human cytomegalovirus during primary and secondary infections. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997;4(4):469–73. doi:10.1128/cdli.4.4.469-473.1997
12. Bozdemir T, Daloğlu AE, Çolak D, et al. Tam otomatize sistemlerde çalışılan sitomegalovirüs polimeraz zincir reaksiyonu test sonuçlarının karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2024;58(3):284–92. doi:10.5578/mb.20249727
13. Limaye AP, Babu TM, Boeckh M. Progress and challenges in the prevention, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in transplantation. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(1):e00043-19. doi:10.1128/CMR.00043-19
14. Boppna SB, Ross SA, Shimamura M, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med*. 2011;364(22):2111–2118. doi:10.1056/NEJMoa1006561
15. Enan KA, Rennert H, El-Eragi AM, et al. Comparison of Real-time PCR to ELISA for detection of human cytomegalovirus infection. *Virology*. 2011;8:222. doi:10.1186/1743-422X-8-222
16. Heli P. Quantitative PCR in the diagnosis and monitoring of human cytomegalovirus infection in organ transplant patients. PhD Thesis. Helsinki: University of Helsinki; 2004. p. 55–70.
17. Kotton CN. CMV: prevention, diagnosis and therapy. *Am J Transplant*. 2013;13(Suppl 3):24-40. doi:10.1111/ajt.12006
18. Özkaratay E, Özbek ÖA, Oğuz V, et al. Solid organ nakli alıcılarında CMV antijenemi testi ve CMV-DNA PCR sonuçlarının karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2016;50(1):44–52. doi:10.5578/mb.10701
19. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectrum*. 2016;4(4):DMIH2-0022-2015. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015
20. Larsson S, Söderberg-Naucler C, Wang FZ, et al. Cytomegalovirus DNA detection in peripheral blood mononuclear cells. *Transfusion*. 1998;38(3):271–8. doi:10.1046/j.1537-2995.1998.38398222864.x
21. Paya CV, Wilson JA, Espy MJ, et al. Preemptive use of oral ganciclovir to prevent cytomegalovirus infection. *J Infect Dis*. 2002;185(6):854–60. doi:10.1086/339342
22. Naumnik B, Malyszko J, Chyczewski L, et al. Comparison of serology assays and PCR for monitoring CMV infection. *Transplant Proc*. 2007;39(9):2748–50. doi:10.1016/j.transproceed.2007.08.040
23. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(4):680-715. doi:10.1128/CMR.15.4.680-715.2002
24. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease. *Lancet*. 2005;365(9477):2105-2116. doi:10.1016/S0140-6736(05)66553-1
25. Bozdemir T, Daloğlu AE, Çolak D, et al. Comparison of CMV PCR results between Roche Cobas 6800 and Qiagen NeumoDx systems. *Mikrobiyol Bul*. 2024;58(3):284-292. doi:10.5578/mb.20249727





## Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilmiş *Acinetobacter baumannii* Örneklerinde Biyofilm varlığının Araştırılması

### Investigation of Biofilm In *Acinetobacter baumannii* Isolated From Lower Respiratory Tract Isolates

Nagihan İçek, Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Asuman Birinci

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

ORCID ID: Nagihan İçek: <https://orcid.org/0009-0008-2239-0229>, Yeliz Tanrıverdi Çaycı: <https://orcid.org/0000-0002-9251-1953>, Asuman Birinci: <https://orcid.org/0000-0002-8653-4710>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yeliz Tanrıverdi Çaycı, e-posta / e-mail: [yeliztanriverdi@gmail.com](mailto:yeliztanriverdi@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 26-02-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 21-03-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2025

İçek N., Tanrıverdi Çaycı Y., Birinci A. Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilmiş *Acinetobacter baumannii* Örneklerinde Biyofilm varlığının Araştırılması, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025;9(1):19-24

#### Öz

Amaç	Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen <i>Acinetobacter baumannii</i> izolatlarında biyofilm oluşumu ile amikasin, gentamisin, imipenem ve meropenem direnci arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem	Biyofilm 96 kuyucuklu mikrotitrasyon plak yöntemiyle çalışıldı. Dalga boyu 540 nm olan filtre ile optik ELISA okuyucuda (ELISA reader, Organon Teknika 530, version 1.21) plaklar okutuldu. Antibiyotik dirençleri Vitek 2 Compact tam otomatize sistem ile belirlendi.
Bulgular	Toplam 84 A. <i>baumannii</i> örneği çalışmaya dahil edildi. 29 negatif biyofilm, 6 güçlü biyofilm ve 49 orta derece biyofilm oluşturan izolat saptandı. Güçlü biyofilm oluşturan izolatların antibiyotik dirençleri sırasıyla amikasin %75, gentamisin %100, imipenem %100, meropenem %100; orta derece biyofilm oluşturan izolatlarda antibiyotik dirençleri sırasıyla amikasin %72,3, gentamisin %93,6, imipenem %100, meropenem %100 ve negatif biyofilmdeki izolatların antibiyotik dirençleri ise amikasin %53,6, gentamisin %92,9, imipenem %100, meropenem %100 olarak saptanmıştır.
Sonuç	Sonuç olarak 84 A. <i>baumannii</i> izolatı değerlendirildiğinde biyofilm oluşumunun antibiyotik direncini artırdığı görülmüştür. Aynı zamanda biyofilm oluşturan izolatlar arasında güçlü biyofilm oluşturan izolatlardaki antibiyotik direncinin orta derece biyofilm oluşturanlardan daha fazla olduğu saptanmıştır. Biyofilm oluşumlarına göre antibiyotik dirençleri incelendiğinde biyofilm oluşumunun amikasin ve gentamisinde direnç artışına neden olduğu gözlemlenmiştir. Biyofilm oluşumu ile antibiyotik direnci arasındaki ilişki enfeksiyonların tedavisi ve patogenezini anlamada önem arz etmektedir.
Anahtar kelimeler	<i>Acinetobacter baumannii</i> , alt solunum yolu, biyofilm

#### Abstract

Aim	It was aimed at evaluating the relationship between biofilm and amikacin, gentamicin, imipenem, and meropenem antibiotic resistance in <i>Acinetobacter baumannii</i> isolates isolated from the lower respiratory tract.
Materials and Methods	Biofilm was studied using the 96-well microtitration plate method. The plates were read in an optical ELISA reader (ELISA reader, Organon Teknika 530, version 1.21) with a wavelength filter of 540 nm. Antibiotic resistances were determined with the Vitek 2 Compact fully automated system.
Results	A total of 84 A. <i>baumannii</i> samples were included in the study. 29 negative biofilm, 6 strong biofilm, and 49 moderate biofilm-forming isolates were detected. The antibiotic resistances of isolates forming strong biofilms were, respectively, amikacin 75%, gentamicin 100%, imipenem 100%, meropenem 100%; the antibiotic resistances of isolates forming moderate biofilms were determined as amikacin 72.3%, gentamicin 93.6%, imipenem 100%, meropenem 100%, respectively; and the antibiotic resistances of isolates in negative biofilms were amikacin 53.6%, gentamicin 92.9%, imipenem 100%, meropenem 100%, respectively.
Conclusions	As a result, when 84 A. <i>baumannii</i> isolates were evaluated, it was observed that biofilm formation increased antibiotic resistance. At the same time, it was determined that among the biofilm-forming isolates, antibiotic resistance in strong biofilm-forming isolates was higher than in moderate biofilm-forming isolates. When antibiotic resistances were examined according to biofilm formation, it was observed that biofilm formation caused an increase in resistance to amikacin and gentamicin. The relationship between biofilm formation and antibiotic resistance is important in understanding the treatment and pathogenesis of infections.
Keywords	<i>Acinetobacter baumannii</i> , lower respiratory tract, biofilm

## GİRİŞ

*Acinetobacter baumannii*'nin tarihçesi oldukça geniş bir aralığı kapsar. İlk olarak 1911 yılında Hollandalı mikrobiyolog Beijerinck tarafından *Micrococcus caolcoateicus* olarak isimlendirilmiştir. Geçen süreçte çeşitli farklı isimlendirilmeler ardından 1954 yılında Brisou ve Prevot bakterinin morfolojik özelliğinden yola çıkarak, Yunanca hareketsiz anlamına gelen "Akinetos" sözcüğünden esinlenerek "*Acinetobacter*" adını vermişlerdir.<sup>1</sup>

*A.baumannii* diğer *Acinetobacter* türleri arasındaki en virülan tür olarak bilinmektedir. Bu bakteriler insan vücudunun daha nemli bölgelerinde koltuk altı, kasık, oral kavite ve deride yaşarlar. *A. baumannii*; farklı ısı ve pH düzeyinde, kuru ve cansız yüzeylerde uzun süre canlılığını koruyabilen fırsatçı bir patojendir.<sup>2</sup>

*Acinetobacter* türleri, yüzeylere bağlanarak ve bir araya gelerek biyofilm adı verilen çok hücreli yapılar oluşturabilir. Biyofilm oluşumu, bakterilerin bağışıklık sisteminden kaçmasına ve antibiyotiklere direnç geliştirmesine katkıda bulunabilir.<sup>3</sup>

İlk olarak 17. Yüzyılda Leeuwenhoek tarafından keşfedilen biyofilmin önemi 20. Yüzyılın sonlarına kadar anlaşılmamıştır. 1978 yılında Costerton ve arkadaşları tarafından mikroorganizmaların canlı ve cansız yüzeylere tutunarak ekolojik yarar sağladıkları açıklanmıştır. Uzun yıllar endüstriyel bir sorun olarak ele alınan biyofilm oluşumu günümüzde nozokomiyal enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.<sup>4</sup>

Biyofilm değişen çevre koşullarına karşı mikroorganizmaların hayatta kalabilmek için ürettikleri ekzopolisakkarit yapıdan oluşmaktadır. Bu yapı bakterinin kolonizasyonunu kolaylaştırarak enfeksiyon riskini arttırmakla beraber antimikrobiyallerin etkisini azaltarak direnç gelişimine neden olmaktadır. Biyofilm oluşturan mikroorganizmaların planktonik formlarına kıyasla antibiyotiklere 100-1000 kat daha dirençli olabildikleri yapılan çalışmalarla ortaya

konmuştur.<sup>2</sup>

Antimikrobiyal direnç ve biyofilm arasındaki ilişki, enfeksiyonların tedavisini zorlaştırabilir ve enfeksiyonların tekrarlamasına neden olabilir. Bu nedenle, biyofilm oluşumunun önlenmesi ve kontrol altına alınması, antimikrobiyal dirençle mücadelede önemli bir adımdır. Antibiyotik tedavilerinin biyofilm oluşumu üzerinde etkili olması için, biyofilm içine penetre olabilen ve etkili konsantrasyonlarda bulunabilen antimikrobiyal ajanlar kullanılması gerekmektedir. Ayrıca, biyofilm oluşumunun engellenmesi ve biyofilm içindeki mikroorganizmaların etkin bir şekilde hedef alınabilmesi için yeni tedavi stratejileri ve ilaç geliştirme çalışmaları da önemlidir.<sup>5</sup>

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2020 ve Aralık 2022 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen alt solunum yolu örneklerinden izole edilen 84 *A. baumannii* izolatu çalışmaya dahil edildi.

Laboratuvara gelen örnekler rutin olarak %5 koyun kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agara ekildikten sonra 35°C'de, 24 saatlik inkübasyondan sonra üreyen koloniler değerlendirildi. Tür düzeyinde tanımlanma için suşlar Vitek MS (Biomérieux, Fransa) otomatize sisteminde çalışıldı. Çalışmaya dahil edilen suşların antibiyotik direnci Vitek2 Compact (Biomérieux, Fransa) otomatize sisteminde belirlendi.<sup>6</sup>

Antibiyotik duyarlılığı AST N90 kartları kullanarak üretici firma önerileri doğrultusunda çalışıldı. İzolatlar %5 koyun kanlı agarda üredikten sonra 0,5 McFarland standart bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlandıktan sonra kartlar ve süspansiyonlar cihaza yerleştirildi. Süspansiyonların kartlara inoküle edilmesi, okuma, değerlendirme ve raporlama otomatik olarak yapılmaktadır.<sup>6</sup>

Biyofilm oluşumunu saptamada 96 kuyucuklu mikrotitrasyon plak yöntemi kullanıldı. Kanlı agara pasajlan-

miş *A. baumannii* izolatlarının taze kültürlerinden steril öze yardımıyla alınan birkaç koloni %0,25 glukoz içeren triptiksoy buyyon (TSB) içeren tüplere alınarak 37°C'de 1 gece inkübe edildi. Kültürler 1/20 dilüe edilerek 200 µl'si 96 kuyucuklu düz tabanlı polistren mikrotitrasyon plağına aktararak 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra sıvı besiyeri döküldü kuyucuklar distile su ile 3 kez yıkandı ve kurutma kağıdı üzerine ters çevrilerek kurutuldu. Kuyucuklara %1'lik kristal viyole solüsyonundan 100 µl dağıtıldıktan sonra 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon ardından kuyucuklar 3 kez distile su ile yıkandı ve kurutma kağıdına ters çevrilerek kurutuldu. Kuyucuklara 200 µl etanol/aseton (80:20) ilave edildikten sonra 10 dakika bekletilip boya çözdürüldü. Dalga boyu 540 nm olan filtre ile optik ELISA okuyucuda (ELISA reader, Organon Teknika 530, version 1.21) plaklar okutuldu.<sup>6</sup>

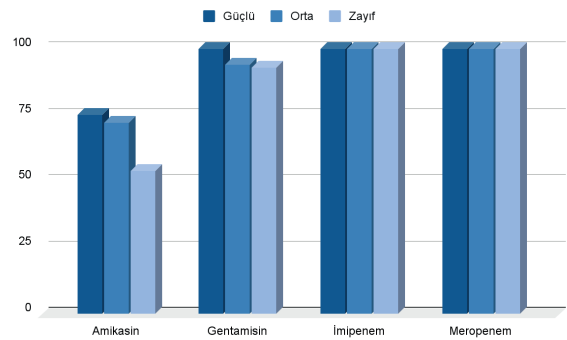
Aynı izolat 3 farklı kuyucukta çalışıldı. Biyofilm oluşturan *A. baumannii* ATCC 19606'dan elde edilen absorbans değerleriyle; biyofilm oluşturmeyen *E. coli* ATCC 25922'den elde edilen absorbans değerleri karşılaştırılarak yorumlandı. *A. baumannii* ATCC 19606'ya eşit ve üzerinde absorbans değeri verenler güçlü, biyofilm oluşturmeyen *E. coli* ATCC 25922'ye eşit ve altında absorbans değeri verenler negatif biyofilm ve absorbans değeri her iki kontrol arasında kalanlar ise orta derece biyofilm oluşturan suşlar olarak değerlendirildi.<sup>6</sup>

## BULGULAR

Laboratuvara gelen örneklerin antibiyotik dirençleri incelendiğinde amikasin %65, gentamisin %93,9, imipenem %100 ve meropenem %100 dirençli olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda 29 negatif biyofilm, 6 güçlü biyofilm ve 49 orta derece biyofilm oluşturan izolat saptandı. Güçlü biyofilm oluşturan izolatların antibiyotik dirençleri sırasıyla amikasin %75, gentamisin %100, imipenem %100, meropenem %100; orta derece biyofilm oluşturan izolatlarda antibiyotik dirençleri sırasıyla amikasin %72,3, gentamisin %93,6, imipenem %100, meropenem %100 ve negatif biyofilmdeki izolatların antibiyotik dirençleri ise amikasin

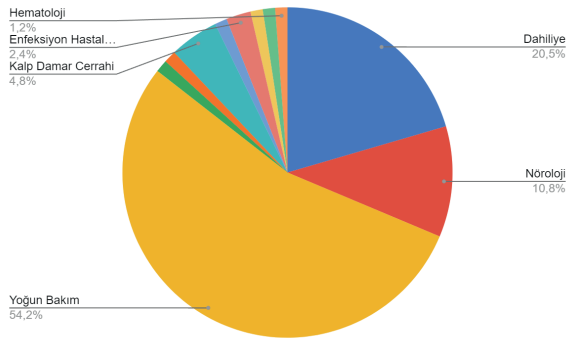
%53,6, gentamisin %92,9, imipenem %100, meropenem %100 olarak saptanmıştır (Grafik 1).

Beklenildiği üzere biyofilm oluşumu amikasin ve gentamisinde antibiyotik direncini arttırmış, duyarlılığı azaltmıştır. Biyofilm oluşturan izolatlar incelendiğinde ise güçlü biyofilm oluşturan izolatların antibiyotik direncinde orta derece biyofilm oluşturan izolatlarınkine kıyasla artış saptanmıştır.



Şekil 1. Biyofilm Oluşumuna Göre Antibiyotik Dirençleri

Örneklerin gönderildiği bölümler incelendiğinde en fazla yoğun bakım %54,2, sonrasında dahiliye %20,5 ve nöroloji servisi %10,8 olarak hesaplanmıştır (Grafik 2). Cinsiyet dağılımına bakıldığında gönderilen örneklerin %54,2'si erkek; %45,8'i kadındır. Hastaların yaş ortalaması 62'dir.



Şekil 2. Örneklerin Gönderildiği Bölümler

## TARTIŞMA

*A. baumannii*; Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2018 yılında yayınlanan, acilen 'yeni antibiyotik keşfi gerektiren dirençli bakteriler' listesinin ilk sırasında yer almaktadır.<sup>2</sup> Çalışmamızda tespit edilen sonuçlara göre örneklerin en fazla izole edildiği klinik YBÜ, dahiliye ve nöroloji servisleridir. Acinetobacter enfeksiyonları sıklıkla hastanede kullanılan ekipmanların kontaminasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Kontamine tıbbi ekipman, ventilatör tüpü ve solunum cihazları kontaminasyon kaynaklarından bazılarıdır bunlara ek olarak yastıklar, televizyon ve perdeler gibi çeşitli çevresel kaynakların da rezervuar görevi gördüğü bildirilmiştir.<sup>7</sup>

Çetin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 129 *A. baumannii* izolatının sıklıkla yoğun bakım ünitelerinden gönderilmiş olan trakeal aspirat örnekleri ve kan kültürlerinden izole edildiği görülmüştür.<sup>8</sup> Çalışma grubumuz bu yönüyle değerlendirmeye alındığında diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* izolatlarında biyofilm oluşumu incelendiğinde Can ve ark. %52,9, Sanchez ve ark. %55, Sebit ve ark. %74, Çalı ve arkadaşları örneklerin %100'ünde biyofilm oluşumu gözlemlenmiştir.<sup>9</sup> Literatüre baktığımızda geçmiş çalışmalarda benzer ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Değerlendirme yöntemindeki farklılıklar, antimikrobiyal direnç durumları ve çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş olmaları bu farkların sebeplerinden bazılarıdır.

Çoklu ilaç direnci (ÇİD); tedavide kullanılan en az üç farklı antibiyotik sınıfından birer ilaca direnç görülmesi durumunda tanımlanmaktadır. Farklı ülkelerde yürütülen çok sayıda araştırma gösteriyor ki *A. baumannii*'de çoklu ilaç direnci artmakta ve bu suşlarda biyofilm üretim kapasitesinde hızlıca arttığı görülmektedir.<sup>10</sup> *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde imipenem+amikasin kombinasyonu ilk tercihtir<sup>2</sup>

Gülfem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarında direnç oranları amikasin %47,2, gentamisin %57,9 ve imipenem %56,7 olarak saptanmıştır.<sup>11</sup> Çeşitli bakterilerde farklı antibiyotiklerin biyofilm üzerine etkileri araştırıldığına biyofilm oluşumunun antibiyotik duyarlılığı anlamlı şekilde azalttığı görülmektedir. Biyofilm oluşturma yeteneğindeki bakterilerin antimikrobiallerle tedavide zorluklar oluşturduğu eşitli çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>6</sup>

Babapour ve arkadaşlarının çalışmasında *A. baumannii* izolatlarında biyofilm varlığı araştırılmış ve mikropalak yöntemiyle izolatların %66,6'sının biyofilm ürettiği tespit edilmiştir ve bu izolatların %92'sinin ÇİD sahip izolatlar olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup>

Klinik ve çevreden izole edilen *A. baumannii* izolatlarının biyofilm üretimlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada klinik örneklerden izole edilen izolatlarda biyofilm oluşumunun daha fazla olduğu saptanmıştır (%58.7/ %32.1).<sup>13</sup>

## SONUÇ

Sonuç olarak 84 *A. baumannii* izolatı değerlendirildiğinde biyofilm oluşumunun antibiyotik direncini arttırdığı görülmüştür. Aynı zamanda biyofilm oluşturan izolatlar arasında güçlü biyofilm oluşturan izolatlardaki antibiyotik direncinin orta derece biyofilm oluşturanlardan daha fazla olduğu saptanmıştır. Biyofilm oluşumlarına göre antibiyotik dirençleri incelendiğinde biyofilm oluşumunun amikasin ve gentamisinde direnç artışına neden olduğu gözlemlenmiştir. Biyofilm oluşumu ile antibiyotik direnci arasındaki ilişki enfeksiyonların tedavisi ve patogenezi anlamada önem arz etmektedir.

## Etik Onay

Bu çalışma Yüksek lisans tezinden türetilmiş olup; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (519-301 numaralı ve 14.06.2023 tarihinde) onaylanmıştır.

### **Yazar Katkıları**

Konsept: N.İ., Y.T.Ç., A.B. Dizayn: N.İ., Y.T.Ç., A.B. Veri Toplama ve İşleme: N.İ., Y.T.Ç., A.B. Analiz ve Yorumlama: N.İ., Y.T.Ç., A.B. Literatür Tarama: N.İ., Y.T.Ç., A.B. Makale Yazımı: N.İ., Y.T.Ç., A.B.

### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

### **Finansal Destek**

Beyan edilecek mali destek yoktur.







#### Kaynaklar

1. Deniz İ. Klinik kaynaklı acinetobacter baumannii izolatlarında patotip-rezistotip-genotip kümelmesi varlığının araştırılması. 2018; Yüksek Lisans Tezi.
2. Temel A, Erač B. Küresel bir tehdit: Acinetobacter baumannii enfeksiyonları, antimikrobiyal dirençte güncel durum ve alternatif tedavi yaklaşımları. Türk Hij Deney Biy. 2020; 77(3).
3. Erač B, Yılmaz FF, Hoşgör Limoncu M, et al. Investigation of the virulence factors of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolates. Mikrobiyol Bul. 2014; 48(1), 70-81.
4. Altınok Ö, Gürpınar Ö, Eser Ö. Bakteriye biyofilmler. Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi. 2018; 1(2), 45-51.
5. Turhan E Ü, Erginkaya Z. Bakteriye biyofilmlerdeki antimikrobiyel direnç mekanizması. Akademik Gıda. 2019; 17(1), 131-139.
6. Sezgin FM. Acinetobacter baumannii izolatlarında biyofilm üretimi ve kolistin duyarlılıklarının biyofilm formasyonunda araştırılması. 2012; Tıpta Uzmanlık Tezi.
7. Jawad A, Seifert H, Snelling A, et al. Survival of Acinetobacter baumannii on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. J Clin Microb. 1998; 36(7), 1938-1941.
8. Çetin ES, Kaya S, Tetik T, et al. Klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarının örneklere göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. Ankem Dergisi. 2006; 20(4), 202-205.
9. Çalı A, Çelik C, Tutar U, ve ark. Hastanede yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmaların biyofilm formasyon aktiviteleri. Kocaeli Tıp Dergisi. 2018; 7(3), 82-88.
10. Eze EC, Chenia HY, et al. Acinetobacter baumannii biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. Inf Drug Res, 2018; 2277- 2299.
11. Ece G, Ece C, Aslan D. Yoğun bakım hastaları alt solunum yolu örneklerinden izole edilen Acinetobacter baumannii ve Pseudomonas aeruginosa suşlarının antimikrobiyal direnç profilinin ve risk faktörlerinin incelenmesi. Balıkesir Med J. 2020; 4(3), 46-54.
12. Babapour E, Haddadi A, Mirnejad R, Angaji SA, Amirmozafari N. Biofilm formation in clinical isolates of nosocomial Acinetobacter baumannii and its relationship with multidrug resistance. Asian Pac J Trop Biomed, 2016; 6(6): 528-533.
13. Bardbari AM, Arabestani MR, Karami M, et al. Correlation between ability of biofilm formation with their responsible genes and MDR patterns in clinical and environmental Acinetobacter baumannii isolates. Microb Pathogen, 2017; 108: 122e128.



## Antimicrobial Susceptibility Profile of Enterobacterales Isolated from Blood Cultures Between 2016-2021

2016-2021 Yılları Arasında Kan Kültürlerinden İzole Edilen Enterobacterales Türlerinin Antimikrobiyal Duyarlılık Profili

  Yeliz Tanrıverdi Çaycı,  İlknur Bıyık,  Canberk Çınar,  
 Mahmoud Yuoser,  Asuman Birinci

Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology

ORCID ID: Yeliz Tanrıverdi Çaycı: <https://orcid.org/0000-0002-9251-1953>, İlknur Bıyık: <https://orcid.org/0000-0002-3247-883X>  
Canberk Çınar: <https://orcid.org/0000-0002-8355-7749>, Mahmoud Yuoser: <https://orcid.org/0009-0000-9772-6948>,  
Asuman Birinci: <https://orcid.org/0000-0002-8653-4710>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yeliz Tanrıverdi Çaycı, e-posta / e-mail: [yeliztanriverdi@gmail.com](mailto:yeliztanriverdi@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 27-03-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 15-04-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2025

Tanrıverdi Çaycı Y., Bıyık İ., Çınar C., Yuoser M., Birinci A. Antimicrobial Susceptibility Profile of Enterobacterales Isolated from Blood Cultures Between 2016-2021, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025;9(1):25-30

### Abstract

Aim	Blood culture is the gold standard in the diagnosis of bacteraemia and sepsis. When antimicrobial treatment is delayed, severe infections may occur, which may cause high morbidity and mortality. We aimed to determine the distribution of Enterobacterales isolates and their antimicrobial susceptibility profile from blood culture samples sent to the laboratory between 2016 and 2021.
Materials and Methods	Enterobacterales isolated from blood culture samples sent to Ondokuz Mayıs University Medical Microbiology laboratory between January 2016 and December 2021 was enrolled in the study. Vitek MS (BioMérieux, France) was used for identification of bacterial species and Vitek2 (BioMérieux, France) Compact automated system were used for determination of antibiotic susceptibility of bacteria. EUCAST criteria were used for the evaluation of antibiotic susceptibility of the isolates.
Results	The most three isolated bacteria were Escherichia coli, Klebsiella spp. and Enterobacter spp. respectively. The resistance rates were 9.06% for meropenem, 8.89% for imipenem and 15.67% for ertapenem, 7.57% and 6.28% for amikacin and tigecycline, respectively.
Conclusions	Since the antibiotic resistance rates of the agents causing bloodstream infections show regional differences, it is thought that screening epidemiological data and reporting the results will increase the correct treatment rate and decrease the mortality rate.
Keywords	Antibiotic Resistance, Blood culture, Enterobacterales

### Öz

Amaç	Kan kültürü, bakteriyemi ve sepsis tanısında altın standarttır. Antimikrobiyal tedavi geciktğinde, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilecek ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu çalışmada, 2016-2021 yılları arasında laboratuvara gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen Enterobacterales izolatlarının dağılımının belirlenmesi ve antibiyotik direnci değişim oranlarının tespiti amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem	Ocak 2016 - Aralık 2021 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürü örneklerinden Enterobacterales üyelerinin dağılımı değerlendirildi. Bakteri türlerinin tanımlanmasında Vitek MS (BioMérieux, Fransa) ve bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde Vitek2 (BioMérieux, Fransa) Compact otomatize sistemleri kullanılmıştır. İzolatların antibiyotik duyarlılığının değerlendirilmesinde EUCAST kriterleri kullanılmıştır.
Bulgular	2016-2021 yılları arasında 2034 Enterobacterales üyesi çalışmaya dahil edilmiştir. Bu izolatların yıldan yıla dağılımı sırasıyla 2019, 2020, 2021, 2016, 2018, 2017 olarak belirlenmiştir. En çok izole edilen ilk üç bakteri sırasıyla Escherichia coli, Klebsiella spp. ve Enterobacter spp. olmuştur. Direnç oranları meropenem için %9,06, imipenem için %8,89 ve ertapenem için %15,67 iken, amikasin ve tigesiklin için sırasıyla %7,57 ve %6,28'dir.
Sonuç	Kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan etkenlerin antibiyotik direnç oranlarının bölgesel farklılıklar göstermesi nedeniyle epidemiyolojik verilerin taranması ve sonuçların raporlanmasının doğru tedavi oranını artıracığı ve mortalite oranını azaltacağı düşünülmektedir.
Anahtar Kelimeler	Antibiyotik Direnci, Enterobacterales, Kan Kültürü

## INTRODUCTION

Enterobacterales species have continued to pose a global challenge due to the increasing antimicrobial resistance observed in recent years.<sup>1</sup> Changes in antimicrobial resistance patterns, pathogen distribution, demographics, and healthcare delivery may influence the epidemiology of bloodstream infections. Therefore, it is essential to continuously monitor trends in the microbiology of bloodstream infection pathogens on a global scale.<sup>2</sup> A wide range of microorganisms can cause bloodstream infections, but bacteria are responsible for over 90% of these infections.<sup>3,4</sup> Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) are associated with high mortality rates.<sup>5</sup>

This study aimed to assess the antimicrobial susceptibilities of Enterobacterales isolates recovered from blood cultures.

## MATERIALS and METHODS

Enterobacterales isolates grown in blood culture samples from patients admitted to the Medical Microbiology Laboratory of Ondokuz Mayıs University between January 2016 and December 2021 were included in the study. For patients with multiple positive cultures, only the first isolate was included.

Blood culture samples were incubated in the BacT/Alert system (BioMérieux, France). When a positive growth signal was detected, Gram staining was performed, and subcultures were made on blood agar and eosin methylene blue (EMB) agar, followed by incubation at 37°C for 18-24 hours. Bacterial species identification was performed using the Vitek MS (BioMérieux, France) system, and antibiotic susceptibility testing was carried out using the Vitek2 Compact (BioMérieux, France) automated system. Results were interpreted according to the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).<sup>6</sup> Data related to the included isolates were obtained from the hospital information system and retrospectively analyzed.

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Ondokuz Mayıs University (Date: 24.08.2022, Decision No: OMÜ KAEK 2022/393).

## RESULTS

When evaluating the 2304 blood culture samples (male: 1201; female: 1103) included in the study, the most frequently isolated bacteria were found to be *E. coli* (44.61%, n=1028), *Klebsiella spp.* (36.02%, n=830), *Enterobacter spp.* (10.28%, n=237), and *Serratia spp.* (4.03%, n=93). The resistance distribution of the strains is presented in Table 1. The top three clinical departments from which the isolates were obtained were internal medicine (35%, n=807), emergency (20%, n=466), and intensive care units (ICU) (17%, n=388), as shown in Figure 1. The highest isolation rate by year was observed in 2019 (18.79%, n=433), with the distribution for other years provided in Table 2. The annual distribution of the most frequently isolated organisms, including *E. coli*, *Klebsiella spp.*, and *Enterobacter spp.*, is also provided in Table 2. The resistance rates of the strains included in the study were as follows: meropenem 9.06%, imipenem 8.89%, ertapenem 15.67%, amikacin 7.57%, and tigecycline 6.28%.



Microorganism (n)	AMP n(%)	AMC n(%)	TZP n(%)	CAZ n(%)	FEP n(%)	MEM n(%)	AMK n(%)	GEN n(%)	CIP n(%)	SXT n(%)
<i>E. coli</i> (1028)	755 (73.44)	531 (51.65)	218 (21.20)	466 (45.33)	433 (42.12)	10 (97)	22 (2.14)	197 (19.16)	466 (45.33)	492 (47.85)
<i>Citrobacter spp.</i> (22)	21 (95.45)	18 (81.81)	4 (18.18)	6 (27.27)	3 (13.63)	-	-	2 (9.09)	-	3 (13.63)
<i>Edwardsiella tarda</i> (2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterobacter spp.</i> (237)	237 (100)	236 (99.57)	49 (20.67)	74 (31.22)	50 (21.09)	14 (5.90)	13 (5.48)	27 (11.39)	19 (8.01)	27 (11.39)
<i>Hafnia alvei</i> (1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	-	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella spp.</i> (830)	830 (100)	502 (60.48)	392 (47.22)	508 (61.20)	487 (58.67)	169 (20.36)	137 (16.50)	291 (35.06)	344 (41.44)	419 (50.48)
<i>Morganella morganii</i> (17)	17 (100)	17 (100)	2 (11.76)	4 (23.52)	-	-	-	4 (23.52)	8 (47.05)	8 (47.05)
<i>Pantoea spp.</i> (27)	17 (62.96)	1 (3.70)	-	1 (3.70)	-	-	-	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i> (26)	11 (42.30)	4 (15.38)	1 (3.84)	4 (15.38)	5 (19.23)	-	1 (3.84)	6 (23.07)	7 (26.92)	12 (46.15)
<i>Proteus vulgaris</i> (2)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (50)
<i>Providencia rettgeri</i> (1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	-
<i>Providencia stuartii</i> (1)	1 (100)	1 (100)	-	-	-	-	-	1 (100)	-	-
<i>Raoultella ornitholytica</i> (4)	4 (100)	2 (50)	-	1 (25)	1 (25)	-	-	1 (25)	1 (25)	1 (25)
<i>Raoultella planticola</i> (3)	3 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella enteritidis</i> (8)	1 (12.5)	1 (12.5)	-	-	-	-	-	-	1 (12.5)	-
<i>Serratia spp.</i> (93)	92 (98.92)	91 (97.84)	13 (13.97)	12 (12.90)	10 (10.75)	3 (3.22)	-	4 (4.30)	5 (5.37)	3 (3.22)
<b>Total resistant *</b>	1994	1406	681	1078	990	197	173	533	852	966

	2016 n (%)	2017 n(%)	2018 n(%)	2019 n(%)	2020 n(%)	2021 n(%)
<i>Escherichia coli</i>	175 (47.04)	162 (44.87)	169 (46.17)	180 (41.66)	179 (44.97)	163 (43.69)
<i>Klebsiella spp.</i>	113 (30.37)	125 (34.62)	120 (32.78)	176 (40.74)	143 (35.92)	153 (41.01)
<i>Enterobacter spp.</i>	46 (12.36)	37 (10.24)	43 (11.74)	45 (10.41)	43 (10.80)	23 (6.16)

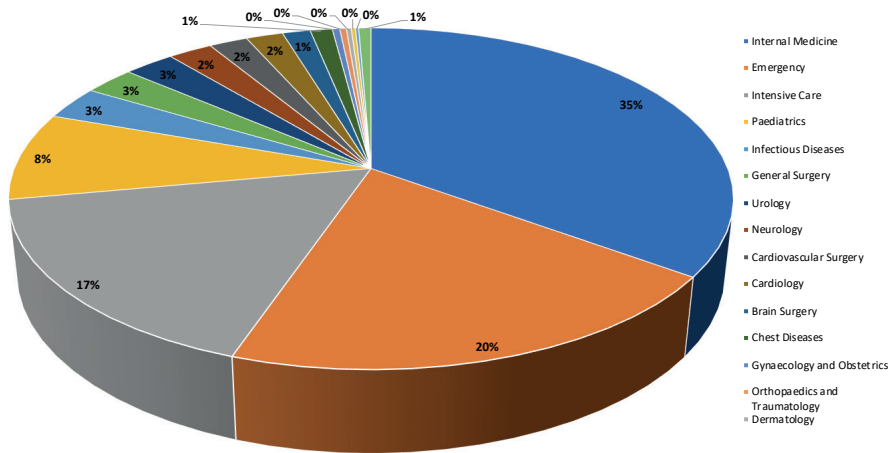


Figure 1. Clinical distribution of the isolates.

## DISCUSSION

In cases of septicemia, the delay in administering appropriate antimicrobial treatment can result in severe infections with high morbidity and mortality rates.<sup>7</sup> The widespread use of broad-spectrum antibiotics has led to a significant rise in multidrug-resistant bacteria in recent years, becoming an urgent global issue. Sepsis infections have been recognized as a global health priority by the World Health Organization (WHO).<sup>8,9</sup> In cases of sepsis, which require immediate diagnosis and treatment, each hour of delay in management increases the mortality rate by 10-20%.<sup>10</sup>

Between 1997 and 2016, a study conducted on 264,901 bloodstream infection isolates collected consecutively from more than 200 medical centers across 45 different countries identified *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *Enterococcus faecalis* as the most common pathogens, respectively. *S. aureus* and *E. coli* together accounted for over 40% of bloodstream infections. During the period from 1997 to 2004, *S. aureus* was the most frequently isolated pathogen, followed by *E. coli*. However, between 2005 and 2016, the proportion of *E. coli* isolates from blood surpassed that of *S. aureus*. Nevertheless, when averaging the data across the entire study period, the two leading pathogens were *S. aureus* (20.7%) and *E.*

*coli* (20.5%). The prevalence of multidrug-resistant (MDR) Enterobacterales increased from 6.2% in 1997-2000 to 15.8% in 2013-2016. The rate of bacteremia due to MDR Enterobacterales more than doubled between 1997 and 2016, rising from 6.3% to 15.8%.<sup>2</sup>

In a study conducted by Tabah et al. in 2012 across 24 countries and 162 intensive care units, the most commonly isolated bloodstream infection pathogens were identified as *Acinetobacter spp.* (12.2%), *Klebsiella spp.* (11.9%), and *Pseudomonas spp.* (11.4%).<sup>11</sup>

In a study conducted in Canada, *E. coli* was found to be the most frequently isolated Gram-negative bacterium in patients with bacteremia in the intensive care unit, accounting for 21% of cases.<sup>12</sup>

In a study with Enterobacterales isolates (n=717), *E. coli* was the most commonly isolated bacterium (59.97%, n=430), followed by *K. pneumoniae* (29.28%, n=210). Additionally, 4.8% (n=35) of Enterobacterales isolates were found to be resistant to carbapenems.<sup>13</sup>

In the hematology department of the hospital, a total of 72 bacterial isolates were obtained from febrile neutropenic patients between 2005 and 2007. Of these, 69% were Gram-negative bacilli, with *E. coli* being the most

frequently isolated bacterium in 43% (n=31) of the blood cultures.<sup>14</sup> Çekin et al. (2023) analyzed the distribution of 1,723 Gram-negative bacteria isolated from blood cultures between 2018 and 2021. The results showed that *E. coli* accounted for 32.32%, *K. pneumoniae* for 29.77%, *Acinetobacter spp.* for 20.25%, *Pseudomonas spp.* for 12.24%, and *Enterobacter spp.* for 5.39% of the isolates. Most of the patient samples were from intensive care units (44.93%), internal medicine wards (42.3%), and surgical wards (12.75%).<sup>8</sup>

Among 1,976 patients with positive blood cultures between January 2018 and December 2022, 48.5% (n=1,570) of the isolates were Gram-negative bacteria. The most frequently isolated Gram-negative bacteria were *K. pneumoniae* (29.5%, n=461), *Acinetobacter baumannii* (26.5%, n=415), and *E. coli* (14%, n=219).<sup>15</sup>

In the 2020 WHO CAESAR (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance) report, which included data from 120 laboratories across various geographical regions of Turkey, over 90% of the isolates were from blood samples. The most frequently isolated bacteria were reported as *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, and *P. aeruginosa*. The antibiotic resistance rates for *E. coli* were found to be 70.6% for ampicillin, 50% for ciprofloxacin, 44.4% for ceftazidime, 27.3% for gentamicin, 11% for piperacillin-tazobactam, and 2% for amikacin.<sup>16</sup> The findings of Çekin et al. (2023) were similar to the WHO CAESAR 2020 report on antibiotic resistance rates in Turkey, with resistance rates of 79% for ampicillin, 52% for ciprofloxacin, 47% for ceftazidime, 26% for gentamicin, 22% for piperacillin-tazobactam, and 2% for amikacin.<sup>8</sup> In our study, the antibiotic resistance rates of *E. coli* were 73.44% for ampicillin, 45.33% for ciprofloxacin, 45.33% for ceftazidime, 19.16% for gentamicin, 21.20% for piperacillin-tazobactam, and 2.14% for amikacin.

In addition to the literature data, the results of our study identified the most frequently isolated microorganisms as

*E. coli* (44.61%), *Klebsiella spp.* (36.02%), and *Enterobacter spp.* (10.28%). It was observed that the clinical service where the isolates were most frequently identified was internal medicine, accounting for 35.02%.

The Enterobacterales family, which contains many bacterial genera and species, is of significant medical importance. Infections caused by these strains, particularly those isolated from the bloodstream, are associated with high mortality and morbidity. The variation in the isolation distribution of these pathogens over the years may indicate that bloodstream infections could be related to hospital outbreaks. Therefore, increasing infection control measures and improving sanitation practices are essential to reduce resistance rates and bacterial isolation frequency. Furthermore, monitoring resistance rates epidemiologically is crucial in guiding empirical treatment options and informing antibiotic stewardship policies.

#### **Ethics Approval**

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Ondokuz Mayıs University (Date: 24.08.2022, Decision No: OMÜ KAEK 2022/393).

#### **Peer-review**

Externally and internally peer-reviewed.

#### **Authorship Contributions**

Concept: Y.T.Ç., Design: Y.T.Ç., Data Collection or Processing: İ.B., C.Ç., M.Y., Analysis or Interpretation: İ.B., C.Ç., M.Y., Y.T.Ç., Literature Search: İ.B., C.Ç., M.Y., Writing: İ.B., C.Ç., Y.T.Ç.

#### **Conflict of Interest**

No conflict of interest was declared by the authors.

#### **Funding**

The authors declared that this study received no financial support.

#### References

1. Guh AY, Bulens SN, Mu Y, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in 7 US communities, 2012-2013. *JAMA*. 2015;314(14):1479-1487. doi:10.1001/jama.2015.12480.
2. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(7):e01011-19. doi: 10.1128/aac.00355-19.
3. Rodríguez-Cr ixems M, Alcal  L, Muñoz P, et al. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):234-249. doi: 10.1097/MD.0b013e318182119b.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-1554. doi: 10.1056/NEJ-Moa022139.
5. Balkan II, Ayg n G, Aydın S, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. *Int J Infect Dis*. 2014;26:51-56. doi: 10.1016/j.ijid.2014.05.012.
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 11.0. Available from: <https://www.eucast.org>. Accessed October 24, 2022.
7. Satılmış Ş, Aşğın N. Kan k lt r nde sıklıkla izole edilen bakterilerin ve antibiyotik duyarlılık profillerinin yıllara göre dağılımı. *ANKEM Derg*. 2019;33(3):95-101. doi: 10.5222/ankem.2019.095.
8. Çekin ZK, Behçet M, Avcıoğlu F, et al. Kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç profillerinin incelenmesi. *Sağlık Bilim Değer*. 2023;13(1):80-86. doi: 10.33631/sabd.1133713.
9. Leal HF, Azevedo J, Silva GEO, et al. Bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: epidemiological, clinical and microbiological features. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):609. doi: 10.1186/s12879-019-4265-z.
10. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-1596. doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
11. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):1930-1945. doi: 10.1007/s00134-012-2695-9.
12. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2015;37:129-134. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.06.024>.
13. Yapıcı O, Yapıcı H, Pekint rk NS, et al. Karbapenemaz  reten Enterobacteriaceae izolatlarının immünokromatografik kart test RESIST-3 OKN K-SET ile değerlendirilmesi. *Ege Tıp Derg*. 2019;58(4):370-374. doi: <https://doi.org/10.19161/etd.664703>.
14. Aksöz S,  zs t H. Febril n tropenik ataklarda kan kültüründe üreyen bakteriler mutlaka kombine tedavi gerektiriyor mu?. *Maltepe Tıp Derg*. 2021;13(1):5-12. doi: <https://doi.org/10.35514/mtd.2021.40>.
15. Aygar İS, Yapalak ZL, Akyüz AK, Atılan K, Tekin K. Yoğun bakım ünitelerinden beş yıllık bir analiz: kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* antibiyotik direnci ne durumda?. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2023;53(2):265-272. doi: 10.54453/TMCD.2023.40412.
16. World Health Organization (WHO)/Europe. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance: Annual report 2020. Available from: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/469200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020-eng.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/469200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020-eng.pdf). Accessed October 24, 2022.



## HBsAg Pozitif Kan Donörlerinde Hepatit Delta Varlığının Değerlendirilmesi

### Evaluation of Hepatitis Delta Presence in HBsAg Positive Blood Donors

  Nesrin Gareayaghi<sup>1</sup>,  Doğukan Özbey<sup>2</sup>,  Mustafa Altındış<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Okan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ORCID ID: Nesrin Gareayaghi: <https://orcid.org/0000-0002-0812-1128>,

Doğukan Özbey: <https://orcid.org/> <https://orcid.org/0000-0002-0596-1551>, Mustafa Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nesrin Gareayaghi, e-posta / e-mail: [nesrinagasi@gmail.com](mailto:nesrinagasi@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 30-03-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 15-04-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2025

Gareayaghi N., Özbey D., Altındış M. HBsAg Pozitif Kan Donörlerinde Hepatit Delta Varlığının Değerlendirilmesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025;9(1):31-37

#### Abstract

- Amaç** Hepatit Delta virüsü (HDV), insanlara parenteral yolla bulaşan, Hepatit B virüsü (HBV) varlığında Hepatit B yüzey antijenini (HBsAg) kullanarak karaciğer hücreleri içerisinde çoğalabilen ve enfeksiyona neden olabilen küçük ve defektif bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. İnsanlarda var olan HBV enfeksiyonu sonrası süperenfeksiyon veya HBV ile aynı anda koenfeksiyon yaparak hastalık oluşmasına katkı sağlayabilir veya HBV'nin oluşturduğu karaciğer hasarını daha da şiddetlendirebilir. Yapılmış olan bu çalışmada HBV varlığı HBsAg saptanması sonucu gösterilmiş kan bağışçıların kanlarında HDV'nin bir belirteci olan Anti-HDV'nin taranması ve bu iki virüsün birlikteliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Böylece elde edilecek bulguların, hem kan transfüzyonu güvenliği açısından hem de HDV'nin toplumdaki yaygınlığının izlenmesi açısından önemli katkılar sağlaması hedeflenmiştir.
- Gereç ve Yöntem** Çalışmaya Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi'ne kan bağışi yapmış 70542 bağışçı arasından HBsAg pozitifliği saptanmış olan 88 bağışçının kan örneği dahil edilmiştir. ELISA prensibiyle çalışan ticari test kiti ile Anti-HDV taraması yapılmıştır. Anti-HDV S/Co değeri şüpheli çıkan kişilerde ise doğrulama amaçlı olarak reverse transkriptaz polimeraz zincir tepkimesi (RT-PCR) metoduyla HDV RNA araştırılmıştır.
- Bulgular** Uygulanan tarama testi sonucu tüm kan örneklerinde Anti-HDV non-reaktif (negatif) olarak saptanmıştır. Bu test sonrasında sonucu negatif olarak yorumlansa da okuma değeri pozitiflik sınırına yaklaşmış olan değerler şüpheli olarak kabul edilmiş ve HDV RNA testiyle doğrulama işlemine tabi tutulmuştur, fakat bu doğrulama testinde de tüm örneklerden negatif sonuç alınmıştır.
- Sonuç** Bu çalışmaya dahil edilen örneklerde tüm sonuçlar negatif bulunsada HDV'nin kanla bulaşabilen bir etken olduğunun göz önüne alınması ve özellikle HBV pozitifliği bulunmuş kişilerde HDV taramasının da yapılmasının ülkemizde endemik bir hastalık olan HDV'nin seroprevalansında önemli bir etkisi olacağı düşünülmektedir.
- Anahtar Kelimeler** Hepatit B, Hepatit Delta, Kan Bankacılığı, Viral Hepatit

#### Öz

- Aimç** Hepatitis Delta Virus (HDV) is a small and defective ribonucleic acid (RNA) virus that can infect humans through parenteral transmission. It replicates within liver cells using the Hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the presence of Hepatitis B Virus (HBV). In individuals with existing HBV infection, HDV can either cause coinfection simultaneously with HBV or superinfection after an established HBV infection, potentially exacerbating liver damage caused by HBV. This study aims to screen blood donors who tested positive for HBsAg—a marker of HBV infection—for Anti-HDV, a serological marker of HDV, and to investigate the coexistence of these two viruses. The findings are expected to contribute significantly to both transfusion safety and surveillance of HDV prevalence in the general population.
- Materials and Methods** Blood samples from 88 donors—among 70,542 who donated blood at Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital Blood Center and tested positive for HBsAg—were included in the study. Anti-HDV screening was performed using a commercially available ELISA-based test kit. In cases where the Anti-HDV S/Co values were close to the positivity threshold and deemed suspicious, HDV RNA was further investigated using the reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) method for confirmation.
- Results** Anti-HDV was found to be non-reactive (negative) in all samples based on the screening test. Although all results were interpreted as negative, those with S/Co values near the cutoff were considered suspicious and subjected to confirmation testing with HDV RNA, which also yielded negative results in all samples.
- Conclusions** Although all samples in this study tested negative, the fact that HDV can be transmitted via blood highlights the importance of screening for HDV, particularly in individuals with HBV positivity. Such screening could significantly contribute to understanding the seroprevalence of HDV, which remains endemic in our country.
- Keywords** Hepatitis B, Hepatitis Delta, Blood Banking, Viral Hepatitis

## GİRİŞ

İtalyan bilim insanı Maria Rizzetto ve ekibi tarafından keşfi ilk olarak 1970'lerin ortalarına dayanan Hepatit Delta virüsü (HDV), Hepatit B virüsü (HBV) varlığında Hepatit B yüzey antijenini (Hepatitis B surface antigen-HBsAg) kullanarak hepatositler içerisinde çoğalabilen ve enfeksiyona neden olabilen küçük ve defektif bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür.<sup>1-3</sup> HDV'nin taşıdığı tek zincirli, zıt (ters) anlamlı RNA genomu, insan ve hayvan virüslerinde sıklıkla görülen doğrusal olarak düzenlenmiş nükleik asitin aksine çembersel yapıdadır.<sup>4-6</sup> HDV insanlarda koenfeksiyon ve süperenfeksiyon olmak üzere iki farklı şekilde klinik tabloda hastalık oluşturabilir ve bu tablolar sırasıyla HBV ve HDV ile aynı anda enfekte olan bireylerde ve süregelen bir kronik HBV enfeksiyonu sırasında HDV ile enfekte olan bireylerde görülebilir.<sup>1,7-9</sup> Sekiz farklı genotipi bulunan HDV'nin bu genotipleri (HDV-1, HDV-2, HDV-3, HDV-4, HDV-5, HDV-6, HDV-7 ve HDV-8) coğrafik olarak farklı dağılımlar göstermektedir.<sup>10</sup> Bu genotiplerin dağılımını gösteren harita Şekil-2'de verilmektedir.<sup>10</sup> Bu tabloda bulunan sekans miktarları GenBank ve Avrupa Nükleotid Arşivleri Veri tabanına çeşitli ülkelerden yüklenmiş olan sekansları kapsamaktadır.<sup>10</sup> Buna göre, ülkemizin de dahil olduğu Doğu Avrupa-Batı Asya coğrafyasında genotip 1 (HDV-1) daha baskın olarak bulunmaktadır.<sup>10-14</sup> HDV-1'in ayrıca Orta Doğu ve Afrika'da da baskın genotip olduğu görülmektedir.<sup>10</sup> Doğu Asya topraklarında ise sıklıkla genotip 2 (HDV-2) ve genotip 4 (HDV-4)'ün baskın olduğu gözlenmektedir.<sup>11,15-17</sup> Güney Amerika coğrafyasında ise genotip 3 (HDV-3) daha baskın halde görülmektedir.<sup>11,18-21</sup> Geri kalan HDV-5, HDV-6, HDV-7 ve HDV-8 genotipleri ise genellikle Afrika'da daha yaygın olan genotiplerdir.<sup>11,22-26</sup> Türkiye, HDV açısından endemik kabul edilen ülkeler arasında yer almakta, ancak bölgesel ve zamansal farklılıklar nedeniyle seroprevalans oranları değişiklik göstermektedir. Ülkemizde yapılmış çalışmaların sonuçları, 2015 yılında yayınlanmış TURHEP çalışmasında HBV pozitif bireyler arasında total Anti-HDV pozitifliği %2,8 olarak saptanmıştır.<sup>27</sup> Yine ülkemizde 2021 yılında yapılmış bir çalışmada, Ocak 2014-Eylül 2019 tarihleri arasında

da HBV ve/veya HDV taraması amacıyla işlenmiş 1374 kişinin %7,9'unda Anti-HDV saptandığı, 2014 yılındaki Anti-HDV pozitif bireyler arasında %1,2'sinin akut HBV, %27,3'ünün ise kronik HBV hastası olduğu belirtilmiştir.<sup>28</sup> Aynı çalışmada, 2015-2019 yılları arasındaki taramada ise %7,2'sinin akut HBV, %8,3'ünün kronik hepatit ve %9,9'unun kronik enfeksiyonu olduğu araştırmacılar tarafından aktarılmıştır.<sup>28</sup> Hepatit Delta virüs enfeksiyonunun tanısı için iki temel test bulunmaktadır: ELISA prensipli Anti-HDV testi ve HDV-RNA saptamaya yönelik moleküler testler.<sup>29</sup> Replikasyonu için hücre enzimlerini ve zarfı için HBsAg'yi kullanan HDV'nin günümüzde onaylanmış kesin bir tedavisi bulunmamaktadır.<sup>30,31</sup> HDV'ye karşı spesifik olarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmiş herhangi bir yöntem olmadığından dolayı, günümüzde HDV'nin yayılmasının önlenmesindeki en etkili korunma yolu HBV bulaşının önlenmesi veya HBV'ye karşı bağışıklık oluşması olarak öngörülmektedir.<sup>31-33</sup>

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif bir kesitsel analiz şeklinde tasarlanmıştır. İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi'nde 01.01.2019 ile 31.03.2024 tarihleri arasında kan bağışında bulunan 70542 bireyin arasından HBsAg pozitif saptanan 82'si erkek ve 6'sı kadın olmak üzere 88 gönüllü donör çalışmaya dahil edilmiştir. HBsAg saptanması kalitatif sonuç veren, kemilüminesan mikropartikül deney (CMIA) prensipli, in vitro tanı (In vitro diagnostics-IVD) etiketli Abbott Architect HBsAg Next Qualitative (Abbott Laboratories, Şikago, ABD) test kiti kullanılarak, tam otomatize Abbott Architect i2000SR (Abbott Laboratories, Şikago, ABD) cihazında tamamlanmıştır. Elde edilen sonuçlar üretici talimatları doğrultusunda Sinyal/Cut Off (S/Co) olarak yorumlanmıştır. S/Co değeri 1 ve üzeri olan kan örnekleri HBsAg açısından reaktif, 1'in altında olanların nonreaktif olarak değerlendirilmiştir. Pozitif serum örneklerinde öncelikle anti-HDV antikorları yarışmalı ELISA yöntemi kullanılarak taranmıştır. Kullanılan test kiti, İtalya menşeli Diagnostic Bioprobes Srl firması tarafından üretilen ve 450 nm dalga

boyunda optik densite (OD) ölçümü yapan bir sistemdir. Testlerin değerlendirilmesinde Co/S (cut-off/sinyal) değeri <0,9 olanlar “non-reaktif”, 0,9-1,0 arası “şüpheli” ve >1,0 olanlar “reaktif” olarak sınıflandırılmıştır.

Test sonuçlarına göre tüm örneklerde anti-HDV negatifliği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, sinyal değerleri pozitifliğe yakın seyreden örnekler HDV RNA doğrulama testi için ileri incelemeye alınmıştır. ELISA sonucu şüpheli çıkan 5 örnek, HDV RNA doğrulama testi ile analiz edilmiştir. Moleküler test için “Fluorion HDV QNP 1.0 Real-Time PCR Kit” kullanılmıştır ve analizler Rotor Gene Q cihazı ile gerçekleştirilmiştir. RT-PCR yöntemi, Ters Transkriptaz reaksiyonu ile başlamış ve ardından polimeraz zincir reaksiyonuna geçilerek HDV RNA'nın varlığı araştırılmıştır. Kullanılan primer ve prob dizileri:

- Forward primer: 5'-GGCWCTCCCTTAGCCATCG-3'
- Reverse primer: 5'-GGTCGGCATGGCATCTCCA-3'
- Probe: 5'-FAM-CTCCTWCGGATGCCCCAGGTGCGAC-TAMRA-3'

Analiz sonunda, HDV RNA'ya dair herhangi bir pozitif bulguya rastlanmamıştır. Bu sonuç, çalışmaya dahil edilen bireylerin hiçbirinde aktif HDV enfeksiyonu bulunmadığını göstermektedir

## BULGULAR

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi'ne kan bağıışı yapmış 70542 bağıışçı arasından, HBsAg pozitifliği saptanan 88 kan donörünün serum örnekleri, önce anti-HDV antikor varlığı açısından serolojik olarak, ardından şüpheli örneklerde HDV RNA açısından moleküler düzeyde analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

Yarışmalı ELISA yöntemiyle gerçekleştirilen anti-HDV testi sonucunda:

- 83 örnek “non-reaktif” (S/Co < 0,9)
- 5 örnek “şüpheli” (S/Co: 0,9–1,0)

- Reaktif (S/Co > 1,0) sonuç veren örnek bulunmamıştır.

Şüpheli olarak değerlendirilen 5 örneğin, pozitiflik sınırına yakın sinyal verdikleri, ancak pozitif sınıra ulaşmadıkları gözlemlenmiştir. Bu örneklerin doğruluğunu teyit etmek amacıyla moleküler testlere geçilmiştir. RT-PCR yöntemiyle gerçekleştirilen HDV RNA testinde, şüpheli bulunan 5 örneğin tamamında da RNA varlığı tespit edilememiştir. Bu bulgu, serolojik olarak şüpheli bulunan örneklerde dahi aktif HDV enfeksiyonu olmadığını teyit etmektedir.

## TARTIŞMA

Parenteral bulaş yoluyla insana bulaşabilen ve enfeksiyon oluşturabilmek için Hepatit B virüsüne (HBV) ait yüzey antijeni (HBsAg) gerektiren Hepatit Delta Virüsü (HDV) günümüzde halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Kan ve kan ürünleriyle bulaş görülebilen bu etkene yönelik hedeflenecek tarama grupları farklı uluslararası kılavuzlara göre değişiklik gösterebilir de, ortak olarak hepsi ilk aşamada HBV enfeksiyonu varlığını belirlemeyi ve daha sonraki aşamada ise HDV taramasını önermektedir. Bu HDV taramada ise yüksek tanılabilir performansa sahip olan, kısa sürede sonuç veren ve maliyet etkinliği açısından avantajlı olan antikor testleri (Anti-HDV IgM ve IgG) en sık kullanılan belirteçlerdir.<sup>34</sup> Ülkemiz için endemik hastalıklardan biri olan HDV günümüzde gelişen tarama, tedavi, tanı ve korunma yöntemlerine rağmen etkinliğini sürdürmektedir. Nitekim bu çalışmada da, uluslararası kılavuzlara uygun şekilde, ilk olarak kan örneklerinde HBsAg pozitifliği saptanmış, daha sonra HDV varlığı araştırılmıştır. Uygulanan Anti-HDV testi sonrasında tüm kan örneklerinde Anti-HDV antikorları negatif olarak saptanmıştır. Anti-HDV antikorlarının karaciğerdeki replikasyonun önemli bir belirteci olduğu ve kan bağıışçılarının genel itibarıyla sağlıklı bireyler olduğu göz önüne alındığında, bu kişilerde aktif bir HDV enfeksiyonunun olmaması kabul edilebilir bir durum olarak öne çıkmaktadır. Bu negatif sonuca rağmen, hem elde edilen olası sinyal-

leri doğrulamak, hem de olası gözden kaçmaların önüne geçebilmek adına Anti-HDV testi sonrası şüpheli olduğu düşünülen kanlarda moleküler yöntemlerle HDV RNA taraması yapılmış fakat bu kişilerde HDV RNA pozitifliği de saptanamamıştır. Komşu ülkelerimizden İranda yapılmış bir çalışmada HBsAg pozitifliği saptanmış 854 örnek dahil edildiği ve bu kanlardan yalnızca 18'inde (%2) Anti-HDV reaktivitesi saptandığı görülmüştür.<sup>35</sup> 2023 yılında Çin'den yayınlanmış bir çalışmada Hepatit B pozitif olduğu bilinen veya yeni saptanan 2175 kişinin taramaya dahil edildiği ve bunların sadece iki (%0,09) tanesinin Anti-HDV açısından pozitif olduğu aktarılmıştır.<sup>36</sup> Çin'den yayınlanmış bir başka çalışmada HBsAg pozitifliği doğrulanmış 2315 kişinin kan örneği dahil edildiği, bunların dokuz tanesinin Anti-HDV IgG, iki tanesinin ise Anti-HDV IgM pozitif olduğu aktarılmıştır.<sup>37</sup> Avrupa ülkelerinden Almanya'da yapılmış bir çalışmada 167 kan donörünün dahil edildiği ve bunların iki (%1,2) tanesinde Anti-HDV pozitifliği saptandığı, bu iki kişinin de HBsAg açısından negatif olduğu fakat Anti-HBc testlerinin reaktif olduğu aktarılmıştır.<sup>38</sup> Fransadan yapılmış bir çalışmada ise 15 yıllık çalışma periyodu boyunca 39.911.011 kan bağışçısının kanının irdelendiği, bunların 6214 tanesinin HBsAg pozitif olduğu, bu pozitif kanlardan 4492 tanesinin Anti-HDV testine tabi tutulduğu ve yalnızca 89 (%1,89) tanesinin Anti-HDV açısından reaktif olduğu aktarılmıştır.<sup>39</sup> 2024 yılında ülkemizden yapılmış ve tamamı Türkiye'den yayınlanmış 41 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analize göre ise HBsAg pozitif kan bağışçılarında Anti-HDV seroprevalansı %3,37 olarak saptanmıştır.<sup>40</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde gazilerin başvurduğu bir sağlık merkezinde 2000-2022 arası dönemi kapsayan bir taramada 41.658 HBsAg pozitif sonuç tespit edildiği, bunlardan 4438'ine en az bir kez HDV testi yapıldığı ve bunların arasında 135 (%3) tanesinin HDV sonucunun pozitif geldiği aktarılmıştır.<sup>41</sup> Orta Afrika Cumhuriyeti'nden 2024 yılında yayınlanmış bir çalışmada HIV pozitif kişilerde viral hepatitlerin koenfeksiyonu değerlendirildiği, toplam 4317 serum örneğinin dahil edildiği, bu örneklerden 849'unda (%19,7) HBsAg pozitifliği bulunduğu ve bunların da 92'sinin (%16,6) HDV ile de

enfekte olduğu aktarılmıştır.<sup>42</sup> 2024 yılında Çin merkezli bir çalışmada 2241'i HBV ile monoenfekte, 759'u ise HBV/HIV-1 koenfeksiyonu göstermekte olan 3000 hastanın dahil edildiği, HBV/HIV koenfeksiyonu bulunan bireylerde HDV varlığının %7,91, sadece HBV olan bireylerde ise %0,85 olduğu aktarılmıştır.<sup>43</sup> HDV RNA günümüzde HDV tanısı açısından altın standart yöntem olarak kabul edilse de test sadece aktif replikasyon varlığında HDV'yi saptayabilmektedir. Dolayısıyla bu hastaların almış olduğu olası tedaviler viral replikasyonu baskılayabilmekte ve HDV RNA'yı negatif bırakabilmektedir.<sup>34,44</sup> Bununla birlikte, hem HDV'nin yüksek guanin-sitozin oranı PCR amplifikasyonunu zorlaştırmakta, hem de HDV'nin farklı genotiplerinin bulunması tamamen standardize bir PCR oluşturmayı engellemektedir.<sup>10,34,45</sup> 2023 yılında yayınlanmış bir meta-analize göre hem daha kullanışlı olması hem de maliyet-etkinliği yönünden antikor testlerinin tarama amaçlı kullanılması ön plana çıkarılmıştır. Serolojik testlerin duyarlılığı 0.99 ve özgüllüğü 0.90 bulunmuştur.<sup>34</sup> 2023 yılında Avrupa'dan yayınlanmış toplam 62 çalışmanın verilerinin dahil edildiği bir derlemede Anti-HDV seroprevalansının Grönland, Norveç, Romanya, İsveç ve İtalya'da halen yüksek olduğu, Belçika, Fransa, Almanya, İspanya, İsviçre, Türkiye ve Birleşik Krallık'ta ise bu seroprevalansın düşme eğiliminde olduğu aktarılmıştır.<sup>46-47</sup>

## SONUÇ

HBsAg pozitif kan donörlerinde Hepatit Delta Virüsü (HDV) varlığının değerlendirilmesi üzerine yapılan bu çalışmada, örneklerde HDV'nin (antikor ve RNA açısından) pozitif bulunmaması, çeşitli sınırlamalar ve kısıtlarla açıklanabilir. Dolayısı ile bu kısıtlar, çalışmanın geçerliliğini ve bulguların yorumlanmasını etkileyebilir. Çalışmanın HBsAg pozitif örneklerde HDV'nin negatif bulunmasının nedeni olabilecek başlıca kısıtları şunlar olabilir: Çalışmanın örneklem büyüklüğü yeterince genişletilemediği için nadir görülen HDV pozitiflik oranı da saptanamamıştır. HDV enfeksiyonu, HBV taşıyıcıları arasında düşük prevalansa sahiptir ve bu nedenle küçük bir örneklemde pozitif vakaların tespit edilmemesi beklenebilir. HDV enfeksiyonu,



dünya genelinde coğrafi olarak değişkenlik gösterir. Çalışmanın yapıldığı bölgede HDV'nin yaygın olmadığı bir popülasyon üzerinde çalışılmış olabilir. Ayrıca, demografik faktörler (yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum) de HDV enfeksiyonu riskini etkileyebilir. Bu çalışmada çok geçerli olmasa da kullanılan testlerin HDV'yi tespit edebilme kapasitesi düşükse, pozitif vakalar atlanmış olabilir. Özellikle düşük viremili vakalarda, HDV enfeksiyonu yanlış negatif sonuç verebilir. HBsAg pozitifliği her zaman aktif bir HBV enfeksiyonunu göstermez; bu nedenle, latent veya düşük viremi gösteren HBV enfeksiyonları olan bireylerde HDV'nin varlığını tespit etmek zor olabilir. Ayrıca, HBV baskılayıcı tedavi alan bireylerde HDV tespit edilemeyebilir. HDV'nin tespiti için örneklerin alındığı zaman dilimi önemlidir. Enfeksiyonun farklı evrelerinde (akut, kronik) HDV'nin kanda saptanabilirliği değişebilir. Eğer örnekler, enfeksiyonun geç bir evresinde alındıysa veya viremik dönemde değilse, HDV tespit edilmemiş olabilir. Kan donörleri genellikle sağlık taramalarından geçtikleri için, yüksek riskli popülasyonlar dışında kalabilirler. Bu durum, HDV enfeksiyonu olan kişilerin çalışma popülasyonuna dahil edilmemesine yol açabilir. HDV'nin genotipik çeşitliliği de testlerin tespit edebilme kapasitesini etkileyebilir. Çalışmada kullanılan yöntemler, spesifik HDV genotiplerini saptamakta yetersiz kalmış olabilir. Bu kısıtlar göz önünde bulundurulduğunda, çalışmanın bulgularının genelleştirilebilirliği sınırlı olabilir. Pozitif bir sonucun bulunmaması, HDV'nin çalışılan popülasyonda bulunmadığını kesin olarak göstermez; daha geniş örneklem büyüklüğüne, farklı bölgelerdeki popülasyonlara ve hassas tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir. Sonuç olarak Ülkemiz ve Dünya genelinde yapılmış bu çalışmaların sonuçları da göstermektedir ki kan bağışçıları arasında Anti-HDV reaktifliklerinin oranı düşük kalabilmektedir. Bunun en büyük nedeninin sağlıklı bireylerden kan bağışı alınması ve bu kişilerin kan bağışçısı sorgulama formunda mevcut sorulara verdikleri uygun cevaplar nedeniyle patolojik bir durum beklenmemesi, bu sorulardan biri hepatit geçirdiniz mi? Taşıyıcı mısınız? ve bir diğeri hepatit olan biriyle aynı evde yaşıyor musunuz veya cinsel ilişkiniz oldu mu? Bu sorulara ek ola-

rak para karşılığı cinsel ilişki ve damar yolu le uyuşturucu kullanıp kullanmadığı gibi sorulara cevap istenmektedir. Yalan beyanı önlemek için 5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu Madde 6 / 10'da "Kan yolu ile bulaşan bir hastalığı veya böyle bir hastalık transfüzyon taşıma riski olduğunu bilip, bu durumu saklayarak kan verenlere bir yıldan üç yıla kadar hapis ve beş yüz gün adli para cezası verilir." ibaresi formlarda yer almaktadır. Bu nedenle de Hepatit Delta veya Hepatit B enfeksiyonlu bağışçılar veya taşıyıcılar kan donasyonu öncesi ekarte edilebilmektedir. Buna ek olarak duyarlılığı ve özgülüğü en yüksek olan ve bilinen genotipleri, subtipleri ve mutantları saptayabilen Mikrobiyolojik tarama testlerinin tercih edilmesi kan yolu ile enfeksiyon bulaşını önleme de etkili faktörlerdir. Fakat Hepatit Delta virüsünün kanla bulaşan bir enfeksiyon nedeni olduğu ve bu düşük oranlara rağmen kan bağışçılarında göz ardı edilmemesi gerektiği mutlaka hatırlanması gereken bir gerçektir. Bu çalışmaya dahil edilen örneklerde tüm sonuçlar negatif bulunsun da HDV'nin kanla bulaşabilen bir etken olduğunun göz önüne alınması ve özellikle HBV pozitifliği bulunmuş kişilerde HDV taramasının da yapılmasının ülkemizde endemik bir hastalık olan HDV'nin seroprevalansında önemli bir etkisi olacağı düşünülmektedir. Rutin uygulanan Hepatit B testlerinin yanına, Hepatit B pozitifliği saptanmış kişilere Hepatit Delta virüsüne yönelik testler uygulanması ve Hepatit B durumları bilinen veya belirlenen bu kişilerin Hepatit Delta virüsü yönünden de durumlarının saptanması toplum sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir.

#### **Etik Onay**

Çalışmanın yapılması için gerekli etik kurul onayı T.C. Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı, Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından E-71522473-050.04-340205-48 onay numarasıyla 23.02.2024 tarihinde verilmiş ve gerekli kan örneklerinin temini amacıyla Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinden kurum izni Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Bilim Kurulunca E-79341859-604.01-

239411200 sayı ve 15.03.2024 tarihle verilmiştir.

#### **Yazarlık Katkıları**

Konsept: N.G., M.A., N.G., Dizayn: N.G., D.Ö., M.A.,  
Veri toplama ve İşleme: D.Ö., Analiz ve Yorumlama: N.G.,  
D.Ö., Literatür tarama: N.G., Makale Yazma: N.A., M.A.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### **Finansal Destek**

Beyan edilecek mali destek yoktur.

#### Kaynaklar

- Gish RG, Wong RJ, Di Tanna GL, et al. Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis. *Hepatology*. 2024;79(5):1129-1140. doi:10.1097/HEP.0000000000000642
- Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis*. 2020;221(10):1677-1687. doi:10.1093/infdis/jiz633
- Rizzetto M, Canese MG, Arico S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977;18(12):997-1003. doi:10.1136/gut.18.12.997
- Lange M, Zaret D, Kushner T. Hepatitis Delta: Current Knowledge and Future Directions. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022;18(9):508-520.
- Nagata S, Kiyohara R, Toh H. Constraint of Base Pairing on HDV Genome Evolution. *Viruses*. 2021;13(12):2350. doi:10.3390/v13122350
- Netter HJ, Barrios MH, Littlejohn M, et al. Hepatitis Delta Virus (HDV) and Delta-Like Agents: Insights Into Their Origin. *Front Microbiol*. 2021;12. doi:10.3389/fmicb.2021.652962
- Blanchet M, Angelo L, Tétréault Y, et al. HepG2BD: A Novel and Versatile Cell Line with Inducible HDV Replication and Constitutive HBV Expression. *Viruses*. 2024;16(4):532. doi:10.3390/v16040532
- Montoya-Guzman M, Martinez J, Castro-Arroyave D, et al. Epidemiology and Genetic Diversity of Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus Infection in Indigenous Communities in Colombia. *Microorganisms*. 2023;11(7):1739. doi:10.3390/microorganisms11071739
- Pearlman B. Hepatitis Delta Infection: A Clinical Review. *Semin Liver Dis*. 2023;43(03):293-304. doi:10.1055/a-2133-8614
- Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73(3):523-532. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.008
- Karimzadeh H, Usman Z, Frishman D, et al. Genetic diversity of hepatitis D virus genotype-1 in Europe allows classification into subtypes. *J Viral Hepat*. 2019;26(7):900-910. doi:10.1111/jvh.13086
- Altuğlu I, Özacar T, Sertoz RY, et al. Hepatitis delta virus (HDV) genotypes in patients with chronic hepatitis: molecular epidemiology of HDV in Turkey. *Int J Infect Dis*. 2007;11(1):58-62. doi:10.1016/j.ijid.2005.10.012
- Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol*. 2004;149(11):2115-2129. doi:10.1007/s00705-004-0363-2
- Shakil AO, Hadziyannis S, Hoofnagle JH, et al. Geographic Distribution and Genetic Variability of Hepatitis Delta Virus Genotype I. *Virology*. 1997;234(1):160-167. doi:10.1006/viro.1997.8644
- Ivaniushina V, Radjef N, Alexeeva M, et al. Hepatitis delta virus genotypes I and II co-circulate in an endemic area of Yakutia, Russia. *J Gen Virol*. 2001;82(11):2709-2718. doi:10.1099/0022-1317-82-11-2709
16. Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, et al. Hepatitis delta virus genotype IIb predominates in an endemic area, Okinawa, Japan. *J Med Virol*. 1999;58(4):366-372. doi:10.1002/(sici)1096-9071(199908)58:4<366::aid-jmv8>3.0.co;2-x
- Lee CM, Changchien CS, Chung JC, et al. Characterization of a new genotype II hepatitis delta virus from Taiwan. *J Med Virol*. 1996;49(2):145-154. doi:10.1002/(SICI)1096-9071(199606)49:2<145::AID-JMV12>3.0.CO;2-D
- Gomes-Gouvêa MS, Soares MCP, Bensabath G, et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis in the western Brazilian Amazon region. *J Gen Virol*. 2009;90(Pt 11):2638-2643. doi:10.1099/vir.0.013615-0
- Quintero A, Uzcátegui N, Loureiro CL, et al. Hepatitis delta virus genotypes I and III circulate associated with hepatitis B virus genotype F in Venezuela. *J Med Virol*. 2001;64(3):356-359. doi:10.1002/jmv.1058
- Casey JL. Hepatitis delta virus. Genetics and pathogenesis. *Clin Lab Med*. 1996;16(2):451-464.
- Casey JL, Brown TL, Colan EJ, et al. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(19):9016-9020. doi:10.1073/pnas.90.19.9016
- Le Gal F, Brichler S, Drugan T, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology*. 2017;66(6):1826-1841. doi:10.1002/hep.29574
- Makuwa M, Caron M, Souquière S, et al. Prevalence and genetic diversity of hepatitis B and delta viruses in pregnant women in Gabon. *J Clin Microbiol*. 2008;46(2):754-756. doi:10.1128/JCM.02142-07
- Makuwa M, Mints-Ndong A, Souquière S, et al. Prevalence and molecular diversity of hepatitis B virus and hepatitis delta virus in urban and rural populations in northern Gabon. *J Clin Microbiol*. 2009;47(7):2265-2268. doi:10.1128/JCM.02012-08
- Le Gal F, Gault E, Ripault MP, et al. Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(9):1447-1450. doi:10.3201/eid1209.060112
- Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus. *J Virol*. 2004;78(5):2537-2544. doi:10.1128/jvi.78.5.2537-2544.2004
- Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, 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):1020-1026. doi:10.1016/j.cmi.2015.06.028
- Ziver Sarp T, Diñç HÖ, Özbey D, et al. Hepatit Delta Virüsü Enfeksiyonu Seroprevalansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Celal Bayar Univ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2021;8(3):495-502. doi:10.34087/cbusbed.901563
- Hepatitis D. Accessed April 7, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>
- Asselah T. What is the Path Forward to Treat Hepatitis Delta Virus?: Old Treatments and New Options. *Clin Liver Dis*. 2023;27(4):985-995. doi:10.1016/j.cld.2023.05.012
- Hepatitis B. Accessed April 7, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- Goyal A, Murray JM. The Impact of Vaccination and Antiviral Therapy on Hepatitis B and Hepatitis D Epidemiology. *PLoS One*. 2014;9(10):e110143. doi:10.1371/journal.pone.0110143
- Tharwani A, Hamid S. Elimination of HDV: Epidemiologic implications and public health perspectives. *Liver Int*. 2023;43(S1):101-107. doi:10.1111/liv.15579
- Pan Z, Chen S, Xu L, et al. Diagnostic Efficacy of Serological Antibody Detection Tests for Hepatitis Delta Virus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*. 2023;15(12). doi:10.3390/v15122345
- Attaran MS, Sharifi Z, Hosseini SM, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis D coinfection in asymptomatic blood donors in Iran. *APMIS*. 2014;122(3):243-247. doi:10.1111/apm.12137
- Deng X, Liu D, Delcourt MP, et al. No Hepatitis Delta Virus Seropositivity among Blood Donors with Overt and Occult Hepatitis B Infection in Dalian, Liaoning Province, China. *Viruses*. 2023;15(7). doi:10.3390/v15071509
- Chang L, Yan Y, Ji H, et al. Low seroprevalence of hepatitis delta virus co-infection in hepatitis B virus-infected blood donors in China: A multicenter study. *Front Microbiol*. 2022;13:992817. doi:10.3389/fmicb.2022.992817
- Juhl D, Chudy M, Görg S, et al. Prevalence of antibodies against Hepatitis D virus (HDV) in blood donors in Northern Germany. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(3):102721. doi:10.1016/j.transci.2020.102721
- Servant-Delmas A, Le Gal F, Gallian P, et al. Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. *J Clin Virol*. 2014;59(2):126-128. doi:10.1016/j.jcv.2013.11.016
- Toy M, Güler B, Somay K, et al. Hepatitis delta virus infection in Turkey: A meta-analysis of prevalence. *IJID Regions*. 2024;10:228-234. doi:10.1016/j.ijregi.2024.02.003
- John BV, Amoli MM, Evon DM, et al. Hepatitis delta testing trends in a US national cohort: An analysis of patient and provider-level predictive factors. *Hepatol Commun*. 2024;8(5). doi:10.1097/HCC9.0000000000000401
- Basimane-Bisimwa P, Koyaweda GW, Ngaiganam E, et al. Seroprevalence and molecular characterization of viral hepatitis and HIV co-infection in the Central African Republic. *PLoS One*. 2024;19(5):e0291155. doi:10.1371/journal.pone.0291155
- Wang Y, Shen G, Lu R, et al. The prevalence of HDV among HBsAg-positive populations with and without HIV-1 in China. *Int J Infect Dis*. 2024;140:70-77. doi:10.1016/j.ijid.2023.12.014
- Olsen K, Mahgoub S, Al-Shakhshir S, et al. Recent treatment advances and practical management of hepatitis D virus. *Clin Med (Lond)*. 2023;23(4):403-408. doi:10.7861/clinmed.2022-0556
- Dziri S, Rodriguez C, Gerber A, et al. Variable In Vivo Hepatitis D Virus (HDV) RNA Editing Rates According to the HDV Genotype. *Viruses*. 2021;13(8). doi:10.3390/v13081572
- Demirel A, Uraz S, Deniz Z, et al. Epidemiology of hepatitis D virus infection in Europe: Is it vanishing? *J Viral Hepat*. 2024;31(2):120-128. doi:10.1111/jvh.13899
- Uraz S, Deniz Z, Zerdali EY, et al. The changing epidemiology of delta hepatitis in Türkiye over three decades: A systematic review. *J Viral Hepat*. 2023;30(7):588-596. doi:10.1111/jvh.13834



## Türkiye'nin En Küçük İli Olan ve Göç Sıralamasında Öncelikli Şehirlerden Yalova'da Tüberküloz Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Diagnosed with Tuberculosis in Yalova, the Smallest Province in Türkiye and a Priority City in Migration Ranking

  Yusuf Aydemir

Sakarya University, Sakarya Training and Research Hospital, Department of Pulmonology, Sakarya, Türkiye

**ORCID ID:** Yusuf Aydemir: <https://orcid.org/0000-0003-2479-2949>

**\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Yusuf Aydemir, e-posta / e-mail: [dryaydemir@yahoo.com](mailto:dryaydemir@yahoo.com)

**Geliş Tarihi / Received :** 01-01-2025

**Kabul Tarihi / Accepted:** 21-03-2025

**Yayın Tarihi / Online Published:** 30-04-2025

Aydemir Y. Türkiye'nin En Küçük İli Olan ve Göç Sıralamasında Öncelikli Şehirlerden Yalova'da Tüberküloz Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025;9(1):38-40

Sayın Editör

Amaç Derginizin, 8. Cilt, 3. Sayısında yayınlanan, "Türkiye'nin En Küçük İli Olan ve Göç Sıralamasında Öncelikli Şehirlerden Yalova'da Akciğer Tüberkülozu Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi" isimli makalede, amaç olarak, göçün akciğer TB epidemiyolojisine etkisinin incelemesi' bildirilmesine rağmen, makalenin bulgular, tablolar ve tartışma kısmında göçmenlerdeki tüberküloz sıklığına ait hiçbir veri verilmemiştir. Yazarların sonuç kısmındaki çıkarımları, bu konuda hiçbir veri sunmadıklarından karşılıksız kalmaktadır.

Dear Editor

*In the article titled 'Evaluation of Patients Diagnosed with Pulmonary Tuberculosis in Yalova, the Smallest Province in Turkey and a Priority City in Migration Ranking' published in the 8th Volume, 3rd Issue of your journal, although the aim is stated as 'examining the effect of migration on pulmonary TB epidemiology', no data on the frequency of tuberculosis in migrants is provided in the findings, tables and discussion sections of the article. The authors' conclusions in the conclusion section remain unanswered since they do not present any data on this subject.*

## GİRİŞ

Derginizin, 8. Cilt, 3. Sayısında yayınlanan, ‘Türkiye’nin En Küçük İli Olan ve Göç Sıralamasında Öncelikli Şehirlerden Yalova’da Akciğer Tüberkülozu Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi’ isimli makaleyi ilgiyle okudum. Makalenin başlığından, göçmenlerin tüberküloz epidemiyolojisi üzerine etkisinin değerlendirileceği anlaşılmaktadır. Makalenin giriş bölümünde de ‘Bulaşıcı hastalıklar göç alan ev sahibi ülkeyi en çok korkutan sağlık sorunlarından birisidir,’ ve ‘batı ülkelerinde son yüzyılda TB görülme sıklığı azalmışken, son zamanlarda göçlerden dolayı artış meydana gelmiştir. Fransa’da yapılan bir çalışmada, göçmenlerin TB bulaşı açısından 3 kat daha fazla riske sahip olduğu bildirilmiştir. Ülkemizin sınır komşularında yaşanan istikrarsızlık nedeniyle ülkemize çok sayıda sığınmacı göç etmiştir. Ülkemiz tüm olanakları seferber etmesine rağmen hala sığınmacıların bir kısmının yaşam koşullarının standartların altında olduğu görülmektedir’ ifadelerinden, göçmenlerin tüberküloz sıklığının araştırılacağı bir makale algısı oluşturulmuştur. Giriş kısmının son bölümünde ise, çalışmanın ana amacı, ‘iç göçün akciğer TB epidemiyolojisine etkisinin incelemesi’ olarak bildirilmiştir. Dış göçün çalışma dışı bırakıldığı bu bölümde anlaşılacakla birlikte giriş kısmı ile çelişki ortaya çıkmıştır. Buna rağmen iç göç açısından tüberküloz epidemiyolojisi verileri beklenirken, makalenin metodu bu amaca uygun hazırlanmadığından ne sonuçlar kısmında ne de tablolarda, hiçbir şekilde göçmenlerde tüberküloz verisi verilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri arasında sadece ‘yaşanılan yer; Yalova ve Yalova dışı olarak ayrılmıştır. Maalesef bu veri göç durumunu karşılamamaktadır. Tüberküloz hastalarının, yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık, hatta sigara içme durumu bile verilmesine rağmen, göçmen olup olmadıkları sorulmamış ve göçmenler ile yerli halk arasında tüberküloz sıklığı karşılaştırılmamıştır. Bu nedenle çalışma başlığından ve amacından çok uzaktır. Yazarların, tartışma ve sonuç bölümünde, göç ve tüberküloz ile ilgili çıkarımları, maalesef bu metodoloji ve sundukları veriler ile yapılamaz ve Sonuç bölümündeki önermeleri, ülke dışı göç ile ilgili olup, çalışmalarının so-

nuçları ile desteklenemeyen yargılar içermektedir. Çünkü göçmenlerde tüberkülozun daha sık görüldüğü çalışma verilerinde yer almamaktadır.

Sayın editör, bu amaçla yapılan bir çalışma, yazarların metot kısmında belirttiği Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılmasının uygun olmadığı görüşümdedir. Yalova ilinin tamamını kapsayan tüm il ve ilçe birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşları dahil edilerek yapılmıydı.

Ayrıca yazarların verileri incelendiğinde çok yüksek oranda (%23) Tüberküloz dışı mikobakteri oranı bildirilmiştir. Bu durumun tartışılması önerilir. Aynı şekilde ölüm oranları da ülke ortalamasının çok üzerindedir. Yazarlar bu oranı hasta popülasyonlarının yaş ortalamasının ve eşlik eden kronik hastalık oranının yüksek olması ile açıklamışlardır. Ancak basitçe bunu doğrulayacak şekilde ölen hastaların yaş ortalamasını ve kronik hastalık durumlarını vermemişlerdir.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye’de Verem Savaşı 2021 Raporuna göre<sup>1</sup>, 2019 yılında Yalova’da tüberküloz hasta sayısı 43, 2020 yılında ise 27 olarak bildirilmiştir. Bu yıllardaki göç hızına bakıldığında ise, TÜİK verilerine göre<sup>2</sup> 2018 yılında net 5031, 2019 yılında ise 5196, olarak bildirilmiştir. Göç sayısı çok benzer olmakla birlikte hasta sayısı azalmıştır. Göç ile tüberküloz epidemiyolojisi ilişkisini araştırmayı hedefleyen bir çalışmada bu verilerle birlikte, Yalova ilinin önceki yıllardaki hasta ve göç sayılarının da verilerek tartışılmasının konunun anlaşılması açısından daha verimli olacağı kanaatindeyim.

#### Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu. Ankara 2023. [Internet] Erişim Linki: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkulozdb/Dokumanlar/Raporlar/Turkyede\\_Verem\\_Savas\\_2021\\_Raporu.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkulozdb/Dokumanlar/Raporlar/Turkyede_Verem_Savas_2021_Raporu.pdf)
2. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) İç Göç İstatistikler, 2019 ve 2020 verileri. Erişim Linki: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Uluslararası-Goc-Istatistikleri-2019-33709>