



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

Cilt / Vol: 9

Sayı / Issue: 2

Ağustos / August : 2025

e-ISSN 2587-1641

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 sağlamasını temenni ederiz.

Editör

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Editor in Chief



Journal of Biotechnology and Strategic Health Research

KÜNYE



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 Üniversitesi 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 Deneyisel tıp uygulama ve araştırma merkezi (detuam), SBU sağlık bilimleri Enstitüsü Müdürü, Türkiye. shaban.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 yelizcetekol@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 YILANCIOĞLU

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



Journal of Biotechnology and Strategic Health Research

KÜNYE



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 Univ 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 Padiatric 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 Tecnologica 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 BAHABRI

Consultant Internal medicine and Infectious Disease, Suudi Arabistan



Journal of Biotechnology and Strategic Health Research

KÜNYE



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 ALTINDİŞ

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 ALTINDİŞ

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 Pediatric 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 ALTINDİŞ

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 Pediatric 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



Journal of Biotechnology and Strategic Health Research

KÜNYE



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 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 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 YILANCIOĞLU

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,
mervekoseoglu89@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



Journal of Biotechnology and Strategic Health Research

KÜNYE



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

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

Dr. Sevdâ 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 ALTINDİŞ MD PhD MSc

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

Contact Person

Prof. Dr. Mustafa ALTINDİŞ

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 Deneyisel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği tarafından yayımlanmakta olup tıp alanında ve sağlık biliminin ilgili konularında yazılmış İngilizce veya Türkçe makaleler kabul edilmektedir. Dergiye kabul edilecek yazı türleri deneyel 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 değerlendirme sürecinde olmaması, yayım için kabul edilmemiş ve de yayınlanmamış, olması, 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/e/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'te 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) 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. Değişikliğe 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 İlkesi

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH'te makale göndermeden önce uygun intihal yazılım programlarıyla (iThenticate, Turnitin; Tezler için vb.) makalenizdeki benzerlik durumunu belirlemiş beklendir. Benzerlik oranlarının derginin için kaynaklar hariç % 20'ün altında olması istenmektedir.

Simgeler, 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 seçilecek kullanılmaktadır. Sayılarla birimler arasında bir boşluk bırakılmalı (örn. "3 kg"), sayılarla yüzde simgesi arasında boşluk bırakılmamalıdır (örn. "%45"). Tüm kısıtlama 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 (.doc veya .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, başyuru esnasında "Telif Hakkı devir formu" doldurulmalıdır. Bu formu içermeyen yazılar değerlendirilmeye alınmaz. Makaleler, Ana metnin sayfa numaraları, her sayfanın sağ alt köşesinde 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/1hzvgnxna1IBPUBYfKNIvTBKbPE3ILBXQ>).

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 almaz. 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). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri, uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.bilimterimleri.com). Bulunamaması durumunda bire bir Türkçe tercümesi 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, tasdiklerini gönderirken sistematik derleme ve meta-analiz için, PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) beyanatı (<http://www.prisma-statement.org/>), yönergesine uyduklarını 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 yazmanın evrensel formatı IMRAD derleme yazılarında uygulanmamaktadır. Ana hatlarıyla "Giriş" bölümü daha geniş olmak 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 içermez. Bir makaleye ithaf olarak yazılmış ise sayı ve tarih verilerek 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 edilmemeli 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 virgül 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 yazı 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 numaralandırılmışdır ve kaynak numaraları üst simge olarak verilmektedir. Örneğin,"... belirtilmektedir8,13,18, şeklinde8-10

C. 2. 'Kaynaklar' Başlığı Altında;

Kaynaklar ayrı bir liste olarak metin içindeki sıralamalarına göre numaralandırılarak verilmektedir. Kaynak sayısı özgün araştırmalarda en çok 50, olgu sunumlarında en çok 20, editör mektuplarında 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 kısaltılmalıdır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmalıdır. 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. Özcelik F, Öztosun 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 (internet'te 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 editör/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 edilmesi halinde, hakem olarak dergiye 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 başkalarına gösterilmemeli, 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 eleştiri 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 atıfta bulunulmayan eserlere ya da benzer eserlerle çıkışan alıntılara özellikle dikkat etmelidir. Hakemler, daha önce yayınlanmış herhangi bir çalışma ya da bilgiyle benzerliği olan yayınların farkedilmesi durumunda 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 kurallar, 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



Journal of Biotechnology and Strategic Health Research

HEALTH RESEARCH



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 dergipark <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 theses, 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 (+, -, $\pm$, $\times$, =, <, >) 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). For Turkish keywords, terms from Turkish Scientific Terms (www.bilinterimleri.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 $\times$, μ , η , or v 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 16×20 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 English and his friends' study 12"..... or in English et al.12. Both authors should be given the surnames of both authors (similar results were found in the study

conducted by Öncü and İlke13).

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.11,14"

In following journals, first and the last numbers should be separated by "-"., for example: Diabetes mellitus is associated with a high risk of foot ulcers1-3 or "As reported previously,1,3-6"

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 suggests 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 Hepat 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. *Türk 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 P, 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, Decresce 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). 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, maltindis@gmail.com

Phone: +90 (264) 295 72 77

Fax: +90.264.295 6629



DERLEME / REVIEW

- 41 Relationship Between Fetal and Neonatal Bicromial Diameter Measurements and Shoulder Dystocia, A Systematic Review**
Fetal ve Neonatal Bicromial Çap Ölçümlerinin Omuz Distosisi ile İlişkisi, Sistematiik Review
Elif Terzi, Aytaç Kenar
DOI:10.34084/bshr.1695069
- 51 Üretken Yapay Zeka: Sağlıkta Hizmetlerinde Kullanımı, Üstün ve Zayıf Yanları**
Generative Artificial Intelligence: Its Use in Healthcare Services, Strengths and Weaknesses
Osman Hayran
DOI:10.34084/bshr.1731738
- 62 Metallo--Laktamaz Üreten Gram-Negatif Bakterilere Karşı Yeni Bir Tedavi Seçeneği: Aztreonam-Avibaktam**
A New Therapeutic Option Against Metallo--Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria: Aztreonam-Avibactam
Mervener Demir
DOI:10.34084/bshr.1750260
- 74 Daratumumab Kullanan Multipl Miyelom Hastalarında Transfüzyon Yönetimi: Mekanizmalar, Zorluklar ve Çözüm Önerileri**
Transfusion Management in Multiple Myeloma Patients Receiving Daratumumab: Mechanisms, Challenges, and Proposed Solutions
Nesrin Gareayaghi, Cenk Sunu, Aila Gareayaghi, Mustafa Altindis
DOI:10.34084/bshr.1766778
- 88 Bağırsaktan Klinik Hemşirelik Uygulamasına; Mikrobiyom Bilgisinin Hemşirelik Eğitimine Bütünleştirilmesi**
From the Gut to Nursing Practice: Integrating Microbiome Knowledge in Nursing Education
Havva Sert, Mustafa Altindis
DOI:10.34084/bshr.1765401

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES

- 99 Comparison of Clinical Findings in Different Temporomandibular Joint Disorders: An Observational Study**
Farklı Temporomandibular Eklemler Hastalıklarında Klinik Bulguların Karşılaştırılması: Bir Gözlemsel Çalışma
Mehmet Emrah Polat
DOI:10.34084/bshr.1691204
- 107 Quality Assessment of Online Information on Laryngeal Cancer: A Comparative Analysis of the Most Visited Websites in Turkey and the United Kingdom.**
Larinks Kanseriyle İlgili Çevrimiçi Bilgilerin Kalite Değerlendirmesi:
Türkiye ve Birleşik Krallık'taki En Çok Ziyaret Edilen Web Sitelerinin Karşılaştırmalı Analizi
Volkan Güngör, Yonca Çoluk
DOI:10.34084/bshr.1696723
- 114 Expression Profile of Circular RNAs in Staphylococcus aureus-Infected Macrophages**
Staphylococcus aureus ile Enfekte Makrofajlarda Halkasal RNA'ların Ekspresyon Profili
Ufuk Mert, Deniz Ece, Kerem Güngör, Tolga Coskun, Uygur Alaman, Gökhan Gurur Gökmen, Ayşe Caner
DOI:10.34084/bshr.1719676
- 124 Antibiotic Resistance Profiles and ESBL Production in E.coli and Klebsiella spp. Isolated from Clinical Samples in a Tertiary Care Hospital**
Üçüncü Basamak Bir Hastanede Klinik Örneklerden İzole Edilen E.coli ve Klebsiella spp. Türlerinde Antibiyotik Direnç Profilleri ve ESBL Üretimi
Semra Yalçın, Safiye Göçer
DOI:10.34084/bshr.1741050
- 133 Acinetobacter baumannii İzolatlarında Kinolon Direnç Genlerinin Araştırılması**
Investigation of Quinolone Resistance Genes in Acinetobacter baumannii Isolates
Nqobile Mzulwini, Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Asuman Birinci
DOI:10.34084/bshr.1382383



138 Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu Ön Tanılı Hastaların Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinin Konvansiyonel ve Moleküler Yöntemlerle İncelenmesi

Examination of Cerebrospinal Fluid Samples from Patients with Presumptive Central Nervous System Infections Using Conventional and Molecular Methods

Benan Özçelik, Fatma Avcıoğlu

DOI:10.34084/bshr.1770534



Relationship Between Fetal and Neonatal Biacromial Diameter Measurements and Shoulder Dystocia, A Systematic Review

Fetal ve Neonatal Biacromial Çap Ölçümlerinin Omuz Distosisi ile İlişkisi, Sistematik Review

Elif Terzi¹, Aytaç Kenar²

¹ Lokman Hekim University, Faculty of Medicine, Department of Obstetry and Gynecology, Ankara, Türkiye

² Konya Şehir Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, Konya, Türkiye

ORCID ID: Elif Terzi: <https://orcid.org/0000-0001-9809-0494>, Aytaç Kenar: <https://orcid.org/0000-0001-5257-4987>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Elif Terzi, e-posta / e-mail: elif.terzi@lokmanhekim.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 11-05-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 01-06-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2025

Terzi E., Kenar A. Fetal ve neonatal biacromial çap ölçümlerinin omuz distosisi ile ilişkisi, sistematik review. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025; 9(2):41-50

Abstract

This article aims to systematically review prior studies on the relationship between fetal and neonatal biacromial diameter measurements and shoulder dystocia and to guide further studies on this subject. The literature was reviewed by searching the keywords 'fetal biacromial', 'fetal bisacromial', 'fetal bis-acromial', 'neonatal biacromial', 'neonatal bisacromial', 'neonatal bis-acromial', 'shoulder dystocia' on the Pubmed, Embase, Cochrane Library search engines with the 'All Fields' option enabled and year ranges left blank. Randomized controlled trials, case-control studies and cohort studies written in English were included. 19 articles were found. Eight of these met the inclusion criteria. Eight articles including a total of 3669 patients were included in the review. It was observed that the articles used no common standardized measurement technique or measurement material to assess fetal and neonatal biacromial distance. The review revealed that the cut off value for fetal biacromial diameter was between 13.8-15.4 mm and that this measurement reliably predicted shoulder dystocia. When the cut off value for neonatal biacromial diameter was 14 mm, a strong positive correlation between this measurement and shoulder dystocia was found. Both fetal and neonatal biacromial diameters are positively correlated with shoulder dystocia. Establishing standardized and easy-to-use measurement methods can make biacromial diameter measurements more useful for obstetricians in predicting shoulder dystocia.

Keywords Shoulder dystocia, anthropometry, prenatal ultrasonography, Newborn

Abstract

Bu makale fetal ve neonatal biacromial çap ölçümlerinin omuz distosisi ile ilişkisini araştıran literatür çalışmalarını sistematik olarak derlemek ve bu konuda yapılacak diğer çalışmalara ışık tutmak amacıyla yazılmıştır. Yıl sınırlaması olmaksızın 'fetal biacromial', 'fetal bisacromial', 'fetal bis-acromial', 'neonatal biacromial', 'neonatal bisacromial', 'neonatal bis-acromial', 'shoulder dystocia' anahtar sözcükleri 'All Fields' seçeneği kullanılarak, Pubmed, Embase, Cochrane Library arama motorları ile literatür tarandı. İngilizce dilinde olanlar ve randomize kontrollü çalışma, vaka kontrol çalışma, kohort çalışması niteliğinde olan çalışmalar dahil edildi. 19 sayıda yayına ulaşıldı. Bunların 8 tanesi seçim kriterlerini karşıladı. 3669 sayıda hastayı içeren 8 yayın derleme kapsamına alındı. Fetal ve neonatal biacromial mesafeyi değerlendirmek için standart bir ölçüm tekniği ve ölçüm materyali olmadığı izlendi. Yayınların incelenmesi sonucunda fetal biacromial ölçümün cut off değerinin 13,8-15,4 arasında olduğu ve bu ölçümün omuz distosisini güvenilir şekilde öngördüğü bulundu. Neonatal biacromial ölçüm için cut off değeri 14 mm alındığında omuz distosisi ile kuvvetli pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Sonuç olarak hem fetal hem de neonatal biacromial ölçüm ile omuz distosisi arasında pozitif korelasyon vardır. Ölçüm metodlarının standart ve kolay kullanılabilir olması biacromial çap ölçümünün omuz distosisi predikasyonu için obstetrisyenler tarafından daha fazla tercih edilmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler Omuz distosisi, Antropometri, Prenatal ultrasonografi, Yenidoğan

INTRODUCTION

Shoulder dystocia (SD) refers to the delay and difficulty experienced in the birth of the fetal body after the fetal head in the second stage of labor. Especially with increasing fetal weight, the risk of vaginal births being complicated by SD increases. In general, deteriorating eating habits and increasing both maternal and fetal weight result in a higher risk of SD at birth.¹

SD is an obstetric emergency that cannot always be foreseen by the clinician before delivery.² Its unpredictability and the permanent damage it can cause to the newborn cause physicians to take a defensive approach due to medico-legal concerns and perform more deliveries by cesarean section than before.³

The most well-known etiologic factors for SD are macrosomia, maternal diabetes, and a history of SD in previous births.⁴ Macrosomia is the most blamed cause for SD. However, despite formulas combining different fetal measurements, fetal weight estimation may be inaccurate in the antenatal period.⁵ SD can also occur in non-macrosomic infants.^{6,7}

The main concern about SD is the mismatch between fetal biacromial diameter (FBAD) and maternal pelvic outlet.²⁻⁴ Thus, recent studies have focused on the relationship between FBAD measurement methods and SD.⁸⁻¹¹ Biacromial diameter is the distance between the acromial processes of both scapulae. The acromial process connects the clavicle and scapula via a joint. As a whole, both clavicles account for the majority of the biacromial diameter. For this reason, fetal clavicle measurements have also been used to predict SD and for intrauterine assessment of biacromial distance.¹¹ Ultrasound cannot provide a single cross-section that includes the biacromial diameter of the fetus, especially near term. Therefore, research is being done in order to develop some methods to measure FBAD.⁸⁻¹¹ Prior studies on the correlation of indirect measurements of FBAD in the antenatal period and direct

measurements on the newborn evaluate both the accuracy of fetal measurement methods and shed light on the relationship between these measurements and SD.¹²⁻¹⁵

Although the limits and measurement methodology for child and adult biacromial diameter are clear, the limits and measurement methodology for both fetal and neonatal measurements have not yet been defined.¹⁶ Hence, this systematic review aims to examine the relationship between fetal and neonatal biacromial diameter (NBAD) measurements and SD and to draw attention to the terminology of this issue.

METHODS

Studies eligible for this systematic review were identified according to the following criteria (PICOS);

Population (P): women whose offspring underwent biacromial measurement in the fetal and/or neonatal period, and who had a term, singleton pregnancy and vaginal delivery.

Intervention (I): pregnant women who had SD during vaginal delivery.

Comparison (C): pregnant women who did not have SD during vaginal delivery.

Outcomes (O): association of biacromial distance measured in fetal and neonatal period with SD.

Study design (S): studies examining the relationship between biacromial measurement during fetal and/or neonatal period and SD during vaginal delivery.

In the preparation of this review article; the literature was searched with Pubmed, Cochrane Library search engines without any year limitation. The literature search was conducted with the keyword 'Shoulder dystocia', 1927 articles were found. Later, in order to examine the articles in which biacromial measurements were made, the search was repeated using the keywords 'fetal biacromial and shoulder dystocia', 'fetal bisacromial and shoulder dystocia', 'fetal bis-acromial and shoulder dystocia', 'neonatal bisacromial and shoulder dystocia', 'neonatal bis-acromial and shoul-

der dystocia". Studies in English and randomized controlled trials, case-control studies, and cohort studies were included. Case reports, case series, reviews and animal studies were excluded. In the selection of articles, articles in which biacromial measurements were made in the fetal and neonatal period and shoulder dystocia was evaluated with these measurements were included in the study. As a result of the literature review, 19 publications were found. The titles and abstracts of all articles identified by electronic search were reviewed by the authors. After this preliminary review, the full texts were also reviewed by the authors to determine whether the studies met the inclusion criteria. Of the studies, 8 met the inclusion criteria and were included in the study. The flow chart regarding the number of included and excluded articles is given in Figure 1. The articles were examined by both Dr. E.T. and Dr. A.K. separately. Discrepancies regarding the articles were solved by the arbitration of Dr. Turgut

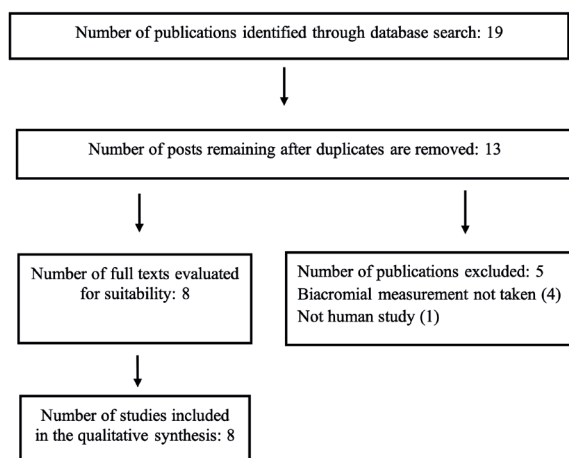


Figure 1. Flow chart depicting the search strategy and study selection process

The two authors independently assessed the risk of bias for each study using criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions. Risk of bias of the articles in the review are summarized in Figure 2.¹⁷ Any disagreements were resolved through discussion or by involving a third evaluator. The quality of the articles

was assessed using the Critical Appraisal Skills Programme (CASP) checklist. Five articles were of high quality and three articles were of medium quality.

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Bahar, 1996	?	+	+	+	+	+
Winn, 1997	?	+	+	?	+	+
Verspyck, 2000	?	+	+	?	+	+
Salim, 2004	?	+	?	+	+	+
Youssef, 2019	?	+	+	?	✗	+
Terzi, 2021	?	+	+	?	+	+
Terzi, 2022	?	+	+	?	+	+
La verde, 2022	?	+	+	?	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
High (Red X)
Low (Green +)
No information (Blue ?)

Figure 2. Risk of bias summary: Judgement about each risk of bias item for each included studies

RESULTS

The content of one cohort, one case-control, and six prospective observational studies evaluated in this study were examined according to the following criteria and the results are summarized in Table 1.

- A) In studies conducted in the neonatal period;
- Biacromial distance measurement technique in the neonatal period
 - Instrument used for measurement in the neonatal period
 - Cut off value for SD in NBAD measurements
 - Relationship between NBAD measurements and SD
- B) In studies conducted during the fetal period;
- Ultrasound technique used in fetal period biacromial assessment
 - Cut off value for SD in FBAD measurements
 - Relationship between FBAD measurements and SD

FBAD measurement was performed in two studies included in the review, NBAD measurement was performed in five studies, FBAD and NBAD measurements were performed in one study.

Table 1. Comparison of the Reviewed Articles

Author*, Year	Number of participants / Type of study	Measurement Method, Limit, Material and Position	Results
AM Bahar, 1996	227/ Case-control	NBAD: Material: Orthopedic anthropometer Measurement limit: The distance between the outer edge of acromial processes Position: Prone	1. In the group with SD, the mean NBAD was 15.16 cm and HC/NBAD was 2.38, whereas in the control group, NBAD was 14.61 cm and HC/NBAD was 2.46 ($p < 0.001$). 2. A significant difference was found between the case group and the control group in terms of biacromial diameter measurement and HC/NBAD ($p < 0.001$).
HN Winn, 1997	54/ Prospective observational	FBAD: Chest circumference: half of the sum of two measurements taken at the bony margin in a cross-section through all four chambers of the heart multiplied by pi Arm circumference: half of the sum of the two measurements taken using the image formed by 90-degree rotation of the probe while the humerus was followed in the longitudinal plane at the mid-arm level multiplied by pi. NBAD: Material? Measurement limit: Distance between acromions Position: Prone	1. In this study, the mean value for NABD was 15.5 cm (min-max: 14-18). 2. The fetal measurements most highly correlated with these neonatal measurements were chest circumference ($r = 0.67$, $p = 0.003$) and arm circumference ($r = 0.59$, $p = 0.03$). 3. None of the 54 births included in the study had SD.
E Verspyck, 2000	2222/ Cross-sectional	NBAD: Material: Craniometer Measurement limit: The distance between the outer edge of acromial processes Position: Prone	1. The mean NBAD was 12.20 cm $\pm$ 0.50. 2. The best cutoff point for prediction of SD was ≥ 14. 3. NBAD has a low false positive rate ($< 10\%$) combined with a high sensitivity rate. 4. This measurement had a low sensitivity of 27.27%, a specificity of 91.82%, a positive predictive value of 4.02% and a negative predictive value of 99.01% for the prediction of SD.
R Salim, 2004	134/ Prospective cohort	NBAD: Material: Tape measure Measurement limit? Position?	1. There was no significant difference in anthropometric measurements between the two groups with and without GDM. 2. The secondary analysis of newborns weighing 4000 g or more at birth revealed no significant differences between anthropometric measurements of the two groups. 3. None of the cases had SD.

AEA Youssef, 2019	600/ Prospective observational	FBAD: "Youssef's formula": Transverse thoracic diameter + 2× mid-arm diameter. NBAD: Material: Orthopedic anthropo- meter Measurement limit: Distance between acromions Position?	1. There was no statistically significant difference between the recommended FBAD measured by ultrasound and the actual NBAD measured after birth ($p = 0.192$). 2. As a result of ROC curve analysis, AUC for the prediction of macrosomia at birth based on FBAD and abdominal circumference were 0.987 and 0.989, respectively. 3. When the cutoff value for FBAD was taken as 15.42 cm, the sensitivity for SD prediction was 95%, accuracy was 86.7% and AUC was 0.944.
E Terzi, 2021	181/ Prospective observational	FBAD: In the third trimester, the location of the clavicle was determined and measured when the head was in the occiput transverse position.	1. The median third-trimester clavicle length was 39.5 mm (range: 30.7–43.9) in neonates who did not develop SD. 2. The median third-trimester clavicle length was 42.5 mm (range: 41.4–43.1) in the 3 neonates who developed SD. 3. When the third-trimester clavicle length cut-off SD was calculated as 41.35 mm (sensitivity: 100.00%, specificity: 83.82%, accuracy: 84.5% and AUC was 0.934)
E Terzi, 2022	161/ Prospective observational	NBAD: Material: Tape measure Measurement limit: Distance between acromions Position: Supine	1. The mean NBAD was 12.4 ± 1.0 cm. 2. There was a correlation of 0.373 between SD and NBAD. 3. For a cutoff point for NBAD of ≥ 14 cm, the sensitivity and specificity for SD were 63.64% and 89.33%, respectively.
M La Verde, 2022	90/ Prospective observational	FBAD: "Youssef's formula": Transverse thoracic diameter + 2× mid-arm diameter.	1. Fetuses with SD had higher FBAD compared to those without SD, $p=0.04$ (15.04 cm, 95% CI (13.32- 16.76 cm), 13.35 cm, 95% CI (13.01- 13.70), respectively). 2. When the cutoff value for FBAD was 13.83 cm, the AUC for SD was 0.821 ($p=0.001$).
*The first author named in the article. NBAD: neonatal biacromial diameter, FBAD: fetal biacromial diameter, SD: shoulder dystocia, GDM: gestational diabetes mellitus, HC: head circumference AUC: Area Under Curve CI: confidence interval			

Fetal Biacromial Diameter Measurement

In two studies, the Youssef formula [Transverse thoracic diameter + 2× mid-arm diameter] was used for biacromial diameter measurement^{8,9}, while in another study, the biacromial diameter was determined by measuring the clavicle.¹¹

In a study that used the Youssef formula for fetal measurement, neonatal measurements were also taken, and a correlation between them was observed ($p=0.192$). SD developed in a total of 40 patients (14.4%), and the cut off value of FBAD at 15.42 cm showed a sensitivity of 86.7% for SD risk with an Area Under Curve (AUC) of 0.944.⁸

In the other study using Youssef formula, only fetal measurement was performed and SD was observed in a total of 4 patients (4.4%), a significant difference was found between cases that developed SD and those that did not develop SD in terms of FBAD, and the AUC for SD risk of FBAD 13.83 cm cut off value was calculated as 0.821.⁹

In the study that measured fetal clavicle, SD developed in 3 patients (1.65%), and the clavicle length in the complicated group was significantly higher than in the uncomplicated group. The cut off value of 41.35 mm for fetal clavicle showed a sensitivity of 84.5% for SD risk with an AUC of 0.934.¹¹

Neonatal Biacromial Measurement

In one study, a craniometer was used for biacromial distance measurement¹², in two studies, a tape measure was used^{13,14}, in two others, an orthopedic anthropometer was utilized^{8,15} and in one study, the measurement tool was not specified.¹⁰

Three studies defined the measurement boundaries as the “Distance between acromions”^{8,10,14}, two studies as “The distance between the outer edge of acromial processes”^{12,15}, while one study did not provide a definition for the measurement boundary.¹³

Neonatal measurements were taken in the prone position in three studies^{10,12,15}, in the supine position in one study¹⁴, not specified in one study¹³, and one study described it as: “The diameter was measured by an orthopedic anthropometer while the neonate was lying on its back in the prone position and the arms lying to the sides of the body”.⁸

In one study, fetal chest and arm circumference measurements were taken using intrauterine ultrasound, and their correlation with NBAD measurements was evaluated (0.67 and 0.59, respectively), with no SD cases observed. In this study, NBAD ranged between 14-18 cm.¹⁰

In another study conducted on 2,222 patients, the average NBAD was found to be 12.2 ± 0.50 cm, with SD developing in 22 cases (0.99%). The cut off value for SD risk was calculated as ≥ 14 cm, with PPV of 4.02% and NPV of 99.01%.¹² In another study with 134 patients, an equal number of participants with and without gestational diabetes mellitus (GDM) were included. The average NBAD in the GDM group was 12.20 cm, while it was 11.90 cm in the non-GDM group. No SD cases were observed, and the anthropometric measurements, including NBAD, showed no significant differences between the groups. A secondary analysis was conducted on newborns weighing 4000 g or more at birth, and again, no significant differences in anthropometric measurements were found between the groups.¹³

In another study evaluating 89 patients with SD and 138 control patients, NBAD and head circumference (HC) measurements were made and compared. The average NBAD was 15.16 cm and HC/NBAD was 2.38 in the SD group, while the control group had a NBAD of 14.61 cm and HC/NBAD of 2.46. A significant difference was found between the case and control groups in terms of NBAD and HC/NBAD ($p<0.001$).¹⁵

In another study, the mean NBAD was found to be 12.4 ± 1.0 cm. SD occurred in a total of 5 patients (3.1%)

and when the cut off point for NBAD was taken as ≥ 14 cm, the sensitivity and specificity for SD were 63.64% and 89.33%, respectively, and the correlation rate between SD and NBAD was 0.373.¹⁴

An expert statistician concluded that the articles were not adequate for meta-analysis due to the small number of articles included in the review and the differences between the analysis methods used in the studies.

DISCUSSION

In the 1997 study of Winn et al. on fetal measurements that can predict biacromial diameter and the comparison of these measurements with the NBAD, the distance between the acromions of newborns was measured when the newborn was in the prone position. The fetal measurements most highly correlated with these neonatal measurements were chest circumference ($r = 0.67$, $p = 0.003$) and arm circumference ($r = 0.59$, $p = 0.03$). Chest circumference was calculated by multiplying half of the sum of two measurements taken at the bony margin in a cross-section through all four chambers of the heart by π . Arm circumference was calculated by multiplying half of the sum of the two measurements taken using the image formed by 90-degree rotation of the probe while the humerus was followed in the longitudinal plane at the mid-arm level by π . In this study, the mean value for NBAD was 15.5 cm (min-max: 14-18 SD: 0.9) and SD occurred in none of the 54 deliveries included in the study.¹⁰

The clavicle bone constitutes a large part of the biacromial distance. Based on this information, as a result of our study to predict SD with fetal clavicle measurement in 2021, we found a significant relationship between third trimester clavicle length and birth weight and SD. The median third-trimester clavicle length was 39.5 mm (range: 30.7–43.9) in neonates who did not develop SD and 42.5 mm (range: 41.4–43.1) in the 3 neonates who developed SD. The third-trimester clavicle length cut off for SD was calculated as 41.35 mm (sensitivity: 100.00%, specificity:

83.82%, accuracy: 84.5%).¹¹

The FBAD measurement method devised by Youssef et al. in 2019, defined as the Youssef's formula [Transverse thoracic diameter + $2 \times$ mid-arm diameter], has been used in many subsequent studies. In this method, the mid-arm diameter is measured by a skin-to-skin measurement of the upper arm at the level of the heart, and the transthoracic diameter is measured by a transverse section at right angles to the fetal spine, as circular as possible, obtaining a four-chamber view of the heart. Using this formula, Youssef et al. evaluated fetal and NBAD measurements of 600 participants and concluded that the fetal measurements were consistent with the neonatal measurements ($p=0.192$). Of the pregnant women included in the study of Youssef et al., 46.2% delivered vaginally and the rate of SD was 14.4%. When the cut off value for FBAD measurement was taken as 15.42 cm, the sensitivity for SD prediction was 95%, accuracy was 86.7% and AUC was 0.944. In this study, NBAD measurement was performed between the acromion with an orthopedic anthropometer. However, the sentence 'The diameter was measured by an orthopedic anthropometer while the neonate was lying on its back in the prone position and the arms lying to the sides of the body' in the article led to confusion regarding the position the measurement was taken in and an e-mail was sent to the responsible author about this issue.⁸

In La Verde et al.'s study using the Youssef formula, 4 patients out of the 90 participants included had SD and it was found that the biacromial diameter measurements of fetuses with SD (150.4 cm; 95% confidence interval (CI) 13.32 cm to 16.76 cm) were higher compared to those without SD (13.35 cm; 95% CI 13.01 cm to 13.70 cm; $p = 0.04$). As a result of the Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis, when the cut off value for biacromial diameter was 13.83 mm, the AUC for SD was found to be 0.821 ($p=0.001$).⁹

Measurements made during the neonatal period guide

the evaluations that should be made during pregnancy. Verspyck et al. conducted a large observational study examining the biacromial diameter measurements of 2,222 newborns taken in the first 24 hours postpartum and the correlation of these with SD. In this article biacromial diameter and shoulder width are used synonymously and the measurements were taken in the prone position with the inner edges of the arms of the craniometer placed under the acromial process. As a result of the study, the average neonatal shoulder width was found to be 12.20 cm $\pm$ 0.50. When the cut off value for SD prediction was 14 cm, a high sensitivity rate and a low false positive rate ($<10\%$) were achieved. This measurement had a low sensitivity of 27.27%, a specificity of 91.82%, a positive predictive value of 4.02% and a negative predictive value of 99.01% for the prediction of SD.¹²

Similarly, 161 participants were evaluated in our study conducted in 2022 investigating the relationship between biacromial measurements taken in the postnatal period and SD. Measurements were taken with a tape measure at the most prominent point of the acromioclavicular joint when the newborn was in the supine position. The mean biacromial diameter was found to be 12.4 $\pm$ 1.0 cm, SD occurred in a total of 5 patients, and when the cut off point for biacromial diameter was ≥ 14 cm, the sensitivity and specificity for prediction of SD were 63.64% and 89.33%, respectively, and the correlation rate between SD and biacromial diameter was 0.373. In this study, bideltoid breadth was also evaluated. This measurement was taken as the distance between the most prominent points of both deltoid muscles of the newborn lying in the supine position.¹⁴ Bahar et al. also evaluated 89 patients who had SD and 138 control patients in a study conducted in the postnatal period. In this study, the biacromial diameter was interchangeably called shoulder width and the measurement was taken in the prone position by placing the arms of the orthopedic anthropometer under the outer edge of the acromial processes. In the group with SD, the mean biacromial diameter was 15.16 cm and head circumference/ bi-

acromial diameter was 2.38, while in the control group, the biacromial diameter was 14.61 cm and head circumference/ biacromial diameter was 2.46. A significant difference was found between the case group and the control group in terms of biacromial diameter and head circumference/ biacromial diameter ($p<0.001$).¹⁵

Salim et al. conducted a study with 134 patients, including an equal number of participants with and without GDM, and found that the mean biacromial diameter was 12.20 cm in the group with GDM and 11.90 cm in the group without GDM. None of the patients had SD and anthropometric measurements including biacromial diameter did not show a significant difference between the groups. A secondary analysis was performed with newborns weighing 4000 g or more at birth and no significant difference was found between the groups in terms of anthropometric measurements. Biacromial diameter measurement was taken with tape measure, but no information about the measurement method was found in the article. An e-mail has been sent to the author to get detailed information.¹³

CONCLUSION

SD is among the most urgent conditions in obstetrics. Since the main concern about SD is the mismatch between FBAD and maternal pelvic outlet, recent studies have focused on the relationship between FBAD measurement methods and SD. According to studies using the available measurement methods, the cut off value for FBAD was taken between 13.8-15.42 and SD prediction was found to be reliable at these values. There were also differences in anthropometric measurements of newborns in births with SD compared to those without SD. When the articles included in this systematic review were evaluated, SD prediction was reliable when the cut off value for NBAD measurement was 14 cm.

As a result of the review, it was observed that there was a correlation between fetal and neonatal biacromial measurements. Due to these correlations, the measurement

of biacromial diameter with ultrasonography in the fetal period can be used to predict SD. The development and standardization of approach methods related to intrauterine fetal assessment will facilitate the application.

Biacromial diameter measurement in adults has been standardized in terms of both method and measuring devices used. However, the limits of the measurement to be taken from the newborn, the position of the newborn when taking this measurement (supine or prone) and the ideal measuring devices are not as clearly defined as in adults. The literature review revealed that the terms shoulder width, bideltoid breadth and biacromial diameter were used interchangeably. It is thought that standardizing measurement and evaluation, which is indispensable for scientific studies, for NBAD measurements is a must.

Limitations: The main limitations of this systematic review are the small number of original articles written on the relationship between fetal and neonatal biacromial measurement and SD and the lack of standards regarding measurement techniques.

Peer-review

Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: E.T., A.K. Design: E.T., A.K., Data Collection or Processing: E.T., A.K., Analysis or Interpretation: E.T., A.K., Literature Search: E.T., A.K., Writing: E.T., A.K.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Funding

The authors declared that this study received no financial support.

Acknowledgment

We gratefully acknowledge the valuable contributions and support of Prof. Dr. Turgut Var and Prof. Dr. Sevim Demir.

References

1. Kim J, Ayabe A. Obesity in Pregnancy. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 34283479
2. Davis DD, Roshan A, Canela CD, et al. Shoulder Dystocia. 2022 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29261950.
3. Habek D. Forensic expertise in obstetrics and gynecology- Forensic expert experience. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;256:1-5. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.10.046
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Shoulder dystocia. ACOG Practice Bulletin Obstet Gynecol. Number 178, May 2017;129(5):123-133. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2017/05000/Practice_Bulletin_No_178__Shoulder_Dystocia.47.aspx.
5. Milner J, Arezina J. The accuracy of ultrasound estimation of fetal weight in comparison to birth weight: A systematic review. Ultrasound. 2018;26(1):32-41. doi:10.1177/1742271X17732807
6. Hill DA, Lense J, Roepcke F. Shoulder Dystocia: Managing an Obstetric Emergency. Am Fam Physician. 2020 Jul 15;102(2):84-90. PMID: 32667171.
7. Levin G, Meyer R, Cahan T, et al. Shoulder dystocia in deliveries of neonates <3500 grams. Int J Gynaecol Obstet. 2023 Oct 21. doi: 10.1002/ijgo.15204. Epub ahead of print. PMID: 37864450.
8. Youssef AEA, Amin AF, Khalaf M, et al. Fetal biacromial diameter as a new ultrasound measure for prediction of macrosomia in term pregnancy: a prospective observational study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(16):2674-9. doi:10.1080/14767058.2018.1445714
9. La Verde M, De Francis P, Torre C, et al. Accuracy of Fetal Biacromial Diameter and Derived Ultrasonographic Parameters to Predict Shoulder Dystocia: A Prospective Observational Study. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(9):5747. Published 2022 May 9. doi:10.3390/ijerph19095747
10. Winn HN, Holcomb W, Shumway JB, et al. The neonatal bisacromial diameter: a prenatal sonographic evaluation. J Perinat Med. 1997;25(6):484-7. doi:10.1515/jpme.1997.25.6.484
11. Terzi E. A new approach to predicting shoulder dystocia: fetal clavicle measurement. Turk J Med Sci. 2021;51(4):1932-39. Published 2021 Aug 30. doi:10.3906/sag-2011-145
12. Verspyck E, Goffinet F, Hellot MF, et al. Newborn shoulder width: a prospective study of 2222 consecutive measurements. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106(6):589-93. doi:10.1111/j.1471-0528.1999.tb08329.x
13. Salim R, Hasanein J, Nachum Z, et al. Anthropometric parameters in infants of gestational diabetic women with strict glycemic control. Obstet Gynecol. 2004;104(5 Pt 1):1021-24. doi:10.1097/01.AOG.0000143821.00194.ad
14. Terzi E, Demir P. The effect of biacromial and bideltoid distance on shoulder dystocia and birth weight in newborns. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2022;23(4):241-48. doi:10.4274/jtgga.galenos.2022.2022-6-10
15. Bahar AM. Risk factors and fetal outcome in cases of shoulder dystocia compared with normal deliveries of a similar birthweight. Br J Obstet Gynaecol. 1996;103(9):868-72. doi:10.1111/j.1471-0528.1996.tb09904.x
16. Guzman-de la Garza FJ, Cerino Peñaloza MS, García Leal M, et al. Anthropometric parameters to estimate body frame size in children and adolescents: A systematic review. Am J Hum Biol. 2022;34(6):e23720. doi:10.1002/ajhb.23720
17. McGuinness, LA, Higgins, JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. Res Syn Meth. 2020; 1- 7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>



Üretken Yapay Zeka: Sağlık Hizmetlerinde Kullanımı, Üstün ve Zayıf Yanları

Generative Artificial Intelligence: Its Use in Healthcare Services, Strengths and Weaknesses

  Osman Hayran

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kavacık, Beykoz, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Osman Hayran: <https://orcid.org/0000-0002-9994-5033>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Osman Hayran, **e-posta / e-mail:** : ohayran@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01-07-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 05-07-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2025

Hayran O. Üretken Yapay Zeka: Sağlıkta hizmetlerinde kullanımı, üstün ve zayıf yanları.

J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025; 9(2):51-61

Öz

Büyük dil modelleri (LLM) ve üretken yapay zeka (GenAI) sistemleri, sağlık hizmetlerinin sunum şeklini, tıbbi araştırmaların yürütülmesini ve hastaların bilgiyle etkileşim kurma biçimlerini dönüştürmeye başlamıştır. Bu modeller, genellikle erken tanı, yeni ilaçların geliştirilmesi, hasta eğitimi ve katılımı, hastalık salgını erken uyarı sistemleri, bireyselleştirilmiş tıp, genom madenciliği gibi alanlarda kullanılmakta ve pek çok alan için gelecek vaat etmektedir.

Yapay zeka sistemlerinin sağlık hizmetlerini dönüştürücü potansiyelinin yanı sıra bir dizi etik sorunları, yönetsel ve operasyonel zorlukları da bulunmaktadır. Üretken AI'nın sağlık hizmetlerinde kullanımı sırasında mahremiyet tartışmaları, algoritmik yanlılıklar ve hasta güvenliği gibi sorunlar söz konusu olabildiğinden geliştiriciler, klinisyenler, politika yapımcılar ve kurumlara önemli sorumluluklar düşmektedir.

Bu yazıda önce konuya ilişkin temel kavramlar açıklanmış, sonra tıpta ve bilimsel çalışmalarda yapay zeka kullanımına ilişkin mevcut durum değerlendirmesi yapılarak fırsatlar, olası riskler, geleceğe yönelik öngörüler ve öneriler özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler Büyük dil modelleri (LLM), makine öğrenmesi (ML), sağlık hizmetleri, üretken yapay zeka (GenAI)

Abstract

Large language models (LLMs) and generative artificial intelligence (GenAI) systems are beginning to transform the way healthcare is delivered, medical research is conducted, and patients' interaction with medical information.

These models are currently being used in areas such as early diagnosis, the development of new drugs, patient education and engagement, disease outbreak early warning systems, personalized medicine, and genomic mining, and hold great promise for many other fields. In addition to their transformative potential, AI systems in healthcare also present a range of ethical issues, managerial, and operational challenges. The use of generative AI in healthcare raises concerns such as privacy debates, algorithmic biases, and patient safety, thereby imposing significant responsibilities on developers, clinicians, policymakers, and institutions.

This article first explains the basic concepts related to the topic, then provides an assessment of the current state of AI use in medicine and scientific research, and finally summarizes the opportunities, potential risks, future projections, and recommendations.

Keywords Large Language Models (LLMs), Machine Learning (ML), Healthcare services, Generative Artificial Intelligence (GenAI)

GİRİŞ

Metin, görüntü ve hatta sentetik biyolojik veriler üretebilen büyük dil modelleri (LLM) ve üretken yapay zeka (GenAI) sistemleri, sağlık hizmetlerinin sunum şeklini, tıbbi araştırmaların yürütülmesini ve hastaların bilgiyle etkileşim kurma biçimlerini dönüştürmeye başlamıştır. Geçen yıl sonunda sağlık sektöründeki ödeme kuruluşları, hizmet sunucuları ve sağlık teknolojisi grubu yöneticileri arasında yapılan geniş kapsamlı bir sektör araştırmasında katılımcıların yüzde 85'inin üretken yapay zeka uygulamalarından yararlanmakta olduğu saptanmış olması bu dönüşümün hızlanarak süreceğini göstermektedir.¹

Bu modeller, genellikle doğru ve erken tanı, yeni ilaçların geliştirilmesi, hasta eğitimi ve katılımı, hastalık salgını erken uyarı sistemleri, bireyselleştirilmiş tıp, genom madenciliği gibi alanlarda kullanılmakta ve pek çok alan için gelecek vaat etmektedir.^{2,3}

Ancak, bu dönüştürücü potansiyelin yanı sıra bir dizi etik, yönetsel ve operasyonel zorluklar da bulunmaktadır. Üretken AI'nın sağlık hizmetlerinde kullanımı sırasında mahremiyet tartışmaları, algoritmik yanlılıklar ve hasta güvenliği gibi sorunlar söz konusu olabildiğinden geliştiriciler, klinisyenler, politika yapıcılar ve kurumlara önemli sorumluluklar düşmektedir. Diğer alanlardan farklı olarak sağlık sektöründeki hataların veya eşitsizliklerin doğrudan insan hayatına etki edebilmesi nedeniyle bu alandaki olası risklerin kontrolü özel önem taşımaktadır.

Daha net bir deyişle üretken yapay zekanın sağlık ve tıp alanlarında kullanımı sırasında bir yandan yenilikçi potansiyelin benimsenmesi diğer yandan bunun doğuracağı sorumlulukların yerine getirilmesi gibi bir ikilem söz konusudur. Bu ikilemi yönetmek için yeni teknolojinin sağladığı fırsatların ve olası risklerin farkında olmak önemlidir. Üretken yapay zekanın adil, güvenli ve sürdürülebilir bir sağlık hizmet sistemine katkıda bulunması için risklerin ve yönetim sorunlarının doğru analizi olmazsa olmaz koşullardır.

Bu yazının amacı önce konuya ilişkin temel kavramları açıklamak, sonra da tıpta ve bilimsel çalışmalarda yapay zeka kullanımı konusundaki fırsatları ve olası riskler ile geleceğe yönelik önerileri özetlemektir. Bu amaçla ChatGPT, Gemini ve Grok'tan birer makale hazırlamaları istenmiş, ancak, hazırlanan makalelerin hem kendi içerisinde hem de aralarında bazı tutarsızlıklar, anlamsızlıklar bulunması nedeniyle onları kullanmak yerine güvenilir kaynaklardan yararlanılarak bu yazı hazırlanmıştır. Özellikle ABD Ulusal Bilimler Akademisinin bu yıl yayınladığı kapsamlı bilgiler içeren kitap önemli bir yol gösterici olmuştur.⁴

Temel Kavramlar

Konuyla ilgili dört önemli kavram öne çıkmaktadır: Üretken Yapay Zeka (GenAI), Büyük Dil Modelleri (LLM), Öngörücü Yapay Zeka (Predictive/Analytical AI) ve Makine Öğrenmesi (ML). Bu kavramların ne ifade ettikleri ve kullanım örneklerine ilişkin özet bilgi şu şekildedir:

• Üretken yapay zeka (GenAI)

Yeni ve özgün içerikler (metin, görsel, müzik, video, kod vb.) üretebilen yapay zeka teknolojisidir. Üretken yapay zekanın temelinde, büyük veri setleri üzerinde eğitilmiş modeller bulunmaktadır. Bu modeller, kullanılan veri setlerinden öğrendikleri örüntülere dayanarak daha önce görülmemiş nitelikte yeni ve özgün içerikler oluşturabilmektedir.

Örnek olarak, insan benzeri metin üreten ChatGPT, görsel üretimi yapan DALL-E/Midjourney, video oluşturan RunwayML, müzik üreten Jukebox, kod üreten GitHub Copilot verilebilir.

• Büyük dil modelleri (LLM)

Üretken yapay zekanın en önemli bileşenlerinden biri olup, yüz milyarlarca parametreye sahip ve devasa veri setleri üzerinde eğitilmiş, dil anlayışı ve üretimi konusunda yüksek yetkinliğe sahip yapay zeka sistemleridir. Büyük dil modelleri, doğal dil işleme (NLP) tekniklerini kullanmaktadır. Öncelikle metinleri anlamak için dildeki kalıp-

ları öğrenmekte ve ardından bu bilgileri kullanarak metin oluşturmaktadırlar.

Büyük dil modelleri arasında en popüler örnekler olarak OpenAI tarafından geliştirilen ve çok çeşitli metin üretme görevlerinde kullanılabilen bir model olan GPT serisi, Google tarafından geliştirilen bir model olan Gemini, X tarafından geliştirilen Grok ile Anthropic tarafından geliştirilen Claude sayılabilir.

- **Öngörücü/Analitik yapay zeka (Predictive/Analitical AI)**

Geçmiş verilere ve istatistiksel modellere dayanarak gelecekteki olaylar veya sonuçlar hakkında tahminde bulunan yapay zeka türüdür. Amaç karar destek sistemleri oluşturmak, risk analizi yapmak, davranış tahmininde bulunmaktır.

Örnek olarak, hava durum raporları, kullanıcıların ne satın alacağını tahmin etme amaçlı Amazon, hangi diziyi beğeneceğinizi öngören Netflix, hastalık risk tahmini yapan IBM Watson Health uygulamaları verilebilir.

- **Makine öğrenmesi (ML)**

Verilerden öğrenerek görevleri otomatikleştiren ve tahminlerde bulunan algoritmaların geliştirilmesini sağlayan bir yapay zeka alt dalıdır. Bilgisayar sistemlerinin açıkça programlanmadan verilerden öğrenmesini, deneyimle kendini geliştirmesini ve kalıpları belirlemesini sağlar. Temel olarak, makine öğrenmesi algoritmaları büyük veri kümeleri üzerinde eğitilerek, bu verilerdeki ilişkileri ve eğilimleri anlar. Bu sayede, yeni ve görünmeyen verilere uygulandığında tahminlerde bulunabilir veya kararlar alabilir.

Örnek olarak alışveriş sitelerinde “Bunları da beğenebilirsiniz” önerileri, bankaların anormal işlem kalıplarını belirleyerek dolandırıcılığı önlemesi ve E-posta spam filtreleri verilebilir.

Makine öğrenmesi hem Üretken AI hem de Öngörücü AI’nın temelini oluşturan şemsiye bir kavramdır. Öngörücü AI geleceği tahmin etmeye odaklanırken, Üretken AI yeni şeyler yaratmaya odaklanır. Büyük Dil Modelleri ise, makine öğrenmesinin metin verileri üzerinde insan dilini anlama ve üretme konusunda uzmanlaşmış, son derece büyük ve karmaşık bir türüdür.

Her büyük dil modeli bir makine öğrenmesi modelidir, ancak her makine öğrenmesi modeli bir büyük dil modeli değildir. Büyük dil modelleri, makine öğrenmesinin günümüzdeki en gelişmiş ve dikkat çekici uygulamalarından biridir. Bu dört alan hızla gelişen yapay zeka dünyasının ayrılmaz parçalarıdır.

Yapay Zekanın Kullanıldığı ve Dönüştürmekte Olduğu Alanlar

Üretken AI kullanımının sağlık hizmetlerine girmesiyle birlikte bazı işlem ve süreçler hızlanmış, sağlık çalışanlarının iş yükü azalmıştır. Yapay zekanın günlük rutin iş akışı dışında klinik araştırmalar, tanı ve tedavi yöntemlerinde önemli yeniliklere katkı sağlamaya başladığı görülmektedir. Aşağıda hızla gelişen önemli uygulama alanları ve örnekleri yer almaktadır.

- **Klinik bilgilerin derlenmesi, not tutma, dosyalama ve arşiv işleri**

Hekimlerin vizitler sırasında tutacakları notların, hasta dosyalarının, tutulan notların derlenip toplanıp özetlenmesinin, arşivlenmesinin yapay zeka destekli kaydedicilerle yapılması sayesinde klinik hizmetler hızlanmış, kolaylaşmıştır.⁵ Üretken yapay zeka destekli kayıtların hekim orderlerini, vizit notlarını daha eksiksiz ve daha düzenli hazırlama gibi üstünlükleri bulunmaktadır.⁶ Yapılan bir çalışmada bu teknolojileri kullanan hekimlerin kullananlara kıyasla %20 daha kısa sürede işlerini bitirdikleri, mesai sonrası çalışma sürelerinin %30 oranında azaldığı görülmüştür.⁷

- **İlaç Keşfi ve Kişiselleştirilmiş Tedaviler**

Geleneksel ilaç keşif süreci, maliyetli ve zaman alıcı bir sü-

reçtir. Üretken AI, 'in silico' yani, bilgisayar veya bilgisayar simülasyonu ile ilaç adayı oluşturma yöntemi sayesinde moleküler yapıları tahmin etme ve bileşikler ile biyolojik hedefler arasındaki etkileşimleri simüle etme olanağı sağlayarak daha hızlı bir alternatif sunmaktadır. Yapılan çalışmalar üretken AI sayesinde geleneksel yöntemlerle gereken süreden çok daha kısa bir sürede uygulanabilir moleküllerin tanımlanabildiğini ve öncü bileşiklerin optimize edilebildiğini göstermektedir.⁸

Örneğin, DeepMind'ın AlphaFold programı sayesinde, protein yapıları daha hızlı tahmin edilerek ilaç geliştirme süreçleri kısalmıştır. (<https://en.wikipedia.org/wiki/AlphaFold> Erişim: 25.Haziran,2025)

AI destekli araçların, genomik verileri, hasta özgeçmişlerini ve tedavi yanıtlarını hızlı ve ayrıntılı biçimde analiz ederek kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi konusunda başarılı olabileceği anlaşılmaktadır. Ancak tıbbi uygulamalar açısından çok çekici olan kişiselleştirilmiş tedaviler konusunda aşılması gereken ciddi sorunların bulunduğu da görülmektedir.⁹

• Klinik Karar Desteği ve Kanıta Dayalı Tıp Uygulamalarına Katkı

Üretken yapay zeka sistemleri, klinik rehberleri özetleyip sentezleyebilmekte, epikrizler, taburculuk özetleri hazırlayabilmekte, karmaşık tıbbi soruları anlaşılır şekilde yanıtlayabilmektedir. Bu teknolojiler sayesinde literatür taramanın, klinik uygulamalarda güvenilir kanıtlara ulaşmanın kanıta dayalı klinik kararlar vermenin kolaylaşacağı anlaşılmaktadır. Yapılan bir çalışmada 17 farklı uzmanlık alanından 33 hekimin 284 tıbbi soruya verdiği yanıtlar ile yapay zekadan alınan yanıtların büyük ölçüde benzer ve tutarlı olduğu görülmüştür.¹⁰

Üretken yapay zekanın sadece tıbbi sorulara yanıt arama değil karmaşık vakalara tanı koyma konusunda da büyük bir tutarlılıkla yardımcı olabileceğine ilişkin örnekler bulunmaktadır.¹¹ Ancak, özellikle kanıta dayalı uygu-

lamalarda başarılı sonuçlar alınabilmesi için kanıt aranan konuya ilişkin soruların doğru sorulması, kanıt kalitesinin kullanılmadan önce iyi değerlendirilebilmesi gibi insani özelliklere ihtiyaç vardır. Halüsinasyon sorununa karşı da dikkatli olunması gerekmektedir.

Bu sistemlerin hekimlerin yerini alamayacağı, ancak, ikinci görüş oluşturma, bilişsel yükü azaltma gibi konularda yardımcı olabileceği akılda tutulmalıdır.

• Sağlık Eğitimi, İletişimi, Katılım ve Uyumun Geliştirilmesi

Üretken AI tarafından üretilen içerikler, karmaşık tıbbi bilgileri basitleştirerek sağlık okuryazarlığını ve hasta uyumunu iyileştirme amacıyla kullanılabilir. Üretken AI, klinik terminolojiyi basit bir dile çevirerek hastaya özel eğitim materyalleri oluşturabilmekte ve hastaların sorularına 7/24 empatik yanıtlar veren sanal sağlık asistan hizmetine katkı sağlayabilmektedir.¹²

Bunun tipik örnekleri, WHO tarafından geliştirilen COVID-19 chatbotu benzeri chatbotlar ile SARAH, Florence, HealthBuddy+ gibi sanal asistanlardır. Bunlar halk sağlığıyla ilgili doğru bilgi sunmak, yanlış bilgilenemeyi önlemek için kullanılabilen uygulamalardır.^{13,14,15} Ayrıca kişiselleştirilmiş sağlık mesajları yardımı ile insanların demografik özelliklerine uygun şekilde özelleştirilmiş farkındalık kampanyaları tasarlanabilmektedir.

Bu tür uygulamalar ile hastaların kendi bakımlarında daha aktif rol almaları mümkün olabilmektedir. Üretken AI kullanımı ile sağlık okuryazarlık düzeyi de geliştirilebilen hastaların randevularının düzenlenmesi kolaylaşabilmekte, hasta öyküleri daha hızlı ve eksiksiz alınabilmekte, tedavi kararlarına katılımları daha kolay sağlanabilmektedir.^{16, 17}

Araştırmalar AI ile oluşturulan hasta bilgilendirme ve eğitim gereçlerinin geleneksel yöntemlerden daha geçerli ve anlaşılır olduğunu, özellikle SOY düzeyi düşük bireylere yardım açısından daha başarılı olduğunu göstermekte-

dir.^{18,19}

Bu konuda karşılaşılan temel sorun ve zorluklar bu teknolojilerinin yaygınlaştırılması, herkesin kullanımına sunulması ve güven oluşturularak hasta katılımının sağlanması ile ilgilidir.

• Sentetik Veri Üretimi

Sentetik veriler, gizlilik endişelerini azaltmak ve erişilebilir açık bilimi geliştirmek amacıyla, istatistiksel süreçler kullanılarak gerçek verilerin yapay olarak yeniden ifadesi olarak tanımlanmaktadır.²⁰ Sentetik veri üretiminin temel amacı, gerçek verilerin kullanımına ilişkin olası sakınca ve sınırlamaları azaltarak makine öğrenimi modellerinin eğitilmesini sağlamak için ihtiyaç duyulan veri kaynağını sağlamaktır.

Üretken AI modelleri, tanımlanabilir sağlık bilgilerini ifşa etmeden gerçek hasta verilerini taklit eden sentetik tıbbi verilerin oluşturulmasını mümkün kılmaktadır. Bu üstünlük, özellikle mahremiyet düzenlemeleri nedeniyle büyük ölçekli klinik veri setlerine erişimin kısıtlı olduğu durumlarda makine öğrenimi modellerinin eğitimini ve doğrulanmasını kolaylaştırabilmektedir. Sentetik veri setleri, birden fazla algoritma geliştirmeyi desteklerken diğer yandan veri paylaşımı ve hasta mahremiyeti ile ilgili riskleri azaltma özelliğine sahiptir.

Sentetik veri üretimi yapay zeka modellerinin hakkaniyetli kullanımı açısından da önem taşımaktadır. Gerçek verilerin toplumun tamamını temsil gücünün olmadığı durumlarda ortaya çıkabilen ayrımcılık ve algoritmik yanlılık sorunlarının sentetik veri üretimindeki manipülasyonlarla giderilmesi de mümkündür. Bu avantajların yanı sıra sentetik veri üretimi ve manipülasyonu sürecinde gerçek dünyaya ilişkin bazı ayrıntıların kaybolması gibi sakıncalar da bulunmaktadır. Sentetik veri üretiminin amaca uygun yapılması için Avrupa Birliği tarafından “EU AI Act (Art 10, Data and data governance)” olarak bilinen düzenleme bu konuda önemli bir yol göstericidir.

Yakın zamanda yapılan bir kapsam derlemesinde sentetik veri üretiminin en çok Onkoloji, Nöroloji ve Kardiyoloji alanında yapıldığı görülmüştür. Başlıca üretim amaçları ise veri mahremiyeti ve güvenliği, veri kıtlığı, veri kalitesi, AI geliştirme ve doğrudan tıbbi kullanım şeklinde sıralanmıştır.²¹

• Erken Tanı Amaçlı Kullanım

Tıbbi görüntüleme odaklı üretken modeller kanser, diyabetik retinopati ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıkların erken tanısında kullanılmaktadır. Bu sistemler, özellikle uzmanlara erişimin sınırlı olduğu kaynakları kısıtlı ortamlarda tanı hatalarını azaltabilmektedir.

Gelecek Yönelimler

Üretken yapay zeka uygulamalarının yaygınlaşmasıyla birlikte bu uygulamaların sağlık hizmetlerine entegrasyonunu yönlendiren düzenlemeler, araçlar ve iş birlikleri de gelişmektedir. Aşağıda hızla gelişmekte olan bazı önemli uygulama alanlarına ilişkin özet bilgiler yer almaktadır:

• Sanal Asistanlar

Büyük Dil Modelleri ile güçlendirilmiş sanal asistanlar sayesinde hastaların semptomlarının değerlendirmesi, triyaj önerileri, uzaktan konsültasyon, gibi hizmetlerin kullanımında kolaylıklar sağlanabileceği görülmektedir. Halen pek çok özel sağlık kuruluşu bu amaçla geliştirilmiş hizmet sunmaktadır. Ne var ki bu yöntemlerin kalitesi, geçerliliği ve güvenliği konusunda var olan kanıtlar yeterli olmayıp hala aşılması gereken engeller bulunmaktadır.

• Nadir Hastalıklar

Tüm dünyada 300 milyon insanı etkileyen yaklaşık 7000 kadar nadir hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıklara yönelik tanı ve tedavi hizmetleri doğal olarak sınırlıdır. Üretken AI ile bu hastalıklara hekimlerden daha kolay tanı konulabileceği ve ilaç geliştirilebileceğine ilişkin ümit verici örnekler bulunmaktadır.²²

- **Genom Madenciliği**

İnsan Genom Projesinden elde edilen milyarlarca genomik varyantlar kullanılarak eğitilen Büyük Dil Modelleri ile oluşturulan “DNA Dil Modelleri” sayesinde daha önce bilinmeyen yeni genomik varyantların tanımlanması mümkün hale gelmektedir.²³

Bu gelişmelerin özellikle kanser konusunda önemli sonuçlara yol açması beklenmektedir.

- **Hastalık Sürveyansı, Hastalık Tahmini ve Erken Uyarı Sistemleri**

Üretken AI algoritmaları, sosyal medya verileri, hava durumu, seyahat hareketliliği gibi çoklu veri kaynaklarını, büyük veriyi analiz ederek grip, COVID-19, dang humması gibi salgınları önceden tahmin edebilmektedir. Örneğin bu amaçla Kanadada geliştirilmiş olan BlueDot adlı bir AI platformu COVID-19’u küresel olarak yayılmadan önce saptamış bir sistemdir. (<https://bluedot.global>) Ayrıca AI yardımı ile başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere sağlık sorunlarının yayılma senaryolarının, epidemiyolojik modellemelerinin yapılması ve kamusal sağlık hizmetlerinin planlanması daha kolay hale gelmiştir.

Halk Sağlığı açısından önemli sorunlar olan bulaşıcı hastalık salgınlarının önceden tahmin edilebilmesi, erken dönemde uyarı sistemleri ile yetkililerin haberdar edilmesi gibi konularda üretken AI’nın kolaylıklar sağlayabileceği görülmekle birlikte aşılması gereken önemli sorunların olduğu da akılda tutulmalıdır.²⁴

Olası Riskler, Etik Sorunlar Ve Sorumluluklar

Üretken yapay zekanın sağlık ve tıp alanındaki dönüştürücü potansiyeli çok büyük olmakla birlikte, uygulanması yeni etik, hukuki ve toplumsal sorunları gündeme getirmektedir. Bu araçlar klinik kararlar, uygulamalar ve hekim-hasta iletişimi üzerinde giderek daha fazla etki yaratırken, geliştiricilerin, klinisyenlerin ve politika yapıcıların sorumluluklarının da proaktif bir şekilde ele alınmasını

gerektirmektedir. Olası riskler ve sorumluluk gerektiren önemli noktalar şu şekilde sıralanmaktadır:

- **Hasta mahremiyeti ve veri güvenliği**

Mahremiyet ve veri güvenliği konuları yapay zeka kullanımını konusundaki en hassas konulardır. Üretken yapay zeka sistemleri genellikle hassas kişisel sağlık bilgilerini içerebilen büyük ölçekli eğitim verilerine dayanmaktadır. Veri kümelerindeki kimlik bilgileri kaldırılmış olsa bile, özellikle yüksek boyutlu tıbbi verilerde yeniden kimlik belirleme riski devam edebilmektedir. Ayrıca, özel veya hastaya özgü bilgilerle eğitilmiş üretken modellerin, gizli içeriğinin istemeden yeniden üretebilmesi söz konusudur. Veri gizliliği için sağlam önlemler almak, yasal düzenlemeler yapmak ve uymak, sağlık hizmetlerinde yapay zeka kullanımının temel sorumluluk alanlarından biridir.

Kişisel verilerin üçüncü şahısların erişimine açık olmaması sağlık sektöründe tüm diğer sektörlerden daha önemlidir. O nedenle bu teknolojinin entegre edildiği, kullanıldığı sağlık sistemlerinde bu konuya yönelik tüm önlemler alınmış olmalıdır.

- **Yanlılık, eşitsizlikler ve hakkaniyet sorunları**

Doğru tanı ve etkili tedavi için hastalara yansız ve hakkaniyetli yaklaşım önemlidir. Oysa üretken yapay zeka ve büyük dil modelleri geliştirdikleri veri setlerinde yer alan yanlılıkların tümünü içermektedir. Örneğin, öğrenim düzeyi, gelir düzeyi ve sağlık bilinci yüksek toplum kesimlerinin veri setleri ile eğitilmiş bir yapay zekanın yeterince temsil edilmeyen yoksul, eğitimsiz ve risk profili farklı hastalar karşısında yansız olması mümkün değildir.

Yakın zamanda yapılan kapsamlı bir çalışmada 9 LLM’nin 1000 acil vaka konusundaki kararları incelendiğinde klinik olarak aynı olan vakalardan sosyoekonomik durumu iyi olanların MRI gibi ileri görüntüleme tekniklerine, kötü olanların ise daha basit testlere yönlendirildiği görülmüştür. Yapılan ayrıntılı analizler sonucunda bu ayrımın hiçbir klinik temelinin ve gerekçesinin olmadığı tamamen AI

kaynaklı bir yanlışlık olduğu sonucuna varılmıştır.²⁵ Bu tür yanlışlıklar bazı durumlarda hakkaniyet adına olumlu gibi görünmekle birlikte hastalık tanısı gibi durumlarda eşitsizliklere neden olmaktadır. Üstelik AI'nın bu ayrımı hakkaniyet adına yapmadığı ortadadır. Herkesin yapay zeka hizmetine erişiminin aynı olmaması gibi ek hakkaniyet sorunları da söz konusu olabilmektedir.

Bu risklerin ele alınması, üretken AI'nın hakkaniyeti zedelemek yerine teşvik etmesini sağlamak için dikkatli veri kümesi düzenlemesi, kapsayıcı tasarım ve sürekli denetim gerekmektedir.

- **Çıktıların sınırlılıkları**

Tüm yapay zeka modellerinin çıktıları kullandıkları veri setlerinden öğrendikleri ile sınırlıdır. Örneğin, aynı semptomları ifade eden birbirinden farklı hastalara aynı tanı ve tedavinin önerilmesi söz konusudur. Bu durum “tıpta hastalık yoktur hasta vardır” sözü ile özetlenen bireysel farklılıkları gözden kaçıran tek düze çıktılara ulaşma gibi bir soruna neden olmaktadır.

Bunu ortadan kaldırmak için hastalardan alınacak geri bildirimlere dayalı dinamik üretme teknikleri kullanılmaktadır.

- **Algoritmik kırılabilirlik**

Kırılabilirlik, bir algoritmanın veri kümeleri arasında etkili bir şekilde genelleme yapamamasından veya çevresel değişimlere uyum sağlayamamasından kaynaklanan bir durumdur.

Bir algoritma belirli koşullar altında iyi performans gösterebilirken, eğitim ortamından farklı verilerle veya senaryolarla karşılaştığında yanlış veya güvenilmez sonuçlar verebilmektedir.

- **Şeffaflık ve açıklanabilirlik**

Tıpta üretken AI ile ilgili en önemli endişelerden biri, mo-

delin karar verme sürecinin şeffaf olmamasıdır. Klinikisyenlerin ve hastaların AI tarafından oluşturulan bir öneri veya tanının nasıl oluştuğunu anlamakta zorlanması güvenilirliğini kaçınılmaz olarak etkilemektedir.

Bu nedenle, özellikle yüksek riskli tıbbi uygulamalarda, açıklanabilir AI (XAI) yaklaşımları geliştirmek, güveni arttırmak ve klinik uygunluğu sağlamak açısından gerekli ve önemlidir.

- **Klinik Güvenlik ve Sorumluluk (Halüsinasyon ve konfabülasyonlar)**

Üretken yapay zeka araçları, ciddi klinik sonuçlara yol açabilecek hatalar, eksiklikler veya hayal ürünü bilgiler içerebilir. “Halüsinasyon” veya “konfabülasyon” olarak bilinen hatalar, bir üretken AI aracının, makul görünmesine rağmen yanlış, yanıltıcı veya gerçeğe dayanmayan bilgiler üretmesidir.²⁶ Söz konusu halüsinasyonlar, üretken AI'nın yeni, ancak görünüşte ilgili kelimeler ve ifadeler tahmin etmek ve üretmek üzere tasarlanmış olmasının bir sonucudur.

Bu içsel sınırlamanın farkında olmak, görünüşte doğru olan çıktıları olduğu gibi kabul edebilecek kullanıcılar için çok önemlidir.

- **Mesleki roller ve özerklik**

Üretken AI'nın sağlık hizmetleri iş akışlarına entegrasyonu sonucunda mesleki özerklik ve iş gücü dinamikleri hakkında çeşitli sosyoteknik endişelerin ortaya çıkması söz konusu olabilmektedir. AI, bir yandan yönetsel yükleri azaltabilirken diğer yandan rolleri yeniden şekillendirmekte, yeni bağımlılıklar yaratmakta veya belirli görevlerde beceri kaybına yol açabilmektedir.

Etik önlemler, yalnızca teknolojik entegrasyonu değil, bu tür araçların sağlık profesyonellerinin günlük işlerini, karar verme yeteneklerini, özerkliklerini nasıl etkilediğinin değerlendirilmesini de içermelidir.

Politika ve Yönetişim Sorunları

Üretken AI'nın sağlık hizmetlerinde geliştirilme ve benimsenme hızı, birçok düzenleyici sistemin yanıt verme yeteneğini aşmıştır. Dijital sağlık teknolojileri için mevcut çerçeveler bir başlangıç noktası sağlarken, üretken AI, hedefli ve uyarlanabilir politika yanıtları gerektiren yeni zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Mevcut yönetim ortamının koşulları ile uygulanabilecek proaktif ve çok paydaşlı düzenleme önerileri aşağıda özetlenmiştir.

• Mevcut Düzenlemelerin Sınırlılıkları

Uluslararası veya ulusal sağlık kuruluşları tarafından geliştirilen ve kullanılmakta olan düzenlemeler ağırlıklı olarak geleneksel yazılım ve cihaz onay süreçlerine yönelik olarak tasarlanmıştır. Bu özellikleri nedeniyle sabit, tanımlanmış bir performans ile öngörülebilir, deterministik çıktı beklentilerine dayanmaktadırlar. Oysa üretken yapay zeka sistemleri olasılıksal, veri odaklıdır ve her etkileşimde öngörülemeyen çıktılar üretebilme özelliğine sahiptir.

Bu nedenle, geleneksel sertifikasyon ve gözetim modelleri, sürekli öğrenme, açıklanabilirlik ve istenmeyen çıktılar gibi sorunları ele almada genellikle yetersiz kalmaktadır.

• Küresel Düzenleme Ortamı

Üretken yapay zekanın yönetimi konusundaki sorunlara çözüm amacıyla uluslararası düzenlemeler anlamında çeşitli girişimler bulunmaktadır.

Örneğin, Avrupa Birliği'nin Yapay Zeka Yasası²⁷, özellikle sağlık hizmetlerinde yüksek riskli uygulamalar için risk temelli sınıflandırmalar ve şeffaflık, insan denetimi ve veri yönetimi gereklilikleri getirmiştir. ABD'de FDA tarafından yazılımların bir tıbbi cihaz gibi kullanım ilkelerine ilişkin (SaMD) yayınlanmış rehber²⁸ olmakla birlikte bunların üretken veya uyarlanabilir yapay zeka sistemlerini henüz tam olarak ele almadığı görülmektedir.

WHO ve OECD gibi kuruluşlar, güvenlik, adalet ve hesap verebilirlik gibi etik ilkelerden hareketle küresel koordi-

nasyonun önemini vurgulamaktadır. Aksi halde, bölgeler arası düzenleme farklılıkları, geliştiriciler için uyum belirsizliği yaratarak teknolojilerin daha az düzenlenmiş ortamlarda kullanılmasına yol açan "AI turizmi" riskini artırması söz konusudur.

Geliştirme ve kullanım esnekliğini zedelemeyen standartları uyumlu hale getirmek, önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

• Kurumsal Sorumluluk ve İnsan Denetiminin Önemi

Resmi makamlarca yapılan yasal düzenlemelerin yanı sıra sağlık kurumlarına ve teknoloji şirketlerine üretken AI'nın nasıl kullanılacağı konusunda önemli sorumluluklar düşmektedir. Sorumlu kullanımı sağlamak amacıyla etik kurulların oluşturulması, veri yönetim protokolleri, personelin hizmet içi eğitim programları gibi çeşitli iç yönetim mekanizmaları oluşturulmalıdır. AI geliştiricilerinin ise, hasta güvenliğini ve kullanım kolaylığını önceliklendiren, mahremiyet, algoritmik denetim ve kullanıcı merkezli tasarım ilkelerine uymaları sağlanmalıdır.

Yapay zeka destekli kararlara insan denetimini dahil etmek gerekli ve önemlidir. Otomasyon sayesinde maliyetler azaltılabilir, ancak, klinik uygulamalarda önem taşıyan insan kararlarına yer vermek, etik ve yasal hesap verebilirliği sürdürmek açısından gereklidir.

• Şeffaflık ve Kamusal Güven Oluşturulması

Güven, üretken AI'nın sağlık sistemlerine entegre edilmesi için temel bir gerekliliktir. Toplumsal endişeleri azaltmak ve güven oluşturmak amacıyla, kullanılan yapay zeka modellerinin nasıl eğitildiğine, nasıl değerlendirildiğine ve nasıl uygulandığına ilişkin şeffaf iletişime ihtiyaç vardır. Olası risklerin ve sınırlamaların açık bir şekilde belgelenmesi şarttır. Karar alma süreçlerine başta hastalar olmak üzere çeşitli paydaşların katılımı, AI yönetim yapılarına olan güveni artırabilir.

• Disiplinler arası İş Birliği ve Kapasite Geliştirme

Sağlık hizmetlerinde üretken yapay zeka kullanımı konusundaki sorumluluklar sadece teknoloji uzmanlarına ait olmayıp, klinisyenler, bilgisayar bilimcileri, etikçiler, politika yapımcılar, hastalar ve hukukçular arasında disiplinler arası iş birliği gerektirmektedir. Tıp uzmanları yapay zeka okuryazarlığı ile donatılmalı, yapay zeka geliştiricileri ise klinik iş akışları, tanısal muhakeme ve etik normlar hakkında daha derin bir anlayış kazanmalıdır. Yeni eğitim yöntemleri, çift anadal programları ve sektörler arası ortaklıklar, bu anlamda akla gelebilecek ilk önerilerdir.

• Değerlendirme ve Karşılaştırma Standartları

Sağlık alanında üretken yapay zeka sistemleri için geçerliliği, duyarlılığı ve güvenilirliği yüksek karşılaştırma ölçütlerinin olması, bu sistemlerin güvenliğini, yararını ve hakkaniyetini değerlendirmek için çok önemlidir. Mevcut değerlendirme yaklaşımları genellikle simüle edilmiş görevlere veya genel performans ölçütlerine dayanmaktadır ve bunlar gerçek dünyadaki değişkenliği veya istenmeyen sonuçları yeterince yansıtmamaktadır.

İleriye yönelik düzenlemeler olarak, klinik araştırmalara dayanan doğrulayıcı yöntemler, uygulama sonrası izlem, yanlılık denetimi, hasta sonuçlarına ilişkin çıktılar ve iş akışı entegrasyonunu dikkate alan ölçütlere öncelik verilebilir.

• Araştırmalarla yanıtlanması gereken önemli sorular

Üretken AI'nın sağlık hizmetlerinde kullanımı sırasında oluşacak uzun vadeli etkilerin anlaşılmasında önemli boşluklar bulunmaktadır. Bunlar arasında şunlar yer almaktadır:

- Hastalar AI tarafından üretilen içeriği nasıl yorumlar ve buna nasıl tepki verir?
- Üretken AI'nın klinik sorumluluk ve malpraktis açısından etkileri nelerdir?
- Üretken modeller nadir hastalıklar, çoklu hasta-

lıklar veya kültüre özgü sağlık durumlarında nasıl performans gösterir?

- AI'nın benimsenmesinin sağlayıcıların tüketmişliği ve ekip dinamikleri üzerindeki etkisi nedir?

Bu soruların uzun vadeli izlem, nitel araştırmalar ve gerçek dünya uygulama araştırmalarıyla ele alınarak yanıtlanması, bilgilendirilmiş ve sürdürülebilir bir benimseme için çok önemli olacaktır.

SONUÇ

Üretken AI, sağlık ve tıp alanındaki dönüştürücü inovasyonun öncüsüdür. Bilgiyi sentezleme, bakımı kişiselleştirme, araştırmayı hızlandırma ve klinik karar vermeyi destekleme kapasitesi, sağlık hizmetlerinin sonuçlarını ve erişimini iyileştirme konusunda muazzam bir potansiyel sunmaktadır. Ancak bu potansiyel, bu teknolojilerin etik, güvenli ve adil bir şekilde geliştirilmesini ve uygulanmasını sağlama konusunda büyük bir sorumluluk da getirmektedir.

Hastalık tanısı, ilaç keşfi, hasta iletişimi ve veri üretimi alanlarındaki ilerlemeler bu araçların gücünü gösterirken, veri gizliliği ve algoritmik yanlılıklardan düzenleyici belirsizlik ve klinik hesap verebilirliğe kadar bir dizi önemli zorluklar da bulunmaktadır.

Teknolojik inovasyonun tek başına yeterli olmadığı dikkate alınarak sorumlu entegrasyon, iyi düzenlenmiş yönetim, disiplinler arası iş birliği ve sürekli kamu katılımı ile yenileşmelerin önünün açılması önemlidir.

Üretken yapay zeka sağlık sistemlerine giderek daha fazla entegre oldukça, geliştiriciler, klinisyenler, düzenleyiciler, araştırmacılar ve hastalar dahil olmak üzere ekosistemdeki tüm paydaşlar, inovasyon ve sorumluluğun birbiriyle rekabet eden hedefler değil, birbirini güçlendiren zorunluluklar olduğunu dikkate almalıdır. Proaktif politika geliştirme, kapsayıcı tasarım ve doğru değerlendirme yoluyla,

retken yapay zeka sadece verimlilik için bir araç değil,
daha adil, güvenilir ve insani bir sağlık hizmetleri sistemi
için bir bileęen haline gelebilir.

Kaynaklar

1. McKinsey&Company. Generative AI in healthcare: Current trends and future Outlook. Collaborative Report, 2025 <https://www.mckinsey.com/industries/healthcare/our-insights/generative-ai-in-healthcare-current-trends-and-future-outlook#/> Erişim:25. Haziran.2025.
2. Topol E. Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again. Basic Books, 2019.
3. Shen J, Zhang CJP, Jiang B, et al. Artificial intelligence versus clinicians in disease diagnosis: Systematic review. JMIR Medical Informatics, 2023;11, e43230.
4. National Academy of Medicine. Generative Artificial Intelligence in Health and Medicine: Opportunities and Responsibilities for Transformative Innovation. Washington, DC: The National Academies Press, 2025. <https://doi.org/10.17226/28907>.
5. Duggan MJ, Gervase J, Schoenbaum A, et al. Clinician experiences with ambient scribe technology to assist with documentation burden and efficiency. JAMA Netw Open 2025; 8(2):e2460637.)
6. Tierney AA, Gayre G, Hoberman B, et al. Ambient artificial intelligence scribes to alleviate the burden of clinical documentation. NEJM Catal Innov Care Deliv 2024; 5(3) (<https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.23.0404>).
7. Gandhi TK, Classen D, Sinsky CA, et al. How can artificial intelligence decrease cognitive and work burden for front line practitioners? JAMIA Open 2023; 6(3): ooad079.
8. Zhavoronkov A, Ivanenkov YA, Aliper A, et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. Nature Biotechnology, 2019;37(9):1038–1040.
9. Niraula D, Cuneo KC, Dinov ID, et al. Intricacies of human–AI interaction in dynamic decision-making for precision oncology. Nat Commun 2025; 16: 1138.
10. Goodman RS, Patrinely JR, Stone CA, et al. Accuracy and Reliability of Chatbot Responses to Physician Questions. JAMA Netw Open. 2023;6(10):e2336483. doi:10.1001/jama-networkopen.2023.36483.
11. Kanjee Z, Crowe B, Rodman A. Accuracy of a Generative Artificial Intelligence Model in a Complex Diagnostic Challenge. JAMA. 2023;330(1):78–80. doi:10.1001/jama.2023.8288.
12. Bickmore TW, Trinh H, Olafsson S, et al. Patient and consumer safety risks when using conversational assistants for medical information: An observational study of Siri, Alexa, and Google Assistant. JAMA Network Open, 2022;5(7): e2222204.
13. S.A.R.A.H. (<https://www.who.int/campaigns/s-a-r-a-h>) Erişim: 25. Haziran.2025.
14. Florence (<https://www.who.int/news/item/04-10-2022-who-and-partners-launch-world-s-most-extensive-freely-accessible-ai-health-worker>) Erişim: 25. Haziran.2025.
15. HealthBuddy+ (<https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/scicom-compilation-healthbuddy>) Erişim: 25. Haziran.2025.
16. Aggarwal A, Tam CC, Wu D, et al. Artificial intelligence-based chatbots for promoting health behavioral changes: systematic review. J Med Internet Res 2023; 25: e40789.
17. Yang X, Xiao Y, Liu D, et al. Enhancing doctor-patient communication using large language models for pathology report interpretation. BMC Med Inform Decis Mak 2025; 25: 36.
18. Rao P, McGee LM, Seideman CA. A comparative assessment of ChatGPT vs. Google Translate for the translation of patient instructions. JMAI 2024; 7. (<https://jmai.amegroups.org/article/view/9019/html>).
19. Zaretsky J, Kim JM, Baskharoun S, et al. Generative artificial intelligence to transform inpatient discharge summaries to patient-friendly language and format. JAMA Netw Open 2024; 7(3):e240357.
20. Hernandez M, Epelde G, Alberdi A, et al. Synthetic data generation for tabular health records: A systematic review, Neurocomputing 2022;493: 28–45, <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2022.04.053>.
21. Rujaş M, Martín Gómez Del Moral Herranz R, et al. Synthetic data generation in healthcare: A scoping review of reviews on domains, motivations, and future applications. Int J Med Inform. 2025;195:105763. (<https://doi.org/10.1016/j.neucom.2022.04.053>).
22. Mao X, Huang Y, Jin Y, et al. A phenotype-based AI pipeline outperforms human experts in differentially diagnosing rare diseases using EHRs. NPJ Digit Med 2025; 8: 68.) (Gangwal A, Lavecchia A. AI-driven drug discovery for rare diseases. J Chem Inf Model 2025; 65: 2214-31.
23. Topol EJ. Learning the language of life with AI. Science 2025; 387(6733): eadv4414.
24. Kraemer MUG, Tsui JL-H, Chang SY, et al. Artificial intelligence for modelling infectious disease epidemics. Nature 2025; 638: 623-35.
25. Omar M, Soffer S, Agbareia R. et al. Sociodemographic biases in medical decision making by large language models. Nat Med, 2025;31:1873–1881. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03626-6>.
26. Farquhar S, Kossen J, Kuhn L, Gal Y. Detecting hallucinations in large language models using semantic entropy. Nature 2024;630:625–630. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07421-0>.
27. EU. AI Act. (<https://artificialintelligenceact.eu/the-act/>) Erişim: 29.Haziran.2025.
28. FDA. Software as a Medical Device-SaMD. (<https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/software-medical-device-samd>) Erişim: 29.Haziran.2025.



Metallo-B-Laktamaz Üreten Gram-Negatif Bakterilere Karşı Yeni Bir Tedavi Seçeneği: Aztreonam-Avibaktam

A New Therapeutic Option Against Metallo-B-Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria: Aztreonam-Avibactam

  Mervener Demir

Elbistan Devlet Hastanesi, Kahramanmaraş, Türkiye

ORCID ID: Mervener Demir: <https://orcid.org/0000-0001-9229-0874>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mervener Demir, e-posta / e-mail: : drmerverdemir@outlook.com

Geliş Tarihi / Received : 25-07-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 04-08-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2025

Demir M. Metallo-B-Laktamaz üreten gram-negatif bakterilere karşı yeni bir tedavi seçeneği: Aztreonam-avibaktam.

J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025; 9(2):62-73

Öz

Aztreonam-avibaktam (ATM-AVI), metallo- β -laktamaz (MBL) üreten Gram-negatif bakterilere karşı geliştirilmiş, intravenöz uygulanan yeni bir antibakteriyel ajan olup, monobaktam sınıfından aztreonam ile geniş spektrumlu bir β -laktamaz inhibitörü olan avibaktamın kombinasyonundan oluşmaktadır. Bu kombinasyon, özellikle MBL ve eş zamanlı olarak serin β -laktamazlar üreten çok ilaca dirençli Enterobacterales ve diğer Gram-negatif patojenlere karşı etkinliği artırmak amacıyla tasarlanmıştır. Aztreonam, MBL enzimlerine karşı stabilitesini korumasına rağmen, serin β -laktamazlar tarafından inaktive edilebilmektedir. Avibaktam ise Ambler sınıfı A, C ve bazı D β -laktamazları inhibe ederek aztreonamın bu enzimlere karşı etkinliğini yeniden kazandırmaktadır. Klinik çalışmalarda, ATM-AVI kombinasyonunun komplike intraabdominal enfeksiyonlar, hastane kaynaklı pnömoni ve sınırlı tedavi seçeneği bulunan enfeksiyonlarda etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Faz III REVISIT ve ASSEMBLE çalışmaları, bu ajanın yüksek klinik başarı oranları ve düşük mortalite ile umut vadeden sonuçlar sunduğunu ortaya koymuştur. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olan ATM-AVI, karbapenemlere dirençli izolatlar karşı alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Bu derlemede, ATM-AVI'nin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, etki mekanizması, duyarlılık testleri, klinik çalışmaların verileri ve potansiyel kullanımı ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler Aztreonam, avibaktam, metallo- β -laktamaz, komplike intraabdominal enfeksiyon, antibiyotik direnci, Enterobacterales

Abstract

Aztreonam-avibactam (ATM-AVI) is a newly developed intravenous antibacterial agent targeting metallo- β -lactamase (MBL)-producing Gram-negative bacteria. It consists of a combination of aztreonam, a monobactam, and avibactam, a broad-spectrum β -lactamase inhibitor. This combination is specifically designed to enhance efficacy against multidrug-resistant Enterobacterales and other Gram-negative pathogens that co-produce MBLs and serine β -lactamases. While aztreonam retains stability against MBL enzymes, it can be inactivated by serine β -lactamases. Avibactam restores the activity of aztreonam by inhibiting Ambler class A, C, and certain class D β -lactamases. Clinical studies have demonstrated the efficacy and safety of the ATM-AVI combination in the treatment of complicated intraabdominal infections, hospital-acquired pneumonia, and infections with limited treatment options. The Phase III REVISIT and ASSEMBLE trials have reported promising outcomes, with high clinical success rates and low mortality. Approved by the European Medicines Agency (EMA) and the U.S. Food and Drug Administration (FDA), ATM-AVI is considered an alternative therapeutic option against carbapenem-resistant isolates. This review presents a comprehensive evaluation of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, mechanism of action, susceptibility testing, clinical trials' data, and potential applications of ATM-AVI.

Keywords Aztreonam, avibactam, metallo- β -lactamase, complicated intra-abdominal infection, antibiotic resistance, Enterobacterales

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç (AMD), küresel anlamda acil bir halk sağlığı tehdidi olarak kabul edilmektedir ve 2050 yılına kadar dünya çapında 39 milyondan fazla ölüme yol açabileceği öngörülmektedir¹. Yalnızca 2021 yılında bakteriyel AMD ile ilişkilendirilen küresel ölüm sayısı yaklaşık 1,14 milyon olarak bildirilmiştir¹. AMD ile mücadele edilmezse, küçük enfeksiyonlar ve basit cerrahi işlemler bile hayatı tehdit edici hale gelebilir². Çok ilaca dirençli (ÇİD) Gram-negatif bakteriler, neden oldukları yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle önemli bir endişe kaynağıdır. Karbapenem dirençli Gram-negatif bakteriler, dünya genelinde artan prevalansları ve tedaviye yönelik seçeneklerin kısıtlılığı nedeniyle ciddi bir tehdit haline gelmiştir^{3,4}. Özellikle metallo-β-laktamaz (MBL) üreten suşlar, çinko bağımlı enzimler aracılığıyla pek çok β-laktam antibiyotiği etkisiz hale getirebilmektedir. MBL'ler, aminoasit dizimleri ve çinko iyonuna bağımlılıklarındaki farklılıklara göre üç alt sınıfa ayrılır: B1, B2 ve B3. Klinik açıdan en önemli olan alt sınıf B1'dir ve bu grupta KHM (Kyorin Hastanesi MBL), GIM (German imipenemase), SIM (Seoul imipenemase), DIM (Dutch imipenemase), SPM (São Paulo MBL), TMB (Tripoli MBL), VIM (Verona integron-kodlu MBL), IMP (imipenemase) ve NDM (New Delhi MBL) gibi enzimler yer alır^{5,6}. Bunlar arasında en yaygın görülen MBL'ler ise NDM, IMP ve VIM'dir^{7,8}. MBL üretimi, özellikle Asya kıtasında hızla yayılmakta ve farklı Gram-negatif türlerde (örneğin *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve diğer nonfermenter bakteriler) görülmektedir⁹. NDM enzimleri, Güney Asya ve Çin'de yaygınken, IMP Japonya'da, VIM ise Orta Doğu, Yunanistan ve Doğu Avrupa'da öne çıkmaktadır⁹. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise *Enterobacterales* izolatlarında NDM ve OXA-48 ko-produksiyonunun yaygın olduğu ve MBL prevalansının %10'un üzerine çıktığı bildirilmiştir^{10,11}.

Bu patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar, hastanede kalış süresinin uzaması, artan sağlık hizmeti maliyetleri, tedavi başarısızlığı ve yüksek mortalite oranları ile ilişki-

lidir^{9,12}. MBL üretimi, çoğunlukla diğer direnç genleriyle birlikte bulunur; bu da tedavi seçeneklerini daha da kısıtlar. Standart β-laktamaz inhibitörlerinin MBL'lere karşı etkisiz olması, bu direnç mekanizmasını hedef alan yeni tedavi yaklaşımlarına olan ihtiyacı artırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), AMD'yi tedavi etmeye ve enfeksiyon yayılımını önlemeye yönelik yeni ilaçların araştırılması ve geliştirilmesini önceliklendirmektedir^{13,14}.

Aztreonam-avibaktam (ATM-AVI) kombinasyonu, MBL üreten bakterilere karşı umut vadeden bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. ATM-AVI, yakın zamanda kullanımı onaylanan ilk ve tek, sabit doz, intravenöz, monobaktam/β-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Aztreonam, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, *Morganella spp.*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Aeromonas hydrophila*, *Enterobacter cloacae* ve *Enterobacter aerogenes* gibi Gram-negatif bakterilere karşı etkili bir monobaktam antibiyotiktir¹⁵. *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkinliği değişkenlik gösterirken, Gram-pozitif bakterilere ve anaeroplara karşı etkisizdir. Aztreonam, MBL'lere karşı stabilitesini korumakla birlikte, sınıf C sefalosporinazlar ve genişlemiş spektrumlu β-laktamazlar (GSBL) tarafından etkisiz hale getirilebilir. Avibaktam, *E. coli* dışında doğrudan antimikrobiyal etki göstermez. Sınıf A β-laktamaz inhibitörü olarak KPC, çeşitli GSBL'ler ve Guyana genişlemiş spektrumlu β-laktamazları inhibe ederken, MBL'lere karşı etkili değildir¹⁶. Avibaktam, β-laktam antibiyotiklerle kombinasyon halinde güçlü bir sinerjistik etki oluşturur. Örneğin, seftazidim/avibaktam (CZA) kombinasyonu; KPC ve OXA-48 üreten *Klebsiella pneumoniae*, karbapenem dirençli *P. aeruginosa* ve GSBL üreten *Enterobacterales* gibi ÇİD suşlara karşı etkili bir tedavi seçeneği sunar^{16,17}. Aztreonam, MBL'lere doğal direnç gösterirken; avibaktam ise eş zamanlı olarak üretilen serin β-laktamazları inhibe ederek aztreonamın etkinliğini korur. ATM-AVI, CZA dirençli izolatlara karşı güçlü bir etki

göstermektedir¹⁸.

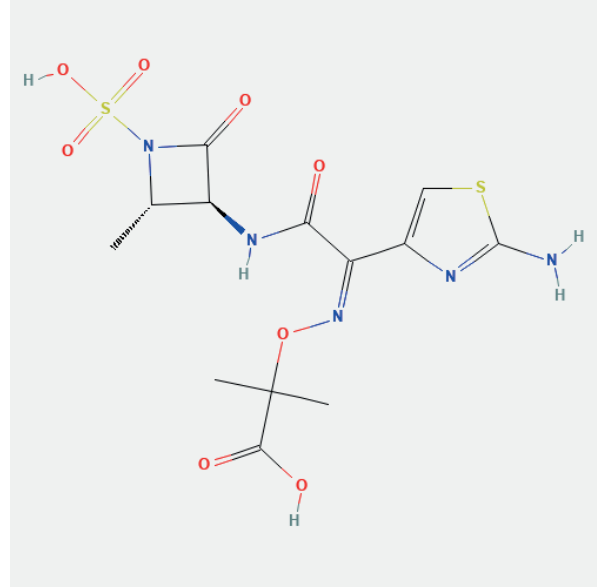
ATM-AVI (ticari adı EMBLAVEO), 2024 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından erişkin hastalarda kullanılmak üzere onaylanmıştır¹⁹. EMA'nın onay kapsamında; komplike intra-abdominal enfeksiyonlar (KİAE), ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) dahil olmak üzere hastane kaynaklı pnömoni (HKP), piyelonefrit dâhil komplike üriner sistem enfeksiyonları (KÜSE) ve ayrıca sınırlı tedavi seçeneği bulunan erişkin hastalarda aerop Gram-negatif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar yer almaktadır¹⁹. FDA ise, 2025 yılında ATM-AVI'yi metronidazol ile kombinasyon halinde, sınırlı tedavi seçeneği olan erişkin hastalarda, belirli Gram-negatif mikroorganizmaların neden olduğu KİAE tedavisi için onaylamıştır²⁰. Bu kombinasyonun prelinik ve klinik çalışmalarda gösterdiği etkinlik, MBL ile ilişkili enfeksiyonların tedavisinde önemli bir ilerleme potansiyeli sunmaktadır. Bu derlemede, MBL üreten Gram-negatif bakterilere karşı geliştirilen ATM-AVI kombinasyonunun etki mekanizması, farmakolojik özellikleri, duyarlılık test yöntemleri, klinik veriler ve tedavideki potansiyel yeri güncel literatür ışığında incelenmiştir.

1. FARMAKOLOJİ

1.1. Kimyasal Yapısı

2.1.1. Aztreonam

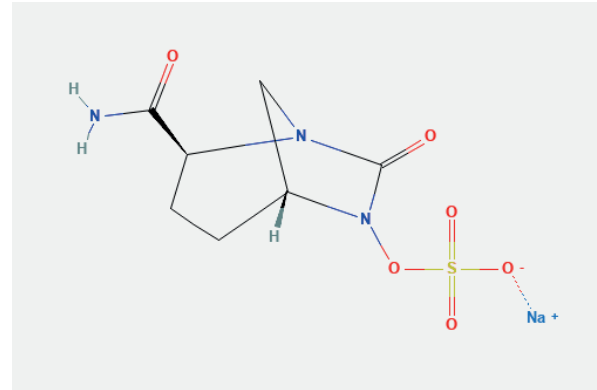
Aztreonam, *Chromobacterium violaceum*'dan izole edilmiş bir monosiklik β -laktam antibiyotik (monobaktam) olup kimyasal adı: (Z)-2-[[[(2-Amino-4-tiyazolil)[[(2S,3S)-2-metil-4-okso-1-sülfo-3-azetidinil] karbamoil]metilen]amino]oksi]-2-metilpropionik asit şeklindedir. Moleküler ağırlığı: 435,43 g/mol, ampirik formülü: $C_{13}H_{17}N_5O_8S_2$ 'dir²⁰.



Şekil 1. Aztreonamın Kimyasal Yapısı

2.1.2. Avibaktam

Avibaktam sodyum, bir β -laktamaz inhibitörüdür. Kimyasal adı: sodyum [(2S,5R)-2-karbamoil-7-okso-1,6-diazabisiklo[3.2.1]okt-6-il] sülfat şeklindedir. Moleküler ağırlığı: 287,23 g/mol, ampirik formülü: $C_7H_{10}N_3O_6SNa$ 'dır²⁰.



Şekil 2. Avibaktam Sodyumun Kimyasal Yapısı

1.2. Etki mekanizması

Aztreonam, penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak bakteriyel peptidoglikan hücre duvarı sentezini inhibe eder; bu durum bakteri hücresinde lizise ve ölüme yol açar¹³. Ayrıca aztreonam, MBL'lere karşı stabildir. Avibak-

tam ise, β -laktam halkası içermeyen bir β -laktamaz inhibi-
törüdür ve enzimle hidrolize dirençli kovalent bir komp-
leks oluşturarak etki gösterir. Avibaktam, Ambler sınıfı A,
C ve bazı D sınıfı β -laktamazları inhibe eder. Bu enzimler
arasında genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL'ler),
KPC, OXA-48 karbapenemazları ve AmpC enzimleri yer
alır. Ancak avibaktam, B sınıfı enzimleri (MBL) inhibe
etmez ve bazı D sınıfı enzimleri inhibe etme yeteneğine
sahip değildir^{17,20}.

EMBLAVEO (ATM-AVI), in vitro çalışmalarda aşağıda-
ki Ambler sınıflarına ait β -laktamaz enzimlerini eksprese
eden Enterobacterales izolatlarına karşı antimikrobiyal
aktivite göstermiştir²⁰:

- Sınıf A: CTX-M, TEM, SHV tipi GSBL'ler ve KPC karbapenemazı
- Sınıf B: NDM, VIM ve IMP
- Sınıf C: AmpC
- Sınıf D: OXA-48 benzeri enzimler

ATM-AVI'ye karşı azalmış duyarlılık veya direnç, esas
olarak çoğunlukla PBP3'teki insert mutasyonları ile iliş-
kilidir^{22,23}. PBP3'teki 4-amino asitlik ekleme, aztreonamın
bağlanmasını engelleyerek etkinliğini azaltabilir. Bununla
birlikte, son literatür çalışmaları, ATM-AVI kombinasyo-
nuna karşı direnç gelişiminde porin kaybı, efflux pompala-
rının aşırı ekspresyonu ve birlikte taşınan diğer β -laktamaz
genlerinin (örn. CMY-42, OXA-10 gibi) de önemli rol oy-
nayabileceğini göstermektedir²²⁻²⁴.

1.3. Duyarlılık testleri

Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Test Komitesi (EUCAST)
Mayıs 2024'te Enterobacterales'te ATM-AVI için duyarlı-
lık testi yöntemleri, klinik sınır değerleri ve kalite kontrol
izolatlarını içeren bir gerekçe dokümanı yayınlamıştır²⁶.
Bu dokümanın Türkçe çevirisi [https://www.tmc-online.org/](https://www.tmc-online.org/sitesinde) sitesinde, EUCAST sekmesinde yer almaktadır²⁷. En-
terobacterales için ATM-AVI kombinasyonuna ait MİK ve
disk difüzyon sınır değerleri, Klinik Sınır Değer Tablola-

rı'nın en son sürümünde yer almaktadır²⁸.

1.4. Farmakokinetik

Tekli veya çoklu doz uygulamasını takiben, Cmax ve eğri
altında kalan alan (EAA) değerleri, aztreonam için 500 mg
ile 2000 mg (onaylı maksimum yükleme dozunun 0.25 ila
1 katı) ve avibaktam için 50 mg ile 2000 mg (onaylı mak-
simum yükleme dozunun 0.07 ila 3 katı) doz aralığında
yaklaşık olarak doza orantılı şekilde artar²⁸.

Aztreonam ve avibaktamın farmakokinetik özellikleri
Tablo 1'de özetlenmiştir. Normal böbrek fonksiyonuna
sahip hastalarda, EMBLAVEO'nun 6 saatte bir uygulanan
3 saatlik intravenöz infüzyonlarını takiben, aztreonam ve
avibaktam birikimi minimum düzeydedir²⁰.

Özel Popülasyonlar

Aztreonam veya avibaktamın farmakokinetiğinde yaş
(aralık: 18–89 yıl), cinsiyet (%62.1 erkek), ırk (%61.9 Be-
yaz, %27.7 Asyalı, %3.4 Siyah) veya vücut kitle indeksi
(10.4–62.5 kg/m²) gibi faktörlere bağlı olarak klinik açıdan
anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir²⁹.

Böbrek Yetmezliği

Aztreonam ve avibaktamın vücutta dağılımı, enfekte ol-
mayan bireylerde değerlendirilmiştir. Bu bireylerden bir
kısmı CLcr >80 mL/dak (Cockcroft-Gault yöntemine göre
ölçülmüş, n=6) olan ve genel idame doz rejimi uygula-
nan kişilerdir. Diğer grup ise CLcr 32–37 mL/dak (n=5)
aralığında olan ve CLcr >15 ila ≤30 mL/dak için önerilen
ayarılanmış idame doz rejimiyle tedavi edilen kişilerden
oluşmaktadır²⁰.

Kararlı durumda, aztreonamın AUC24 ve Cmax değer-
leri, CLcr 32–37 mL/dak olan bireylerde, CLcr >80 mL/
dak grubuna kıyasla, sırasıyla, yaklaşık %21 ve %24 daha
düşük bulunmuştur. Buna karşılık, avibaktamın AUC24 ve
Cmax değerleri aynı karşılaştırmada sırasıyla yaklaşık %24
ve %2 daha yüksek saptanmıştır.

CLcr ≤ 50 mL/dak olan hastalarda EMBLAVEO dozunun ayarlanması önerilmektedir^{20,29}.

Tablo 1. Aztreonam ve Avibaktamın Farmakokinetik (FK) Özellikleri		
FK Parametresi	Aztreonam	Avibaktam
Cmax,ss (mg/L) ^{a,b,c}	54.46 ± 17.22	11.29 ± 3.89
AUC0-24,ss (mg·sa/L) ^{a,b,c}	841.22 ± 317.59	165.7 ± 65.63
Plazma proteinlerine bağlanma	%38	%8
Dağılım hacmi (Vss) ^c	21.4 ± 23 L	37.8 ± 73 L
Klerens (CL) ^c	10.2 ± 22 L/sa	18 ± 39 L/sa
Ortalama terminal yarı ömür (t1/2) ^c	2.03 ± 0.69 sa	2.04 ± 0.52 sa
Metabolik yollar	Minimal metabolizma	Metabolize edilmez
Böbrek yoluyla atılım	Böbrek atılımı: tübüler sekresyon ve glomerüler filtrasyon	
İdrarda atılan doz yüzdesi (değişmemiş)	%64.2 - %75.9	%83.8 - %100
Dışkıda atılan doz yüzdesi (değişmiş ve değişmemiş)	Yaklaşık %12	< %0.25
Cmax,ss: kararlı durumda elde edilen maksimum plazma konsantrasyonu, AUC0-24,ss: kararlı durumda sıfırıncı zamandan 24 saate kadar olan plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan, Vss: kararlı durumdaki dağılım hacmi, SS: standart sapma, sa: saat a 2000 mg aztreonam + 670 mg avibaktam 3 saatlik intravenöz infüzyon ardından, her 6 saatte bir 1500 mg aztreonam + 500 mg avibaktam 3 saatlik IV infüzyon. b AUC ve Cmax değerlerine göre değerlendirildiğinde, sağlıklı yetişkinler ile komplike intraabdominal enfeksiyonu (KİAE) olan normal böbrek fonksiyonuna sahip erişkinler arasında klinik olarak anlamlı bir farmakokinetik fark gözlenmemiştir. c Ortalama ± SS değerleri, KİAE'li 97 erişkinden elde edilen farmakokinetik verilere dayanmaktadır.		

Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalar

EMBLAVEO, karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Ancak aztreonam ve avibaktamın anlamlı düzeyde hepatik metabolizmaya uğramadığı göz önüne alındığında, bu maddelerin sistemik klerensinin karaciğer yetmezliğinden anlamlı şekilde etkilenmesi beklenmemektedir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda EMBLAVEO için doz ayarlaması gerekli görülmemektedir, ancak klinik izlem gereklidir²⁰.

Geriatrik Hastalar (≥ 65 yaş)

Yaşlı bireylerde hem aztreonam hem de avibaktamın ortalama eliminasyon yarı ömrü artmakta ve plazma klerensi azalmaktadır. Bu durum, yaşa bağlı böbrek klerensindeki düşüşle uyumludur.

Geriatrik hastalarda EMBLAVEO doz ayarlaması, böbrek fonksiyonuna göre yapılmalıdır²⁰.

2.5. Farmakodinamik

Diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi, aztreonamın serbest plazma konsantrasyonlarının enfeksiyona neden olan organizmaya karşı EMBLAVEO minimum inhibitör konsantrasyonunu (MİK) aştığı sürenin (%fT>MİK), nötropenik fare uyluk enfeksiyonu modelinde, Enterobacterales için etkinlikle en iyi korelasyonu gösterdiği belirlenmiştir. Aztreonam ile kombine kullanılan avibaktamın etkinliğini en iyi öngören parametrenin belirli bir eşik konsantrasyonun üzerinde kalma süresi olduğu hem in vitro hem de in vivo modellerde gösterilmiştir^{29,30}.

2.6. Dozaj ve Uygulama

KİAE tedavisinde EMBLAVEO, intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. İnfüzyon süresi 3 saattir. Standart doz rejiminde tedaviye, 2,67 g (içeriğinde 2 g aztreonam ve 0,67 g avibaktam bulunur) yükleme dozu ile başlanır. Yükleme dozunun ardından 2 g (1,5 g aztreonam ve 0,5 g avibaktam) idame dozu uygulanır. İdame dozu her 6 saatte bir uygulanmalıdır. Tedavi süresi klinik duruma göre değişmekle birlikte 5 ila 14 gün arasında planlanır. KİAE tedavisinde ATM-AVI ile birlikte metronidazol de eş zamanlı olarak uygulanmalıdır²⁰.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır.

Tablo 2. Kreatinin Klerensi (CrCl) ≤ 50 mL/dakika Olan Hastalarda Önerilen EMBLAVEO Dozları				
Tahmini CrCl (mL/dk)	ATM/AVI Yükleme dozu (g)	İdame dozu (g)	İnfüzyon süresi	Dozlama aralığı
>30 – ≤50	2.0 g / 0.67 g	0.75 g / 0.25 g	3 saat	6 saatte bir
>15 – ≤30	1.35 g / 0.45 g	0.675 g / 0.225 g	3 saat	8 saatte bir
≤15 mL/dk veya hemodiyaliz*	1 g / 0.33 g	0.675 g / 0.225 g	3 saat	12 saatte bir**
* CrCl ≤15 mL/dk olan hastalarda yalnızca hemodiyaliz uygulanıyorsa ya da renal replasman tedavisi (RRT) planlanıyorsa kullanılmalıdır.				
** İdame dozu her hemodiyaliz seansından sonra uygulanmalıdır.				

2. KLİNİK ÇALIŞMALAR

ATM-AVI kombinasyonunun geliştirilme sürecinde gerçekleştirilen NCT01689207 faz I çalışmasında 18 yaş üzeri sağlıklı gönüllülerde (n=222) ATM, AVI ve ATM-AVI kombinasyonunun tek ve çoklu dozlarda farmakokinetik özellikleri ile tolere edilebilirliği araştırılmış, önerilen doz rejimi bu veriler doğrultusunda şekillenmiştir. NCT04973826 (n=12) ise 18–55 yaş arası sağlıklı bireylerde, ATM-AVI kombinasyonunun tek doz ve tekrarlayan dozlarda farmakokinetik, güvenlik ve tolere edilebilirliğini değerlendiren bir Faz I çalışmasıdır. NCT04486625 faz I çalışması, hastanede yatan erişkin bireylerde (n=11) çeşitli derecelerde böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan gruplarda ATM-AVI'nin farmakokinetik profilini değerlendirmiş; doz ayarlaması gereksinimini ortaya koymuştur.

Faz IIa REJUVENATE (NCT02655419) çok merkezli çalışması, KİAE tanı 34 yetişkin hastada ATM-AVI'nin güvenliğini ve olumlu fayda-risk profilini ortaya koymuştur. Çalışmada, önerilen doz rejimiyle hedeflenen ilaç düzeylerine başarıyla ulaşılmış, gözlemlenen yan etkiler, aztreonam monoterapisinin bilinen güvenlik profiliyle uyumlu bulunmuş ve yeni güvenlik endişesi saptanmamıştır. Klinik başarı oranı %58,8 iken, en sık yan etkiler karaciğer enzim artışı ve ishal olmuştur²⁹.

Faz III REVISIT (NCT03329092) çalışması, Gram-negatif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde, EMBLAVEO ± metronidazol ile meropenem ± kolistin kombinasyonunun karşılaştırıldığı, randomize, kontrollü, çok merkezli bir çalışmadır³⁰. Çalışma, KİAE, HKP veya VIP olan hastaları kapsamaktadır. Çalışmaya dünya genelinde 81 merkezde toplam 422 hasta dahil edilmiştir. Tedavi süresi 5 ila 14 gün arasında değişmiştir. Birincil sonlanım noktası, tedavi sonrası ziyaret sırasında (28. günden önce veya sonraki üç gün içinde) elde edilen klinik kür oranıdır. İkincil sonlanım noktaları arasında 28 günlük mortalite ve çalışmaya katılan hastalarda güvenlik değerlendirmesi yer almıştır. Sonuçlara göre, tedavi sonrası ziyaret sırasında ATM-AVI grubundaki hastaların %68,4'ü ve meropenem grubundaki hastaların %65,7'si klinik iyileşme göstermiştir (tedavi farkı %2,7 [95% GA -6,6 ila 12,4]). Ayrıca, KİAE'si olan hastalarda değerlendirilen klinik iyileşme oranı ATM-AVI grubunda %76,4, meropenem grubunda ise %74,0 olarak saptanmıştır. Tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite oranı ATM-AVI grubunda %4, meropenem grubunda ise %7 bulunmuştur. KİAE hastalarında mortalite oranı ATM-AVI grubunda %2, meropenem grubunda ise %3 olarak kaydedilmiştir.

Aynı ATM-AVI doz rejimlerini kullanan bir randomize, prospektif faz 3 çalışması olan ASSEMBLE (NCT03580044), MBL üreten Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara odaklanmış ve tedavi seçenekleri kısıtlı olan MBL üreten patojenlerle enfekte hastalarda ATM-AVI'nin potansiyel yararına dair ek kanıtlar sunmuştur³¹. On beş yetişkin hastayı içeren çalışmada, tedavi sonrası ziyaret sırasında, ATM-AVI ile tedavi edilen grupta klinik iyileşme oranı %41,7 (5/12) olarak raporlanırken, en iyi mevcut tedaviyle tedavi edilen grupta bu oran %0 (0/3) olarak bulunmuştur. Ancak, hasta sayısının az olması bu sonuçların ÇİD enfeksiyonlar için genellenebilirliğini sınırlamaktadır.

ATM-AVI'nin yenidoğan-9 aya kadar olan bebek-

Tablo 3. ATM-AVI ile Yapılan Faz III Çalışmaları

Çalışma	Antibiyotik	Hasta sayısı	Enfeksiyon	Karşılaştırılan ilaç	Sonuç
REVISIT (NCT03329092)	ATM-AVI (tek başına ve metronidazol ile kombine)	422	KİAE, HKP, VİP	Meropenem±kolistin	Klinik iyileşme oranı, ATM-AVI ile %76.4 iken, meropenem ile %74.0 olarak bulunmuştur.
ASSEMBLE (NCT03580044)	ATM-AVI	15	KİAE, HKP, VİP, KDE, KÜSE	En iyi mevcut tedavi	ATM-AVI ile klinik iyileşme oranı %41.7, karşılaştırma grubunda ise %0 olmuştur.

Kısaltmalar: ATM-AVI, aztreonam-avibaktam; KİAE, komplike intraabdominal enfeksiyon; HKP, hastane kaynaklı pnömoni; VİP, ventilatör ilişkili pnömoni; KDE, kan dolaşımı enfeksiyonu; KÜSE, komplike üriner sistem enfeksiyonu

ler (NCT06462235) ve 9 ay-18 yaş arası hastalarda (NCT05639647) güvenliği, farmakokinetiği ve tolere edilebilirliğini değerlendirmeye yönelik Faz II çalışmaları devam etmektedir.

3. ENDİKASYONLAR ve KULLANIM

ATM-AVI (EMBLAVEO), sınırlı tedavi seçeneği olan veya başka tedavi seçeneği bulunmayan 18 yaş ve üzeri hastalarda, Gram-negatif mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonların tedavisi için endikedir^{19,20}.

veya kuvvetle şüphelenilen enfeksiyonların tedavisinde kullanılmalıdır. Kültür ve duyarlılık test sonuçları mevcut-sa, antibakteriyel tedavi seçiminde veya mevcut tedavinin değiştirilmesinde dikkate alınmalıdır. Bu tür verilerin bulunmadığı durumlarda, lokal epidemiyoloji ve duyarlılık paternleri ampirik tedavi seçiminde yardımcı olabilir^{20,30}.

4. KONTRENDİKASYONLAR

EMBLAVEO, bileşenlerine (aztreonam ve avibaktam) karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir²⁰.

Tablo 4. Emblaveo'nun Güncel Endikasyonları: Ema ve Fda Karşılaştırması

Kaynak (Bölge)	Endikasyon
EMA (AB, Nisan 2024)	- Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar (KİAE) - Komplike üriner sistem enfeksiyonları (KÜSE, pyelonefrit dahil) - Hastane kaynaklı pnömoni (HKP), ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) - Aerobik Gram-negatif enfeksiyonlar (sınırlı tedavi seçenekli hastalarda)
FDA (ABD, Şubat 2025)	- KİAE - Yalnızca metronidazol ile kombinasyon halinde - Belirli bakterilerle sınırlı: <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Klebsiella oxytoca</i>, <i>Enterobacter cloacae</i> complex, <i>Citrobacter freundii</i> complex, <i>Serratia marcescens</i>

İlaç, dirençli bakterilerin gelişimini azaltmak ve ATM-AVI ile diğer antibakteriyel ilaçların etkinliğini korumak için, yalnızca duyarlı bakterilerin neden olduğu kanıtlanmış

5. YAN ETKİLER

Tablo 5. EMBLAVEO ve Aztreonam ile Bildirilen Yan Etkiler ^{20,30}		
En yaygın yan etkiler (%5'ten daha yüksek oranda görülen)	%5'ten az sıklıkla bildirilen yan etkiler	Aztreonam ile daha önce bildirilen ancak EMBLAVEO ile gözlenmeyen yan etkiler
Karaciğerle ilgili yan etkiler (ALT, AST artışı) Anemi İshal Hipokalemi Ateş	Dolaşım sistemi: Flebit, flushing, hipotansiyon Deri: Döküntü, dermatit, eritem Gastrointestinal: Bulantı, kusma, karın ağrısı, konstipasyon Sinir sistemi: Konfüzyon, deliryum, baş dönmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, tat alamama, halsizlik Enfeksiyon: Clostridioides difficile enfeksiyonu Hematolojik: Koagülopati, lökositoz, trombositopeni, trombositoz, eozinofili Alerjik: Bronkospazm	Alerjik: Anafilaksi, anjiyoödem Hematolojik: Pansitopeni, nötropeni Deri: Purpura, eritema multiforme, ekzfoliyatif dermatit, ürtiker, peteşi, kaşıntı, terleme Kardiyovasküler: Geçici EKG değişiklikleri Solunum: Hırıltı, nefes darlığı, göğüs ağrısı Karaciğer: Hepatit, sarılık, pozitif Coombs testi Sinir sistemi: Nöbet, ensefalopati, vertigo, parestezi Kas-iskelet: Kas ağrısı Duyu organları: Tinnitus, diplopi, dilde uyuşukluk, hapşırma, burun tıkanıklığı, kötü ağız kokusu Genital: Vajinal kandidiyazis, vajinit, meme hassasiyeti Renal: Serum kreatinininde artış

EMBLAVEO ile ilgili uyarılar ve önlemler aşağıda sıralanmıştır²⁰.

6.1 Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

EMBLAVEO ile tedavi edilen hastalarda döküntü, yüzde kızarma ve bronkospazm gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce hastanın EMBLAVEO'nun bileşenlerine (aztreonam ve avibaktam) karşı aşırı duyarlılık öyküsü olup olmadığı belirlenmelidir. Aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmesi durumunda EMBLAVEO derhal kesilmeli ve uygun ilaç tedavisi ve/veya destekleyici

bakım başlatılmalıdır.

6.2 Ciddi Deri Lezyonları

Aztreonam (EMBLAVEO'nun bir bileşeni) ile ilişkili olarak, kemik iliği nakli yapılan ve sepsis, radyoterapi ile birlikte toksik epidermal nekroliz (TEN) ile ilişkili diğer ilaçları kullanan hastalarda TEN vakaları bildirilmiştir. Ciddi bir deri reaksiyonu gelişirse, EMBLAVEO tedavisi derhal kesilmelidir.

6.3 Hepatik Yan Etkiler

EMBLAVEO tedavisi sırasında karaciğer transaminazlarında yükselmeler gözlemlenmiştir. Özellikle başlangıçta karaciğer hastalığı olan hastalarda ya da eş zamanlı hepatotoksik ilaç kullananlarda, tedavi süresince karaciğerle ilişkili laboratuvar testlerinin izlenmesi önerilmektedir. Transaminaz seviyelerinde artış gözlemlenirse, klinik açıdan gerekli görülmesi durumunda EMBLAVEO tedavisi kesilmeli ve ilgili klinik ve laboratuvar bulguları izlenmelidir.

6.4 Clostridioides difficile ile İlişkili Diyare (CDİD)

C. difficile ile ilişkili diyare (CDİD), EMBLAVEO dahil olmak üzere neredeyse tüm sistemik antibakteriyel ilaçlarla birlikte bildirilmiştir ve hafif diyarden ölümcül kolite kadar değişen şiddette seyredebilir. Antibakteriyel tedavi, kolondaki normal mikrobiyotayı bozarak *C. difficile*'in aşırı çoğalmasına yol açabilir. *C. difficile*, CDİD gelişiminde rol oynayan A ve B toksinlerini üretir. Hipertoksin üreten *C. difficile* suşları, bu enfeksiyonların antimikrobiyal tedaviye dirençli olabilmesi ve kolektomi gerektirebilmesi nedeniyle daha yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. CDİD, antibakteriyel kullanımını takiben diyare gelişen tüm hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıntılı bir tıbbi öykü gereklidir, çünkü CDİD antibakteriyel tedavi sonlandıktan iki ay sonra bile ortaya çıkabilmektedir. CDİD şüphesi veya tanısı durumunda, *C. difficile*le etkili olmayan antibakteriyel ilaçların kesilmesi gerekebilir. Sıvı ve elektrolit dengesi sağlanmalı, protein desteği verilmelidir; *C. difficile*ye yönelik uygun antibakteriyel tedavi sürdürülmeli ve gerekli görülürse cerrahi değerlendirme yapılmalıdır.

7. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Enterobacterales suşlarıyla yapılan in vitro çalışmalarda, EMBLAVEO ile amikasin, siprofloksasin, kolistin, dapto-misin, gentamisin, levofloksasin, linezolid, metronidazol, tigesiklin, tobramisin ve vankomisin arasında herhangi bir antagonistik etki gösterilmemiştir.

Klinik çalışmalarda aztreonam, avibaktam ve metronidazol arasında herhangi bir ilaç-ilâç etkileşimi gözlenmemiştir²⁰.

Avibaktam, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda yapılan in vitro çalışmalarda, aşağıdaki hepatik ve renal taşıyıcıların hiçbirini inhibe edici özellik göstermemiştir: MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MRP4, OCT1 veya OCT2. Ayrıca avibaktam MDR1, BCRP, MRP4 veya OCT2 taşıyıcılarının substratı değildir; ancak, insan embriyonik böbrek hücrelerinde yapılan çalışmalara göre OAT1 ve OAT3 taşıyıcılarının substratıdır. Klinik çalışmalarda, aztreonam ile probenesid (OAT1/3 inhibitörü) eş zamanlı kullanıldığında, aztreonamın farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Aztreonam ile probenesid birlikte uygulandığında, aztreonam maruziyetinde klinik açıdan önem-siz düzeyde bir artış olduğu bildirilmiştir. Avibaktam ile OAT1/3 inhibitörleri (örneğin probenesid) arasında herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır ve bu inhibitörlerin avibaktamın farmakokinetiği üzerindeki klinik etkisi bilinmemektedir. Ancak OAT1 ve OAT3 inhibitörlerinin EMBLAVEO ile eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir²⁰.

Aztreonam kullanan hastalarda protrombin zamanında uzama bildirilmiştir. Oral antikoagülanlar eş zamanlı olarak reçete edildiğinde uygun izlem yapılmalıdır. İstenilen antikoagülasyon düzeyini korumak için doz ayarlamaları gerekebilir¹⁹.

8. ÖZEL POPÜLASYONLARDA KULLANIM

8.1. Gebelik

EMBLAVEO'nun hamile kadınlarda kullanımına ilişkin

yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak, onlarca yıllık aztreonam kullanımı ve yaklaşık on yıllık avibaktam kullanımıyla ilgili vaka raporlarından elde edilen mevcut veriler, ilaçla ilişkili büyük doğumsal anomaliler, düşük ya da diğer anne veya fetusla ilişkili olumsuz sonuçlar açısından herhangi bir risk göstermemiştir²⁰.

8.2. Emzirme

Aztreonam, insan sütünde, aynı anda alınan anne serumundaki konsantrasyonun %1'inden daha düşük düzeyde bulunur. Avibaktamın insan sütündeki varlığına ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Ancak avibaktam, sıçan sütünde tespit edilmiştir. Bir ilacın hayvan sütünde bulunması, insan sütünde de bulunma olasılığını artırmaktadır. Aztreonam veya avibaktamın emzirilen bebek üzerindeki etkilerine ya da süt üretimi üzerindeki etkilerine dair herhangi bir veri mevcut değildir. Emzirmenin gelişimsel ve sağlık açısından sunduğu faydalar, annenin EMBLAVEO'ya olan klinik ihtiyacı ve ilacın ya da altta yatan hastalığın emzirilen bebek üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri ile birlikte değerlendirilmelidir²⁰.

8.3. Pediatrik Kullanım

18 yaşından küçük hastalarda EMBLAVEO'nun güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir²⁰.

8.4. Geriatrik Kullanım

Klinik çalışmalarda, EMBLAVEO tedavi kolunda yer alan 65 yaş ve üzerindeki hasta sayısı 103'tür. Bu hastaların 60'ı (%58) 65-74 yaş aralığında, 43'ü (%42) ise 75 yaş ve üzerindedir. Karşılaştırmalı olarak, 65 yaşın altındaki EMBLAVEO tedavi kolunda yer alan hasta sayısı 202'dir. EMBLAVEO'nun klinik çalışmaları, 65 yaş ve üzeri bireylerin daha genç hastalardan farklı yanıt verip vermediğini belirlemek için yeterli sayıda yaşlı hasta içermemektedir. Ancak, mevcut klinik deneyim yaşlı ve genç hastalar arasında yanıt açısından anlamlı bir fark ortaya koymamıştır²⁰.

Yaşlı bireylerde böbrek fonksiyonunun azalmış olma olasılığı daha yüksek olduğundan, doz seçimi dikkatle ya-

pımalı ve gerekirse böbrek fonksiyonu izlenmelidir. Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir; doz, hastanın böbrek fonksiyonuna göre belirlenmelidir.

8.5. Böbrek Yetmezliği

EMBLAVEO'nun bileşenleri olan aztreonam ve avibaktam esas olarak böbrek yoluyla atılır. Azalan böbrek fonksiyonu ile birlikte hem aztreonam hem de avibaktamın plazma düzeyleri artar; bu nedenle, kreatinin klerensi 50 mL/dakika'nın altında olan hastalarda yavaşlayan renal eliminasyonu dengelemek için EMBLAVEO dozunda ayarlama yapılması önerilir^{28,29}.

Böbrek fonksiyonu değişkenlik gösteren hastalarda kreatinin klerensi düzenli olarak izlenmeli ve EMBLAVEO dozu buna göre ayarlanmalıdır. Hem aztreonam hem de avibaktam hemodiyalizle uzaklaştırılabilir; bu nedenle hemodiyaliz günlerinde EMBLAVEO, diyaliz sonrası uygulanmalıdır¹⁹.

9. DOZ AŞIMI

Doz aşımı, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda ensefalopati, konfüzyon, epilepsi, bilinç bozukluğu ve hareket bozukluklarına neden olabilir. Aztreonam ve avibaktam hemodiyaliz yoluyla kısmen vücuttan uzaklaştırılabilir. Dört saatlik bir hemodiyaliz seansı sırasında, aztreonam dozunun %38'i ve avibaktam dozunun %55'i vücuttan uzaklaştırılır¹⁹.

10. SAKLAMA KOŞULLARI

Toz halinde: EMBLAVEO 2 gram enjeksiyonluk toz, tek dozluk şeffaf cam flakonlarda steril toz formunda sunulmaktadır. Her bir flakon, 1,5 gram aztreonam ve 0,5 gram avibaktam (0,542 gram avibaktam sodyuma eşdeğer) içermektedir. Flakonlar, 10 flakon içeren kutularda temin edilmektedir. EMBLAVEO flakonları 2°C ila 8°C (36°F-46°F) arasında saklanmalıdır. Işıktan korunmalıdır. Kullanım zamanına kadar orijinal kutusunda muhafaza edilmelidir²⁰.

Rekonstitüsyon sonrası: Steril enjeksiyonluk su ile çözeltisi hazırlandıktan sonra, hazırlanmış EMBLAVEO solüsyonu 30°C (86°F) sıcaklıkta ve ortam ışığında 60 dakikaya kadar saklanabilir; bu sürenin ardından uygun bir infüzyon torbasına aktarılmalı ve seyreltilmelidir. %0.9 Sodyum klorür veya laktatlı ringer solüsyonu ile seyreltilen çözelti 2°C-8°C (36°F-46°F) arasında buzdolabında 24 saate kadar saklanabilir; ardından 30°C'yi aşmayan ortam ışığında 12 saate kadar tutulabilir. %5 Dekstroz solüsyonu ile seyreltilen çözelti 2°C-8°C (36°F-46°F) arasında buzdolabında 24 saate kadar saklanabilir; ardından 30°C'yi aşmayan ortam ışığında 4 saate kadar tutulabilir. Belirtilen süreler sonunda kullanılmayan kısım atılmalıdır²⁰.

11. SONUÇ

MBL enfeksiyonları, endemik olmayan bölgeler de dahil olmak üzere, tüm bölgelerde görülme sıklığı ve yayılımının artmasıyla küresel bir halk sağlığı tehdididir⁹. Mevcut MBL enfeksiyonlarının tedavi seçenekleri sınırlıdır. Son yıllarda ÇİD Gram-negatif bakterilere yönelik yeni kombinasyonlar geliştirme stratejisi kapsamında kapsamlı araştırmalar yapılmış olsa da yalnızca birkaç antibiyotik pazara sunulabilmiştir. Bu bağlamda ATM-AVI, dört Ambler sınıfının tamamındaki β-laktamazlara karşı geniş spektrumlu aktivitesiyle öne çıkarak, ÇİD Gram-negatif bakterilere karşı etkili ve yeni bir tedavi seçeneği sunmaktadır¹⁷. Karbapenem dirençli Enterobacterales kaynaklı KİAE, HKP ve VIP tedavisinde kolistin/polimiksin B gibi polimiksinlere kıyasla daha yüksek klinik iyileşme oranları sağlamış ve klinik çalışmalarda tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir^{17,32}. Bununla birlikte, özellikle MBL üreten patojenlere karşı elde edilen verilerin genellenebilirliği açısından daha geniş kapsamlı, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. MBL'lerin değişken direnç mekanizmaları ve hızla evrimleşen genetik yapıları göz önüne alındığında, diğer tüm yeni antimikrobiyal ajanlarda olduğu gibi, ATM-AVI'nin akılcı kullanımı ve mevcut tedavi stratejilerine entegre edilmesi, yararlarının en üst düzeye çıkarılması ve yeni direnç gelişiminin önlenmesi açısından kritik öneme

sahiptir.

Etik Onay

Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır.

Yazar Katkıları

Konsept: M.D., Dizayn: M.D., Veri Toplama ve İşleme:M.D., Analiz ve Yorumlama: M.D., Literatür Tarama:M.D., Makale Yazımı: M.D.

Çıkar çatışması

Çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*. 2024;404(10459):1199-1226.
2. WHO. Antimicrobial resistance. November 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
3. Mojica MF, Rossi MA, Vila AJ, et al. The urgent need for metallo- β -lactamase inhibitors: an unattended global threat. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):e28-e34.
4. Sati H, Carrara E, Savoldi A, et al. The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. 2025.
5. Mojica MF, Bonomo RA, Fast W, B1-Metallo- β -Lactamases: Where Do We Stand? *Curr Drug Targets*. 2016;17(9):1029-1050.
6. Palzkill T. Metallo- β -lactamase structure and function. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1277:91-104.
7. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):821-830.
8. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017;8(4):460-469.
9. Grabain B, Arhin FF, Daikos GL, et al. Navigating the Current Treatment Landscape of Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negative Infections: What are the Limitations? *Infect Dis Ther*. 2024;13(11):2423-2447.
10. Süzük Yıldız S, Şimşek H, Bakkaçoğlu Z, et al. The Epidemiology of Carbapenemases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated in 2019 in Turkey. *Mikrobiyol Bul*. 2021;55(1):1-16. doi:10.5578/mb.20124.
11. Sangiorgio G, Calvo M, Stefani S. Aztreonam and avibactam combination therapy for metallo- β -lactamase-producing gram-negative bacteria: A Narrative Review. *Clin Microbiol Infect*. 2025;31(6):971-978.
12. Falcone M, Giordano C, Leonildi A, et al. Clinical Features and Outcomes of Infections Caused by Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacterales: A 3-Year Prospective Study From an Endemic Area. *Clin Infect Dis*. 2024;78(5):1111-1119.
13. FDA. Antimicrobial Resistance. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/antimicrobial-resistance>.
14. WHO. Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2023.
15. Westley-Horton E, Koestner JA. Aztreonam: A Review of the First Monobactam. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1991;302(1):46-49.
16. Lin L-Y, Debabov D, Chang W, et al. Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam and Comparators against Pathogens Harboring OXA-48 and AmpC Alone or in Combination with Other β -Lactamases Collected from Phase 3 Clinical Trials and an International Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2022;66(3):e01985-01921.
17. Piérard D, Hermesen ED, Kantecki M, et al. Antimicrobial Activities of Aztreonam-Avibactam and Comparator Agents against Enterobacterales Analyzed by ICU and Non-ICU Wards, Infection Sources, and Geographic Regions: ATLAS Program 2016-2020. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(11).
18. EMA. New antibiotic to fight infections caused by multidrug-resistant bacteria, 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-antibiotic-fight-infections-caused-multidrug-resistant-bacteria>.
19. Pfizer. European Commission approves Pfizer's EMBLAVEO® for patients with multidrug-resistant infections and limited treatment options, 2024. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/european-commission-approves-pfizers-emblaveo-patients>.
20. EMBLAVEO, Package Insert. Available from: https://www.rxabbvie.com/pdf/emblaveo_pi.pdf.
21. Sadek M, Juhas M, Poirel L, et al. Genetic Features Leading to Reduced Susceptibility to Aztreonam-Avibactam among Metallo- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(12).
22. Livermore DM, Mushtaq S, Vickers A, et al. Activity of aztreonam/avibactam against metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales from the UK: Impact of penicillin-binding protein-3 inserts and CMY-42 β -lactamase in *Escherichia coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2023;61(5):106776.
23. Niu S, Wei J, Zou C, et al. In vitro selection of aztreonam/avibactam resistance in dual-carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(3):559-565.
24. Nordmann P, Yao Y, Falgenhauer L, et al. Recent Emergence of Aztreonam-Avibactam Resistance in NDM and OXA-48 Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* in Germany. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021;65(11):10.1128/aac.01090-01021.
25. Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, et al. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8).
26. EUCAST. Aztreonam-avibactam: Rationale for EUCAST Clinical Breakpoints, 2024. Available from: <https://www.eucast.org/publications-and-documents/rd>.
27. TMC. Available from: <https://www.tmc-online.org/index.php>.
28. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical Breakpoints, Version 15.0. 2025.
29. Cornely OA, Cisneros JM, Torre-Cisneros J, et al. Pharmacokinetics and safety of aztreonam/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results from the REJUVENATE study. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(3):618-627.
30. Carmeli Y, Cisneros JM, Paul M, et al. Aztreonam-avibactam versus meropenem for the treatment of serious infections caused by Gram-negative bacteria (REVISIT): a descriptive, multinational, open-label, phase 3, randomised trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2025;25(2):218-230.
31. Daikos GL CJ, Carmeli Y. Efficacy and safety of aztreonam-avibactam for the treatment of serious infections caused by metallo- β -lactamase (MBL) producing multidrug resistant Gram-negative bacteria: phase 3 ASSEMBLE trial. 34th European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); Barcelona, Spain, 2024.
32. Vijayakumar M, Selvam V, Renuka MK, et al. The Comparative Efficacy of Ceftazidime-Avibactam with or without Aztreonam vs Polymyxins for Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infections: A Prospective Observational Cohort Study. *Indian J Crit Care Med*. 2023;27(12):923-929.



Daratumumab Kullanan Multipl Miyelom Hastalarında Transfüzyon Yönetimi: Mekanizmalar, Zorluklar ve Çözüm Önerileri

Transfusion Management in Multiple Myeloma Patients Receiving Daratumumab: Mechanisms, Challenges, and Proposed Solutions

Nesrin Gareayaghi¹, Cenk Sunu², Aila Gareayaghi³, Mustafa Altındış⁴

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, SBÜ. Hamidiye Etfal EAH, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Sakarya, Türkiye

³ Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Kocaeli, Türkiye

⁴ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya, Türkiye

ORCID ID: Nesrin Gareayaghi: <https://orcid.org/0000-0002-0812-1128>, Cenk Sunu: <https://orcid.org/0000-0002-6513-6211>

Aila Gareayaghi: <https://orcid.org/0000-0001-8453-0321>, Mustafa Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Aila Gareayaghi, **e-posta / e-mail:** aila.gareayaghi@kocaeli.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 16-08-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 20-08-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2025

Gareayaghi N., Sunu C., Gareayaghi A., Altındış M. Daratumumab kullanan multipl miyelom hastalarında transfüzyon yönetimi: mekanizmalar, zorluklar ve çözüm önerileri. J. Biotechnol and Strategic Health Res. 2025; 9(2):74-87

Öz

Amaç	Bu derleme, özellikle Daratumumab olmak üzere anti-CD38 monoklonal antikor tedavisinin multipl miyelom hastalarında transfüzyon uygulamalarına etkisini; serolojik interferans mekanizmaları, neden olduğu transfüzyon güçlükleri ve güvenli kan temini için pratik stratejiler açısından kapsamlı biçimde sunmayı amaçlamaktadır.
Gereç ve Yöntem	2015 yılında Daratumumab'ın onaylanmasından bu yana yayımlanan literatür, klinik kılavuzlar ve kurumsal deneyimler incelenerek anlatı tarzında bir derleme yapılmıştır. Çalışmalar, olgu sunumları ve uzman önerileri değerlendirilerek laboratuvar çözümleri, ortak yönetim protokolleri ve sık karşılaşılan uygulama modelleri belirlenmiştir.
Bulgular	Daratumumab, reaktif eritrositlerdeki CD38 antijenlerine bağlanarak indirekt antiglobulin testinde panreaktiviteye yol açar ve klinik olarak anlamlı alloantikorların saptanmasını maskeleyebilir. Bu durum transfüzyon gecikmelerine, antikor tanımlama güçlüklerine ve uygun yönetilmezse hemolitik reaksiyon riskine neden olabilir. Başlıca çözümler arasında tedavi öncesi genişletilmiş fenotipleme/genotipleme yapılması, antikor taramasında ditiotreitol (DTT) ile işlem görmüş hücrelerin kullanılması ve DTT kullanıldığında K-negatif ünitelerin temini yer alır. Klinik hekimler, transfüzyon tıbbi uzmanları ve kan bankası personeli arasında etkin iletişim, kurumsal protokoller ve eğitim programları ile desteklenmelidir.
Sonuç	Daratumumab, multipl miyelom tedavisinde önemli terapötik faydalar sunmakla birlikte, transfüzyon öncesi testlerde yarattığı interferans, gecikmeleri önlemek ve hasta güvenliğini sağlamak için proaktif ve standartlaştırılmış yaklaşımlar gerektirir. Ulusal düzeyde kılavuzların oluşturulması ve düzenli eğitim, anti-CD38 tedavisi alan hastalarda transfüzyon sonuçlarını iyileştirebilir.
Anahtar Kelimeler	Daratumumab, multiple miyelom, anti-cd38 monoklonal antikor, transfüzyon yönetimi, serolojik interferans, ditiotreitol

Özet

Aim	This review aims to provide a comprehensive overview of the impact of anti-CD38 monoclonal antibody therapy—specifically Daratumumab—on transfusion practices in patients with multiple myeloma, with a focus on the mechanisms of serological interference, associated transfusion challenges, and practical strategies for safe blood provision.
Materials and Methods	A narrative review of current literature, clinical guidelines, and institutional experiences was conducted. Relevant studies, case reports, and expert recommendations published since Daratumumab's approval in 2015 were examined to identify common patterns, laboratory solutions, and coordinated management protocols.
Results	Daratumumab binds to CD38 antigens on reagent red blood cells, causing pan-reactivity in indirect antiglobulin testing and masking clinically significant alloantibodies. This interference can delay transfusion, complicate antibody identification, and increase the risk of hemolytic reactions if not managed appropriately. Key solutions include performing extended phenotyping/genotyping prior to therapy, using dithiothreitol (DTT)-treated cells for antibody screening, and ensuring K-negative units when DTT is used. Effective communication between clinicians, transfusion medicine specialists, and blood bank personnel is critical, supported by institutional protocols and education.
Conclusions	While Daratumumab offers substantial therapeutic benefits in multiple myeloma, its interference with pretransfusion testing requires proactive, standardized strategies to prevent delays and ensure patient safety. National-level guidelines and consistent training could improve transfusion outcomes and optimize care for patients receiving anti-CD38 therapy.
Keywords	Daratumumab, multiple myeloma, anti-cd38 monoclonal antibody, transfusion management, serologic interference, dithiothreitol

GİRİŞ

Multipl Miyelom: Genel Bakış ve Tedavi Stratejileri:

Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin malign proliferasyonu ile karakterize, ileri yaş grubunda sık görülen bir hematolojik malignitedir. Hastalık; kemik ağrıları, renal yetmezlik, hiperkalsemi ve özellikle dirençli anemi gibi klinik bulgularla seyredebilir. Anemi, multipl miyelomlu hastalarda yaygındır ve hastaların önemli bir kısmı tanı ve tedavi sürecinde eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonlarına ihtiyaç duyar.¹ Multipl miyelom tedavisinde son yıllarda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. İlk basamak tedavilerde yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli uygun hastalarda uygulanırken; proteazom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib gibi), immünomodülatör ilaçlar (lenalidomid, pomalidomid gibi) ve kortikosteroid (deksametazon) kombinasyonları standart tedavinin temelini oluşturmuştur. Bu tedavilere ek olarak, son dönemde monoklonal antikolar da tedavi stratejilerine girmiştir.

Daratumumab: Etki Mekanizması ve Klinik Kullanımı:

Daratumumab, multipl miyelom tedavisinde devrim niteliğinde bir gelişme sağlayan, insan kaynaklı IgG1 kappa tipi bir monoklonal antikordur. Hedefi, hematopoetik ve non-hematopoetik bazı hücrelerin yüzeyinde düşük düzeyde, plazma hücrelerinde ise yüksek düzeyde eksprese edilen transmembran bir glikoprotein olan CD38 molekülüdür. Daratumumab'ın etki mekanizması, tümör hücrelerini işaretleyerek immün sistem tarafından yok edilmelerini sağlamaktır. Anti-CD38 antikoları, miyelom hücrelerini antikor-bağımlı hücrel sitotoksiste ve fagositoz yoluyla hedef alır; ayrıca kompleman bağımlı sitotoksisteyi tetikler.² Bunlara ek olarak, CD38'in çapraz bağlanması yoluyla apoptozu başlatabilmekte ve miyeloid süpresör hücreler ile düzenleyici T/B lenfositlerinin tüketimi sayesinde immünomodülatör etki gösterebilmektedir.² Daratumumab, relaps/refrakter multipl miyelom olgularında yüksek etkinlik göstermiş ve bu başarısı sayesinde 2015 yılında FDA onayı alarak klinikte kullanıma girmiştir.¹ Takip eden yıllarda yapılan çalışmalar neticesinde, transplantasyona uygun olmayan yeni tanı multipl miyelom hastalarında da birinci basamak tedavi rejimlerinde

kullanılmaktadır. Günümüzde Daratumumab diğer ajanlarla kombine olarak, multipl miyelomda ilk basamaktan ileri basamaklara kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bununla birlikte, Daratumumab'ın klinik başarıları yanında, özellikle transfüzyon gereksinimi olan hastalarda bazı laboratuvar ve kan temini problemlerini de beraberinde getirdiği anlaşılmıştır.³

Daratumumab Tedavisinin Transfüzyon Gereksinimi ve Potansiyel Zorluklar:

Multipl miyelomlu hastalar, hem hastalığın kemik iliğini infiltre etmesi hem de tedavilerin mielosüpresif etkileri nedeniyle sıklıkla kan transfüzyonlarına ihtiyaç duyarlar. Daratumumab tedavisi altındaki hastaların yaklaşık yarısından fazlasının, tedavi süresince en az bir kez eritrosit transfüzyonu aldığı rapor edilmiştir.¹ Dolayısıyla, bu hasta grubunda güvenli ve zamanında transfüzyon sağlanması hayati önemdedir. Ne var ki Daratumumab, hedefi olan CD38 antijeninin eritrositler üzerindeki varlığı nedeniyle, transfüzyon öncesi yapılan kan bankacılığı testlerinde önemli girişimlere (interferanslara) yol açmaktadır.^{1,3} İlaçın plazmadaki varlığı, indirekt antiglobulin testi (İAT) gibi tarama ve cross-match (çapraz karşılaştırma) testlerinde panaglutinasyona (tüm hücrelerde reaksiyona) sebep olarak tüm sonuçların yalancı pozitif görünmesine yol açabilmektedir. Bu durum, altta yatan gerçek alloantikoların tespitini güçleştirir veya tamamen maskeleyebilir.⁴ Sonuç olarak, Daratumumab kullanan bir hastada uygun kan bulmak ve olası alloantikoların varlığını doğru şekilde saptayabilmek standart prosedürlere göre çok daha karmaşık hale gelmektedir. Kan bankası ile klinik ekip arasında iletişim eksikliği varsa, panreaktif sonuçların otoantikor veya yüksek frekanslı antijene karşı alloantikor varlığı gibi yanlış yorumlanması, gereksiz ek testlere ve transfüzyonda ciddi gecikmelere neden olabilir. Dahası, maskelenmiş bir alloantikoru varlığı, hastaya uygun olmayan transfüzyonu sonucunda akut ya da gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu riskini de beraberinde getirir.² Bu nedenlerle, Daratumumab tedavisi gören hastalarda transfüzyon güvenliğini sağlamak, hem laboratuvar hem de klinik açıdan yeni stratejiler ve yakın işbirliği gerektirmektedir.

Derlemenin Amacı ve Önemi:

Bu derlemenin amacı, anti-CD38 monoklonal antikorlu Daratumumab tedavisi alan multipl miyelom hastalarında transfüzyon yönetimine ilişkin güncel bilgi birikimini özetlemek ve literatürde önerilen çözüm stratejilerini vurgulamaktır. Daratumumab'ın kan bankacılığı testleri üzerindeki interferans mekanizmaları ayrıntılı şekilde açıklanacak; bu interferansı gidermek için kullanılan ditiotreitol (DTT) ile eritrosit muamelesi, Daratumumab-spesifik nötralizan ajanlar ve moleküler genotiplleme gibi çeşitli laboratuvar yaklaşımları incelenecektir. Ayrıca, bu özel hasta grubunda güvenli kan temini için uygun eritrosit süspansiyonu seçimi, acil transfüzyon durumlarının yönetimi ve klinisyenler ile kan bankası personeli arasındaki koordinasyonun önemi ele alınacaktır. Mevcut kılavuzlar ve güncel çalışmalar ışığında pratik öneriler sunulurken, Daratumumab alan hastalarda transfüzyon uygulamalarının standartlaştırılmasına ve geliştirilmesine katkı sağlanması hedeflenmektedir.

DARATUMUMAB'IN KAN BANKACILIĞI TESTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

CD38 Antijeni ve Eritrositler Üzerindeki Dağılımı:

CD38, hem reseptör hem de enzimatik aktivite gösterebilen çok işlevli bir yüzey glikoproteinidir. Plazma hücrelerinde yüksek düzeyde, lenfoid, miyeloid ve bazı non-hematopoetik hücrelerde kısmen daha az düzeyde, eritrositlerde ise düşük düzeyde bulunur. Normalde eritrositlerdeki düşük CD38 ekspresyonu klinik açıdan sorun oluşturmaz; ancak Daratumumab gibi güçlü antikorlar varlığında bu seviye bile laboratuvar testlerinde interferansa yol açabilir. Eritrositlerdeki CD38 varlığı, Daratumumab'ın hedef dışı bağlanmasına neden olur. Ticari panel hücreleri ve bağışçı eritrositler de az miktarda CD38 içerdiğinden, Daratumumab alan hastaların serum/plazması bu hücrelerle inkübe edildiğinde istenmeyen reaksiyonlar gelişebilir.² Bu durum, anti-CD38 antikorlu alan hastalarda saptanan serolojik bulguların doğru yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Daratumumab'ın CD38'e Bağlanma Mekanizması ve Testlerde Girişimi:

Daratumumab, anti-CD38 monoklonal antikor tedavisi altında olan hastaların dolaşımında uzun süreler kalabilen (yarı ömrü yaklaşık birkaç hafta) ve plazmada yüksek konsantrasyonlara ulaşabilen bir immünoglobulindir. Tedavi sırasında ve son dozu takiben aylar boyunca hastanın serumunda dolaşan Daratumumab, test tüplerinde in vitro koşullarda kanda bulunan tüm eritrositlere bağlanma potansiyeline sahiptir.⁴ Özellikle İndirekt Antiglobulin Testi (İAT)'nde, hasta serumu reaktif eritrosit panel hücreleriyle 37°C'de inkübe edilip ardından anti-insan globulin reaktifi (Coombs serumu) eklendiğinde, eğer serumda eritrositlere bağlanmış IgG antikorları varsa aglütinasyon oluşur. Daratumumab alan hastalarda ise anti-CD38 antikorlu, panel eritrositlerindeki CD38 antijenlerine bağlanarak zayıf-orta derecede panaglütinasyona (tüm hücrelerde 1+–2+ pozitiflik) neden olur.² Böylece antikor tarama panelindeki tüm hücreler pozitif görünür ve bu durum laboratuvarında, hastada panaglutinin (örneğin geniş termal aralıklı otoantikor) varmış izlenimi oluşturur. Oysa bu pozitiflik, spesifik bir alloantikoru değil, Daratumumab'ın reaktif hücrelere non-spesifik bağlanmasının yol açtığı yalancı pozitif bir reaksiyondur.^{3,4} Literatürde Daratumumab'ın yol açtığı İAT pozitifliğinin, hastanın son antikor dozu sonrası 2 ile 6 ay gibi uzun bir süre boyunca devam edebildiği bildirilmiştir.⁴ Hasta Daratumumab tedavisini bitirse bile, ilacın plazmadaki kalıntıları aylarca kan bankası testlerini etkilemeye devam edebilir. Bu durum, özellikle sık transfüzyon gereksinimi olan hastalarda, tedavi sonrası dönemde de dikkatli olunmasını gerektirir.

İndirekt Antiglobulin Testi (IAT) Üzerine Etkileri:

Yalancı Pozitiflik ve Alloantikor Maskeleyme: Daratumumab'ın en belirgin etkisi, antikor tarama testlerinde panreaktivite oluşturmaktır. Bu interferans, hastanın serumunda gerçek bir alloantikor olsa bile tespitini engeller; çünkü paneldeki tüm hücreler Daratumumab nedeniyle pozitif olduğundan, spesifik bir antikoru ayırt edici reaksiyon paternini görmek mümkün olmaz.⁴ Örneğin, Daratumumab kullanan bir hastada anti-E gibi klinik açıdan önemli bir alloantikor olsa bile, IAT panaglütinasyon gösterdiğinden bu antikor mevcut tarama koşullarında “maskeleymiş” olur. Bu maskeleyme, transfüzyon tıbbı açısından

ciddi risk taşır; antikor saptanmadan antijen-pozitif kan verilirse post-transfüzyon hemolitik reaksiyon gelişebilir.² Bu nedenle Daratumumab alan hastalarda alloantikör taraması ve tanımlaması klasik yöntemlerle mümkün olmadığından, özel protokoller uygulanmalıdır. Literatürde, anti-CD38 alan multipl miyelom hastalarında yeni alloantikör gelişim riskinin genel popülasyona benzer veya daha düşük olduğu bildirilse de, her hastada potansiyel alloimmünizasyon riski dikkate alınmalıdır. Özellikle daha önce transfüzyon almış veya gebelik öyküsü olanlarda, önceden oluşmuş sessiz alloantikörlerin bulunma olasılığı vardır. Daratumumab'ın IAT'deki parazit etkisi, bu antikörlerin saptanmasını engelleyerek kan teminini ciddi ölçüde zorlaştırabilir. Kan bankası, tarama testinde panreaktivite ile karşılaşmış hastanın Daratumumab kullandığını bilmiyorsa, durumu çözmek için kaçınılmaz olarak uzun süreli emek ve zaman harcar.^{1,2} Bu nedenle, Daratumumab'ın IAT üzerindeki etkisini yönetmek, transfüzyon güvenliği açısından başlıca öncelik haline gelmiştir.

Direkt Antiglobulin Testi (DAT) ve

Diğer Testler Üzerine Potansiyel Etkiler:

Daratumumab'ın başlıca interferansı indirekt antikörlerle dayalı testlerde görülse de, ilacın direkt antiglobulin testi (DAT, direkt Coombs testi) üzerine etkisi de merak konusudur. DAT, eritrositlerin in vivo olarak immün globulin veya kompleman ile kaplanıp kaplanmadığını gösterir. Daratumumab kullanan hastalarda ilacın kendi eritrositlerine bağlanması teorik olarak mümkün olsa da, mevcut veriler oto-kontrollerin ve DAT sonuçlarının genellikle negatif olduğunu göstermektedir.² Bu durum, Daratumumab'ın eritrositlere in vivo bağlanmasının çok sınırlı olduğunu veya klinik olarak anlamlı bir otoimmün hemolize yol açmadığını düşündürür. Bu nedenle tedavi sırasında pozitif DAT saptanırsa, bunun ilaca bağlı olmaktan çok başka bir nedene (ör. ilaca bağlı immün hemolitik anemi ya da eşlik eden otoimmünite) bağlı olma olasılığı yüksektir. Daratumumab'ın, direkt aglütinasyona dayalı ABO ve RhD kan grubu tayini gibi testlere etkisi yoktur. Anti-A ve anti-B gibi IgM tipindeki antikörlerle yapılan kan grubu testleri anti-CD38 varlığından etkilenmez ve normal şekilde sonuçlanır. Benzer şekilde, ani ısıda (immediate spin) yapılan çapraz karşılaştırma testleri de Daratumumab'tan

etkilenmez; çünkü bu testlerde reaksiyon IgM antikörler veya doğal aglütininler aracılığıyla oluşur.² Ancak çoğu hasta daha önce transfüzyon almış olabileceğinden veya non-ABO antikor riski taşıdığından, transfüzyon öncesinde 37°C ve antihuman globulin (AHG) fazını içeren IAT temelli yöntemlerin kullanılması kaçınılmazdır. Eritrosit fenotipleme açısından Daratumumab'ın dolaylı etkileri olabilir. Bazı eritrosit antijenlerinin serolojik tiplendirilmesi antiglobulin fazı gerektirir. Zayıf antijen ekspresyonu gösteren sistemlerde (Duffy, Kidd gibi) fenotipleme, anti-serum ile eritrositlerin inkübasyonu ve Coombs testiyle yapılır. Teorik olarak, Daratumumab eritrositlere bağlanmışsa bu tür fenotip testlerinde yanlış pozitif sonuçlar veya belirsizlikler ortaya çıkabilir. Nitekim AABB Klinik Transfüzyon Tıbbi Komitesi ve Transfüzyon Tıbbi Alt Birimi Koordinasyon Komitesi, anti-CD38 tedavisi alan hastalarda fenotipleme reaktiflerinin bir kısmının AHG fazı gerektirebileceğini ve bu nedenle fenotiplemenin ilaç başlanmadan önce tamamlanmasını önermektedir.^{5,6} Alternatif olarak, ilaç sonrası dönemde fenotipleme gerekiyorsa laboratuvarlar, akraba vericilerden alınmış enzimle muamele edilmiş veya antikor kaplanmış özel kontrol hücreleriyle doğrulama yapabilir. Ancak pratikte en güvenilir yöntem, serolojik fenotipleme yerine moleküler genotiplemeden yararlanarak hastanın genotipik kan grubu profilini belirlemek ve gerektiğinde buna uygun antijen-negatif ünite temin etmektir.

Eritrosit Fenotipleme ve Genotipleme Üzerine Etkiler:

Daratumumab tedavisine başlamadan önce, mümkünse hastanın geniş eritrosit fenotipinin belirlenmesi önerilir. Bazı kılavuzlar, anti-CD38 tedavisi planlanan hastalarda ABO/RhD grubuna ek olarak genişletilmiş Rh antijenleri (C, c, E, e), Kell, Duffy, Kidd ve MNS gibi başlıca sistemler için fenotipleme veya genotipleme yapılmasını tavsiye etmektedir.^{1,5} Bunun nedeni, tedavi başladıktan sonra serolojik fenotiplemenin teknik zorluklar içermesi ve hasta bu süreçte transfüzyon aldıysa karışık saha (mix-field) etkisiyle yanlış yorumlanabilmesidir. Bu açıdan moleküler genotipleme değerli bir alternatiftir. Hastanın lökositlerinden DNA analizi ile yapılan genotipleme, transfüzyondan bağımsız olarak gerçek kan grubu antijen profilini ortaya

koyar ve Daratumumab bu testleri etkilemez. AABB'nin anti-CD38 yönetimi bülteninde de, genotiplemenin hastaya anti-CD38 verildikten sonra bile yapılabileceği vurgulanmaktadır.⁵ Böylece, serolojik antikor taraması yapılamasa da genotip bilgisiyle hastanın hangi antijenleri taşımadığı ve olası alloantikor riski öngörülebilir. Örneğin K ve E negatif hastaya bu antijenleri içermeyen ünite verilebilir. Moleküler genotipleme her merkezde bulunmayabileceğinden, en azından fenotiplemenin Daratumumab tedavisi öncesinde yapılması, ileride alloantikor şüphesinde yorumlamayı kolaylaştırır.

TRANSFÜZYON ÖNCESİ TESTLERDE KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR ve ÇÖZÜM YAKLAŞIMLARI

Antikor Tarama Testlerinde Yalancı Pozitifliğin Yönetimi:

Daratumumab'ın neden olduğu yalancı pozitif antikor tarama sonuçları, laboratuvarların standart dışı yöntemler kullanmasını gerektirir. İlk ve en önemli adım, kan bankası personelinin hastanın Daratumumab kullandığını bilmesidir. Bu nedenle, klinisyenlerin anti-CD38 tedavisi planlanan hastaları önceden kan bankasına bildirmesi şarttır.⁵ Böylece, transfüzyon gerektiğinde veya tarama testleri yapılırken, laboratuvar ilaç interferansı nedeniyle pozitif sonuçlar bekleyebilir. Bilgi verilmemişse, panreaktif tarama gören teknisyen otoimmün hemolitik anemi ya da yüksek frekanslı alloantikor ihtimalini değerlendirerek zaman alıcı incelemelere yönelebilir, bu da transfüzyon temininde ciddi gecikmelere neden olabilir.² Dolayısıyla, Daratumumab'a bağlı yalancı pozitif panaglutinasyonun yönetiminde ilk adım, klinik ve laboratuvar arasındaki bilgi akışının sağlanmasıdır. Kan bankası, bu hastalardan numune aldığı anda bilgi sistemine ilaç kullanımı notu düşmeli veya özel test algoritmaları uygulamalıdır. Antikor tarama ve tanımlama testleri rutin protokolden farklılaştırılmalı; mümkünse DTT ile muamele edilmiş panel hücreleri kullanılmalı veya numuneler referans laboratuvara gönderilmelidir. Ayrıca, tarama testinde pozitiflik sık görülen bir ilaç etkisi olarak bilinmeli ve panreaktivite hemen "tanımlanamayan alloantikor" paniği yaratmamalıdır. Özetle, yönetim; önceden bilgilendirme, uygun özel yöntemlerin uygulanması ve sonuçların doğru yorumlan-

ması adımlarını içerir.

Alloantikorların Maskelemesi ve Tanımlanmasında Yaşanan Güçlükler:

Daratumumab varlığında, özellikle zayıf ya da tek bir antijene karşı gelişmiş alloantikorları tespit etmek zordur. Panreaktivitenin arkasındaki bu antikorları ortaya çıkarmak için genellikle ilaç etkisini ortadan kaldırıp taramayı tekrarlamak veya alternatif tarama stratejileri kullanmak gerekir. Maskeleme sorunu, en çok klinik olarak önemli antikorlar (ör. anti-Fya, anti-Jka, anti-S gibi) söz konusu olduğunda endişe vericidir. Bu antikorlardan biri mevcut olup maskeleme nedeniyle saptanamazsa, transfüze edilen kanda hedef antijen bulunması halinde ciddi hemolitik reaksiyon gelişebilir. Bu nedenle, Daratumumab alan hastalarda transfüzyon planlanırken alloantikorları açığa çıkarmak veya en azından güvenli önlemler almak şarttır. Pratikte bu; (1) kimyasal işlemlerle ilaç etkisini giderip testi tekrarlamak, (2) hastanın geçmiş serolojik verilerine dayanarak riskli antijenleri içermeyen kan sağlamak, (3) gerekirse genotipleme ile olası alloantikor hedeflerini belirlemek şeklinde yapılabilir. Ayrıca, literatürde bu hastalarda yeni alloantikor gelişim oranının düşük (%3 civarı) olduğu bildirilmiştir.¹

Bu düşük oran, bazen yalancı pozitif tarama ile uğraşmanın gereksiz olduğu izlenimini verse de, her hastada olası alloantikorların önemini koruduğu unutulmamalıdır. Özellikle daha önce alloimmünizasyon öyküsü olan ve Daratumumab öncesinde antikorlu bilinen hastalarda (örn. anti-K, anti-E), bu antikorlar maskelense bile transfüzyonlarda dikkate alınmalıdır. Bu durumda maskelemeyi kaldırmak şart olmayabilir; ancak geçmiş antikor bilgileri değerlendirilip gerekirse bu antijenleri taşımayan eritrositler seçilmelidir. Sonuç olarak, Daratumumab'ın alloantikor maskeleme etkisi hem laboratuvar hem de klinik açıdan dikkat gerektirir ve çözüm, birden fazla stratejinin birlikte uygulanmasıyla mümkündür.

Müdahale ve Girişim Stratejileri:

Daratumumab'ın transfüzyon testlerine etkisini gidermek veya azaltmak için literatürde çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin bazıları rutin kan bankası pratiğine

girmiş, bazıları ise henüz araştırma veya sınırlı uygulama düzeyindedir. Başlıca stratejiler, eritrositlerin kimyasal işleme muamelesi (örn. DTT ile), ilaç-spesifik nötralizan reaktifler kullanılması, moleküler genotipleme yöntemleri, hasta klinik öyküsünün entegrasyonu ve diğer gelişen yöntemler olarak sınıflanabilir.

Ditiotreitol (DTT) ile Eritrosit Muamelesi:

Prencip ve Uygulama: Anti-CD38 interferansını gidermede DTT ile muamele, günümüzde en yaygın ve literatürde ilk doğrulanmış yöntemdir. DTT, güçlü bir tiyol grubu indirgeme ajanı olarak proteinlerin disülfid bağlarını kırar. CD38 molekülü de disülfid köprüleri içerdiğinden, DTT ile muamele edilmiş eritrositlerde CD38 antijeni yapısal olarak bozulur ve Daratumumab bu hücrelere bağlanamaz. Chapuy ve arkadaşlarının 2015'te yayımladığı çalışmada, 0.2 M DTT uygulamasının Daratumumab interferansını tamamen ortadan kaldırdığı ve altta yatan alloantikörlerin normal şekilde tanımlanabildiği gösterilmiştir. Bu yöntem, tarama panel hücrelerine veya gerekirse çapraz karşılaştırma yapılan donör eritrosit süspansiyonlarına uygulanabilir. Böylece testler, Daratumumab'ın parazit etkisinden arındırılarak hastanın gerçek alloantikör durumunu yansıtır. Ancak DTT, yalnız CD38'i değil, eritrosit yüzeyindeki bazı diğer antijenleri de denatüre eder. Özellikle Kell grubu (K ve k) ile Yt, Lutheran, JMH, Dombrock ve Cromer sistemine ait antijenler DTT'ye duyarlıdır. Bu nedenle, DTT kullanıldığında anti-K gibi antikörler saptanamayacağından, hastaya verilecek kan ürünlerinde Kell uygunluğu mutlaka sağlanmalıdır.² AABB ve diğer kılavuzlar, DTT kullanıldığında hasta K pozitif değilse (yani K antijenine sahip değilse), transfüzyonda K-negatif eritrositlerin seçilmesini önermektedir.^{5,6} Hastanın K antijenine sahip olduğu biliniyorsa K-uygunluk aranmaz. DTT yöntemi emek ve zaman gerektirir, küçük kan bankalarında uygulanması zor olabilir. DTT ile işlenmiş hücreler 30 güne kadar saklanabilir, bu da pratikliği artırır. Daha düşük konsantrasyonlarda DTT kullanımı, Kell antijenlerini koruyarak Daratumumab interferansını giderebilir. Sonuç olarak, DTT muamelesi Daratumumab kaynaklı yalancı pozitiflikte altın standarttır ve güvenli transfüzyon sağlar.² Yine de her olguda, DTT'nin kaçırabileceği Kell dışı nadir antikörlerin

(anti-Yta, anti-Lub, anti-Doa vs.) potansiyel olarak mevcut olabileceği akılda tutulmalı; klinik ve serolojik şüphe durumunda ileri tetkikler planlanmalıdır.^{5,6}

Daratumumab'a Özgü Nötralize Edici Reaktiflerin Kullanımı:

DTT eritrositleri modifiye ederek sorunu giderirken, bir diğer strateji Daratumumab'ı doğrudan nötralize etmektir. Bu amaçla iki yöntem öne çıkmaktadır: (1) Rekombinant çözünebilir CD38 ekleyerek ilacın buna bağlanmasını sağlamak ve (2) anti-idiotipik antikörlerle Daratumumab'ı immün kompleks halinde tutuklamak. Her iki yaklaşım da in vitro çalışmalarda panaglutinasyonu ortadan kaldırmış ve maskelenmiş alloantikörlerin (ör. anti-Jka) saptanmasını mümkün kılmıştır.⁴ Selleng ve ekibi, Daratumumab'ı enzimatik olarak parçalayarak yalnızca F(ab')₂ fragmanlarını kullanmış ve böylece serumdaki tam uzunluktaki antikörün eritrositlere bağlanmasını engellemeyi başarmıştır.² Bu yöntemler teorik olarak etkili olsa da, pratikte kullanımları sınırlıdır. En büyük engel, nötralizan reaktiflerin ticari olarak kolay erişilebilir olmamasıdır. Rekombinant CD38 proteini veya anti-idiotip antikörler henüz rutin kullanıma girmemiş, yalnızca araştırma aşamasında veya bazı referans merkezlerde temin edilebilmektedir. Ayrıca, her anti-CD38 ajan için (ör. isatuksimab) farklı idiotipik antikörler gerekeceğinden, tek bir nötralizan çözüm geliştirmek güçtür. Daratumumab'a özgü bir idiotipik antikör yalnızca bu ilacı nötralize edebilir; diğer anti-CD38 ajanlar için ayrı reaktifler gerekecektir.^{5,7} Çözünebilir CD38 proteini teorik olarak sınıftaki tüm ilaçları nötralize edebilir; ancak yüksek saflıkta ve yeterli miktarda temini şu an yaygın değildir. Yine de bu yöntemler üzerine araştırmalar sürmekte olup, gelecekte "nötralizasyon kitleri" olarak laboratuvarlarda kullanıma girmeleri beklenmektedir. Hatta bazı üreticiler "DaraEx" veya "DaraSorb" gibi prototip ürünler geliştirmeye çalışmaktadır.² Özetle, Daratumumab'a özgü nötralizan reaktifler hedefe yönelik ve etkili bir çözüm sunma potansiyeline sahip olsa da, henüz yaygın klinik uygulamaya girememiştir. Ancak yakın gelecekteki gelişmelerin, anti-CD38 interferansının yönetimini belirgin şekilde kolaylaştırması beklenmektedir.

Moleküler Eritrosit Genotiplemesi:

Alloantikor Varlığını Belirlemedeki Rolü: Daratumumab interferansı her zaman giderilemeyebilir; bu nedenle AABB gibi kurumların önerdiği standart protokoller faydalıdır. Genotipleme, hastanın Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS gibi antijen profilini ortaya koyarak transfüzyon stratejisini yönlendirebilir. Örneğin Kell negatif bir hastaya, DTT uygulanmasa bile K-negatif kan verilmesi, olası anti-K gelişimi ve maskeleme riskini azaltır. Benzer şekilde, hasta örneğin Fy(a)(b)-negatif genotipe sahipse, anti-Fya ve anti-Fyb yapabilir; o halde bu antijenleri taşımayan donörler tercih edilebilir. Bu yaklaşım, özellikle Daratumumab alan hastalarda yeni alloantikor oluşumunun düşük sıklıkta olduğunu gösteren çalışmalarla da uyumludur.² Düşük olasılıkları dahi ekarte etmek için “önceden önlem” yaklaşımıyla genotiplmeye dayalı seçici transfüzyon uygulanabilir. AABB, anti-CD38 tedavisi öncesinde fenotip veya genotip belirlenmesini önermekte, ayrıca genotiplemenin tedavi başladıktan sonra da yapılabileceğini vurgulamaktadır.^{5,6} Genotipleme, transfüzyon öyküsü veya karışık hücre popülasyonu olsa bile güvenilir sonuç verir; çünkü analiz DNA’sı genellikle lökositlerden elde edilir ve Daratumumab bu testi etkilemez. Bu nedenle birçok merkez, tedavi öncesi veya hemen sonrası geniş genotipleme yaparak bilgiyi ileri transfüzyon yönetiminde kullanır. Ancak maliyet ve teknik altyapı gereksinimleri, rutin uygulanmasını sınırlar. Bu yüzden bazı otoriteler, yalnızca alloantikor öyküsü olan veya uzun süreli transfüzyon planlanan hastalarda hedeflenmiş genotipleme önermektedir.^{5,6} Genotipleme verileri elde edildiğinde transfüzyon güvenliği belirgin artar. Problemli vakalarda referans laboratuvarlarda ileri kan grubu genotip analizi yapıp, sonuçlara göre kan temini planlanmalıdır.

Hasta Öyküsü ve Klinik Bilgilerin Önemi:

Teknolojik çözümler kadar, iyi anamnez ve bilgi paylaşımı da kritiktir. Önceki alloantikorlar (örn. anti-E), transfüzyon reaksiyonları ve gebelik öyküsü mutlaka dikkate alınmalı, gerekirse E-negatif gibi uygun üniteler seçilmelidir. Multi-transfüzyon öyküsü alloimmünizasyon riskini artırır; bu nedenle Daratumumab öncesi kan bankası bilgilendirilmeli ve mümkünse tedavi öncesi testler yapılma-

lıdır.^{4,5} Bu fırsat kaçırılırsa, Daratumumab başladıktan sonra bilgiler hızla kan bankasına iletilmeli ve dosyaya not düşülmelidir. Bazı merkezler, bilgi sistemine uyarı bayrağı ekleyerek kan isteminde otomatik bildirim sağlar; tüp veya formlara “anti-CD38 tedavisi alıyor” ibaresi eklemek de yararlıdır. Klinisyen-kan bankası işbirliği, testten transfüzyon planlamasına kadar sürmelidir. Planlı cerrahi veya kemoterapi öncesi olası transfüzyon için erken bildirim yapılmalı, DTT veya dış merkez koordinasyonu önden sağlanmalıdır. Tanımlanamayan panreaktif antikor durumunda, risk-fayda dengesi gözeticilerle en güvenli üniteler hazırlanmalı, hasta yakın takip altında transfüze edilmelidir.⁴

Diğer Geliştirilen Yöntemler ve Gelecek Vaat Eden Yaklaşımlar:

DTT ve nötralizasyon dışında, literatürde Daratumumab interferansını azaltmak için manuel polibren yöntemi de tanımlanmıştır. Pozitif yüklü bir polimer olan polibren, eritrosit aglütinasyonunu kolaylaştırır. Bazı çalışmalarda, bu teknikle yapılan antikor taramalarında panreaktivitenin görülmediği bildirilmiştir. DTT’ye kıyasla daha hızlı ve düşük maliyetli olan bu yöntem, karşılaştırmalı çalışmalarda belirgin zaman tasarrufu sağlamasıyla öne çıkmıştır.² Ancak polibren tekniğinin duyarlılığı klasik IAT kadar yüksek değildir ve özellikle Kell sistemi antijenleri açısından istenen hassasiyeti sağlayamayabilir.^{5,8} Bir diğer alternatif yaklaşım, panel eritrositlerinin tripsin veya papain gibi proteolitik enzimlerle muamele edilmesidir. Bu işlem, birçok yüzey antijenini (özellikle glikoprotein yapılı olanları) keserek uzaklaştırır ve Daratumumab’ın bağlandığı CD38 molekülünü kısmen ortadan kaldırabilir. Papainlenmiş panel hücreleri ile yapılan IAT’nin panreaktiviteyi önlediği ve altta yatan alloantikorları ortaya çıkardığı bildirilmiştir. Enzim yönteminin dezavantajı, Duffy (Fya/Fyb) ve MNS (M, N, S, s) gibi klinik açıdan önemli bazı antijenleri de yok etmesidir. Bu nedenle, enzim muamelesi uygulanıyorsa, etkilenen antijenleri taşımayan ünitelerin transfüzyonu gibi ek önlemler alınması önerilir.² Örneğin papain paneli ile tarama yapıldıysa, anti-Fya saptanamayacağı için hastaya verilecek kanda Fya antijeni bulunmadığından emin olunmalıdır. Kordon kanı eritro-

sitleri, düşük CD38 düzeyleri sayesinde Daratumumab ile zayıf reaksiyon verir ve maskelenmiş alloantikörleri ortaya çıkarabilir. Ancak kordon kanı bankasına erişim ve antijen profili belirleme gibi pratik zorluklar vardır. Buna rağmen bazı merkezler DTT yerine bu yöntemi başarıyla kullanmıştır.^{5,9} Gelecekte, CD38 ekspresyonu olmayan genetiği değiştirilmiş hücrelerden üretilen yapay eritrosit benzeri yapılar tarama testlerinde kullanılabilir. Ayrıca, Daratumumab kaplı eritrositlere antihuman globulin eklenerek bağlanmanın bloke edilmesi kavramsal olarak önerilmiştir. Yeni nesil anti-CD38 antikörleri (ör. isatuksimab) da benzer interferans yapar; ancak mevcut Daratumumab idiotipik antikörleri bunlarda etkili olmaz.² Dolayısıyla, anti-CD38 interferansını gidermeye yönelik çözümler tüm sınıfı kapsayacak şekilde planlanmalıdır. DTT ve nötralizasyon dışında polibren, enzim panelleri ve kordon kanı hücreleri gibi yöntemler mevcuttur; her birinin avantaj ve sınırlamaları vardır. Gelecekte bu tekniklerin kombinasyonu veya CD38 negatif test eritrositleri, sentetik biyomazemeler gibi yeni yaklaşımlarla interferansın tamamen ortadan kaldırılması hedeflenmektedir.

DARATUMUMAB KULLANAN HASTALARDA KAN KOMPONENTİ SEÇİMİ ve TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

Eritrosit Süspansiyonu Seçimi:

Uygunluk ve Güvenlik Kriterleri:

Daratumumab alan bir hastaya kan transfüzyonu planlarken, olası alloantikörler tam olarak saptanamasa bile, en güvenli ünitelerin seçilmesi esastır. İlk adım, hastanın ABO ve RhD kan grubunun doğru belirlenmesidir (Daratumumab bu temel gruplama testlerini etkilemez). Eritrosit seçerken, mümkünse hastanın fenotipine veya genotipine uygun üniteler tercih edilmelidir.⁵ En azından genişletilmiş Rh (C, c, E, e) ve Kell antijenleri açısından eşleştirilmiş ("fenotipik uyumlu") kan verilmesi önerilir. Özellikle Kell sistemi için, daha önce belirtildiği gibi DTT işlemi uygulanıyorsa mutlaka K-negatif üniteler tercih edilmelidir.⁶ Genel kural olarak, Daratumumab alan tüm hastalara K-negatif eritrosit verilmesi güvenlik marjını artırır; çünkü Kell antijeni hem yüksek immünojenisiteye sahiptir hem de DTT ile saptanamayabilir. Rh sistemi

için, hastanın fenotipi biliniyorsa (D, C, c, E, e pozitif/negatif durumu) aynı fenotipten kan verilmesi, özellikle sık görülen anti-E veya anti-c gibi antikörlerin oluşumunu önler. Bu yaklaşım, Daratumumab olmasa bile sık transfüzyon alan hastalarda (ör. orak hücreli anemi) kullanılan bir stratejidir ve bu gruba da uyarlanabilir. Genotip analizi yapılmışsa, örneğin Fy(a)(b) negatif hastaya Fy(a)(b) negatif ünite verilmesi gibi bilgiler doğrudan transfüzyon planına yansıtılmalıdır. Pratikte tüm antijenler için uygun ünite bulmak güç olduğundan, Rh ve Kell dışındaki sistemlerde genellikle ancak hasta belirli bir antikör geliştirmişse antijen negatif kan seçilir. Ancak Daratumumab vakalarında, tarama testleri sınırlı bilgi verdiği için önleyici antijen eşleştirmesi daha geniş tutulabilir; bu kapsam, kurum olanakları ve hastanın risk profiline göre belirlenmelidir. AABB bülteni, DTT ile tarama negatif olsa dahi elektronik veya acil çapraz karşılaştırma sırasında ABO/RhD uyumlu ve K eşleştirilmiş ünitelerin kullanılmasını önermektedir.^{5,6} Hasta panreaktif olup spesifik alloantikör ekarte edilemediğinde, tüm majör antijenlerde fenotipik veya genotipik tam uyumlu eritrosit verilmesi düşünülebilir. Bu durumda AHG çapraz karşılaştırma Daratumumab nedeniyle yine pozitif çıkabilir; ancak klinik olarak güvenli transfüzyon yapılabileceği kabul edilir. Çoğu laboratuvar, fenotipik uyumlu ünite seçip çapraz karşılaştırmayı DTT ile muamele edilmiş donör hücreleri kullanarak bu sorunu aşmaktadır.⁵⁻⁷ Kısaca, eritrosit seçiminde amaç, hastanın bağışıklık sistemine yabancı antijenleri mümkün olduğunca elemine etmektir. Bu yaklaşım, hem yeni alloantikör gelişimini önler hem de tespit edilemeyen mevcut antikörlerin hedef antijenini vermekten kaçınmayı sağlar. Ayrıca, genel transfüzyon ilkeleri de dikkate alınmalıdır. Multipl miyelomlu ve genellikle ileri yaşta olan bu hastalarda, taze (<14 günlük) ve yüksek 2,3-DPG'li üniteler tercih edilmesi, özellikle yüksek hacimli transfüzyon gereken durumlarda hemogloblin artışını daha etkili kılar. Bu prensipler Daratumumab'a özgü değil, genel transfüzyon pratiğinin bir parçasıdır.

İşinlanmış ve Lökosit Azaltılmış

Kan Ürünlerinin Kullanımı:

Multipl miyelom, hastalık ve tedaviler nedeniyle immün

sistemi baskılar; bazı hastalar otolog kök hücre nakli adaydır. Bu nedenle, TA-GVHH'yi önlemek için özellikle nakil öncesi/sonrası dönemde ışınlanmış kan komponentleri kullanılır. Daratumumab alan hastalarda ışınlama gereksinimi ilaca özgü değil, genel immünsüpresyonla ilişkilidir. Lökosit filtrasyonu (lökodepleksiyon) ise CMV bulaşını, HLA alloimmunizasyonunu ve febril reaksiyonları azaltır, rutin uygulanır. Bu hastalarda eritrosit ve trombositler lökodeplete olmalı, nakil adayı veya yoğun immünsüpresyonda ışınlanmalıdır. Kan bankası, gereklilikleri hasta dosyasında belirtmeli ve planlamalıdır. Gerekğinde taze donmuş plazma ve trombositlerde de aynı işlemler uygulanır

Trombosit ve Plazma Transfüzyonları:

Daratumumab'ın primer hedefi eritroid hücreler olsa da, literatürde trombositlerde de düşük seviyede CD38 ekspresyonu bulunabileceği bildirilmiştir.² Trombosit transfüzyonlarında genellikle alıcı serumuyla cross-match yapılmadığından, Daratumumab'ın uyumluluk üzerinde belirgin bir etkisi beklenmez. Nadir olarak, plazma-yıkamış trombositlerde cross-match yapılması gerektiğinde panreaktivite görülebilir, ancak bu oldukça enderdir. Pratikte ABO ve RhD uyumu sağlanması yeterlidir. Trombosit refrakterliğinde HLA eşleştirmesi veya cross-match gibi işlemler gerektiğinde Daratumumab'ın etkisi minimaldir. Literatürde, bazı refrakter aplastik anemi olgularında Daratumumab'ın immün mekanizmaları baskılayarak refrakterliği kırdığı bildirilmiştir, ancak bu transfüzyon pratiğinden çok tedavi edici etkisiyle ilgilidir. TDP ve kriyopresipitat gibi plazma ürünleri eritrosit içermediğinden serolojik probleme yol açmaz ve ABO uyumuna dikkat edilerek verilir. Trombosit süspansiyonlarında bulunan az miktarda plazma teorik olarak Daratumumab ile etkilenebilir, ancak bunun klinik yansıması bildirilmemiştir. Daratumumab alan hastalarda eritrosit dışı komponent transfüzyonları, standart prosedürlere göre uygulanır.

Acil Transfüzyon Durumlarında Yönetim Protokolleri:

Daratumumab alan bir hastada acil transfüzyon gerektiğinde, öncelik kan teminini geciktirmemektir. Laboratuvarın özel işlemleri uygulayacak zamanı yoksa, çapraz

karşılaştırma yapılmamış (uncrossmatched) kan verilir. Kan grubu biliniyorsa ABO/RhD uyumlu, mümkünse genişletilmiş Rh ve Kell uyumlu ünite seçilir; örneğin A Rh pozitif bir hasta için A Rh pozitif, K-negatif kan uygundur. Fenotip bilgisi varsa ideal olarak buna uygun kan verilir, ancak acil durumda genellikle bu mümkün olmaz. Kan grubu bilinmiyorsa kadınlarda O Rh-negatif, erkeklerde O Rh-pozitif kan tercih edilir. Bu durumda Daratumumab'ın serolojik etkileri dikkate alınmaz; amaç hızlı şekilde oksijen taşıyacak eritrositleri sağlamaktır. AABB de acil transfüzyonlarda ABO/RhD uyumlu, çapraz karşılaştırılmamış kanların derhal verilmesini önermektedir.^{5,6} Acil transfüzyonlarda Daratumumab interferansı nedeniyle alloantikorlar tespit edilemese bile, kan bankası ve klinisyen mümkün olduğunca güvenli ünite (ör. K-negatif, fenotip uyumlu) seçmeye çalışır. Ancak dakikaların önemli olduğu kanamalarda eldeki en uygun kan, çoğunlukla O Rh-negatif, derhal verilir. Sonrasında özel testlerle alloantikor taraması yapılabilir; saptanırsa transfüze edilen kanın ilgili antijeni içerip içermediği değerlendirilir ve gerekirse hasta gecikmiş hemolitik reaksiyon açısından izlenir. Bu süreç, klinik-laboratuvar koordinasyonu gerektirir. İdeal olan, Daratumumab alan hastaların transfüzyon ihtiyacının önceden planlanmasıdır; ancak aciller öngörülemez. Bu yüzden, hasta acil servise geldiğinde anti-CD38 tedavisi aldığı bilgisi hızla iletilmelidir. Çapraz karşılaştırmının pozitif çıkacağı bilindiğinden, acil durumda sonuç beklenmeden hekim onayıyla ABO/Rh uyumlu kan çıkarılabilir. Temel amaç, hızdan ödün vermeden mümkün olan en güvenli transfüzyonu sağlamaktır.

KLİNİK YÖNETİM ve KAN BANKASI İŞBİRLİĞİ

Daratumumab Tedavisi Öncesi Hazırlıklar ve Bilgilendirme:

Daratumumab tedavisine başlanacak multipl miyelom hastalarında transfüzyon yönetiminde ilk ve en kritik adım, tedavi öncesinde "baseline" immünehematolojik değerlendirme yapmaktır. İlaç uygulanmadan önce, kan grubu serolojisi ve antikor tarama testleri standart protokole göre çalışılarak olası alloantikor varlığı belirlenmelidir.^{5,7} Eğer tarama testinde antikor saptanırsa, Daratumumab başlamadan önce türünün (ör. anti-E, anti-K) net olarak

tanımlanması kritik önem taşır; çünkü tedavi sonrası ayırmak çok daha güçleşir. Benzer şekilde, tedavi öncesi Direkt Coombs Testi (DAT) çalışılarak olası otoimmün hemoliz veya soğuk aglutinin varlığı belirlenebilir. Ayrıca, genişletilmiş eritrosit fenotiplemesi ya da tercihen genotiplemesi yapılması önerilir.^{5,6} Rh, Kell, Kidd, Duffy gibi antijen profillerinin tedavi öncesi belirlenmesi, hem uygun ünite seçimini hem de olası alloantikörlerin yorumlanmasını kolaylaştırır. Örneğin, genotipi Jk(a+b-) olan bir hastada gelişen anti-Jkb bu şekilde doğrulanabilir. Ayrıca, tedavi başlamadan önce kan bankasının, hastanın anti-CD38 monoklonal antikör alacağı konusunda yazılı veya elektronik olarak bilgilendirilmesi kritik önemdedir.^{5,7} Pek çok merkez, “Daratumumab alarmı” protokolleriyle tedavi öncesinde kan bankasını bilgilendirerek fenotipleme, numune saklama ve DTT hazırlığını yapar. Bu bilgi, gerekirse Kızılay gibi dış tedarikçilere de iletilmelidir. Hastaların “transfüzyon kartı” taşınması veya E-nabız kayıtlarına bu bilginin eklenmesi, başka merkezlerde acil transfüzyon sürecini kolaylaştırır. Hasta ve yakınlarına, ilacın cross-match testlerini etkileyebileceği ve acil durumda mutlaka sağlık ekibine bildirilmesi gerektiği açıklanmalıdır. Planlı ve proaktif bir yaklaşım, ilerideki transfüzyon sorunlarını önemli ölçüde azaltır.

Kan Bankası ve Klinik Arasındaki

Etkin İletişim Protokolleri:

Daratumumab gibi özel durumlu hastalarda güvenli transfüzyon için, klinik hekimler, transfüzyon tıbbı uzmanları ve kan bankası personeli arasında güçlü bir iletişim ağı şarttır. Bu iletişim birkaç seviyede gerçekleşir:

- **Hasta Seviyesinde İletişim:** Daratumumab alan hastaların dosyasında ilaç bilgisi, başlangıç tarihi ve doz planı net olarak yer almalı; kan grubu laboratuvar kayıtlarına ‘Anti-CD38 MoAb kullanıyor, 6/2025 itibarıyla’ gibi bir uyarı eklenmelidir. Böylece kan isteğinde laboratuvar özel işlem gerekliliğini bilir. Klinik hekim de kan isteminde bu bilgiyi not etmelidir.
- **Protokol Seviyesinde İletişim:** “Hastanede, Daratumumab ve benzeri ilaçların transfüzyon etkilerine yönelik kılavuzlar hazırlanarak görev dağılımı netleştirilmelidir. Örneğin, hematoloji Daratumumab plan-

lanan hastayı kan bankasına bildirir; kan bankası tedavi öncesi fenotip/genotip ve antikör taraması yapar. Aktif tedavide transfüzyon gerekirse DTT’li tarama ve K-negatif kan temini önceliklidir. Bu protokoller, nöbet ve personel değişimlerinde süreklilik sağlar

- **Acil Durum İletişimi:** Acil transfüzyon gerektiğinde, klinik kan bankasını arayarak hastanın Daratumumab aldığını bildirmeli; kan bankası mevcut uygun kanlar ve test gecikmeleri hakkında bilgi vermemelidir. Gerekirse, karşılıklı onayla çapraz karşılaştırmaz kan verilmesi kararlaştırılmalı ve bu karar belgelenmelidir.
- **Eğitim ve Farkındalık:** Kan bankası personeli ve klinisyenler, Daratumumab’ın testlerde panreaktiviteye yol açabileceği konusunda eğitilmelidir. Aksi halde yanlış otoantikör yorumu ve zaman kaybı olabilir. Eğitimler, acil servis ve ameliyathane ekiplerini de kapsamalıdır.

Etkili iletişim, gereksiz test ve gecikmeleri önler, hastaya en güvenli kanın hızla ulaşmasını sağlar ve alloantikör gibi hataların riskini azaltır.⁴ Daratumumab yönetimi, klinik ve laboratuvar arasında güçlü koordinasyon gerektirir; bu sağlandığında transfüzyonlar sorunsuz yürütülebilir.³

Transfüzyon Reaksiyonlarının Yönetimi ve Ayırıcı

Tanı:

Daratumumab alan hastalarda transfüzyon sonrası reaksiyonların takibi titizlikle yapılmalıdır. Hemolitik reaksiyonlarda, Daratumumab etkisiyle maskelenmiş bir alloantikör olasılığı akılda tutulmalıdır. Örneğin transfüzyondan birkaç gün sonra beklenmeyen hemoglobin düşüşü, bilirubin ve LDH artışı gecikmiş hemolitik reaksiyona işaret edebilir. Bu durumda, pretransfüzyon taramada panreaktivite nedeniyle yakalanamayan antikör, posttransfüzyon örnekte DTT ile test edilerek saptanabilir. Antikör bulunursa ilgili antijeni taşıyan eritrositlerin hemolize uğradığı kabul edilir; bulunmazsa diğer nedenler (ilaç ilişkili hemoliz, hastalık progresyonu, mikroanjiyopati vb.) araştırılır. Akut hemolitik reaksiyonlarda Daratumumab koruyucu değildir; klasik nedenler (ör. ABO uyumsuzluğu) aynı riski taşır. Böyle bir durumda standart protokoller (DAT, seroloji,

eluasyon) hızla uygulanmalıdır. DTT yapılmadan transfüzyon yapılmışsa, uyumsuzluk hem Daratumumab hem de gerçek antikordan kaynaklanabilir; bu nedenle pre- ve posttransfüzyon örnekler karşılaştırılmalıdır. Non-hemolitik reaksiyonlarda (febril, alerjik) özel bir Daratumumab etkisi beklenmez; ancak ateş varlığında maske altında kalan alloantikör olasılığı da değerlendirilmelidir. Her reaksiyon sonrası kan bankası bilgilendirilmeli ve serolojik inceleme yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda alloantikör, otoimmün hemoliz, soğuk aglutinin hastalığı ve ilaç ilişkili hemoliz göz önünde bulundurulmalıdır.² Daratumumab alan hastada transfüzyon reaksiyonu izlendiğinde, tabloya başka immün süreçlerin de katkısı olabileceği unutulmamalıdır. Yönetimde genel prensip değişmez: Transfüzyon durdurulur, destek tedavisi verilir, kan bankasına örnek gönderilir. Laboratuvar, Daratumumab interferansını bilirse uygun yöntemleri (örn. öncelikle DTT uygulamak) seçebilir. Eğer reaksiyon maskelenmiş alloantikör kaynaklıysa, gelecekte ilgili antijen negatif kan kullanılır ve bu bilgi hasta dosyasına kaydedilir. Böylece aynı sorun tekrarlanmaz.

SONUÇ ve GELECEK YÖNELİMLERİ

Daratumumab Tedavisinde Transfüzyon Yönetiminin Temel Çıkarımları:

Anti-CD38 monoklonal antikörler, özellikle Daratumumab, hematolojik malignite tedavisinde önemli bir ilerleme olmakla birlikte transfüzyon tıbbında özel dikkat gerektirir. Güvenli transfüzyon için kan bankasında özel testler uygulanması ve klinik-laboratuvar işbirliği kritik önemdedir. Başlıca noktaları özetlemek gerekirse:

- Daratumumab, eritrosit CD38 antijenine bağlanarak indirekt antiglobulin testlerinde evrensel pozitiflik yaratmakta, bu da serolojik testlerin yorumlanmasını güçleştirmektedir.^{3,4}
- Bu etkiyi gidermek için en yaygın kullanılan yöntem, panel hücrelerinin DTT ile muamele edilmesidir. DTT kullanımıyla Daratumumab interferansı ortadan kaldırılabilir ancak bu işlem Kell gibi bazı antijenleri de yok ettiği için transfüzyon planı buna göre yapılmalıdır.^{2,5,7}
- Alternatif veya tamamlayıcı stratejiler olarak Daratumumab'ın serumda nötralize edilmesi (anti-idiotip

antikör, solubl CD38 gibi ajanlarla) mümkün olmakla birlikte, bu yöntemler henüz rutin değildir.⁴⁻⁷

- Moleküler genotipleme, hastanın antijen profiline ışık tutarak alloantikör risklerinin yönetilmesine yardımcı olur ve Daratumumab sonrası dönemde de uygulanabilir olması açısından önemli bir araçtır.⁵⁻⁷
- Transfüzyon öncesi dönemde yapılacak hazırlıklar (baz fenotip tayini, tarama, bilgilendirme) transfüzyon sırasında karşılaşılabilecek problemleri en aza indirir.⁵
- Kan temininde ABO/Rh uygunluğunun yanı sıra mümkün olduğunca fenotip/antijen uyumuna dikkat etmek, bilhassa Rh (C, c, E, e) ve Kell antijenleri açısından eşleşmiş kan kullanmak, hem maskelenmiş alloantikör riskini hem de yeni alloimmunizasyon olasılığını azaltır.
- Acil durumlar haricinde, Daratumumab alan hastalarda panreaktivite saptandığında transfüzyonu geciktirmemek için kan bankası ile hızlı iletişim kurularak özel testler devreye alınmalı; acil durumlarda ise çapraz uygunluk aranmaksızın en emniyetli ünitelerle hastanın ihtiyacı karşılanmalıdır.^{5,6}
- Transfüzyon sonrası takipte, herhangi bir reaksiyonda alta yatan olası maskelenmiş bir alloantikörün varlığı unutulmamalıdır; gerekirse hasta örnekleri referans laboratuvara gönderilerek ileri analizler yapılmalıdır.

Sonuç itibarıyla, Daratumumab tedavisi altındaki bir hastada transfüzyon yönetimi, klasik uygulamadan daha fazla özen ve uzmanlık gerektirir. Bu alanda son yıllarda biriken tecrübeler, doğru yaklaşımlar benimsendiğinde bu hastalara güvenli kan temin edilebildiğini göstermiştir.³ Kan bankası çalışanları ve hematolog/onkologlar, bu özel durumu iyi bilmeli ve kendi merkezlerinde uygulanacak en iyi protokolü oluşturmalıdır.

Standartlaşma İhtiyacı ve Klinik Pratiğe Etkileri:

Daratumumab interferansının anlaşılmasının ardından farklı merkezler çeşitli çözüm yöntemleri denemiş ve literatüre çok sayıda vaka ve çalışma yansımıştır. Günümüzde bu konuda önemli bir bilgi birikimi oluşmuş olup, ulu-

sal/uluslararası standart protokollere ihtiyaç vardır. AABB gibi kurumların bültenleri bu yönde önemli adımlar sunmaktadır⁶. Ülkemizde Transfüzyon Tıbbi Dernekleri veya Sağlık Bakanlığı, anti-CD38 tedavisi alan hastaların transfüzyon yönetimi için ulusal rehberler oluşturabilir. Kan merkezlerinin bilgilendirilmesi, olası hataları önler. 2015'ten bu yana edinilen tecrübelerin ortak bir protokolde toplanması, yeni merkezlerin işini kolaylaştırır. Standart yaklaşımlar, hematologların Daratumumab öncesi gerekli işlemleri gecikmeden yapmasını sağlar; aksi halde transfüzyon gecikmeleri kemoterapiyi bile aksatabilir. Prosedür birliği, yanlış anlaşılmalara engeller; "Bu hasta Daratumumab alıyor" damgalı formlar veya nadir kan grubu olan hastalarda önceden fenotipik uyumlu ünite hazırlığı gibi adımlar hasta güvenliğini artırır. Böylece hekimler, kan temini endişesi olmadan ilacı uygulayabilir. Gelecekte hematolojide daha yaygın kullanılacak bu ilaçlara uyumlu transfüzyon protokolleri, tıp pratiğimizin ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

Gelecekteki Araştırma Alanları ve Yeni Çözümler:

Daratumumab interferansının yönetimi konusunda epey yol kat edilmiş olsa da, hala çözüm bekleyen veya geliştirilmeye açık yönler mevcuttur. Gelecekteki araştırmalar birkaç odakta yoğunlaşabilir:

- **Yeni Nötralizasyon Ajanlarının Geliştirilmesi:** Laboratuvar kullanımına uygun, onaylı ve yaygın bulunabilir nötralizan reaktifler (anti-idiotip antikor, rekombinant CD38 vb.) geliştirilmesi öncelikli bir ihtiyaçtır. Örneğin, kit halinde sunulan ve hasta serumu ile karıştırıldığında 5-10 dakikada Daratumumab'ı nötralize eden bir reaktif, DTT gibi zaman alan işlemlere kıyasla ciddi avantaj sağlayacaktır. İlaç firmaları ve diagnostik şirketlerinin bu konuda Ar-Ge çalışmaları yürüttüğü bilinmektedir. Yakın gelecekte bu alanda somut ürünler çıkabilir.
- **Anti-CD47 ve Diğer Yeni Monoklonal Antikorlara Yönelik Çözümler:** Anti-CD38'in yanı sıra, klinikte kullanıma giren anti-CD47 gibi antikorların transfüzyon testlerine etkisi daha da şiddetlidir ve çözümü daha karmaşıktır. Bu alanda elde edilecek bilgi biri-

kimi, Daratumumab için de çapraz fayda sağlayabilir. Örneğin anti-CD47'nin interferansını kesmede kullanılan bazı ileri yöntemler (Capture teknolojisi gibi) belki anti-CD38 için de uyarlanabilir.² Bu nedenle monoklonal antikorların genel laboratuvar etkileri, immunoematoloji camiasının önümüzdeki yıllarda araştırma odağında olacaktır.

- **Genetik Mühendislik ve Yapay Hücreler:** Bir diğer ufuk açıcı alan, tarama testlerinde kullanılacak yapay eritrosit hücreleri geliştirmektir. Örneğin CD38 geni ni ekspres etmeyen hücre hatları veya hücre dışı vesiküller, antijen paneli olarak tasarlanabilir. Böylelikle anti-CD38 içeren serumlarla test yapıldığında hiçbir reaksiyon olmayacak ve sadece gerçek alloantikör varlığı söz konusuysa reaksiyon görülecektir. Bu fikir şu anda teorik olmakla birlikte, doku mühendisliğinin gelişmesiyle ileride mümkün hale gelebilir.
- **Hızlı Moleküler Testler:** Genotiplemenin yaygınlaştırılması adına daha hızlı ve uygun maliyetli kitler geliştirilmesi de önemlidir. Belki gelecekte her transfüzyon öncesi, hastanın kan grubunu hem serolojik hem genetik olarak hızlıca tarayan cihazlar olacak ve Daratumumab gibi maskelenmeler olsa dahi genetik test bunu aşacaktır. CRISPR bazlı genotipleme veya mikroakışkan çip teknolojileri bu yönde ilerlemektedir.
- **Alloantikör Oluşum Dinamikleri:** Daratumumab alan hastalarda alloantikör gelişiminin gerçekten düşük olup olmadığı daha geniş serilerle incelenebilir. Belki anti-CD38, plazma hücre popülasyonunu etkilediği için alloantikör cevabını da baskılıyor olabilir. Nitekim bazı çalışmalarda, Dara alan hastalarda yeni antikor oluşum oranının düşük olduğu gösterildi.¹ Bu durum doğrulanırsa, ileride belki de tarama stratejileri ona göre revize edilebilir (örneğin her hastayı fenotipik eşleştirmek yerine, sadece risk faktörü olanları eşleştir gibi). Bu da ancak prospektif çalışmalarla anlaşılabilir.
- **Farmakolojik Modifikasyonlar:** Daratumumab'ın kendisinde yapılabilecek değişiklikler de tartışılabilir. Örneğin, hücredeki Fc reseptörlerine bağlanma özelliği değiştirilmiş varyantlar, belki daha az RBC

tutunması yapabilir. Ya da Daratumumab'ın Subkutan formülasyonları (halen kullanılmaktadır) farklı inter-ferans profiline sahip mi incelenebilir. Şu an için subkutan verildiğinde de sonuçta dolaşıma geçerek aynı etkiyi yapıyor, ancak belki farmakokinetik açısından farklılıklar olabilir.

- **Veri Paylaşımı ve Büyük Veri Analizleri:** Dünya genelinde Daratumumab alan hastaların transfüzyon verilerini içeren bir kayıt sistemi oluşturulması da, nadir rastlanan sorunların ve en iyi uygulamaların belirlenmesine yardımcı olur. Hangi yaklaşımın ne oranda başarılı olduğu, hangi antikörlerin en sık gözden kaçtığı gibi sorular, çok merkezli verilerle yanıtlanabilir. Bu veriler ışığında kılavuzlar güncellenebilir.

SONUÇ

Daratumumab ve benzeri monoklonal antikörlerin transfüzyon pratiğine getirdiği zorluklar, tıbbın farklı disiplinlerinin işbirliği ve yenilikçi çözümler geliştirmesiyle büyük ölçüde aşılabılır. Bu derlemede sunulan güncel bilgiler, mevcut en iyi uygulamaları yansıtmaktadır. Gelecekte yeni araştırmalar ve teknolojik ilerlemeler oldukça, transfüzyon tıbbı bu tür “biyolojik tuzaklara” karşı daha hazırlıklı hale gelecek, hem hastaların tedavileri aksamayacak hem de güvenlikten taviz verilmeyecektir. Daratumumab örneği, klinik bilimin laboratuvar bilimleri ile ne denli iç içe olduğunun güzel bir göstergesidir. Bu bilinçle, hem tedavinin hem transfüzyonun optimal şekilde yürütüldüğü, standartlaştırılmış ve ileri teknolojilere dayanan bir uygulama modeli hedeflenmelidir.

Kaynaklar

1. Tauscher C, Moldenhauer S, Bryant S, DiGuardo M, Jacob EK. Antibody incidence and red blood cell transfusions in patients on daratumumab. *Transfusion (Paris)*. 2021;61(12):3468-3472. doi:10.1111/TRF.16687
2. Solves Alcaina P, Asensi Cantó P. Interference of Monoclonal Antibody Therapy in Transfusion: An Update. *Hemato* 2024, Vol 5, Pages 220-229. 2024;5(3):220-229. doi:10.3390/HEMATO5030018
3. Lancman G, Arinsburg S, Jhang J, et al. Blood Transfusion Management for Patients Treated With Anti-CD38 Monoclonal Antibodies. *Front Immunol*. 2018;9. doi:10.3389/fimmu.2018.02616
4. Oostendorp M, Lammerts Van Bueren JJ, Doshi P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion (Paris)*. 2015;55(6 Pt 2):1555-1562. doi:10.1111/TRF.13150
5. Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide. Association Bulletin #16-02. Accessed July 8, 2025. <https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab16-02.pdf>
6. Bullock T, Foster A, Clinkard B. Alloimmunisation rate of patients on Daratumumab: A retrospective cohort study of patients in England. *Transfus Med*. 2021;31(6):474-480. doi:10.1111/TME.12808
7. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion (Paris)*. 2015;55(6 Pt 2):1545-1554. doi:10.1111/TRF.13069
8. Yeh TJ, Yeh CJ, Liu YC, Hsiao HH. Manual polybrene method for pretransfusion test could overcome the interference of daratumumab therapy in myeloma. *Transfusion (Paris)*. 2019;59(8):2751-2752. doi:10.1111/TRF.15341
9. Hosokawa M, Kashiwagi H, Nakayama K, et al. Distinct effects of daratumumab on indirect and direct antiglobulin tests: a new method employing 0.01 mol/L dithiothreitol for negating the daratumumab interference with preserving K antigenicity (Osaka method). *Transfusion (Paris)*. 2018;58(12):3003-3013. doi:10.1111/TRF.14900



Bağırsaktan Klinik Hemşirelik Uygulamasına; Mikrobiyom Bilgisinin Hemşirelik Eğitimine Bütünleştirilmesi

From The Gut to Nursing Practice: Integrating Microbiome Knowledge in Nursing Education

Havva Sert¹, Mustafa Altındış²

¹ Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği AD, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya, Türkiye

ORCID ID: Havva Sert: <https://orcid.org/0000-0002-1658-6515>, Mustafa Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Havva Sert, **e-posta / e-mail:** : hsert@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 16-08-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 25-08-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2025

Sert H., Altındış M. Bağırsaktan klinik hemşirelik uygulamasına; mikrobiyom bilgisinin hemşirelik eğitimine bütünleştirilmesi.

J. Biotechnol and Strategic Health Res. 2025; 9(2):88-98

Öz

Son yıllarda bağırsak mikrobiyomu üzerine yapılan araştırmalar, insan sağlığı ve hastalıkları üzerinde kritik etkileri olan karmaşık mikrobiyal ekosistemi anlamada önemli ilerlemeler sağlamıştır. Bu gelişmeler, mikrobiyom bilgisinin sağlık profesyonelleri, özellikle hemşirelik eğitimi ve klinik uygulamalarına entegre edilmesini zorunlu kılmıştır. Ancak mevcut hemşirelik programlarında mikrobiyomun sistemik etkileri, disbiyoz, inflamasyon ve klinik sonuçlarla ilişkisi yeterince ele alınmamaktadır. Bu derleme, bağırsak mikrobiyomunun yapısı, fonksiyonları ve hastane ortamında karşılaşılan mikrobiyal dinamikler ışığında hemşirelik eğitiminde mikrobiyom bilgisinin bütünleştirilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Klinik uygulamalarda mikrobiyota temelli hasta bakım stratejilerinin geliştirilmesi, hemşirelerin multidisipliner sağlık ekibi içinde rolünü güçlendirecek ve hasta bakım kalitesini artıracaktır. Bu bağlamda, hemşirelik müfredatına mikrobiyom biliminin sistematik olarak dahil edilmesi; araştırma, eğitim ve uygulama arasında köprü kurarak sağlık sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler Bağırsak mikrobiyomu, disbiyoz, hemşirelik eğitimi, klinik uygulama, mikrobiyota

Abstract

Recent advances in gut microbiome research have significantly deepened our understanding of the complex microbial ecosystems that critically influence human health and disease. These developments necessitate the integration of microbiome knowledge into healthcare professionals' education, especially nursing curricula and clinical practice. However, current nursing programs inadequately address the systemic impacts of the microbiome, dysbiosis, inflammation, and their clinical implications. This review highlights the imperative of incorporating gut microbiome science into nursing education, considering microbiota structure, function, and dynamics in clinical settings. Developing microbiota-based patient care strategies in clinical nursing practice will empower nurses' roles within multidisciplinary teams and improve care quality. Systematic inclusion of microbiome science in nursing curricula can bridge research, education, and practice, ultimately enhancing patient outcomes.

Keywords Gut microbiome, dysbiosis, nursing education, clinical practice, microbiota

GİRİŞ

Son yıllarda mikrobiyota araştırmalarına yönelik ilgi giderek artmış, bu alandaki gelişmeler insan sağlığı ve hastalıkları üzerine yeni bakış açıları kazandırmıştır. İnsan vücudunda bulunan mikrobiyota, bağışıklık fonksiyonları, metabolik süreçler ve nörolojik aktiviteler başta olmak üzere çok sayıda biyolojik sistemle karmaşık etkileşimler içindedir. Bu nedenle, mikrobiyota çalışmaları klinik uygulamalarda kişiselleştirilmiş tedavi ve bakım yaklaşımlarının geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır.^{1,2}

Bununla birlikte, hemşirelik eğitiminde mikrobiyota bilgisine dair içerikler sınırlı olup, özellikle bağırsak mikrobiyotasının sistemik etkileri ve klinik önemi yeterince vurgulanmamaktadır. Bu eksiklik, hemşirelerin mikrobiyota temelli hasta bakım stratejilerini benimsemesini ve uygulamasını zorlaştırmaktadır. Bu çalışma, mikrobiyota bilgisinin hemşirelik eğitime entegrasyonunu inceleyerek, bu bilgi birikiminin klinik hemşirelik uygulamalarına yansımalarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.^{1,3}

BAĞIRSAK MİKROBİYOMU ve SİSTEMİK ETKİLERİ

Mikrobiyotanın Tanımı ve Bileşimi

İnsan vücudu, trilyonlarca mikroorganizmanın oluşturduğu karmaşık bir ekosistemle simbiyotik bir ilişki içindedir. Bu mikroorganizmalar topluluğu “mikrobiyota” olarak adlandırılırken, bu organizmaların tüm genetik materyali “mikrobiyom” terimiyle ifade edilmektedir.⁴ Mikrobiyota, bakteriler, arkea, mantarlar, protozoalar ve virüslerden oluşur. En yoğun mikrobiyal yerleşim alanı gastrointestinal sistem olup, özellikle kolon, toplam mikrobiyota popülasyonunun %90’ından fazlasını barındırır. Sağlıklı bireylerde mikrobiyota çeşitliliği ve dengesi, immün regülasyon, besin emilimi, metabolik denge ve enfeksiyonlara karşı koruma gibi önemli fonksiyonlar için kritik öneme sahiptir.⁵

Mikrobiyotanın Evrimi ve Belirleyici Faktörleri

Bağırsak mikrobiyotası doğumla birlikte şekillenmeye başlar ve yaşamın ilk üç yılı içinde bireye özgü, nispeten sta-

bil bir yapı kazanır.⁶ Doğum şekli (vajinal ya da sezaryen), beslenme şekli (anne sütü veya mama), çevresel hijyen, antibiyotik kullanımı, coğrafi konum ve genetik faktörler mikrobiyotanın bileşim ve fonksiyonlarını belirleyen temel unsurlardır.⁷ Yaşam boyunca karşılaşılan enfeksiyonlar, stres, diyet değişiklikleri ve ilaç kullanımı mikrobiyal ekosistemde bozulmalara yol açabilir. Özellikle antibiyotik kullanımı, mikrobiyal çeşitliliği hızlıca azaltarak potansiyel patojenlerin aşırı çoğalmasına zemin hazırlayabilir; bu durum klinik ortamlarda hastane enfeksiyonlarına duyarlılığı artırmaktadır.⁸

Bağırsak-Beyin Ekseni ve Kognitif Sağlık

“Bağırsak-beyin eksen” terimi, gastrointestinal sistem ile merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişim mekanizmalarını ifade eder. Bu eksen; sinirsel (örneğin; vagus siniri), endokrin (kortizol gibi hormonlar), immünolojik (sitokinler) ve mikrobiyal metabolitler (kısa zincirli yağ asitleri, triptofan türevleri) aracılığıyla işler.⁹ Bağırsak mikrobiyotası, bu iletişim ağları yoluyla davranış, ruh hali, stres yanıtı ve bilişsel fonksiyonları etkileyebilir. Örneğin, bazı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin GABA (gama-aminobütirik asit) üretimini artırarak anksiyete düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.¹⁰ Ayrıca, otizm, depresyon, Parkinson ve Alzheimer gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda mikrobiyal çeşitlilikte azalma ve proinflatuar sitokinlerin artışı rapor edilmiştir.¹¹ Ancak bu ilişkilerin nedensellik düzeyinde olup olmadığı hâlen araştırılmaktadır.

Disbiyoz ve İnflamasyon İlişkisi

Mikrobiyal denge bozulduğunda, yani “disbiyoz” meydana geldiğinde, konakçı ile simbiyotik mikroorganizmalar arasındaki homeostatik ilişki sekteye uğrar. Disbiyoz; bağışıklık sisteminin aşırı veya yetersiz aktivasyonu, bağırsak geçirgenliğinin artması (“leaky gut”), sistemik inflamasyon ve metabolik bozukluklarla ilişkilendirilir.¹² Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit), tip 2 diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıklarda disbiyozun hem neden hem de sonuç olabileceği

belirtilmektedir. Disbiyotik mikrobiyota, lipopolisakkarit (LPS), sülfür içeren bileşikler ve sekonder safra asitleri gibi inflamatuvar metabolitlerin üretimini artırarak epitel bariyerini zayıflatır ve immün sistemde kronik inflamatuvar yanıt oluşturur.¹ Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasının korunması ve gerektiğinde modüle edilmesi (diyet, prebiyotik, probiyotik veya postbiyotik yaklaşımlar yoluyla) kronik inflamatuvar hastalıkların önlenmesinde önemli bir stratejidir.

KLİNİK ORTAMDA MİKROBİYOTA DİNAMİKLERİ

Hastaneye Yatışın Mikrobiyota Üzerindeki Etkisi

Hastaneye yatış süreci, özellikle antibiyotik kullanımı, invaziv girişimler ve steril ortam maruziyeti bağırsak mikrobiyotasında hızlı ve derinlemesine değişikliklere yol açmaktadır. Bu süreçte mikrobiyal çeşitlilik azalırken patojenik ve dirençli mikroorganizmaların kolonizasyon riski artar. Klinik ortamda meydana gelen bu mikrobiyal ekosistem bozulması, hastaların enfeksiyon riskini ve klinik komplikasyonları önemli ölçüde artırmaktadır.^{14,15}

Kritik Hastalarda Mikrobiyotadaki Değişiklikler

Yoğun bakım ünitesinde bulunan kritik hastalarda, sistemik inflamasyon, uzun süreli antibiyotik tedavisi, mekanik ventilasyon ve parenteral beslenme gibi faktörler mikrobiyota kompozisyonunun dramatik şekilde bozulmasına neden olur. Bu bozulma, gastrointestinal bariyer fonksiyonlarının zayıflamasına ve immün yanıtların disregülasyonuna yol açarak, septisemi ve çoklu organ disfonksiyonu gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonların gelişimine katkı sağlar.^{16,17}

Disbiyoz ve Hastane Enfeksiyonları

Disbiyozun varlığı, özellikle Clostridioides difficile, metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) ve çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteriler gibi hastane kaynaklı patojenlerin kolonizasyon ve enfeksiyon riskini artırmaktadır. Mikrobiyal denge kaybı, patojen rekabeti azaltırken, bağışıklık sisteminin etkili yanıt vermesini engellemekte ve hastane enfeksiyonlarının ortaya çıkmasında kritik bir

rol oynamaktadır.^{18,19}

Mikrobiyotayı Korumaya Yönelik Stratejiler

Klinik ortamda mikrobiyotanın korunması, hastane enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmesini gerektirmektedir. Antibiyotiklerin akıllı kullanımı, prebiyotik, probiyotik ve postbiyotik tedavi uygulamaları, fekal mikrobiyota transplantasyonu ve hijyen protokollerinin optimize edilmesi bu alandaki temel müdahalelerdir. Ayrıca, mikrobiyota dostu bakım yaklaşımlarının multidisipliner ekipler tarafından benimsenmesi, mikrobiyal homeostazın korunmasında kritik öneme sahiptir.^{20,21}

HEMŞİRELİK EĞİTİMİNDE MİKROBİYOM BİLGİSİNİN ÖNEMİ

Mikrobiyom, insan vücudunda yaşayan tüm mikroorganizmaların ve onların genetik materyallerinin toplamını ifade eden karmaşık bir ekosistemi tanımlar. Son yıllarda yapılan araştırmalar, insan mikrobiyomunun immün sistem gelişimi, metabolizma, besin emilimi ve hatta nörolojik fonksiyonlar gibi kritik süreçlerde hayati roller oynadığını ortaya koymuştur. Hatta mikrobiyom bazı bilim insanları tarafından “yeni bir endokrin organ” olarak nitelendirilmiştir ve sağlığın temel unsurlarından biri olarak değerlendirilmiştir.²² Mikrobiyota, konak bağışıklık sistemine zararsız mikroplarla tehlikeli patojenleri ayırt etmeyi öğretir ve böylece aşırı inflamatuvar reaksiyonları engelleyerek immün dengeyi sağlar.²³ Bireyin kendine özgü mikrobiyota bileşimi; diyet, hijyen uygulamaları, coğrafi çevre, doğum şekli ve kullanılan antibiyotikler gibi birçok faktörden etkilenir. Yararlı mikroorganizmaların azalması veya zararlı türlerin aşırı çoğalması sonucunda disbiyozis adı verilen dengesizlik hali ortaya çıkabilir. Disbiyozis geliştiğinde bağırsak bariyerinin bütünlüğü bozulabilir, kronik düşük düzeyli inflamasyon ortaya çıkabilir ve bu durum metabolik ya da otoimmün hastalıklara yatkınlığı artırabilir. Nitekim bağırsak mikrobiyotasındaki olumsuz değişimler irritabl barsak sendromu ve inflamatuvar barsak hastalıkları (örn. ülseratif kolit, Crohn hastalığı) başta

olmak üzere obezite, ateroskleroz, Tip 2 diyabet ve hatta depresyon, anksiyete, şizofreni ve demans gibi çok çeşitli rahatsızlıklarla ilişkili bulunmuştur. Son yirmi yıl içerisinde kardiyovasküler hastalıklardan bazı kanser türlerine, alerjilerden romatoid artrite kadar birçok hastalığın başlangıç ve seyrinde mikrobiyomdaki dengenin kilit bir faktör olabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, mikrobiyotanın insan biyolojisinde adeta yeni keşfedilmiş bir “organ” gibi değerlendirilmesine yol açmıştır.²³

Mikrobiyom alanındaki farkındalık artışı, koruyucu ve tedavi edici tıp yaklaşımlarına da yansımaktadır. Günümüzde sağlıklı bir mikrobiyomun korunması ve bozulan mikrobiyal dengenin onarılması, pek çok klinik durumda destekleyici bir strateji olarak ele alınmaktadır. Örneğin, diyetle probiyotik takviyesi yapılmasının kişinin mikrobiyota dengesini olumlu etkileyerek bağışıklık fonksiyonlarını güçlendirebildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Benzer şekilde, prebiyotik açıdan zengin lifli besinlerin tüketiminin artırılması, gereksiz antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve gerekli durumlarda dışkı mikrobiyotası nakli (fokal mikrobiyota transplantasyonu, FMT) uygulanması gibi yöntemlerle disbiyozisin giderilmesi ve sağlıklı mikrobiyal dengenin yeniden tesis edilmesi amaçlanmaktadır. Özellikle tekrarlayan *Clostridioides difficile* enfeksiyonu vakalarında FMT, günümüzde en etkili tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul görmektedir.^{23,24} Sonuç olarak, insan mikrobiyomu sağlığın temel belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmekte ve vücudumuzdaki dost mikropların korunup desteklenmesi, çağdaş sağlık yaklaşımlarının önemli bir boyutu haline gelmektedir.

Sağlık hizmetlerinde kişiselleştirilmiş yaklaşımların önem kazanmasıyla birlikte mikrobiyom bilgisinin değeri daha da belirgin hale gelmektedir. “Hassas sağlık” (precision health) kavramı, genetik ve genomik verilerle birlikte protein, metabolit ve mikrobiyom verilerini de bir araya getirerek bireye özgü koruyucu ve tedavi edici stratejiler geliştirmeyi amaçlamaktadır²⁵. Nitekim hassas sağlık yaklaşımı, genetik ve moleküler farklılıkların yanı sıra yaşam

tarzı, çevresel ve sosyal etmenleri de dikkate alarak her birey için en uygun bakım planlarını belirlemeyi hedefler. Bu hedefin başarıya ulaşabilmesi, sağlık ekibinin kilit üyeleri olan hemşirelerin de genomik ve mikrobiyomik gibi tüm “omik” bilimlerinde temel bilgi ve yeterliliklere sahip olmasına bağlıdır. Hemşireler, birey ve toplum düzeyinde sağlığın geliştirilmesi, hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde ön safta yer aldıkları için, mikrobiyom alanındaki gelişmeleri bakım uygulamalarına yansıtmaları kritik önemdedir. Yakın gelecekte mikrobiyomun bireyin sağlığını ve tedavi etkinliğini nasıl etkilediğini anlamak, klinik pratiğin ayrılmaz bir parçası olacaktır. Bu doğrultuda, hemşirelerin mikrobiyal yapı ile çevre ve insan sağlığı arasındaki ilişkiyi kavramaları büyük önem taşımaktadır.²⁶ Böylelikle mikrobiyom konusunun hemşirelik eğitiminde özel bir yer tutması kaçınılmaz hale gelmektedir.

Mikrobiyom ve Hemşirelik Uygulamaları

Mikrobiyom bilgisinin klinik uygulamalardaki yansımaları, özellikle hemşirelik mesleği için oldukça fazladır. Hemşireler, enfeksiyon kontrolünden antimikrobiyal tedavilerin yönetimine, hasta örneklerinin toplanması ve analizinden hasta eğitimine kadar uzanan birçok rolde mikroorganizmalarla etkileşim halindedir. Bu nedenle hemşirelerin temel mikrobiyoloji ve mikrobiyom bilgisine sahip olmaları, klinik işlevlerini doğru şekilde yerine getirebilmeleri için şarttır. Nitekim yapılan bir araştırmada, farklı alanlarda çalışan 296 hemşireye öğrenimleri sırasında aldıkları mikrobiyoloji eğitiminin kapsamı ve mesleki uygulamalarındaki gerekliliği sorulmuştur. Sonuçlar, mevcut mikrobiyoloji derslerinin hemşirelik uygulamasının ihtiyaçları ile her zaman örtüşmediğini ortaya koymuştur. Hemşireler, en çok enfeksiyon kontrolü, hastane enfeksiyonları, bulaşma yolları ve hasta örneklerinin uygun şekilde alınması/taşınması gibi konuların pratikte kritik olduğunu belirtmişler; buna karşın Gram boyama prosedürü ve mikroskop kullanımı gibi ayrıntıları günlük uygulamada nispeten önemsiz bulmuşlardır.²⁷ Ayrıca, hemşirelerin moleküler mikrobiyoloji testlerine (örn. PCR gibi genomik analizlere) ilgisinin düşük olduğu saptan-

mıştır. Araştırmacılar, bu ilgi eksikliğinin hemşirelerin söz konusu testlerin kullanım alanlarına dair bilgi yetersizliğinden kaynaklanabileceğini ve bu boşluğun mikrobiyoloji eğitimiyle giderilmesi gerektiğini vurgulamıştır.²⁷ Ancak bu bulgular, hemşirelerin primer görev tanımları ve yasal sorumlulukları dikkate alınarak değerlendirilmelidir; zira mikroskobik ve moleküler düzeydeki laboratuvar analizleri hemşirelik uygulamalarının doğrudan kapsamına girmemektedir. Dolayısıyla bu durum, hemşirelik müfredatındaki mikrobiyoloji içeriği ile hemşirelik bakımındaki öncelikler arasında tam bir örtüşme olmadığını göstermektedir. Dahası, hemşirelik eğitiminde mikroorganizmaların sadece zararlı yönüyle değil, vücudun doğal dengesindeki yararlı rolleriyle de öğretilmesi gerektiği de vurgulanmaktadır.²⁷

Enfeksiyon kontrolü, hemşirelik uygulamasının kilit alanlarından biridir ve mikrobiyom bilgisi bu alanda daha bütüncül bir anlayış geliştirilmesini sağlar. Geleneksel enfeksiyon kontrolü yaklaşımı patojenlerin ortamdan elimine edilmesine odaklanırken, güncel yaklaşımlar yararlı mikrobiyotanın korunmasının da önemli olduğunu vurgulamaktadır. Örneğin, hastane dışındaki ortamlarda aşırı dezenfeksiyon ve sterilizasyon uygulamalarının sadece zararlı değil yararlı mikroorganizmaları da öldürerek mikrobiyal dengeyi bozabileceği bildirilmektedir.²⁸ Toprakla temas etmek, bahçe ile uğraşmak gibi aktivitelerin çevresel mikroplarla etkileşimi artırarak mikrobiyota çeşitliliğine katkı sağladığı; buna karşın sürekli antiseptik kullanımı ve aşırı hijyenin “iyi” bakterileri de yok edebileceği ileri sürülmektedir.²⁸ Elbette bu bulgular, klinik ortamlarda temel el hijyeni ve dezenfeksiyon uygulamalarının gereksiz olduğu anlamına gelmemektedir; aksine, enfeksiyonların önlenmesinde normal insan florasının da korunması gerektiğini göstermektedir. Özellikle yoğun bakım üniteleri gibi kritik ortamlarda, hastaların mikrobiyotasında meydana gelen değişiklikler ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Kritik hastalarda altta yatan hastalık, uygulanan geniş spektrumlu antibiyotikler, invaziv girişimler, hareketsizlik ve yoğun bakım ortamının kendisi hızla disbiyozise yol

açabilir. Yararlı bakterilerin çeşitliliği azalırken fırsatçı patojenler bağırsakta hâkim hale gelebilir²⁴. Nitekim yakın tarihli bir çalışmada, yoğun bakım sürecindeki hastaların bağırsak mikrobiyotasının zenginlik ve çeşitliliğin azaldığı, kommensal (zararsız) bakterilerin yerini çok sayıda ilaca dirençli *Acinetobacter* gibi fırsatçı patojenlerin aldığı ve bu disbiyozis tablosunun enfeksiyon komplikasyonları ve kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakımda gelişen disbiyozisin, adeta diğer organ yetmezlikleri gibi hastanın gidişatını etkileyebilecek bir risk faktörü olduğu da belirtilmektedir.²⁴ Dahası, disbiyozisin önlenmesi veya tedavisi yoluyla yoğun bakım hastalarının sonuçlarının iyileştirilebileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Örneğin, tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonlarında fekal mikrobiyota transplantasyonunun etkin bir tedavi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır ve yoğun bakım alanında mikrobiyotayı koruyucu yenilikçi yaklaşımlar (örn. belirli antibiyotikleri bağırsakta etkisiz hale getirerek yararlı florayı bozmadan tedavi uygulama) geliştirilmektedir. 24 Bu bulgular, enfeksiyon kontrolünde hemşirelerin mikrobiyota dinamiklerini göz önünde bulundurarak örneğin antibiyotiklerin rasyonel kullanımına katkı sağlama, el hijyeni ve dezenfeksiyon uygulamalarında mikrobiyal dengeyi gözetme, probiyotiklerin ve prebiyotiklerin klinik kullanımı konusunda hasta eğitimini destekleme gibi daha bilinçli kararlar alabileceğini göstermektedir.

Mikrobiyom bilgisinin hemşirelik uygulamasındaki bir diğer yansıması da hasta eğitimi ve danışmanlığı alanındadır. Hemşireler, hastalara sağlıklı yaşam alışkanlıkları kazandırma ve tedavi planlarına uyumu artırma sürecinde önemli bir rol oynarlar. Mikrobiyomun sağlık üzerindeki etkilerine dair bilgi sahibi olan bir hemşire, hastaları beslenme, ilaç kullanımı ve yaşam tarzı değişiklikleri konusunda daha kanıta dayalı ve etkili biçimde yönlendirebilir. Örneğin, yüksek lif içerikli sağlıklı bir diyetin bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkilediği ve bunun metabolik sağlık için yararlar sağladığı bilinmektedir. Bu tür bir bilgiye sahip olan hemşire, diyabet veya kardiyovasküler risk altındaki bir hastaya sadece kalori kısıtlamasını öner-

mekle kalmayıp aynı zamanda posalı gıdaların tüketiminin bağırsak mikrobiyotasını güçlendireceğini ve uzun vadede inflamasyonu azaltabileceğini anlatabilir.²³ Yine, gereksiz antibiyotik kullanımının kişinin mikrobiyotasına zarar verebileceğini ve ileride enfeksiyonlara yatkınlığı artırabileceğini bilen bir hemşire, hasta ve yakınlarını antibiyotikleri yalnızca gerektiğinde ve reçete edildiği şekilde kullanma konusunda daha iyi eğitecektir. Sonuç olarak mikrobiyom ile sağlık arasındaki ilişkiye dair güncel kanıtları özümsemiş hemşireler, halka yönelik eğitimlerinde daha bilinçli ve kanıta dayalı mesajlar verebileceklerdir.

Bakım planlamasında, mikrobiyom bilgisini uygulayabilen hemşireler hastanın özgün mikrobiyota özelliklerini dikkate alarak bireyselleştirilmiş bakım müdahaleleri planlayabilirler. Örneğin, bağırsak mikrobiyotası ile mental sağlık arasındaki ilişkinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, psikiyatri hemşireleri stres yönetimi, probiyotik desteği veya beslenme düzenlemesi gibi girişimleri bakım planlarına dahil edebilirler. Bütün bu örnekler, hemşirelerin kanıta dayalı düşünerek bakımda yenilikçi uygulamaları benimsemeleri sayesinde mümkün olmaktadır. Özellikle genomik ve mikrobiyomik (omik bilimler) verilerin hemşirelik araştırma ve uygulamalarına entegre edilmesinin sağlık sonuçlarını iyileştirebileceği görülmektedir.^{26,29} Bu nedenle hemşirelik uygulamalarının mikrobiyom çağını karşılamaya hazırlanması gerekmektedir. Hemşirelerin klinisyen, bilim insanı, eğitimci ve savunucu rolleriyle mikrobiyom bilgisini kullanarak kanıta dayalı müdahaleleri yapabilmeleri için eğitimlerinde mikrobiyom ve sağlık üzerine etkisine yer verilmelidir.

Hemşirelik Eğitiminde Mikrobiyom Bilgisi Gerekliliği

Mikrobiyomun sağlık ve hastalıklardaki kritik rolüne dair bilimsel bulgular hızla artarken, bu önemli konunun sağlık profesyonellerinin eğitimine yeterince yansımaması bir eksiklik olarak göze çarpmaktadır. Mevcut hemşirelik lisans programlarında genellikle temel bir mikrobiyoloji dersi yer almakla birlikte, bu dersin içeriğinin güncel

mikrobiyom bilimindeki ilerlemeleri ne ölçüde kapsadığı belirsizdir. Ulusal ve uluslararası düzeyde hemşirelik otoriteleri, hemşirelik eğitim programlarının güncellenerek genomik ve mikrobiyomik gibi omik bilimleri de kapsamı gerektiğini vurgulamaktadır. Amerikan Hemşirelik Kolejlere Birliği (AACN) tarafından 2021 yılında yayımlanan yeni hemşirelik eğitimi çekirdek müfredatında genetik ve genomik yeterliliklere özel vurgu yapılmıştır.³⁰ Hemşirelik eğitimcileri, lisans ders içeriklerini gözden geçirerek genomik ve ilgili konuların daha etkin şekilde işlenmesi için fırsatlar aramaktadır. Dewell ve arkadaşları³¹, hemşirelik lisans eğitiminde genomik bilginin entegrasyonuna ilişkin değerlendirmelerinde “hızla gelişen kişiselleştirilmiş sağlık hizmetlerine uyum sağlayabilmek için hemşirelik müfredatının genomik kavramları mevcut derslere sorunsuz biçimde entegre edecek şekilde güncellenmesi gerektiğini” vurgulamıştır. Genomik kadar geniş bir alan olan mikrobiyomun da benzer biçimde müfredata dahil edilmesi gereği açıktır. Zira genomik ve mikrobiyomik, sağlık sonuçlarını etkileyen iç içe alanlardır ve her ikisinin de bakım uygulamalarına yansıtılması, hemşirelerin çağdaş sağlık ortamında yetkin olmasını sağlayacaktır. Hemşirelik öğrencilerinin mezuniyet sonrasında “omik” bilimlerde yetkin olmaları, artık temel bir mesleki yeterlik olarak görülmelidir.³¹

Mikrobiyom Bilgisinin Hemşirelik Müfredatına Entegrasyonu

Mikrobiyom bilgisinin hemşirelik eğitime etkin biçimde kazandırılması için çeşitli stratejiler benimsenebilir. Öncelikle, mevcut ders içerikleri gözden geçirilerek mikrobiyota ile ilgili temel kavramların uygun derslere entegre edilmesi önemlidir. Hemşirelik lisans programlarında genellikle bir mikrobiyoloji veya enfeksiyon hastalıkları dersi bulunur; bu derslerin içeriği güncellenerek insan mikrobiyotasının yapısı, işlevleri ve sağlık-hastalık durumlarındaki rolleri kapsamlı biçimde işlenmelidir. Örneğin, normal flora ve patojen etkileşimi, antibiyotiklerin mikrobiyota üzerindeki etkileri, hastane enfeksiyonlarında disbiyozisin önemi,

probiyotik ve prebiyotiklerin bilimsel temelleri gibi alt başlıklar hemşirelik öğrencilerine somut vaka örnekleriyle birlikte anlatılabilir. Farklı ders ve klinik uygulama alanlarında mikrobiyom kavramının bütüncül bir biçimde ele alınması, öğrencilerin bu konudaki farkındalığını artıracaktır. Örneğin, yoğun bakım hemşireliği eğitimi sırasında yoğun bakım hastalarında bağırsak mikrobiyotasının kritik önemi tartışılabilir; kadın sağlığı ve neonatal bakım derslerinde sezaryen doğumun yenidoğanın ilk mikrobiyotasına etkisi konusu işlenebilir. Böylelikle, öğrenciler mikrobiyom bilgisini farklı klinik bağlamlarda anlamlandırmayı öğreneceklerdir.

Mikrobiyom bilgisinin eğitim programlarına entegrasyonunu destekleyen somut girişimler de bulunmaktadır. Uluslararası bir araştırmacı grubu, halk sağlığı alanında mikrobiyom bilgisini geliştirmeye yönelik yüksek lisans düzeyinde bir eğitim programı tasarlamıştır.³² Bu girişimde, üniversiteler, halk sağlığı kurumları ve sivil toplumdan uzmanlar odak grup toplantıları aracılığıyla bir araya gelerek emzirme, antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı ve beslenme gibi günlük hayatta kritik öneme sahip konuları mikrobiyom perspektifiyle ele alan müfredat modülleri oluşturmuşlardır. Eğitim materyalleri olgu (vaka) bazlı olup öğrencilere eleştirel düşünme ve sistem düşüncesi becerileri kazandırmayı hedeflemektedir; örneğin, antibiyotiklerin aşırı kullanımının mikrobiyal direnç üzerindeki etkisi veya emzirmenin yenidoğan mikrobiyotası için önemi vaka analizleri ile işlenmektedir. Odak grup çalışmalarında, probiyotik ürünlerin pazarlanmasıyla artan kamu ilgisine rağmen mikrobiyom hakkında gerek sağlık çalışanları gerek toplum düzeyinde önemli bilgi boşlukları olduğu tespit edilmiş; bu boşlukların eğitim müdahaleleriyle kapatılması gerektiği belirtilmiştir.³²

Mikrobiyom bilgisinin etkili bir şekilde öğretilmesi, geleneksel ders anlatımının ötesine geçilerek aktif öğrenme yöntemlerinin ve yeni teknolojilerin kullanılması hemşirelik bölümü öğrencilerinin bu alandaki yeterlilikleri-

nin artırılmasında önemlidir. Bu amaçla vaka temelli ve probleme dayalı öğrenme yaklaşımları son derece yararlı olabilir. Örneğin, mikrobiyom konulu senaryolar üzerinden yapılan tartışmalar veya klinik vakalara dayalı grup çalışmaları, öğrencilerin bilgiyi uygulama ve problem çözme becerilerini geliştirecektir. Thomas ve arkadaşlarının³³ geliştirdiği “Dışkıdan Öğrenmek: Antibiyotiklerin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkisi” başlıklı çok adımlı vaka çalışması bu duruma iyi bir örnek oluşturur. Bu eğitim modülünde öğrenciler, antibiyotik tedavisi alan bebeklerin bağırsak mikrobiyotasına ait gerçek DNA dizileme verilerini analiz etmiş; böylece mikrobiyota kavramını ve biyoinformatik veri analizini deneyimleme fırsatı bulmuşlardır.³³ Vakaya dayalı bu tür etkileşimli etkinlikler, öğrencilerin yalnız teorik bilgiyi öğrenmekle kalmayıp bilimsel veriyi yorumlama ve çıkarım yapma becerilerini de geliştirmelerini sağlar.

Teknoloji kullanımı da mikrobiyom eğitiminin zenginleştirilmesinde önemli bir rol oynar. Sanal laboratuvar uygulamaları, simülasyonlar ve üç boyutlu görselleştirme araçları sayesinde öğrenciler mikroorganizmalar dünyasını daha interaktif bir şekilde öğrenebilmektedir. Örneğin, mikrobiyoloji eğitiminde kullanılmaya başlanan sanal laboratuvar simülasyonları, öğrencilerin fiziksel bir laboratuvara gerek duymadan dijital ortamda deney yapmalarına imkân tanımaktadır. Benzer şekilde, üç boyutlu sanal gerçeklik (VR) laboratuvarları da mikrobiyoloji eğitimine ufuk açıcı bir yenilik olarak karşımıza çıkmaktadır.^{34,35} Bunların yanında dijital eğitim içerikleri ve e-öğrenme modülleri de mikrobiyom eğitimi için esnek ve erişilebilir kaynaklar sunabilir. Kısa animasyonlar, interaktif vakalar ve çevrimiçi sınavlar kullanılarak öğrencilerin ders dışındaki zamanlarda da mikrobiyom bilgisini pekiştirmesi de sağlanabilir.

Sürekli Mesleki Gelişimde Mikrobiyom Eğitimi

Mikrobiyom bilgisinin önemi, sadece öğrencilik döneminde değil hemşirelerin meslek yaşamları boyunca da devam

eden bir öğrenme ihtiyacını beraberinde getirmektedir. Bu kapsamda lisansüstü akademik programlar (yüksek lisans, doktora) ile hizmet içi eğitimler, sertifika programları, konferanslar gibi sürekli eğitim etkinlikleri önem taşımaktadır.

Lisansüstü düzeyde, hemşirelikte uzmanlık veya doktora eğitimi alanlar için mikrobiyom ve diğer omik bilimlerde yetkinlik kazanmak giderek daha önemli hale gelmektedir. Hemşirelikte araştırma odaklı doktora programlarının müfredatında geleneksel olarak genetik veya moleküler biyoloji içerikleri kısıtlı kalmıştır; ancak günümüzde yüksek etkili, yenilikçi ve disiplinler arası araştırmalar yapabilecek hemşire bilim insanları yetiştirmek için bu programların da evrilmesi gerekmektedir. Conley ve arkadaşlarının hemşirelik doktora programlarına omik içerik entegrasyonu hakkındaki çalışmasında, panelde bir araya gelen uzmanlar hemşirelik biliminin yeni neslini eğitirken genomik, transkriptomik, proteomik ve mikrobiyomik gibi yaşam bilimlerindeki yeni alanların müfredata dahil edilmesini güçlü biçimde önermişlerdir. Bu doğrultuda doktora öğrencilerine omik yöntemleri öğrenebilecekleri dersler ve laboratuvar olanakları sunulması, ayrıca multidisipliner iş birliklerinin teşvik edilmesi tavsiye edilmiştir.³⁶

Sürekli mesleki gelişim sadece akademik derecelerle sınırlı değildir. Sahada çalışan hemşirelerin de mezuniyet sonrası eğitimlerine devam etmeleri ve özellikle yeni ortaya çıkan bilgi alanlarında kendilerini güncellemeleri beklenir. Mikrobiyom konusu, güncelliği nedeniyle birçok deneyimli hemşirenin eğitim aldığı dönemde müfredatta geniş yer bulamamış olabilir. Dolayısıyla hizmet içi eğitim programları ve sürekli eğitim kursları aracılığıyla bu boşluğun doldurulması gerekir. Nitekim bazı sağlık otoriteleri ve mesleki örgütler, hemşirelerin genomik ve mikrobiyomik okuryazarlığını artırmaya yönelik adımlar atmaya başlamıştır. Örneğin, Amerikan Hemşireler Birliği (ANA) hemşireler için “İnsan Mikrobiyomu ve Sağlık” başlıklı çevrimiçi sürekli eğitim modülleri sunmaya başlamıştır. Bu programlar, sahada çalışan hemşirelerin kendi hızla-

rında öğrenme materyallerine erişerek mikrobiyomun sindirim, kardiyovasküler ve mental sağlıkla ilişkisini ve hasta bakımına yansımalarını öğrenmelerine olanak tanır. Benzer şekilde, bazı hastanelerin eğitim birimleri enfeksiyon kontrolü eğitimlerine mikrobiyota ve dirençli flora konularını eklemeye başlamıştır. Özellikle yoğun bakım ve organ nakli gibi hassas alanlarda görev yapan hemşirelere, hastane ortamı mikrobiyotası ve fırsatçı patojenlerin yönetimi konulu atölye çalışmaları düzenlenmektedir. Kırsal bölgelerde görev yapan hemşirelere yönelik yürütülen bir pilot programda, mikrobiyoloji laboratuvar becerilerini geliştirmeye yönelik uygulanan bir atölye sonrasında katılımcı hemşirelerin klinik örneklerden patojen izolasyonu, antimikrobiyal direnç ve hızlı tanı teknolojileri gibi konularda öz güvenlerinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir.³⁷ Bu tür eğitimler, özellikle imkânların kısıtlı olduğu bölgelerde enfeksiyon kontrolünde liderlik rolü üstlenen hemşireler için kritik önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, mikrobiyom, insan sağlığının ve hastalık süreçlerinin anlaşılmasında devrim niteliğinde bir perspektif sunmaktadır. Bu nedenle mikrobiyomik, genomik gibi omik bilimlerin hemşirelik eğitim müfredatına entegre edilmesi önemlidir. Bu entegrasyonun lisans düzeyinden başlayarak doktora eğitimine ve sürekli eğitime kadar her kademedede planlanması gerekmektedir. Mikrobiyom bilgisinin hemşirelik uygulamalarına entegre edilmesi, kanıta dayalı bakımın kalitesini de yükseltecektir. Hemşireler, mikrobiyomun beslenme, enfeksiyon kontrolü, kronik hastalık yönetimi ve toplum sağlığındaki önemini anladıkça, hasta eğitimi ve bakım planlamasında daha bütüncül ve etkili stratejiler kullanabileceklerdir. Bunun uzun vadede hasta sonuçlarına olumlu yansıtacağı da unutulmamalıdır.

GELECEK PERSPEKTİFİ ve ARAŞTIRMA İHTİYAÇLARI

İnsan Temelli Araştırmaların Gerekliliği

Bağırsak mikrobiyomunun sağlık üzerindeki etkilerini anlamak için in vitro ve hayvan modelleri önemli bilgiler sağlamasına rağmen, insan temelli çalışmaların önemi gi-

derek artmaktadır. İnsan mikroçevresinin karmaşıklığı ve bireysel farklılıklar, sadece insan çalışmalarının sağlayabileceği özgün verilerle anlaşılabilir. Bu bağlamda, longitudinal kohort çalışmaları, kontrollü müdahale deneyleri ve multi-omik analizler mikrobiyomun dinamik yapısını ve konakçı ile etkileşimini daha iyi ortaya koymaktadır. Ayrıca, mikrobiyota temelli terapilerin güvenlik ve etkinlik değerlendirmeleri ancak geniş çaplı, randomize kontrollü insan klinik çalışmaları ile mümkün olacaktır.^{38,39}

Mikrobiyom araştırmalarında insan temelli çalışmaların desteklenmesi, özellikle hemşirelik uygulamalarında bu bilginin doğrudan hastaya aktarılması ve klinik karar destek sistemlerinde kullanılması için zorunludur. Bu çalışmalar, hasta bakımında mikrobiyom modülasyonunun rolü ve sınırları hakkında somut veriler sunarak hemşirelerin kanıta dayalı uygulamalar geliştirmesine olanak tanıyacaktır.⁴⁰

Erken Disbiyoz Tespiti için Yeni Yaklaşımlar

Erken disbiyoz tespiti, mikrobiyal dengenin bozulduğu klinik durumlarda hızlı ve etkili müdahale için kritik öneme sahiptir. Günümüzde metagenomik sekanslama, metabolomik ve proteomik yaklaşımlar disbiyozu tanımlamada yüksek duyarlılık ve özgüllük sunmakta, ancak bu yöntemlerin klinik pratiğe entegrasyonu henüz sınırlıdır. Son gelişmeler, yapay zeka ve makine öğrenimi algoritmalarının büyük veri setlerinde mikrobiyal imzaları ayırt etmekte kullanılmasıyla erken teşhisin doğruluğunu artırmıştır.^{41,42}

Ayrıca, non-invaziv biyobelirteçlerin geliştirilmesi; dışkı, tükürük veya kan örneklerinde mikrobiyota metabolitlerinin tespiti sayesinde, disbiyozun erken safhalarında tanı ve takip kolaylaşacaktır. Bu yenilikçi tanı yaklaşımları, hemşirelik uygulamalarında hasta izleminde daha kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik bakım planlarının oluşturulmasına imkan sağlayacaktır.⁴³

Prebiyotik/Probiyotik Destekli Bakım Önerileri

Prebiyotik ve probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek sağlık üzerinde olumlu etkiler sağladığı giderek artan kanıtlarla desteklenmektedir. Klinik ortamlarda, özellikle kritik hasta bakımında prebiyotik ve probiyotik desteklerinin enfeksiyon riskini azaltma, inflamasyonu kontrol altına alma ve bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirme potansiyeli büyüktür.⁴⁴ Ancak, probiyotiklerin etkinliği tür ve dozaj özgü olduğundan, hemşirelik uygulamalarında bu desteklerin standartlaştırılması için net protokollere ihtiyaç duyulmaktadır.

Son çalışmalar, postbiyotikler ve simbiyotik kombinasyonların da mikrobiyal ekosistemi daha etkili modüle edebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, prebiyotik/probiyotik uygulamaları hemşirelik bakım planlarına entegre edilirken, klinik etkilerin objektif ölçütlerle izlenmesi ve hasta bazlı kişiselleştirme stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir.⁴⁵

SONUÇ ve ÖNERİLER

Hemşirelik Eğitiminde Mikrobiyom

Entegrasyonu için Öneriler

Hemşirelik eğitiminde mikrobiyom biliminin sistematik olarak entegrasyonu, öğrenci hemşirelerin mikrobiyal ekosistemlerin insan sağlığı üzerindeki önemini kavramalarını sağlayacak ve kanıta dayalı uygulamalara adaptasyonlarını kolaylaştıracaktır. Müfredatın güncellenerek mikrobiyota temelli biyoloji, patofizyoloji ve klinik uygulamalara yönelik ders içeriklerinin artırılması önerilmektedir. Ayrıca, interdisipliner eğitim modelleri ile mikrobiyom bilgisinin sağlık profesyonelleri arasında ortak dil ve anlayış oluşturmaya sağlanmalıdır.^{46,47}

Bu eğitim reformu, klinik uygulamalarda hemşirelerin hastaların mikrobiyal profillerini göz önünde bulundurarak bireyselleştirilmiş bakım stratejileri geliştirmelerine zemin hazırlayacaktır. Simülasyonlar, vaka analizleri ve güncel araştırmaların müfredata entegrasyonu, öğrenme sürecini güçlendirecek ve klinik karar verme becerilerini

artıracaktır.⁴⁸

Hasta Bakımında Olası Katkıları

Mikrobiyom bilgisinin hasta bakımına entegrasyonu, enfeksiyon kontrolü, inflamatuvar hastalıkların yönetimi ve metabolik dengelerin düzenlenmesi gibi alanlarda önemli katkılar sunacaktır. Hemşirelerin bu bilgiyi kullanarak disbiyoz tespiti ve müdahalesi, probiyotik ve prebiyotik destek uygulamaları konusunda bilinçli kararlar alması, hasta iyileşme sürecini hızlandırabilir ve komplikasyonları azaltabilir.⁴⁹

Ayrıca, mikrobiyom temelli bakım yaklaşımları, hastaların yaşam kalitesini artırarak sağlık sistemlerinde maliyet etkinliğe katkı sağlayabilir. Bu bağlamda hemşirelerin multidisipliner ekip içinde mikrobiyom odaklı rolü güçlendirilerek, bütüncül ve kişiye özel bakım süreçleri desteklenmelidir.⁵⁰

Politika ve Uygulama Açısından Öneriler

Sağlık politikalarında mikrobiyomun klinik önemi dikkate alınarak, hemşirelik mesleğinde mikrobiyom bilincini artırmaya yönelik ulusal ve uluslararası standartlar geliştirilmelidir. Politikalar, mikrobiyom modülasyonuna yönelik klinik uygulama protokollerin oluşturulmasını ve yaygınlaştırılmasını teşvik etmelidir. Bunun yanında, sağlık kurumlarında mikrobiyom dostu uygulamalar için eğitim programları, sertifikasyon süreçleri ve araştırma destekleri sağlanmalıdır.⁵¹

Uygulamada, mikrobiyomla ilgili teknolojik yeniliklerin (örneğin, hızlı mikrobiyota analiz sistemleri) klinik kullanıma entegrasyonu desteklenmeli, hasta verilerinin korunması ve etik standartlara uyum önceliklendirilmelidir. Hemşirelik mesleği, bu alandaki gelişmelerin öncüsü olarak sağlık sistemlerinde yenilikçi ve sürdürülebilir bakım modellerinin geliştirilmesinde aktif rol almalıdır.⁵²

Sonuçta; bağırsak mikrobiyomunun insan sağlığı ve hastalık süreçlerindeki önemi giderek netleşmekte olup, bu

bilginin hemşirelik eğitimine entegre edilmesi, klinik uygulamalarda bireyselleştirilmiş ve etkili bakımın geliştirilmesi açısından kritik bir gerekliliktir. Mikrobiyom temelli bakım yaklaşımlarının hemşirelik pratiğine yansımaları, hasta sonuçlarının iyileştirilmesine, enfeksiyon risklerinin azaltılmasına ve multidisipliner sağlık ekiplerinin iş birliğinin güçlendirilmesine katkı sağlayacaktır. Bu nedenle, hemşirelik müfredatının güncellenmesi ve sağlık politikalarının mikrobiyom bilincini destekleyecek şekilde yönlendirilmesi öncelikli olmalıdır.

Kaynaklar

- Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016 Apr 26;8(1):51. doi: 10.1186/s13073-016-0307-y.
- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med.* 2016 Dec 15;375(24):2369-2379. doi: 10.1056/NEJMra1600266.
- Wilson ID, Nicholson JK. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Transl Res.* 2017 Jan;179:204-222. doi: 10.1016/j.trsl.2016.08.002.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012 Jun 14;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010 Jul;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
- Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature.* 2014 Jan 23;509(7500):357-60. doi: 10.1038/nature13178.
- Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015 May 13;17(5):690-703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
- Zhang Y, Zhang L, Zhou X, et al. Antibiotic-induced microbiome depletion protects against MHC-mismatched skin graft rejection. *Nat Commun.* 2015 Jun 18;6:7383. doi: 10.1038/ncomms8383.
- Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2015 Jan;125(3):926-38. doi: 10.1172/JCI76304.
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Sep 20;108(38):16050-5. doi: 10.1073/pnas.1102999108.
- Cryan JE, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Oct;13(10):701-12. doi: 10.1038/nrn3346.
- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature.* 2012 Sep 20;489(7415):231-41. doi: 10.1038/nature11551.
- Zhao Q, Elson CO. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology.* 2018 Jan;154(1):28-37. doi: 10.1111/imm.12874.
- Haak BW, Littmann ER, Hayden RT, et al. Impact of gut colonization with butyrate-producing microbiota on respiratory viral infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2018 Nov 1;131(23): 2657-2668. doi: 10.1182/blood-2017-10-808842.
- Rosshart SP, Vassallo BG, Angeletti D, et al. Wild Mouse Gut Microbiota Promotes Host Fitness and Improves Disease Resistance. *Cell.* 2017 Oct 5;171(5):1015-1028.e13. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.016.
- Shimizu K, Ogura H, Goto M, et al. Altered gut flora and environment in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *J Trauma.* 2011 Jan;70(1):235-43. doi: 10.1097/TA.0b013e3181fd38b6.
- Ojima M, Motooka D, Shimizu K, et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Digest Dis Sci.* 2016 Mar;61(3):710-9. doi: 10.1007/s10620-015-3959-x.
- Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2013 Dec;13(12):790-801. doi: 10.1038/nri3535.
- Ubeda C, Taur Y, Jeng RR, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest.* 2010 Dec;120(12):4332-41. doi: 10.1172/JCI43918.
- Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Gregoire M, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jul;47(3):332-345. doi: 10.1111/apt.14548.
- Lam SW, Ariza-Heredia EJ, Lesnick TG, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of Clostridioides difficile infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2020 Oct 28;71(10):2546-2550. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
- Maki KA, Diallo AF, Lockwood MB, Franks AT, Green SJ, Joseph PV. Considerations when designing a microbiome study: Implications for nursing science. *Biological Research for Nursing.* 2019;21(2):125-141. doi:10.1177/1099800418811639.
- Clark TA, Butler K, Wilson DR. CE: Gut microbiome and health. *American Nurse Journal.* 2024;19(4):6-11. doi:10.51256/anj042406.
- Szychowiak P, Villageois-Tran K, Patrier J, Timsit JF, Ruppé É. The role of the microbiota in the management of intensive care patients. *Annals of Intensive Care.* 2022;12(1):3. doi:10.1186/s13613-021-00976-5.
- Fu MR, Kurnat-Thoma E, Starkweather A, et al. Precision health: A nursing perspective. *International Journal of Nursing Sciences.* 2019;7(1):5-12. doi:10.1016/j.ijnss.2019.12.008.
- Lockwood MB, Green SJ. Clinical care is evolving: The microbiome for advanced practice nurses. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners.* 2020;32(4):290-292. doi:10.1097/JXN.0000000000000379.
- Durrant RJ, Doig AK, Buxton RL, Fenn JP. Microbiology education in nursing practice. *Journal of Microbiology & Biology Education.* 2017;18(2):18.2.43. doi:10.1128/jmbe.v18i2.1224.
- Gupta V, Kumar R, Sood U, Singhvi N. Reconciling hygiene and cleanliness: A new perspective from human microbiome. *Indian Journal of Microbiology.* 2020;60(1):37-44. doi:10.1007/s12088-019-00839-5.
- Ferranti EP, Grossmann R, Starkweather A, Heitkemper M. Biological determinants of health: Genes, microbes, and metabolism – exemplars of nursing science. *Nursing Outlook.* 2017;65(5):506-514. doi:10.1016/j.outlook.2017.03.013.
- Mueller-Burke D, Bindon S, Akintade B, Idzik S. The AACN essentials: An intentional framework for successful implementation. *Journal of Professional Nursing.* 2024;52:62-69. doi:10.1016/j.profnurs.2024.03.009.
- Dewell SL, Muglia KA, Graves LY, et al. Essentials of genomics in nursing undergraduate education: A discussion paper. *Nurse Education in Practice.* 2024;81:104175. doi:10.1016/j.nepr.2024.104175.
- Melby MK, Mylabathula S, Azad MB, et al. Public health microbiome curriculum: Looking below the tip of the iceberg for approaches to population health. *Microbial Biotechnology.* 2025;18(6):e70160. doi:10.1111/1751-7915.70160.
- Thomas A, Davis D, Faue J, Kicker S. Learning from feces: A case study teaching microbiome analysis. *Frontiers in Education.* 2025;9:1380117. doi:10.3389/educ.2024.1380117.
- Ayer Miller C. Virtual lab simulations in undergraduate microbiology: Aligning with ASM curriculum guidelines. *J Microbiol Biol Educ.* 2025;26(1):e00203-24. doi:10.1128/jmbe.00203-24
- Chitra E, Mubin SA, Nadarajah VD, et al. A 3D interactive microbiology laboratory via virtual reality for enhancing practical skills. *Scientific Reports.* 2024;14(1):12809. doi:10.1038/s41598-024-63601-y.
- Conley YP, Heitkemper M, McCarthy D, et al. Educating future nursing scientists: Recommendations for integrating omics content in PhD programs. *Nursing Outlook.* 2015;63(4):417-427. doi:10.1016/j.outlook.2015.06.006.
- Green E, Seaman C, Vanniasinkam T. Microbiology education for rural nurses: Continuing professional development strategies. *Microbiology Australia.* 2023;44(3):162-165. doi:10.1071/MA23045.
- Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018 Apr;24(4):392-400. doi: 10.1038/nm.4517.
- Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019 May;25(5):716-729. doi: 10.1038/s41591-019-0439-x.
- Schmid-Hempel P, Reber-Funk C, Nötzold R, et al. Host-parasite interactions: a multi-layered perspective. *J Exp Biol.* 2020 Jan 1;223(Pt 1):jeb203903. doi: 10.1242/jeb.203903.
- Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell.* 2018 Nov 15;174(6):1388-1405.e21. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.041.
- Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, et al. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun.* 2017 Jul 25;8(1):1784. doi: 10.1038/s41467-017-01973-8.
- O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol.* 2017 Nov;2:17057. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.57.
- McFarland LV. From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015 Oct 1;60 Suppl 2(Suppl 2):S85-90. doi: 10.1093/cid/civ054.
- Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(suppl_1):S49-S66. doi: 10.1093/advances/nmy063.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012 Jun 8;336(6086):1262-7. doi: 10.1126/science.1223813.
- Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 2016 Feb;65(2):330-9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309990.
- Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016 May;82:109-18. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019.
- Ng SC, Tilg H, Ding S, et al. The role of microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *Gut.* 2020 May;69(5):910-920. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319202.
- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017 Mar 28;474(11):1823-1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.
- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med.* 2016 Dec 15;375(24):2369-2379. doi: 10.1056/NEJMra1600266.
- Chiu CY, Chan YL, Tsai MH, et al. Implementation of microbiome research into clinical practice: challenges and opportunities. *Microbiome.* 2021 Jun 9;9(1):85. doi: 10.1186/s40168-021-01059-1.



Comparison of Clinical Findings in Temporomandibular Disorders and Bruxism: An Observational Study

Temporomandibular Bozukluklar ve Bruksizmde Klinik Bulguların Karşılaştırılması: Gözlemsel Bir Çalışma

  Mehmet Emrah Polat

Harran University, Faculty of Dentistry, Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Sanliurfa, Türkiye

ORCID ID: Mehmet Emrah Polat: <https://orcid.org/0000-0002-3249-1997>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mehmet Emrah Polat, e-posta / e-mail: mehmetemrpolat@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04-05-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 13-05-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2025

Polat ME. Comparison of Clinical Findings in Temporomandibular Disorders and Bruxism: An Observational Study, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025;9(2):99-106

Abstract

Aim	Temporomandibular joint disorders (TMD) are complex disorders affecting the temporomandibular joint (TMJ), masticatory muscles and related structures, often causing severe pain and functional limitations. This study aimed to compare clinical findings among three TMD subtypes (osteoarthritis [OA], disc displacement with reduction [DDWR], and disc displacement without reduction [DDWoR]) and bruxism, and to evaluate the prevalence and characteristics of tinnitus in these groups.
Materials and Methods	A retrospective cross-sectional study was conducted on 97 patients with primary diagnoses of OA, DDWR, DDWoR or Bruxism. Clinical parameters evaluated included impairment in daily activities, masticatory pain and efficiency, joint sounds, muscle palpation scores, maximal mouth opening and presence of tinnitus. Data were statistically analyzed by accepting the significance level as $p < 0.05$.
Results	DDWoR patients showed the highest levels of impairment in daily activities, chewing pain, and decreased maximal mouth opening. Bruxism patients had the highest masseter palpation scores and tinnitus prevalence. Joint sounds were most prominent in the DDWR group. OA patients exhibited intermediate scores, higher than those of the DDWoR and bruxism groups, but significantly lower than those of the DDWR group. No significant difference was found between the groups in temporal palpation scores.
Conclusions	This study evaluates the effects of different TMD subtypes and bruxism on clinical findings, revealing the unique symptom profiles and common features of these diseases. The findings emphasize the importance of individualized approaches in TMD diagnosis and treatment processes. In particular, the relationship between bruxism and tinnitus and the significant effect of DDWoR on daily life activities may contribute to the development of more targeted treatment strategies. The development of such studies will help clinicians provide more appropriate and effective solutions to the needs of patients.
Keywords	Bruxism, clinical findings, TMJ

Öz

Amaç	Temporomandibular eklemler bozuklukları (TMB), temporomandibular eklemi (TME), çiğneme kaslarını ve ilişkili yapıları etkileyen, sıklıkla şiddetli ağrı ve fonksiyonel kısıtlılıklara yol açan karmaşık hastalıklardır. Bu çalışma, üç TMB alt grubu (osteoartrit [OA], redüksiyonlu disk deplasmanı [DDRlu] ve redüksiyonsuz disk deplasmanı [DDRsuz]) ile bruksizmin klinik bulgularını karşılaştırmayı ve bu gruplarda tinnitüsün prevalansını ve karakteristik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladı.
Gereç ve Yöntem	Primer tanısı OA, DDRlu, DDRsuz veya Bruksizm olan toplam 97 hasta üzerinde retrospektif kesitsel bir çalışma gerçekleştirildi. Değerlendirilen klinik parametreler arasında günlük aktivitelerde bozulma, çiğneme sırasında ağrı ve çiğneme etkinliği, eklemler sesleri, kas palpasyon skorları, maksimum ağız açıklığı ve tinnitüs varlığı yer aldı. Veriler istatistiksel olarak analiz edildi ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.
Bulgular	DDRsuz hastalarında günlük aktivitede bozulma, çiğneme ağrısı ve azalmış maksimum ağız açıklığı en yüksek seviyede bulundu. Bruksizm hastaları ise en yüksek masseter palpasyon skorları ve tinnitüs prevalansına sahipti. Eklem sesleri en belirgin olarak DDWR grubunda gözlemlenmiştir. OA hastaları ise orta düzeyde skorlar sergilemiş olup, DDWR ve Bruksizm gruplarından daha yüksek, fakat DDWR grubundan anlamlı derecede daha düşük değerler göstermiştir. Gruplar arasında temporal kas palpasyon skorları açısından anlamlı bir fark bulunmadı.
Sonuç	Bu çalışma, farklı TMB alt tipleri ile bruksizmin klinik bulgular üzerindeki etkilerini değerlendirmekte ve bu hastalıkların kendine özgü semptom profillerini ve ortak özelliklerini ortaya koymaktadır. Bulgular, TMB tanı ve tedavi süreçlerinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların önemini vurgulamaktadır. Özellikle Bruksizm ve tinnitüs arasındaki ilişki ile DDRsuz'un günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki belirgin etkisi, daha hedeflenmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu tür çalışmaların geliştirilmesi, klinisyenlerin hastaların ihtiyaçlarına daha uygun ve etkili çözümler sunmasına yardımcı olacaktır.
Anahtar Kelimeler	Bruksizm, klinik bulgular, TME

INTRODUCTION

The temporomandibular joint (TMJ) is a diarthrodial joint located between the mandibular fossa and the mandibular condyle and just in front of the external auditory canal. The masticatory muscles are responsible for the movement of this joint and diseases of this joint are characterized by joint, masticatory muscle and craniofacial pain.¹

Temporomandibular disorders (TMDs) are a leading cause of non-dental pain in the maxillofacial region. These disorders involve the TMJ and surrounding anatomical structures, encompassing conditions such as joint space irregularities, myofascial pain, and degenerative changes. Symptoms of TMDs are of variable character. These symptoms include limited maximum mouth opening, headache, clicking, ear pain and muscle tenderness. TMJ imaging along with clinical examination are commonly used methods for diagnosis.²

The prevalence of TMDs in adults ranges from 5% to 12% and clinical symptoms vary. Due to the variability of these clinical manifestations, it would be valuable to identify specific diagnostic criteria to guide to dealing with TMDs from beginning to end. The Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD), remains the most widely used diagnostic guideline for TMDs to this day. Nevertheless, research on the subject has continued to expand, with advances being made in areas such as etiology.³

The diagnosis of TMD is usually based on history, physical examination and different imaging modalities, but is difficult even for the most experienced practitioner due to the combination of symptoms between different disorders. The DC/TMD, published in 2014, is a reliable tool for the diagnosis of TMD that includes two axes. Axis-I includes clinical and radiographic diagnostic criteria, while Axis-II focuses on the assessment of psychosocial status and pain-related disabilities.⁴

Temporomandibular joint disorders include not only internal irregularities but also myofascial functional problems. TMJ internal derangements are characterized by abnormal disc-chondyle relationships, while degenerative changes have been reported to result from abnormal remodeling due to overload. Myofascial pain is defined as a myogenous pain condition characterized by trigger points.⁵

The American Academy of Orofacial Pain describes TMDs as a broad category of conditions affecting the masticatory muscles, TMJ, and related structures. Key clinical characteristics include pain localized to the TMJ and adjacent tissues, impaired mandibular function, restricted or painful jaw movement, joint sounds, and jaw locking. Tinnitus, on the other hand, refers to the perception of sound in the absence of an external source, and this condition exhibits variability in its sensory features, underlying causes, and associated health conditions.⁶⁻⁸

As with many diseases, early diagnosis and treatment of TMDs provides a favorable prognosis. Therefore, recognizing signs or symptoms associated with TMD during routine examination is of great importance for early detection and improving the patient's prognosis.⁹

In addition to the well-known clinical features of TMDs, these conditions present a wide range of symptoms that can complicate the clinical picture. The aim of this study was to compare the clinical features of three temporomandibular joint (TMJ) subtypes osteoarthritis, disc displacement with reduction, and disc displacement without reduction and bruxism, by evaluating various clinical parameters across these groups. With this comparative approach, we aim to gain a deeper understanding of the unique characteristics of each TMD subgroup and contribute to the development of more targeted diagnostic and treatment strategies.

MATERIALS and METHODS

This retrospective cross-sectional study was conducted at Harran University Hospital, Turkey, and included a total of 97 patients. Among these, osteoarthritis (OA), disc displacement with reduction (DDWR), and disc displacement without reduction (DDWoR) were diagnosed in accordance with the DC/TMD protocol. In addition, bruxism was diagnosed based on patient self-reports and/or clinical findings, as determined from the primary complaint recorded during the initial clinical evaluation. None of the patients had undergone any invasive interventions within the six months preceding the assessment. Initially, a total of 122 patients were evaluated in this study; however, 12 patients were excluded due to the absence of informed consent, and 13 patients were excluded due to missing data and measurements in their records, resulting in a final analysis conducted on 97 patients. The research was designed retrospectively by examining patient records maintained in the Oral and Maxillofacial Surgery Department. Participants were notified about the potential use of their data in future research and provided written consent for inclusion in the study. The study population included all individuals seeking evaluation and management for the aforementioned three types of TMD and Bruxism.

All participants met the following inclusion criteria: (1) OA, DDWR and DDWoR diagnosed on the basis of clinical and/or imaging evaluations in accordance with the DC/TMD protocol and diagnosis of bruxism based on patient selfreport and/or clinical findings (2) no interventional treatment within the last 6 months; and (3) complete patient file information. Exclusion criteria were (1) history of interventional procedures such as joint surgery, arthrocentesis; (2) conservative treatment within 6 months of the arthrocentesis procedure; (3) prior or current malignant disease in the head and neck region; (4) and (5) insufficient medical and demographic data. Clinical findings evaluated were Disruption in daily activities, Chewing pain, Chewing efficiency, Joint sounds, Masseter palpation scores, Temporal palpation scores, Current pain

score, Maximal mouth opening and presence of tinnitus.

This study aims to assess the impact of various TMJ conditions on patients and to compare clinical parameters across these disorders. Age and gender distributions were recorded and evaluated for standardization of disease groups. Disruption in daily activities was measured with the VAS-1 scale as whether the patient could not perform his/her daily routine activities or whether this situation was impaired. Chewing pain and efficiency; was recorded with the VAS-1 scale by asking the degree of pain during chewing and the hardness of the chewed food (0 represented a liquid diet and 100 represented the ability to eat everything). Joint sounds; joint sounds were evaluated with the VAS-1 scale as 0 no sound and 100 continuous sound with movement. Current pain score; was measured using the VAS-1 scale ranging from 0 (no pain) to 100 (severe pain). Masseter and temporal palpation scores were measured using the VAS-2 scale, which is graded from 0 to 10, by applying light pressure to the relevant muscles and recording the patient's pain level. The masseter palpation score was created by adding the right and left scores, and statistics were made on this score. Maximal mouth opening was recorded in millimeters as the value measured with the help of a caliper at the maximum mouth opening between the reference points of the patients' incisal teeth. This mouth opening was the maximum mouth opening that the patient could open without assistance, even if he felt pain. The presence of tinnitus was recorded based on the patients' declaration of presence or absence, regardless of whether it was unilateral or bilateral.

RESULTS

In this retrospective crosssectional study of 97 patients diagnosed with OA, DDWR, DDWoR and Bruxism, gender and age distribution did not show a statistically significant difference between the groups, as shown in Table 1 ($p=0.949$, $p=0.714$).

Disruption in daily activities: DDWoR patients showed

the highest levels of disruption (48.14 ± 5.55), significantly higher than the OA and bruxism groups ($p=0.001$), while the DDWR group also had higher scores than OA and bruxism but did not differ from the DDWoR group.

Chewing pain: Patients in the DDWoR group reported the most chewing pain (73.29 ± 4.42), significantly higher than other groups ($p=0.001$), followed by the DDWR group. Bruxism patients had the least chewing pain.

Chewing efficiency: Bruxism patients had lower chewing efficiency (27.50 ± 6.48) without any statistically significant difference compared to the other groups ($p=0.195$).

Joint sounds: DDWR patients had the highest joint sound scores (80.40 ± 5.72), significantly greater than DDWoR and bruxism groups ($p=0.000$). OA patients (49.29 ± 8.12) showed intermediate values, without significant difference compared to the other groups.

Masseter palpation scores: Bruxism patients had significantly higher masseter palpation scores (12.56 ± 1.24) compared to other groups ($p=0.008$), indicating more tenderness in the masseter muscles. In contrast to masseter palpation scores, no statistically significant difference was observed between the groups in temporal muscle palpation scores ($p=0.719$).

Current pain score: While the DDWoR group reported higher current pain scores, no statistically significant differences were found between the groups ($p=0.126$).

Maximal mouth opening: DDWoR patients had significantly lower maximal mouth opening (27.74 ± 1.03 mm) compared to the other groups ($p=0.000$).

Tinnitus: Bruxism patients reported the highest incidence of tinnitus (68.75%), significantly higher than in the other groups ($p=0.004$).

Statistical analyses were performed using SPSS version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The normality of continuous variables was assessed with the Shapiro–Wilk and Kolmogorov–Smirnov tests, which indicated that the data were not normally distributed. Therefore, continuous variables were compared among groups using the Kruskal–Wallis test, and Bonferroni-adjusted pairwise comparisons were applied when significant differences were detected. Categorical variables, such as sex distribution and tinnitus prevalence, were analyzed using the chi-square test. A p -value of less than 0.05 was considered statistically significant.

DISCUSSION

TMD is an umbrella term for different types of disorders and symptoms of the stomatognathic system, including various diagnoses with different backgrounds and patho-physiology. In epidemiologic evaluations of loss of function and pain symptoms in the affected area, approximately 10% of the population, with a female predominance, has been reported to exhibit these symptoms.¹⁰ The primary aim of this study was to evaluate the clinical impact of different TMDs and to compare various clinical parameters between these disorders. Inclusion criteria required a confirmed diagnosis of TMD based on clinical and imaging evaluations, complete patient files, and no interventional treatment within the last six months. Clinical parameters such as disruption in daily activities, chewing pain, chewing efficiency, joint sounds, masseter and temporal palpation scores, current pain levels, maximal mouth opening, and the presence of tinnitus were evaluated.

In our study, when the gender and mean age distributions between the disease groups were evaluated, it was noted that there was no difference between the groups in these variables ($p>0.05$). It can be said that this result provides sufficient criteria in terms of subject homogenization and increases the reliability of the study results.

The findings of our study include the evaluation of TMD

Table 1. Statistical Analysis for Whole Study

Tmd Types									
	Osteoarthritis (n 21)		DDWR (n 25)		DDWoR (n 35)		Bruxism (n 16)		P value
Sex distrubution	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	.949 a
	3	18	4	21	7	28	3	13	
Age distribution	32.29±14.91		30.24±11.08		29.89±9.46		35.00±13.20		.714 b
Disruption in daily activities	19.05±27.36 x		29.64±27.58 x y		48.14±32.87 y		18.13±22.27 x		.001 c
Chewing pain	52.86±35.65 x y		62.60±30.41 y		73.29±26.20 y		34.06±27.88 x		.001 c
Chewing efficiency	48.05±29.12		41.20±26.19		42.29±33.63		27.50±25.94		.195 b
Joint sounds	49.29±37.22 x y		80.40±28.64 y		24.86±33.63 x		17.81±28.10 x		.000 c
Masseter palpation scores	5.66±5.78 x		6.84 ±7.12 x		6.94±6.69 x		12.56±4.99 y		.008 c
Temporal palpation scores	3.66±6.83		3.88±6.72		4.74±7.07		5.62±6.58		.719 b
Current pain score	33.33±36.24		41.40±32.35		43.86±35.45		22.50±22.94		.126 b
Maximal mouth opening	32.92±8.27 x		34.29±11.94 x		27.74±6.10 y		39.50±7.97 x		.000 c
Tinnitus presence	%19,05 x		%28 x		%22.86 x		%68.75 y		0.004 a
a Chi square test b Kruskal Wallis test c Kruskal Wallis test with pairwise comparison including Bonferroni correction									

subtypes and bruxism, as well as detailed analysis of quality of life and various clinical parameters. Our study results showed that patients with DDWoR experienced the most masticatory pain and the highest level of impairment in daily activities. This result is consistent with previous studies that have identified DDWoR as one of the most debilitating forms of TMD due to its progressive nature and associated limited mandibular range of motion.^{2,11,12}

As previously stated in the literature¹³ the DDWoR patient group has negative effects on daily function and quality of life due to limited jaw movement, discomfort and pain. Our study results are also parallel to this information. The DDWoR disease group caused the most impairment in daily activities. While the difference between the DDWoR and OA and Bruxism groups in daily activity impairment values was significant, the difference was not significant, although the impairment was greater in the DDWR and DDWoR groups. We believe that these results indicate that disc displacements cause more problems in the patient's daily activities.

In the clinical study conducted by Kraus et al.¹⁴ on DDWoR

patients, the top three questions that received the most responses in patient feedback were whether physio-therapy helped with jaw pain/tension, limited mouth opening, and pain during chewing. We believe that these responses are the ways in which this type of disease affects impairments in daily activities.

According to our research, it was determined that the patients in the DDWR group exhibited the highest scores in terms of joint sounds. This finding, which indicates the presence of disc movement and structural instability in the joint; confirms the idea that audible clicks occurring during the reduction of the disc position in patients with DDWR are quite common and may be perceived as disturbing by the patients. On the other hand, the lower frequency of joint sounds in bruxism patients suggests that disc displacement or movement is less common in this group, whereas OA patients showed intermediate levels, higher than DDWoR and bruxism but lower than DDWR.

Mainieri et al.¹⁵ reported in a clinical study on bruxism patients that masseter muscle activity did not show any correlation with the signs and symptoms of TMD's, and that

they detected very high rates of masseter palpation scores in bruxism patients, either unilaterally or bilaterally, in line with our study.

The highest masseter palpation scores recorded in the bruxism group indicate that overuse of the jaw muscles and muscle fatigue are frequently seen in these patients. This situation can be directly associated with muscle-related pain and fatigue symptoms clinically. On the other hand, the fact that temporal muscle palpation scores did not show a statistically significant difference between the groups suggests that bruxism mainly affects the masseter muscles and the temporal muscles are less affected by this process.

A cross-sectional clinical study conducted by Mejersjö et al.¹⁰ examined the frequency of ear symptoms in patients with TMDs and the relationship of these symptoms with TMD in 132 patients diagnosed with TMD. The findings showed that 72% of TMD patients reported ear symptoms and Ear symptoms were significantly associated with muscle pain, TMJ pain, decreased mouth opening capacity, parafunctions and some occlusal factors. In addition, muscle pain on palpation was found to be more pronounced on the same side as ear symptoms. In conclusion, ear symptoms are common in TMD patients and are closely related to parafunctions and muscle pain.

An additional noteworthy aspect of our study is the evaluation of tinnitus. In the broader context of temporomandibular disorders (TMD), otologic symptoms are commonly observed, and these manifestations have been linked to oral parafunctional habits as well as to tenderness of masticatory muscles on the symptomatic side.¹⁰ Our observations are consistent with this relationship and suggest that TMD-related neuromuscular alterations may play a role in ear complaints. Although the prevalence of tinnitus appears to differ among clinical subgroups, our data do not permit causal inferences for specific TMD categories; instead, they highlight heterogeneity in the un-

derlying mechanisms and the importance of subgroup-focused analyses.

Fernandes et al.¹⁶ in their study investigating the relationship between painful TMDs, bruxism and tinnitus, noted that there was a strong relationship between painful TMD and tinnitus (OR=7.3) and that this relationship was lower in bruxism. However, our study showed that the prevalence of tinnitus was higher in the bruxism group (68.75%, $p=0.000$) and that bruxism may be a more significant risk factor for tinnitus. In addition, while Fernandes' study classified TMD only as painful and painless, our study examined TMD in four subgroups as OA, DDWR, DDWoR and bruxism, revealing more specific clinical effects of the diseases. On the other hand, Fernandes et al. stated that the risk of tinnitus increases even more in cases where bruxism is present together with painful TMDs. This finding is consistent with the high tinnitus rates in the bruxism group in our study, suggesting that these two conditions may have a common neurological or mechanical basis. However, the fact that tinnitus and bruxism assessments in both studies were based on selfreporting and clinical criteria stands out as a factor limiting the objectivity of the results obtained. The high prevalence of tinnitus in bruxism indicates that this symptom should be evaluated more carefully during the diagnosis and treatment process.

Due to the complex structure of TMD's, our clinical evaluation based on primary diagnoses is extremely important in terms of evaluating the clinical symptoms that patients show in addition to their primary diagnoses based on the complaint that brought the patient to the clinic.

Certain limitations should be acknowledged in this study. Firstly, the retrospective and cross-sectional design inherently restricts the ability to establish causal relationships among TMDs and bruxism, and associated clinical symptoms. Symptom assessments relying on medical records and patient self-reports might introduce recall bias, particularly affecting subjective measurements such as pain

intensity and tinnitus. Although the sample size was sufficient for preliminary observations, it may limit the generalizability of the findings to broader populations. Additionally, several potentially confounding factors known to influence TMD and bruxism, such as psychological stress and other parafunctional habits, were not evaluated in this study. Future research involving larger, diverse populations and utilizing prospective longitudinal designs would be valuable to clarify the intricate relationships between TMD, bruxism, and related clinical outcomes.

CONCLUSIONS

In conclusion, this study provides data that can enable the development of more targeted and specific treatment strategies in the management of these disorders by considering the effects of different TMD subtypes and Bruxism, which is very closely related to TMD, on certain clinical parameters with a comparative approach. We believe that such findings can help clinicians adopt more comprehensive and personalized approaches when creating treatment plans and contribute to the provision of more effective solutions in patient management.

List of Abbreviations

TMJ: Temporomandibular Joint
TMD: Temporomandibular Disorders
OA: Osteoarthritis
DDWR: Disc Displacement with Reduction
DDWoR: Disc Displacement without Reduction
VAS: Visual Analog Scale
DC/TMD: Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders

Informed Consent Statement: "Informed consent was obtained from all subjects involved in the study."

Ethics Approval

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Clinical Research Ethics Committee of Harran University with a protocol

code HRU/24.19.23

Peer-review

Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

MEP contributed to all contribution roles.

Conflicts of Interest

None declared.

Funding

"This research received no external funding"

References

1. Yildiz S, Balel Y, Tumer MK. Evaluation of prevalence of temporomandibular disorders based on DC / TMD Axis I diagnosis in Turkish population and correlation with Axis II. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2023;124:101303.
2. Polat ME, Yanik S. Efficiency of arthrocentesis treatment for different temporomandibular joint disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49:621-627.
3. Lu S, Cai B, Liu L, et al. Inter-examiner reliability of the Chinese version of Axis I diagnoses of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *Cranio.* 2024;42:513-518.
4. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, et al. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache.* 2014;28(1): 6.
5. Hinaz N, Kumar MPS. Evaluation of clinical features in patients with temporomandibular joint disorders. *Int J Dent Oral Sci.* 2021;8:2809–2815.
6. Koh H, Robinson PG. Occlusal adjustment for treating and preventing temporomandibular joint disorders. *J Oral Rehabil.* 2004;31:287–292.
7. Hentschel K, Capobianco DJ, Dodick DW. Facial Pain. *Neurologist.* 2005;11:244–249.
8. Didier HA, Cappellari AM, Sessa F, et al. Somatosensory tinnitus and temporomandibular disorders: A common association. *J Oral Rehabil.* 2023;50:1181-1184.
9. Miyamoto-Aldave TH, Asmat-Abanto AS, Ulloa-Cueva DM, et al. Temporomandibular joint dysfunction in relation to tinnitus in Peruvian patients: A cross-sectional study. *J Clin Exp Dent.* 2024;16:e448–e454.
10. Mejersjö C, Pauli N. Ear symptoms in patients with orofacial pain and dysfunction - An explorative study on different TMD symptoms, occlusion and habits. *J Clin Exp Dent Res.* 2021;7:1167–1174.
11. Lei J, Yap AU, Li Y. et al. Clinical protocol for managing acute disc displacement without reduction: a magnetic resonance imaging evaluation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 49(3): 361–368.
12. Alketbi N, W Talaat. Prevalence and characteristics of referred pain in patients diagnosed with temporomandibular disorders according to the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) in Sharjah, United Arab Emirates. *F1000Res.* 2022; 11: 656.
13. Öhrnell Malekzadeh B, Johansson Cahlin B. Widmark, G. Conservative therapy versus arthrocentesis for the treatment of symptomatic disk displacement without reduction: a prospective randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019; 128: 18–24.
14. Kraus S, J Prodoehl. Outcomes and patient satisfaction following individualized physical therapy treatment for patients diagnosed with temporomandibular disc displacement without reduction with limited opening: A cross-sectional study. *Cranio.* 2019; 37: 20–27.
15. Mainieri VC, Saueressig AC, Fagondes SC. et al. Analysis of the Effects of a Mandibular Advancement Device on Sleep Bruxism Using Polysomnography, the BiteStrip, the Sleep Assessment Questionnaire, and Occlusal Force. *Int J Prosthodont.* 2014; 27: 119–126.
16. Fernandes G, Siqueira JT, Godoi Gonçalves DA. Camparis, C.M.; Association between painful temporomandibular disorders, sleep bruxism and tinnitus. *Braz Oral Res.* 2014; 28: S1806-83242014000100220.



Quality Assessment of Online Information on Laryngeal Cancer: A Comparative Analysis of the Most Visited Websites in Turkey and The United Kingdom.

Larinks Kanseriyle İlgili Çevrimiçi Bilgilerin Kalite Değerlendirmesi: Türkiye ve Birleşik Krallık'taki En Çok Ziyaret Edilen Web Sitelerinin Karşılaştırmalı Analizi

  Volkan Güngör,  Yonca Çoluk

Giresun University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Giresun, Türkiye

ORCID ID: Volkan Güngör: <https://orcid.org/0000-0003-1237-9751>, Yonca Çoluk: <https://orcid.org/0000-0002-5969-4321>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Volkan Güngör, e-posta / e-mail: : vgungor@outlook.com

Geliş Tarihi / Received : 13-05-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 22-07-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2025

Güngör V., Çoluk Y. Quality Assessment of Online Information on Laryngeal Cancer: A Comparative Analysis of the Most Visited Websites in Turkey and e United Kingdom, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025;9(2):107-113

Abstract

Aim We conducted a cross-sectional study to assess the quality of online information regarding laryngeal cancer and to compare websites from Turkey and the United Kingdom.

Materials and Methods Websites were identified using the Google search engine with the keyword "laryngeal cancer," accessed through servers located in Turkey and the United Kingdom. The first 25 eligible websites from each country were selected, and a total of 50 websites were evaluated. The DISCERN tool was used to assess the quality of the information, and two independent otorhinolaryngology specialists conducted the evaluations. Inter-observer agreement was assessed using Cohen's kappa. Differences between Turkish and English sources were analyzed using the Wilcoxon rank-sum test.

Results The mean total DISCERN score was 46.13 ± 10.37 for English websites and 43.77 ± 8.97 for Turkish websites, with no statistically significant difference between the groups ($p = 0.414$). The overall mean score was 44.89 ± 9.75 . English websites scored significantly higher on Question 1 (clarity of aims, $p = 0.0052$), Question 4 (disclosure of information sources, $p = 0.0466$), Question 7 (availability of additional support resources, $p = 0.0314$), and Question 12 (description of consequences of no treatment, $p = 0.0097$).

Conclusions The quality of laryngeal cancer-related information found online was moderate and comparable between Turkish and English websites. However, persistent deficiencies in source-related transparency highlight the need for quality improvement and regulatory oversight in this domain.

Keywords Laryngeal neoplasms, health information, internet, quality of health care, patient education.

Öz

Amaç Temporomandibular eklem bozuklukları (TMB), temporomandibular eklemi (TME), çiğneme kaslarını ve ilişkili yapıları etkileyen, sıklıkla şiddetli ağrı ve fonksiyonel kısıtlılıklara yol açan karmaşık hastalıklardır. Bu çalışmanın amacı, üç farklı TMB alt grubunda (osteoartrit [OA], redüksiyonlu disk deplasmanı (DDRlu), redüksiyonsuz disk deplasmanı (DDRsuz) ve Bruksizmde klinik bulguları karşılaştırmak, ayrıca bu gruplarda tinnitusun prevalansını ve karakteristik özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem Primer tanısı OA, DDRlu, DDRsuz veya Bruksizm olan toplam 97 hasta üzerinde retrospektif/kesitsel bir çalışma gerçekleştirildi. Değerlendirilen klinik parametreler arasında günlük aktivitelerde bozulma, çiğneme sırasında ağrı ve çiğneme etkinliği, eklem sesleri, kas palpasyon skorları, maksimum ağız açıklığı ve tinnitus varlığı yer aldı. Veriler istatistiksel olarak analiz edildi ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular DDRsuz hastalarında günlük aktivitede bozulma, çiğneme ağrısı ve azalmış maksimum ağız açıklığı en yüksek seviyede bulundu. Bruksizm hastaları ise en yüksek masseter palpasyon skorları ve tinnitus prevalansına sahipti. Eklem sesleri en belirgin olarak DDRlu grubunda gözlenirken, OA hastaları göreceli olarak daha hafif semptomlar gösterdi. Gruplar arasında temporal kas palpasyon skorları açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç Bu çalışma, farklı TMB alt tipleri ile bruksizmin klinik bulguları üzerindeki etkilerini değerlendirmekte ve bu hastalıkların kendine özgü semptom profillerini ve ortak özelliklerini ortaya koymaktadır. Bulgular, TMB tanı ve tedavi süreçlerinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların önemini vurgulamaktadır. Özellikle Bruksizm ve tinnitus arasındaki ilişki ile DDRsuz'un günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki belirgin etkisi, daha hedeflenmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu tür çalışmaların geliştirilmesi, klinisyenlerin hastaların ihtiyaçlarına daha uygun ve etkili çözümler sunmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler Bruksizm, klinik bulgular, TME

INTRODUCTION

With the increasing accessibility of the internet, more patients are turning to online platforms to obtain information about their health problems, and the internet has become the main foundation of health literacy. Health literacy is linked to patients' capacity to access, understand, and effectively use health information to take appropriate actions concerning their health. It is closely linked to the quality of the healthcare system^{1,2} There are also publications suggesting that inadequate health literacy may contribute to various medical issues, such as increased hospitalization rates or mortality.^{3,4} At this point, the advantages of the internet in this area may provide a better understanding of medical issues to patients and allow them to have a more active role in their health decisions^{5,6}. This interest in digital content also raises concerns about the reliability of these information sources. Especially when serious health conditions such as cancer are considered, accessing accurate information can encourage patients to seek medical attention at an earlier stage or help them better understand their situation emotionally after a diagnosis⁷.

The first aim of our study is to evaluate the reliability and quality of information in internet about laryngeal cancer. The second aim is to compare the overall quality of medical information websites in Turkey with those from another country. We selected the United Kingdom for comparison because the DISCERN tool, which was used to assess the quality of information, was originally developed there. To our knowledge, no previous study has carried out such a comparison in this context. By doing so, we aim to identify potential areas for improvement in Turkey's online health information environment and contribute to the overall enhancement of healthcare services.

MATERIALS and METHODS

Two otorhinolaryngology specialists conducted this cross-sectional, observational study on January 4 and 5, 2024. Approval by the ethics committee was not needed because the information used in the study was

publicly available and did not include humans or animals. Similar studies had no ethical approval either. A search was made using the Google search engine with the keyword 'laryngeal cancer' in the native languages of the relevant countries from servers in Turkey and the United Kingdom. Both evaluators were native Turkish speakers with advanced English proficiency, sufficient to accurately assess medical content. We selected the United Kingdom for comparison because the DISCERN tool was originally developed there and two of the evaluators are proficient in English. Most internet users tend to use the first results. Therefore, we decided to include the top 25 internet websites related to laryngeal cancer. A total of 50 internet websites evaluated and compared. Websites were excluded if they appeared as sponsored or paid results intended for commercial visibility in the search engine. We also excluded websites that focused solely on a single treatment method without offering broader medical context (e.g., radiotherapy), those that were academically focused, and those that were not directly related to the topic.

The DISCERN tool, developed by the University of Oxford⁸, was employed to assess the overall quality of the content. The DISCERN scoring system comprises 16 questions organized into three main sections. The first eight questions evaluate the reliability of the information source, while the remaining seven questions examine the quality of the presentation of treatment options. Designed specifically to evaluate treatment-related content, the DISCERN tool offers a structured framework for assessing written health materials. In this study, DISCERN scores were categorized into three quality tiers: scores below 40 were classified as low quality, scores between 40 and 55 as moderate quality, and scores above 55 as high quality.

We applied Cohen's kappa, a statistical measure used to evaluate the reliability of agreement between two raters assigning categorical or ordinal ratings, to assess interobserver agreement for both the total DISCERN scores and the individual DISCERN items. Statistical analyses were

performed using the R statistical software (version 4.4.2; R Core Team, 2023). Descriptive statistics, including mean, standard deviation, median, minimum and maximum values, as well as frequencies and percentages, were calculated to summarize the data. Differences in DISCERN scores between Turkish and United Kingdom sources were analyzed using the Mann–Whitney U test, given the non-parametric distribution of the data. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Regarding the overall agreement between observers in total DISCERN scores, Cohen’s Kappa indicated substantial agreement, with a κ value of 0.93 ($p < 0.001$). On a question-by-question basis, most DISCERN items showed substantial to almost perfect agreement, with κ values ranging from 0.75 to 1.00.

The mean total DISCERN score for English sources was 46.13 ± 10.37 (range: 32.0–67.0; median: 42.75), while the mean score for Turkish sources was 43.77 ± 8.97 (range: 30.0–60.5; median: 41.0). The overall mean total DISCERN score was 44.89 ± 9.75 . Among United Kingdom sources, 25.0% were classified as high quality, 41.7% as moderate quality, and 33.3% as low quality. Among Turkish sources, 50.0% were classified as moderate quality, 38.5% as low quality, and 11.5% as high quality. The distribution of total DISCERN scores, including mean values, range, and quality classifications, is summarized in Table 1.

A comparison of overall DISCERN scores between Turkish and United Kingdom sources using the Wilcoxon rank-sum test revealed no statistically significant difference between the two groups ($W = 354.5$, $p = 0.414$). Al-

though English sources had a slightly higher mean score, this difference did not reach statistical significance.

When evaluating the individual DISCERN items, both Turkish and United Kingdom websites showed lower scores in several areas. Weaknesses were observed in items related to source transparency, the currency of information, the availability of additional resources, the explanation of consequences of no treatment, and support for shared decision-making (Items 4, 5, 7, 12, and 15, respectively). Statistically significant differences were observed between Turkish and English sources for four specific questions. English websites received significantly higher scores for Question 1, which assesses whether the aims of the publication are clearly stated ($p = 0.0052$). Likewise, Question 4, which examines the transparency regarding the sources of information used to compile the publication (does it indicate where the information came from?), also showed significantly higher scores among English sources ($p = 0.0466$). In addition, significant differences were found in Question 7 (does it list where to find further help or details?, $p = 0.0314$) and Question 12 (does it explain the possible outcomes of not receiving treatment?, $p = 0.0097$).” These results suggest that English-language health information websites tend to provide clearer objectives and more comprehensive disclosure of information sources compared to their Turkish counterparts. Figure 1 illustrates the mean scores for each DISCERN question, comparing Turkish and English sources based on average ratings.

Among the Turkish websites, the content providers included 16 hospitals, seven doctors, and two organizations/associations. Among the English websites, the content pro-

Table 1. Summary of DISCERN Score Distribution and Quality Classifications

Country	Mean $\pm$ SD	Minimum	Maximum	High Quality (%)	Moderate Quality (%)	Low Quality (%)
Turkey	43.77 ± 8.97	30.0	60.5	11.5	50.0	38.5
United Kingdom	46.13 ± 10.37	32.0	67.0	25.0	41.7	33.3
Overall	44.89 ± 9.75	30.0	67.0	18.0	46.0	36.0

viders consisted of 18 hospitals, three organizations/associations, one doctor, one newspaper, one medical product manufacturer, and one health informatics website.

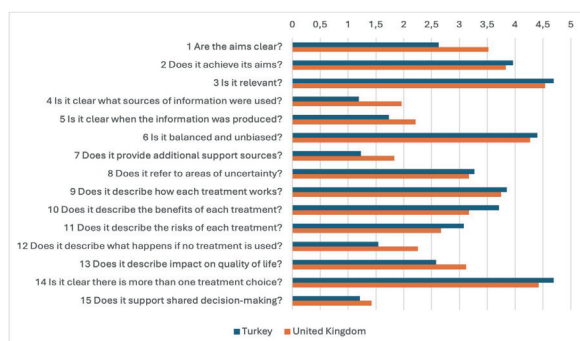


Figure 1. Mean DISCERN scores by question and country.

DISCUSSION

This study assessed the quality of information regarding laryngeal cancer available on websites from Turkey and the United Kingdom. We used the DISCERN tool to evaluate the overall quality. Although there have been studies examining the quality of online medical information on various topics, this is the first study to compare the quality of medical information materials on Turkish websites with those from another country. The mean total DISCERN scores were slightly higher for United Kingdom sources compared to Turkish sources; however, this difference was not statistically significant ($p = 0.414$). When evaluating individual DISCERN items, United Kingdom websites scored significantly better for clearly stating the aims of the publication (Question 1, $p = 0.0052$), disclosing the sources of information (Question 4, $p = 0.0466$), providing details of additional sources of support and information (Question 7, $p = 0.0314$), and describing what would happen if no treatment is used (Question 12, $p = 0.0097$). No statistically significant differences were found for the remaining DISCERN items. Additionally, both groups demonstrated lower performance in Question four, Question five, Question seven, Question 12, and Question 15.

The Internet is becoming an increasingly popular source of medical information due to factors such as wide acces-

sibility and frequent updating of content.⁹⁻¹² However, it is evident that a significant portion of websites does not provide sufficiently reliable information.¹³ In addition to the importance of having accurate information in online materials about diseases, it is also crucial to explain how this information is conveyed, its sources, and, if necessary, any conflicting aspects found in the related literature. This approach enables patients to weigh different treatment options independently and, in potentially distressing situations, to approach the subject more objectively and participate more actively in the decision-making process.

Several studies in the literature examining Turkish-language websites related to cancer have reported that DISCERN scores often fall below acceptable standards, indicating concerns about the overall quality of online health information.^{14,15} In a study conducted by Zirek et al.¹⁵ (2024), Turkish websites providing information on oral cancers were evaluated in terms of readability and content quality. While DISCERN scores were generally found to be at a moderate level, the study did not specify which criteria received lower ratings. On the other hand, according to the JAMA benchmarks, key areas such as authorship and referencing were found to be significantly inadequate. In the study, only 38.3% of the websites provided authorship information, and 5.3% cited their sources. A study by Turk Akbulut (2024) 14 evaluated Turkish websites providing information on oral cancer in terms of content, reliability, and quality, using validated tools such as the DISCERN instrument and the JAMA benchmark criteria. The reported DISCERN scores indicated generally low to moderate quality across the assessed websites, with a significant proportion categorized as 'very poor' or 'poor'. However, the study did not clearly specify which individual DISCERN items received the lowest ratings. Instead, the analysis focused on comparing overall quality scores across different types of content providers. Notably, websites created by dental clinics and general dentists demonstrated significantly lower DISCERN scores compared to those provided by healthcare institutions and special-

ist physicians. The overall DISCERN scores in our study were higher than those reported in previous evaluations of Turkish-language websites. It may also be argued that the areas in which Turkish sources underperformed compared to UK websites particularly those related to the reliability of the information are partially consistent with the aforementioned deficiencies

Although numerous studies in otorhinolaryngology have focused on the quality of online medical information¹⁶⁻¹⁸, publications on laryngeal cancer are limited. In a study conducted by Enver et al. (2020)¹⁹, it was found that videos uploaded by university-affiliated accounts demonstrated significantly higher accuracy compared to those from non-academic sources. In that study, the accuracy of information was evaluated using a self-designed scoring system, and university-affiliated publications were generally classified as high-quality, whereas non-university sources were found to be of moderate quality. In a study by Narwani et al. (2016)²⁰, the quality of laryngeal cancer-related online patient education materials was evaluated using the DISCERN tool, and the mean DISCERN score was found to be 49.8 out of a maximum of 80, and only a limited number of websites achieved high overall DISCERN scores. A similar pattern was observed in our results, with a mean DISCERN score of 44.89 ± 9.75 , and only 18.0% of websites achieving high scores.

In the discussion section of the study by Narwani et al., it was stated that DISCERN scores showed considerable variability, with lower scores particularly noted in areas such as the discussion of complications associated with treatment, the impact of treatment on patients' quality of life, and the provision of references for additional information. In our study, when specifically examining Turkish sources, lower performance was also noted in Question four (Is it clear what sources of information were used to compile the publication?), which assesses the disclosure of information sources. Additionally, consistently low scores were observed in Question seven (Does it provide details

of additional sources of support and information?) and Question 15 (Does the publication support shared decision-making?). These findings indicate a divergence compared to the results of the aforementioned study.

There are also some limitations to our study. Although the DISCERN tool is an accepted tool for evaluating patient information materials, it can be argued that there are few questions focusing on the accuracy of the information. Apart from this, another country other than the United Kingdom could have been selected for comparison, or additional countries could have been included.

In conclusion, this study identified areas for improvement in the quality of laryngeal cancer-related information on both Turkish and United Kingdom internet websites. Overall, the study findings suggest that the quality of online health information is similar and acceptable between Turkish and UK sources. In particular, consistently low scores were observed in Question four (disclosure of information sources), Question five (clarity on when the information was produced), and Question seven (availability of additional sources of support and information), all of which concern the sources from which the information originates, thus directly affecting its reliability. These findings suggest a fundamental deficiency in source-related transparency, highlighting the need for improvements in this domain. At this point, stronger regulatory oversight may help ensure that medical information websites adhere to established quality standards.

Future research should focus on the integration of multimedia tools and other innovative strategies to enhance patient comprehension and ultimately supporting more informed decision-making and better health results. In addition, establishing training initiatives for healthcare professionals and digital content providers on how to produce high-quality health information can play an important role in enhancing the overall effectiveness of online medical resources.

Ethical consent:

Approval by the ethics committee was not needed because the information used in the study was publicly available and did not include humans or animals.

Authorship Contributions

Concept: V.G., Y.Ç., Design: V.G., Y.Ç., Data Collection or Processing: V.G., Y.Ç., Analysis or Interpretation: V.G., Y.Ç., Literature Search: V.G., Y.Ç., Writing: V.G., Y.Ç.

Conflict of interest:

The authors report no conflicts of interest in this work.

Financial disclosure:

The authors have declared that there is no financial support for his study.

References

1. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, et al. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Annals of internal medicine*. 2011;155(2):97-107. doi: 10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005
2. Baker DW, Parker RM, Williams MV, et al. The relationship of patient reading ability to self-reported health and use of health services. *American journal of public health*. 1997;87(6):1027-1030. doi:https://doi.org/10.2105/AJPH.87.6.1027
3. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, et al. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;155(2):97-107. doi:10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005
4. Baker DW, Gazmararian JA, Williams MV, et al. Functional health literacy and the risk of hospital admission among Medicare managed care enrollees. *American journal of public health*. 2002;92(8):1278-1283. doi:https://doi.org/10.2105/AJPH.92.8.1278
5. Robinson TN. Community health behavior change through computer network health promotion: preliminary findings from Stanford Health-Net. *Comput Methods Programs Biomed*. Oct-Nov 1989;30(2-3):137-44. doi:10.1016/0169-2607(89)90065-5
6. Muhtaroglu A, Uygur FA, Ozdemir K. Navigating the depths of digital knowledge: Assessing the seas of YouTube for reliable and high-quality information on appendicitis. *Medicine Science*. 2023;12(3) doi: 10.5455/medscience.2023.05.065
7. Coluk Y, Senocak MI. Patient education in the digital age: An analysis of quality and readability of online information on rhinoplasty. *Medicine (Baltimore)*. Aug 9 2024;103(32):e39229. doi:10.1097/MD.00000000000039229
8. Charnock D, Shepperd S, Needham G, et al. an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health*. Feb 1999;53(2):105-11. doi:10.1136/jech.53.2.105
9. van Heijningen RI, Mannaerts GH, Blondeel PN, et al. PLink, plastic surgery and the Internet. *Br J Plast Surg*. Mar 1998;51(2):86-9. doi:10.1054/bjps.1997.0110
10. Alkurdi E, Li R, Alkurdi D, et al. Comparative Quality Analysis of Bullous Pemphigoid Information Across Six Social Media Platforms. *Cureus*. Mar 2025;17(3):e81163. doi:10.7759/cureus.81163
11. Riestra-Ayora J, Vaduva C, Esteban-Sanchez J, et al. ChatGPT as an information tool in rhinology. Can we trust each other today? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Jun 2024;281(6):3253-3259. doi:10.1007/s00405-024-08581-5
12. Nielsen JPS, Christian vB, and Grønhoj C. Validity of the large language model Chat-GPT (GPT4) as a patient information source in otolaryngology by a variety of doctors in a tertiary otorhinolaryngology department. *Acta Oto-Laryngologica*. 2023/11/01 2023;143(9):779-782. doi:10.1080/00016489.2023.2254809
13. Daraz L, Morrow AS, Ponce OJ, et al. Can Patients Trust Online Health Information? A Meta-narrative Systematic Review Addressing the Quality of Health Information on the Internet. *J Gen Intern Med*. Sep 2019;34(9):1884-1891. doi:10.1007/s11606-019-05109-0
14. Akbulut ET. Analysis of Content, Readability, Reliability, and Quality of Turkish Websites on Oral Cancer. *Adv Health Sports Technol Sci*. 2024;1(1):28-34. doi:10.14744/ahsts.2024.62849
15. Zirek T, Tassöker M. Ağız Kanseri ile İlgili Bilgi Sunan Türkçe İnternet Sitelerinin Okunabilirliği ve İçerik Kalitesi: Metodolojik Çalışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*. 2024;30(3) doi: 10.5336/dentalsci.2023-100518
16. Alseheimi AM, Alseheimi SM, Alhysoni KA. Quality Assessment of Online Health Information on Thyroid Cancer in the Arabic Language: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. Dec 2024;16(12):e76526. doi:10.7759/cureus.76526
17. McKearney TC, McKearney RM. The quality and accuracy of internet information on the subject of ear tubes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. Jun 2013;77(6):894-7. doi:10.1016/j.ijporl.2013.03.021
18. Daines BS, Idicula W. Quality and Readability of Online Patient Education Materials Related to Branchial Cleft Cysts. *Cureus*. Apr 2022;14(4):e24287. doi:10.7759/cureus.24287
19. Enver N, Doruk C, Kara H, et al. YouTube as an information source for larynx cancer: a systematic review of video content. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Jul 2020;277(7):2061-2069. doi:10.1007/s00405-020-05906-y
20. Narwani V, Nalamada K, Lee M, et al. Readability and quality assessment of internet-based patient education materials related to laryngeal cancer. *Head Neck*. Apr 2016;38(4):601-5. doi:10.1002/hed.23939



Expression Profiling of Circular RNAs in *Staphylococcus aureus*-Infected Macrophages *Staphylococcus aureus* ile Enfekte Makrofajlarda Halkasal RNA'ların Ekspresyon Profili

Ufuk Mert^{1,2,3}, **Deniz Ece**¹, **Kerem Güngör**⁴, **Tolga Coşkun**¹, **Uygar Alaman**¹, **Gökhan Gurur Gökmen**⁵, **Ayşe Caner**^{1,3,6}

¹ Ege University, Department of Basic Oncology, Institute of Health Sciences, İzmir, Türkiye

² Ege University, Atatürk Vocational School of Health Services, İzmir, Türkiye

³ Ege University, Translational Pulmonary Research Center (EGESAM), İzmir, Türkiye

⁴ İzmir Institute of Technology, Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science, İzmir, Türkiye

⁵ Alanya University, Vocational School Department of Food Processing, Food Quality Control and Analysis Program, Antalya, Türkiye

⁶ Ege University, Department of Parasitology, Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

ORCID ID: Ufuk Mert: <https://orcid.org/0000-0001-8162-5325>, Deniz Ece: <https://orcid.org/0009-0000-2787-2640>

Kerem Güngör: <https://orcid.org/0009-0001-3911-4668>, Tolga Coşkun: <https://orcid.org/0009-0007-9263-6549>

Uygar Alaman: <https://orcid.org/0009-0009-4932-5010>, Gökhan Gurur Gökmen: <https://orcid.org/0000-0002-1180-0682>

Ayşe Caner: <https://orcid.org/0000-0003-3058-9971>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Ayşe Caner, e-posta / e-mail: : ayse.caner@ege.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 14-06-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 01-07-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2025

Mert U., Ece D., Güngör K. et al. *Staphylococcus aureus* ile enfekte makrofajlarda halkasal RNA'ların Ekspresyon Profili, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025;9(2):114-123

Abstract

Aim	Understanding host-pathogen interactions and identifying novel targets are crucial for controlling <i>Staphylococcus aureus</i> (S. aureus) infections. Circular RNAs (circRNAs), a class of non-coding RNAs, have gained attention due to their stable structure, circular configuration, and roles in biological mechanisms. They are detectable in bodily fluids and tissues, suggesting potential as biomarkers. This study aimed to investigate the circRNA expression profile in S. aureus-infected macrophages and explore their potential role in host-pathogen interactions.
Materials and Methods	THP-1 human monocytic cells were differentiated into macrophages using Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA). THP-1-derived macrophages were infected with S. aureus ATCC 6538P at ratios of 1:25, 1:100, and 1:250. Extracellular bacteria were eliminated using gentamicin. RNA was isolated with Trizol reagent, and cDNA was synthesized. The expression levels of 15 selected circRNA genes were analyzed via RT-qPCR. Gene Ontology (GO) analyses were performed to assess their roles in molecular biological processes.
Results	THP-1 cells were successfully differentiated into macrophages, establishing an infection model. As the infection ratio increased, total RNA concentrations decreased. RT-qPCR revealed that 11 circRNAs were differentially expressed in at least one infection group. Notably, hsa_circ_0001821 was downregulated at a 1:25 infection ratio (p<0.01), hsa_circ_000869 was significantly upregulated at 1:250 (p<0.0001), and hsa_circ_0014130 was downregulated at 1:250 (p<0.0001). GO analyses indicated that infection-related circRNAs regulate RNA/mRNA catabolic processes and cell proliferation.
Conclusions	This study demonstrates that S. aureus infection alters macrophage circRNA expression in a dose-dependent manner. These findings highlight circRNAs as potential regulators of host-pathogen interactions, providing a foundation for novel diagnostic and therapeutic strategies.
Keywords	Infection, Macrophage, Circular RNA, THP-1, <i>Staphylococcus aureus</i>

Öz

Amaç	<i>Staphylococcus aureus</i> (S. aureus) enfeksiyonunun kontrolü için konakçı-patojen etkileşimlerinin anlaşılması ve yeni hedeflerin tanımlanması gerekmektedir. Son yıllarda kodlamayan RNA sınıfından olan halkasal RNA'lar (circRNA), stabil yapıları ve dairesel konfigürasyonları ile biyolojik mekanizmalarda önemli rol oynamakta, vücut sıvılarında ve dokularında bulunmaktadır. Bu çalışma, S. aureus ile enfekte edilmiş makrofajlarda circRNA ekspresyon profilini incelemeyi ve konakçı-patojen etkileşimlerinde circRNA'ların potansiyel rolünü araştırmayı amaçlamıştır.
Gereç ve Yöntem	Makrofaj modeli oluşturmak için THP-1 insan monositik hücreleri kullanılmıştır. THP-1 hücreleri, Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) ile makrofajlara farklılaştırılmıştır. Daha sonra, THP-1 türevi makrofajlar, S. aureus ATCC 6538P suşu ile 1:25, 1:100 ve 1:250 oranlarında enfekte edilmiştir. Enfeksiyon sonrası hücre dışındaki bakterileri elimine etmek için gentamisin uygulanmıştır. Makrofajlardan RNA izolasyonu Trizol reaktifi kullanılarak yapılmış ve cDNA sentezlenmiştir. Belirlenen 15 adet circRNA geninin ekspresyon seviyeleri RT-qPCR ile analiz edilmiştir. Gen Ontolojisi (GO) analizleri ile circRNA'ların moleküler biyolojik süreçlerdeki rolleri değerlendirilmiştir.
Bulgular	THP-1 hücreleri makrofajlara başarılı bir şekilde farklılaştırılmış ve makrofaj-enfeksiyon modeli oluşturulmuştur. Enfeksiyon oranı arttıkça total RNA konsantrasyonlarında azalma tespit edilmiştir. RT-qPCR sonuçlarına göre 11 farklı circRNA geninin deney gruplarının en az birinde ifade edildiği belirlenmiştir. Özellikle, hsa_circ_0001821 geninin 1:25 enfeksiyon oranında azaldığı (p<0.01), hsa_circ_000869 ifadesinin 1:250 enfeksiyon oranında belirgin bir şekilde arttığı (p<0.0001) ve hsa_circ_0014130 ifadesinin 1:250 enfeksiyon durumunda azaldığı (p<0.0001) tespit edilmiştir. GO analizleri, enfeksiyon ile ilgili circRNA'ların RNA/mRNA-hücrel katabolik süreçlerin düzenlenmesinde ve hücre proliferasyonunda rolleri olduğu gösterilmiştir.
Sonuç	Bu çalışma, S. aureus enfeksiyonuna maruz kalan makrofajlarda circRNA ekspresyon profillerinin doza bağlı olarak değişebileceğini ortaya koymuştur. Özellikle circRNA'ların konakçı-patojen etkileşimlerinin anlaşılması ve yeni tanı/tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önemli bir temel oluşturmaktadır.
Anahtar Kelimeler	Enfeksiyon, Makrofaj, halkasal RNA, THP-1, <i>Staphylococcus aureus</i>

INTRODUCTION

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) is a gram-positive bacterium capable of causing a wide range of infections in humans, from skin and soft tissue infections to life-threatening systemic diseases such as sepsis and endocarditis¹. The pathogenicity of *S. aureus* is largely attributed to its virulence factors, including a variety of toxins and enzymes that contribute to host cell damage and the disruption of immune responses². Moreover, *S. aureus* is a major cause of healthcare-associated infections and has demonstrated a remarkable ability to develop resistance to many antimicrobial agents³. Consequently, *S. aureus* is recognized as a significant pathogen in both community and clinical settings, and the urgent need for new therapeutic strategies remains a major public health concern. A deeper understanding of host-pathogen interactions and bacterial adaptations within the host immune system may reveal novel targets for infection control and support the development of innovative therapeutics.

Macrophages play a critical role in controlling bacterial burden and limiting mortality associated with *S. aureus* infections⁴. However, *S. aureus* has evolved sophisticated mechanisms to evade or manipulate macrophage-mediated immune responses to its advantage⁵. It can survive and replicate within macrophages, particularly inside phagosomes^{4,6}, inhibit host cell death mechanisms⁷, and adopt phenotypes associated with increased antibiotic tolerance⁸. Therefore, elucidating the molecular mechanisms and identifying gene targets triggered by intracellular *S. aureus* is crucial for the development of effective preventive and therapeutic interventions. Previous studies have shown that *S. aureus* infection significantly alters the expression of inflammatory cytokine genes involved in the chemotaxis of host monocytes/macrophages, suggesting their pivotal role in the immune response to infection⁹.

Circular RNAs (circRNAs) are a newly identified class of non-coding RNAs characterized by a covalently closed circular structure, which enhances their resistance to exo-

nuclease degradation. CircRNAs exhibit high stability and a notable degree of tissue specificity, often associated with specific developmental stages of tissues and organs^{10,11}. Present in various body fluids and tissues, circRNAs perform diverse functions, including regulation of gene transcription and splicing, acting as miRNA sponges, and serving as scaffolds for protein complexes¹⁰. These properties, combined with their presence in biofluids, render circRNAs promising candidates as clinical biomarkers and therapeutic targets in various diseases^{12,13}. Recent studies have highlighted the roles of circRNAs in host cell responses to pathogens¹⁴. Notably, circRNA_051239, circRNA_029965, and circRNA_404022 have been proposed as potential diagnostic biomarkers for infections caused by *Mycobacterium tuberculosis*¹⁵.

In this study, an infection model was established to investigate the effects of *S. aureus* on macrophages at the gene expression level. CircRNA genes significantly expressed in macrophages in response to infection were identified, aiming to elucidate their roles in host-pathogen interactions and their potential as novel therapeutic or diagnostic targets.

MATERIALS and METHODS

THP-1 Cell Culture and Differentiation into Macrophages
To establish a macrophage-infection model, suspended human monocytic THP-1 cells were used. THP-1 cells were kindly provided by Prof. Dr. XXXX from the Department of Bioengineering, XXX University. The cells were cultured in RPMI-1640 medium (Sigma), supplemented with 10% (v/v) heat-inactivated fetal bovine serum (FBS, Life Technologies), 1% (v/v) penicillin/streptomycin, and GlutaMax (Gibco), in a humidified incubator at 37 °C with 5% CO₂.

THP-1 monocytes were seeded in 9.6 cm² flat-bottomed plates at a density of 500,000 cells per well. Subsequently, Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) was added at a final concentration of 250 ng/mL per well. After 24 hours,

the medium was removed, and cells were washed three times with phosphate-buffered saline (PBS). Differentiation of THP-1 monocytes into macrophages following PMA stimulation was confirmed by microscopic observation of changes in cell morphology and adherence properties¹⁶.

Staphylococcus aureus Culture

The *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P strain was used in this study. For activation, 1 mL of *S. aureus* stored at -20°C in 25% glycerol was inoculated into 9 mL of Tryptic Soy Broth (TSB; pH 7.3 ± 0.2 , Oxoid, UK) and incubated at 37°C for 24 hours. On the following day, 1 mL from the overnight culture was transferred into fresh 9 mL TSB for secondary activation. The bacterial suspension was incubated at 37°C until an optical density (OD_{600}) of 0.6 was reached.

Infection of THP-1 Derived Macrophages with *S. aureus*
THP-1-derived macrophages were infected with *S. aureus*. Sterile glass coverslips were placed into the wells for each experimental group to monitor morphological changes and infection status. THP-1 monocytes seeded on the coverslips were differentiated into macrophages as previously described.

For infection, 10 mL of twice-activated bacterial culture was centrifuged at $3000\times g$ for 5 minutes. The supernatant was discarded, and the bacterial pellet was washed twice with PBS, then resuspended in 3 mL of RPMI-1640 medium supplemented with 5% FBS. The bacterial concentration was determined by measuring the OD_{600} using a NanoSpectrophotometer N60 (Implen, Germany), and the number of bacteria was calculated accordingly.

Macrophages were infected with *S. aureus* at multiplicities of infection (MOI) of 1:25, 1:100, and 1:250 (macrophage: bacteria ratio) and incubated at 37°C for 2 hours¹⁶. After infection, extracellular bacteria were eliminated by treating the cells with gentamicin ($100\text{ }\mu\text{g/mL}$) for 2 hours¹⁷.

Cells were then washed three times with PBS and collected in the presence of Trizol reagent (tripleXtractor, Grisp, Portugal). Morphological changes were observed under a light microscope (CX23, Olympus, Germany). The coverslips were fixed with methanol and stained with 1:20 diluted Giemsa for 10 minutes. Morphological alterations and infection rates were visualized at 100x magnification under a light microscope.

RNA Isolation and cDNA Synthesis

Total RNA was isolated from infected and non-infected THP-1-derived macrophages using Trizol reagent according to the manufacturer's instructions. RNA concentration and purity were measured by a NanoSpectrophotometer N60 (Thermo Scientific, USA) using A260/280 and A260/230 absorbance ratios. Complementary DNA (cDNA) for circRNAs was synthesized using a cDNA synthesis kit (Nepenthe, Turkey) following the manufacturer's protocol. All RNA samples were stored at -80°C , while cDNA samples were stored at -20°C .

Reverse Transcription-Quantitative Polymerase Chain Reaction (RT-qPCR)

RT-qPCR analyses were performed using the LightCycler 480 system (Roche, USA). The expression of circRNA genes was analyzed in 10 μL reaction volumes using SYBR Green I Master Mix (Roche, USA). Each reaction contained 2 μL cDNA, 5 μL 2x SYBR Green I Master Mix, 1 μL forward primer (10 μM), 1 μL reverse primer (10 μM), and 1 μL nuclease-free water. The thermal cycling conditions were: 95°C for 10 s (denaturation), 60°C for 10 s (annealing), and 72°C for 10 s (extension). Specificity of the PCR amplification products was confirmed by electrophoresis on 2% agarose gels. β -Actin was used as an internal reference gene, and results were normalized to its expression levels. The primer sequences for β -Actin were: forward: 5'-ATGATGATATCGCCGCGCTC-3', reverse: 5'-TCGTCGCCCACATAGGAATC-3'

Primer Design and Pathway Analysis

CircRNAs to be analyzed in infected cells were selected from the literature using the keywords “circRNA”, “apoptosis”, “cell proliferation”, and “infection”, resulting in 15 candidate circRNAs. Divergent primers specific to these circRNAs were designed using the Circular RNA Interactome online tool (<https://circinteractome.nia.nih.gov/index.html>). All primer sequences are provided in Table 1. The expression levels of circRNAs in each experimental group were assessed using RT-qPCR. Each experiment was performed in triplicate. Gene expression levels of circRNAs were calculated using the $\Delta\Delta C_t$ method.

Gene ontology (GO) analysis was conducted using the online platform <https://awi.cuhk.edu.cn>. CircRNA IDs and related gene information were obtained from the CircBank database (<http://www.circbank.cn/>).

Statistical Analysis

Differences between control and infected groups were analyzed using GraphPad Prism software (GraphPad Software Inc., CA, USA). The normality of data distribution was assessed before comparing gene expression levels across the

four experimental groups. If parametric assumptions were met, one-way ANOVA was applied followed by Tukey’s HSD test for post-hoc comparisons. For non-parametric data, the Kruskal–Wallis test was used, and significant differences were further analyzed with Dunn’s test. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$).

RESULTS

The infection of THP-1 cells with the *S. aureus* ATCC 6538P strain was successfully established. In this infection model, THP-1 cells were first differentiated into M0 macrophages. The macrophage morphology was examined under a light microscope^{16,18}. Microscopic analysis revealed that THP-1 monocytes displayed a rounded shape and a non-adherent (suspended) pattern, whereas THP-1-derived macrophages exhibited a typical flat, amoeboid, elongated, and branched morphology, indicative of adherent macrophage differentiation (Figure 1).

Table 1. Sequences and Primer Information of the circRNAs

CircRNA ID	Forward Primer	Reverse Primer
hsa_circ_0025036	TGGTCCAGAAGGAGACCTTG	GCCAACCGCTACTTGACATT
hsa_circ_0014130	AAAGTCCGAGGGTTCTGGTT	TGGTACATGACGGAGACACTG
hsa_circ_0002483	TGTGATTCAAGTTGGGGTCA	CGTTATTTGCCAAAAGGATTTC
hsa_circ_0008717	GGTGGCCAGATTAGGTGAGA	CATTCCGTGAGGATCTGTCA
hsa_circ_0043256	TCGAAAGTCACCCCGAATAG	AGTGACGGTGACTGCTCTT
hsa_circ_0001821	TTGGGTCTCCCTATGGAATG	CATCTTGAGGGGCATCTTTT
hsa_circ_0000285	TACCTCTGCAGGCAGGAAGT	TCACATGAATTTAGGTGGGACTT
hsa_circ_0000523	ACATGCTGCCTCAGATGTTG	ACGGAAGGTTGGAGACAATG
hsa_circ_0005320	CCTGTGGCTGAGGCTACAC	ACAGTGGCTCGGAGTAGGG
hsa_circ_0000869	CTCCCAAAGTGCTGGGATTA	ACCCAGCAGGTCATCAAAC
hsa_circ_0008603	CGGTCTCCTGTTGCTCACTT	GCAGTAACCCATTGAGGAAGA
hsa_circ_0005035	GATGAGCAGGATGTGGAGGT	AGCCGATGTGTGAGAAGACC
hsa_circ_0008042	CTATCAGTGCCCGCTTTGTT	GGCCACTATGAAGAGGCTGA
hsa_circ_0032822	CAAGGAATCTGAGTTGCAGTG	CTTCTCCAGCTGACCACGAT
hsa_circ_0004771	TCCGGATGACATCAGAGCTA	TGTGCATCTTCTGGCTGTGT

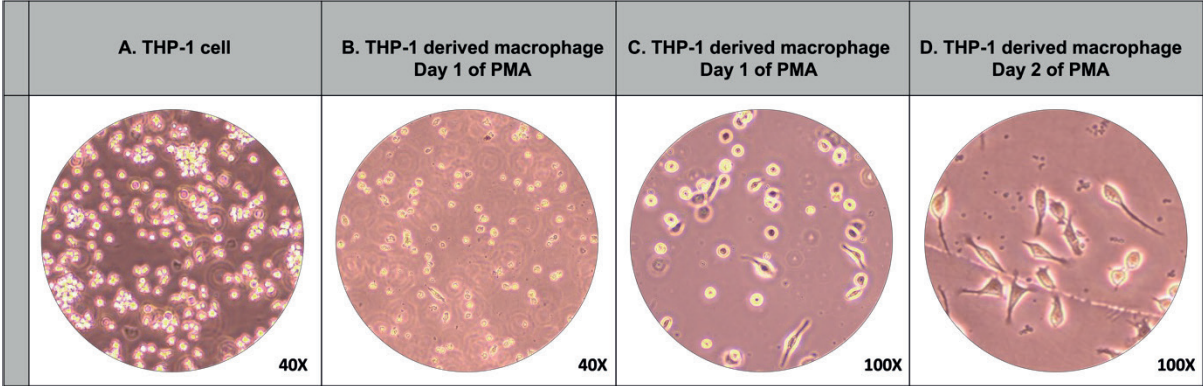


Figure 1. Differentiation of THP-1 monocytes into macrophages. A. Undifferentiated THP-1 monocytes, B. PMA-stimulated THP-1-derived macrophages on day 1 (magnification 40x), C. PMA-stimulated THP-1-derived macrophages on day 1 (magnification 100x), D. PMA-stimulated THP-1-derived macrophages on day 2 (magnification 100x).

Following macrophage differentiation, cells were infected with *S. aureus* at multiplicity of infection (MOI) ratios of 1:25, 1:100, and 1:250. At the 4th hour post-infection, the

coverslips were stained with Giemsa to demonstrate morphological changes and infection status (Figure 2).

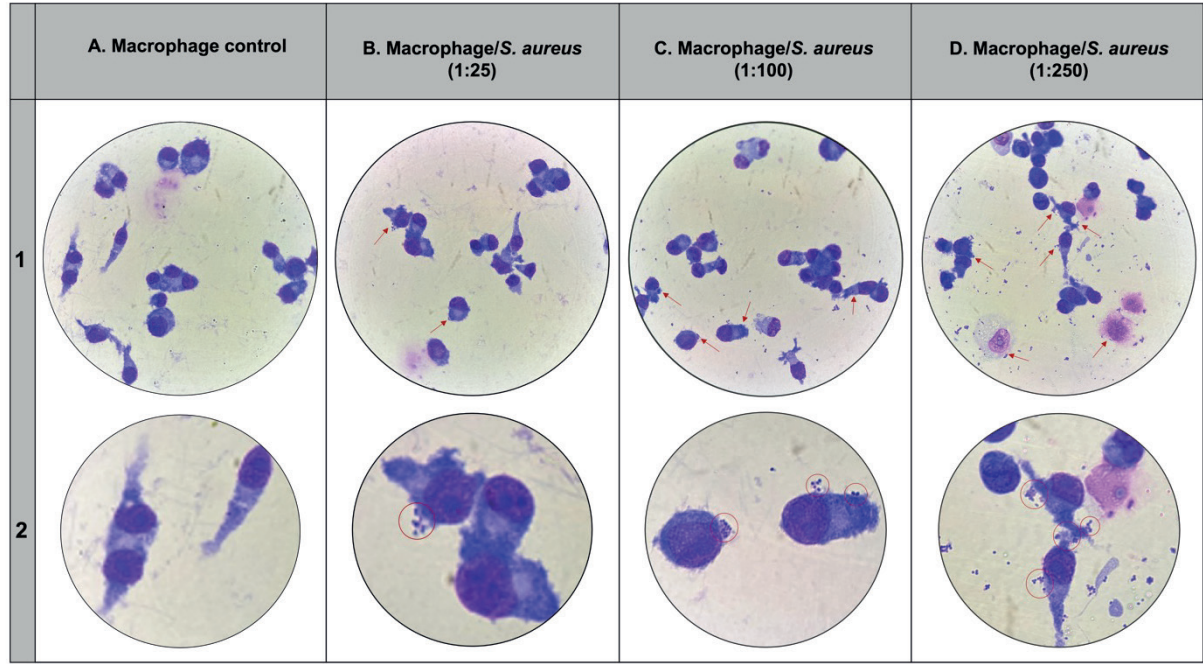


Figure 2. THP-1-derived macrophages infected with *S. aureus*. A. Uninfected THP-1-derived macrophages, B. Macrophages infected with *S. aureus* at 1:25 ratio, C. Macrophages infected with *S. aureus* at 1:100 ratio, D. Macrophages infected with *S. aureus* at 1:250 ratio.

Figures 1 are shown at 40x magnification and Figures 2 are shown at 100x magnification. Red arrows and circles indicate *S. aureus* colonies.

RNA isolation was performed to examine the expression levels of 15 circRNA genes in both control and infected groups. It was observed that as the infection rate increased, there was a decrease in the total RNA concentrations. The concentrations and purity values of total RNA isolated from infected and control THP-1-derived macrophages are shown in Table 2.

Experimental Group	RNA Concentration (ng/μl)	A260/280	A260/230
THP-1 Control	141,92	1,799	1,826
THP-1/SA (1:25)	74,2	1,784	1,801
THP-1/SA (1:100)	72,15	1,874	1,794
THP-1/SA (1:250)	21,32	1,785	1,783

The IDs and detailed information of the investigated circRNAs were obtained from the online database <http://www.circbank.cn>. These circRNAs, the genes from which they are transcribed, their chromosomal locations, genomic lengths, circRNA lengths, and associated functions are listed in Table 3.

Based on RT-qPCR results, 11 circRNAs were found to be expressed in at least one of the experimental groups (Figure 3). However, hsa_circ_0008717, hsa_circ_0043256, hsa_circ_0000285, and hsa_circ_0008603 were not expressed in any group. It was determined that hsa_circ_0025036, hsa_circ_0002483, hsa_circ_0000523, hsa_circ_0008042, hsa_circ_0032822, and hsa_circ_0004771 were expressed

CircBase ID	CircBank ID	Chromosomal Location	Genomic Length	circRNA Length	Gene Symbol	Function
hsa_circ_0025036	hsa_circ-FOXN1_010	chr12: 2974520-2975687	1167	174	FOXN1	Induction of cell proliferation and inhibition of apoptosis
hsa_circ_0014130	hsa_circPIP-5K1A_019	chr1: 151206672-151212515	5843	724	PIP5K1A	Inhibition of apoptosis
hsa_circ_0002483	hsa_circPTK2_020	chr8:141874410-141900868	26458	482	PTK2	Induction of cell growth and intracellular signaling
hsa_circ_0008717	hsa_circAB-CB10_009	chr1: 229665945-229678118	12173	724	ABCB10	Induction of cell proliferation, migration and invasion
hsa_circ_0043256	hsa_circACA-CA_033	chr17: 35604934-35609962	5028	483	ACACA	Inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis
hsa_circ_0001821	hsa_circT-CONS_00015354_001	chr8: 128902834-128903244	410	410	TCONS 00015354	Cell migration, anti-apoptotic effect
hsa_circ_0000285	hsa_circHIPK3_018	chr11: 33362513-33363232	719	284	HIPK3	Induction of cell proliferation, migration and suppression of apoptosis
hsa_circ_0000523	hsa_circMET-TL3_004	chr14: 21971315-21972024	709	623	METTL3	Inhibition of apoptosis
hsa_circ_0005320	hsa_circSEPT9_001	chr17: 75398140-75398785	645	645	SEPT9	Cell proliferation and cell cycle regulation
hsa_circ_0000869	hsa_circGNG7_001	chr19: 2672918-2673380	462	462	GNG7	Autophagy and cell cycle inhibition
hsa_circ_0008603	hsa_circALD-H3A2_004	chr17: 19554859-19575269	20410	1290	ALD-H3A2	Extracellular vesicles (exosomes) formation mechanism
hsa_circ_0005035	hsa_circIG-FIR_001	chr15: 99250790-99251336	546	546	IGF1R	Inhibition of invasion and migration
hsa_circ_0008042	hsa_circ-CPEB4_009	chr5: 173371969-173380275	8306	680	CPEB4	Induction of cell proliferation
hsa_circ_0032822	hsa_circ-CEP128_021	chr14: 81209418-81244390	34972	595	CEP128	Induction of cell proliferation
hsa_circ_0004771	hsa_circN-RIP1_007	chr21: 16386664-16415895	29231	203	NRIP1	Inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis

only in THP-1-derived macrophages. Additionally, the expression level of hsa_circ_0001821, which was also detected in THP-1-derived macrophages, significantly decreased in the 1:25 infection condition ($p < 0.01$) and was not detected in other groups.

Interestingly, hsa_circ_000869 expression was remarkably upregulated at the 1:250 infection ratio ($p < 0.0001$). On the other hand, hsa_circ_0014130 showed a significant decrease in expression at the 1:250 infection condition ($p < 0.0001$). The expression level of hsa_circ_0005320 increased in parallel with increasing infection ratios but was not expressed under the extremely high infection condition of 1:250 (Figure 3).

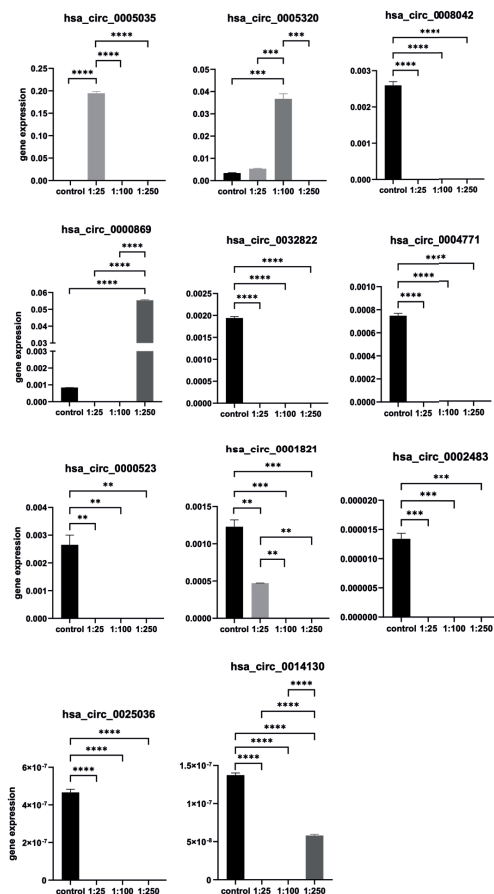


Figure 3. Expression of selected circRNAs in *S. aureus*-infected THP-1-derived macrophages. (*: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$, ***: $p \leq 0.001$, ****: $p \leq 0.0001$).

To estimate the potential roles of circRNAs expressed in THP-1-derived macrophages infected with *S. aureus*, functional analysis was performed. Gene Ontology (GO) analyses indicating the biological processes and associated diseases involving the expressed circRNAs are presented in Figure 4.

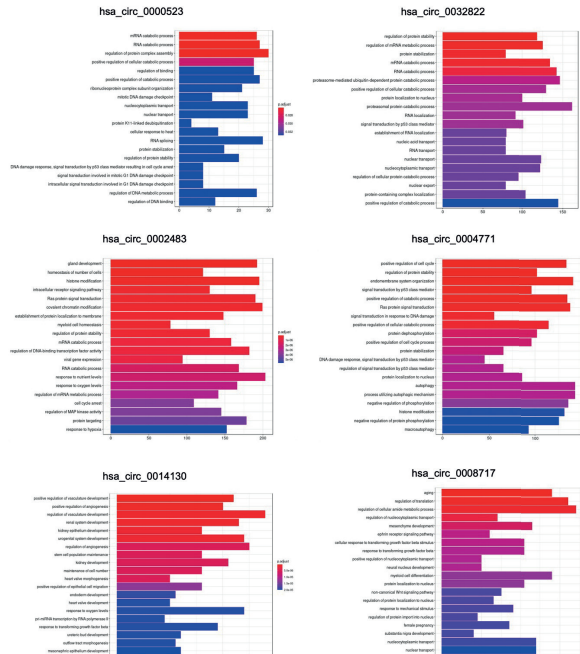


Figure 4. Gene Ontology (GO) analysis of expressed circRNAs. P-values are visualized using color gradients and numerical values.

According to the GO analysis, hsa_circ_0000523, hsa_circ_0032822, and hsa_circ_0002483 were associated with RNA and mRNA catabolic processes, whereas hsa_circ_0002483, hsa_circ_0032822, and hsa_circ_0004771 were involved in the regulation of cellular catabolic processes.

DISCUSSION

Circular RNAs (circRNAs) are a type of single-stranded RNA molecule that form a covalently closed continuous loop. The circular structure of naturally occurring circRNAs confers resistance to exonuclease activity, resulting

in significantly greater stability compared to linear RNAs. Additionally, their ease of detection in body fluids such as saliva, blood, gastric fluid, as well as in tissues and exosomes, makes circRNAs attractive candidates as potential biomarkers for the diagnosis of various diseases^{19,20}. Recent studies suggest that dysregulated circRNA expression may contribute to cancer initiation and progression. Moreover, circRNAs are proposed to be promising biomarkers for liquid biopsy-based cancer diagnostics and potential therapeutic targets in cancer treatment²¹⁻²³.

Macrophages play a central role in the dynamics of *S. aureus* infections. Understanding the interactions between *S. aureus* and macrophages is therefore crucial for uncovering bacterial survival strategies and host immune defense mechanisms^{5,24,25}. However, the expression and functional role of circRNAs in response to *S. aureus* infection remains largely unexplored²⁶. Thus, in this study, we investigated the expression levels and potential functions of selected circRNAs in THP-1-derived macrophages infected with different ratios of *S. aureus*.

In this study, THP-1-derived macrophages were infected with *S. aureus* at varying MOI ratios to assess circRNA expression dynamics during the acute phase of infection. The data revealed that 11 different circRNAs were expressed in at least one experimental group. Among them, hsa_circ_0025036, hsa_circ_0002483, hsa_circ_0000523, hsa_circ_0008042, hsa_circ_0032822, and hsa_circ_0004771 were expressed exclusively in THP-1-derived macrophages, with hsa_circ_00005035 expressed only in the 1:25 infection group.

A similar study conducted by Xia et al. investigated circRNA expression levels in macrophages after 12, 24, and 48 hours of infection. However, their study used only a single MOI and focused on long-term interactions. They reported minimal circRNA expression overall, with only two circRNAs (hsa_circ_0000311 and chr13:43500472-43544806) showing infection-associated upregulation¹⁷.

In contrast, by using three different infection intensities (low-medium-high) in our study, we aimed to characterize the circRNA response in macrophages as a dose-response pattern, considering that clinical pathogen exposure levels vary. Furthermore, by limiting the infection period to 4 hours, we focused on circRNA expression changes that may be associated with early cellular responses and initial gene regulation. To our knowledge, this is the first study in the literature to combine both MOI diversity and early infection time points in exploring circRNA expression dynamics in macrophage-*S. aureus* interactions. Unlike the findings of Xia et al., we observed significant decreases in the expression of two circRNAs at the early 4-hour time point. Among the MOI conditions, a 1:250 ratio induced the most notable changes in circRNA expression, suggesting that circRNA expression can vary in a dose-dependent manner.

To further investigate the biological roles and potential mechanisms of circRNAs in THP-1-derived macrophages responding to *S. aureus* infection, Gene Ontology (GO) analyses were performed. Based on these analyses, circRNAs involved in RNA/mRNA catabolic processes and regulation of cellular catabolism were not affected by infection, whereas circRNAs known to positively influence cell proliferation were found to be downregulated.

Our results suggest that hsa_circ_0025036, hsa_circ_0002483, hsa_circ_0000523, hsa_circ_0008042, hsa_circ_0032822, and hsa_circ_0004771, whose expression stops with infection, may serve as potential diagnostic biomarkers for *S. aureus*. Further studies are required to elucidate the possible relationships of these circRNAs with the host's initial sensing and signaling responses (e.g., PAMP recognition, inflammasome activation).

The findings of this study indicate that certain circRNAs may be evaluated as potential biomarkers, particularly in sepsis or acute infections involving *S. aureus* exposure. Moreover, the dose-dependent and early-phase expres-

sion changes we observed suggest that these circRNAs could serve as candidates for biomarker discovery, rapid diagnostic development, and infection monitoring in *S. aureus*-related diseases. Overall, these results represent a significant step forward in understanding host–pathogen interactions and may support the development of innovative therapeutic strategies in infection management.

Ethics Approval

This study was conducted in vitro and did not require ethical approval.

Peer-review

Externally and internally peer-reviewed.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding this study.

Funding

This study was supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit of Ege University (Project No: TS-KBP-2024-31870).

References

1. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med.* 1998;339(8):520-532. doi:10.1056/NEJM199808203390806.
2. Tam K, Torres VJ. Staphylococcus aureus Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiol Spectr.* 2019;7(2):10.1128/microbiolspec.gpp3-0039-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018.
3. Mlynarczyk-Bonikowska B, Kowalewski C, Krolak-Ulinska A, Marusza W. Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Staphylococcus aureus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8088. doi:10.3390/ijms23158088.
4. Jubrail J, Morris P, Bewley MA, et al. Inability to sustain intraphagolysosomal killing of Staphylococcus aureus predisposes to bacterial persistence in macrophages. *Cell Microbiol.* 2016;18(1):80-96. doi:10.1111/cmi.12485.
5. Pidwill GR, Gibson JF, Cole J, Renshaw SA, Foster SJ. The Role of Macrophages in Staphylococcus aureus Infection. *Front Immunol.* 2021;11:620339. doi:10.3389/fimmu.2020.620339.
6. Lacoma A, Cano V, Moranta D, et al. Investigating intracellular persistence of Staphylococcus aureus within a murine alveolar macrophage cell line. *Virulence.* 2017;8(8):1761-1775. doi:10.1080/21505594.2017.1361089.
7. O'Keeffe KM, Wilk MM, Leech JM, et al. Manipulation of Autophagy in Phagocytes Facilitates Staphylococcus aureus Bloodstream Infection. *Infect Immun.* 2015;83(9):3445-3457. doi:10.1128/IAI.00358-15.
8. Tuchscher L, Medina E, Hussain M, et al. Staphylococcus aureus phenotype switching: an effective bacterial strategy to escape host immune response and establish a chronic infection. *EMBO Mol Med.* 2011;3(3):129-141. doi:10.1002/emmm.201000115.
9. Thänert R, Goldmann O, Beineke A, Medina E. Host-inherent variability influences the transcriptional response of Staphylococcus aureus during in vivo infection. *Nat Commun.* 2017;8:14268. Published 2017 Feb 3. doi:10.1038/ncomms14268.
10. Liang Z, Guo W, Fang S, et al. CircRNAs: Emerging Bladder Cancer Biomarkers and Targets. *Front Oncol.* 2021;10:606485. doi:10.3389/fonc.2020.606485.
11. Salzman J, Chen RE, Olsen MN, Wang PL, Brown PO. Cell-type specific features of circular RNA expression [published correction appears in *PLoS Genet.* 2013 Dec;9(12). doi:10.1371/annotation/f78d2282b-ee4a-4c8d-985c-b1484e845855]. *PLoS Genet.* 2013;9(9):e1003777. doi:10.1371/journal.pgen.1003777.
12. Memczak S, Papavasileiou P, Peters O, Rajewsky N. Identification and Characterization of Circular RNAs As a New Class of Putative Biomarkers in Human Blood. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141214. doi:10.1371/journal.pone.0141214.
13. Verduci L, Tarcitano E, Strano S, Yarden Y, Blandino G. CircRNAs: role in human diseases and potential use as biomarkers. *Cell Death Dis.* 2021;12(5):468. Published 2021 May 11. doi:10.1038/s41419-021-03743-3.
14. Fu Y, Wang J, Qiao J, Yi Z. Signature of circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells from patients with active tuberculosis. *J Cell Mol Med.* 2019;23(3):1917-1925. doi:10.1111/jcmm.14093.
15. Liu H, Lu G, Wang W, et al. A Panel of CircRNAs in the Serum Serves as Biomarkers for Mycobacterium tuberculosis Infection. *Front Microbiol.* 2020;11:1215. doi:10.3389/fmicb.2020.01215.
16. Phuangbubpha P, Thara S, Sriboonai P, Saetan P, Tumnoi W, Charoenpanich A. Optimizing THP-1 Macrophage Culture for an Immune-Responsive Human Intestinal Model. *Cells.* 2023;12(10):1427. doi:10.3390/cells12101427.
17. Xie X, Chen Z, Han M, et al. Profile analysis of circRNAs in human THP-1 derived macrophages infected with intracellular Staphylococcus aureus. *Microb Pathog.* 2022;165:105466. doi:10.1016/j.micpath.2022.105466.
18. Zhang Y, Shi L, Mei H, et al. Inflamed macrophage microvesicles induce insulin resistance in human adipocytes. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12:21. doi:10.1186/s12986-015-0016-3.
19. Chen Z, Xie Z, Han M, et al. Global Transcriptomic Study of Circular-RNA Expression Profile in Osteoclasts Infected by Intracellular Staphylococcus aureus. *Infect Immun.* 2023;91(6):e0035722. doi:10.1128/iai.00357-22.
20. Li L, Wang M, Chen Q, et al. Intracellular Staphylococcus aureus infection in human osteoblasts: circRNA expression analysis. *Heliyon.* 2024;10(7):e28461. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e28461.
21. Liu CX, Li X, Nan F, et al. Structure and Degradation of Circular RNAs Regulate PKR Activation in Innate Immunity. *Cell.* 2019;177(4):865-880.e21. doi:10.1016/j.cell.2019.03.046.
22. Gong Z, Hu W, Zhou C, Guo J, Yang L, Wang B. Recent advances and perspectives on the development of circular RNA cancer vaccines. *NPJ Vaccines.* 2025;10(1):41. doi:10.1038/s41541-025-01097-x.
23. Zhang N, Wang X, Li Y, et al. Mechanisms and therapeutic implications of gene expression regulation by circRNA-protein interactions in cancer. *Commun Biol.* 2025;8(1):77. doi:10.1038/s42003-024-07383-z.
24. Long DR, Holmes EA, Lo HY, et al. Clinical and in vitro models identify distinct adaptations enhancing Staphylococcus aureus pathogenesis in human macrophages. *PLoS Pathog.* 2024;20(7):e1012394. doi:10.1371/journal.ppat.1012394.
25. Bai S, Wen X, Li B, et al. Extracellular vesicles from alveolar macrophages harboring phagocytosed methicillin-resistant Staphylococcus aureus induce necroptosis. *Cell Rep.* 2024;43(7):114453. doi:10.1016/j.celrep.2024.114453.
26. Yuan H, Liu F, Long J, Duan G, Yang H. A review on circular RNAs and bacterial infections. *Int J Biol Macromol.* 2023;244:125391. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.125391.



Antibiotic Resistance Profiles and ESBL Production in *E.coli* and *Klebsiella* spp. Isolated from Clinical Samples in a Tertiary Care Hospital

Üçüncü Basamak Bir Hastanedeki Klinik Örneklerden İzole Edilen *E.coli* ve *Klebsiella* spp. Türlerinde Antibiyotik Direnç Profilleri ve ESBL Üretimi

 Semra Yalçın,   Safiye Göçer

Lokman Hekim University, Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

ORCID ID: Semra Yalçın: <https://orcid.org/0009-0006-3098-5789>, Safiye Göçer: <https://orcid.org/0000-0003-1787-9755>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Safiye Göçer, e-posta / e-mail: : safiyeogocer@lokmanhekim.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 12-07-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 22-07-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2025

Yalçın S., Göçer S. Antibiotic Resistance Profiles and ESBL Production in *E.coli* and *Klebsiella* spp. Isolated from Clinical Samples in a Tertiary Care Hospital, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025;9(2):124-132

Abstract

Aim	Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) play an important role in the development of resistance to beta-lactam antibiotics in Gram-negative bacteria. ESBL-producing bacteria can cause outbreaks, especially in hospital infections, which can lead to inadequate treatment, prolonged hospital stay, and increased mortality rates. This study aimed to investigate the antibiotic resistance profiles and ESBL production rates in <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella</i> spp. species isolated from various clinical samples in a tertiary care hospital
Materials and Methods	A total of 315 bacterial isolates were included in the study between September 2022-January 2023. 213 of them were <i>E.coli</i> (67.6%) and 102 were <i>Klebsiella</i> spp. (32.4%). Antibiotic susceptibilities of the isolates; ampicillin, amoxicillin-clavulanate, piperacillin/tazobactam, cefuroxime, cefixime, cefotaxime, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, imipenem and meropenem were tested. ESBL production was evaluated with a double disk synergy test. The results were interpreted according to EUCAST criteria.
Results	ESBL positivity rate was determined as 35.2% in <i>E. coli</i> isolates and 52.9% in <i>Klebsiella</i> spp. isolates. This rate was found as 22% in pediatric patients and 42% in adult patients. When evaluated according to gender, ESBL positivity was found to be significantly higher in male patients. According to clinical sample types, ESBL positivity was seen most in endotracheal aspirate and wound samples. According to the disk diffusion test, the highest resistance was detected against beta-lactam group antibiotics and the lowest resistance was detected against carbapenems.
Conclusions	ESBL production continues to be a significant resistance problem in hospital infections. This study draws attention to the importance of detecting ESBL-positive isolates with the double disk synergy test. Incorrect and unnecessary antibiotic use is one of the main risk factors for increasing ESBL positivity rates. Therefore, early detection of ESBL-positive bacteria, isolation precautions and reconsideration of antibiotic policies are of great importance.
Keywords	Extended spectrum beta-lactamase, double disk synergy test, <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., antibiotic resistance

Öz

Anaç	Geniş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) gram negatif bakterilerde beta laktam antibiyotiklere direnç gelişmesinde önemli bir rol oynar. GSBL üreten bakteriler salgınlara, özellikle de hastane enfeksiyonlarına sebep olarak yetersiz tedaviye, uzun hastane yatışına ve artmış mortaliteye yol açabilir. Bu çalışma üçüncü basamak bakım hizmeti veren bir hastanede çeşitli klinik örneklerden izole edilen <i>E.coli</i> ve <i>Klebsiella</i> spp. türlerinde antibiyotik direnci profillerini ve ESBL üretimi oranını araştırmayı hedefledi
Gereç ve Yöntem	Eylül 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında toplam 315 bakteri çalışmaya dahil edildi. Bakterilerden 213 tanesi <i>E.coli</i> (%67.6), 102 tanesi <i>Klebsiella</i> spp. (%32.4) idi. İzolatların ampicilin, amoksisilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam, sefuroksim, sefiksim, sefotaksim, gentamisin, amikasin, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametaksazol, imipenem ve meropenem duyarlılıkları test edildi. GSBL üretimi çift disk sinerji yöntemi ile değerlendirildi. Sonuçlar EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi
Bulgular	<i>E.coli</i> izolatlarında GSBL pozitiflik oranı %35.2, <i>Klebsiella</i> spp. izolatlarında ise %52.9 olarak belirlendi. Bu oran pediatrik hastalarda %22, erişkin hastalarda ise %42 olarak bulundu. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde GSBL pozitifliği erkek hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Klinik örnek tiplerine göre GSBL pozitifliği en çok trakeal aspirat ve yara örneklerinde görüldü. Disk difüzyon testine göre en yüksek direnç beta-laktam grubu antibiyotiklere, en düşük direnç ise karbapenemlere karşı saptandı.
Sonuç	ESBL üretimi hastane enfeksiyonlarında önemli bir direnç sorunu olmaya devam etmektedir. Bu çalışma, GSBL pozitif izolatların çift disk sinerji testi ile tespit edilmesinin önemine dikkat çekmektedir. Yanlış ve gereksiz antibiyotik kullanımı, GSBL pozitiflik oranlarını artıran başlıca risk faktörlerinden biridir. Bu nedenle, GSBL pozitif bakterilerin erken tespiti, izolasyon önlemleri ve antibiyotik politikalarının yeniden değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.
Anahtar Kelimeler	Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz, Çift Disk Sinerji Testi, <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., Antibiyotik Direnci

INTRODUCTION

Antimicrobial resistance has become one of the most serious global problems threatening public health today. Increasing antibiotic resistance complicates the treatment of infections, prolongs the duration of treatment, and increases mortality and morbidity rates.¹ Third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales and carbapenem-resistant Enterobacterales are categorised as critical priority by World Health Organization (WHO).² In this context, infection control and appropriate antibiotic use in healthcare institutions are among the basic strategies in the fight against resistance.

Escherichia coli and *Klebsiella spp.* species, which are the main causes of hospital infections, can cause serious clinical conditions, especially in intensive care units (ICU) and immunosuppressed patients. Urinary tract infections, lower and upper respiratory tract infections, wound infections and sepsis caused by these bacteria are more complicated due to resistant strains.³ Resistance to beta-lactam antibiotics, which are frequently preferred in such infections, limits treatment options.

Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) are enzymes that can eliminate the effectiveness of antibiotics, especially third-generation cephalosporins and aztreonam. ESBL production is usually easily transmitted via plasmid, which facilitates the transfer of resistance traits to different bacteria through horizontal gene transfer.^{4,5} ESBL-positive bacteria can also be resistant to antibiotics such as aminoglycosides, quinolones and trimethoprim-sulfamethoxazole, which increases the risk of multidrug resistance (MDR).⁶ Infections caused by ESBL-producing bacteria can lead to inadequate treatment, prolonged hospital stay, and increased healthcare costs. In addition, these strains can cause outbreaks because they can easily spread in hospital environments.⁷ Regular monitoring of ESBL positivity rates and antibiotic resistance profiles is of great importance in order to prevent the spread of resistant bacteria and determine appropriate treatment approaches.

This study aimed to investigate antibiotic resistance patterns and ESBL production rates in *E.coli* and *Klebsiella spp.* isolated from various clinical samples in a tertiary care hospital. The relationship between ESBL positivity and age, gender, sample type, and clinical admission type were also evaluated. It is aimed that the obtained data will contribute to the determination of local resistance trends and to empirical antibiotic selection.

MATERIALS and METHODS

In this study, antibiotic resistance profiles and ESBL production status of a total of 315 strains isolated from urine, blood, sputum, endotracheal aspirate (ETA) and wound samples sent to the microbiology laboratory between September 2022 and January 2023 were evaluated. In patients with multiple positive cultures, only the first isolate was included in the study.

Samples were inoculated on 5% sheep blood agar (SBA) and eosin methylene blue (EMB) agar and incubated at 35°C for 18–24 hours under aerobic conditions. For urine cultures, samples with 10⁵ or more “colonial forming units” (cfu)/ml growth were taken for bacterial identification and antibiotic susceptibility testing. Blood culture bottles were taken as a set, and patients with growth in both bottles were included in the study. Bottles were incubated in the Bactec FX40 (BD Diagnostics, USA) device for 5 days. Those giving positive signals were taken from the device and subcultured into SBA and EMB media.

Isolates were identified by colony morphology, Gram staining and oxidase test. Oxidase negative gram negative bacilli were taken into classical biochemical tests (indole, methyl red, Voges-Proskauer, citrate [IMViC] reactions). For strains that could not be identified by conventional methods, BD Phoenix™ (BD Diagnostics, USA) automatic identification system was used.

Antibiotic susceptibilities were performed by Kirby Bauer disc diffusion method and the results were interpreted

according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) criteria.⁸ ESBL production was tested by double disk synergy test (DDST). Bacterial suspensions were prepared in 0.5% McFarland standard and inoculated onto Mueller-Hinton agar. Cef-tazidime, cefepime, ceftriaxone and amoxicillin-clavulanic acid discs were placed with a distance of at least 20 mm and incubated 18–24 hours at 35°C. Augmented zone of inhibition around beta-lactam discs or presence of keyhole in the direction of clavulanic acid disc was accepted as ESBL positivity.

The study was approved by the Lokman Hekim University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee on 12.05.2022 (Decision No: 2022/77) and supported by the Lokman Hekim University Scientific Research Projects Coordination Unit with project number TYL-2023-28.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the IBM SPSS Statistics v21.0 (IBM Corp., USA) program. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$ in all tests. The distribution of the age variable was evaluated with the Shapiro-Wilk test. Since the age variable showed a normal distribution for all participants, it was summarized with the mean and standard deviation; however, since the distribution was not normal based on ESBL groups, median (min–max) values were used. The age difference between ESBL positive and negative groups was examined with the Mann-Whitney U test. The relationship between gender and ESBL results was evaluated with the Chi-square test. Antibiotic resistance distributions and descriptive variables were reported as frequency (n) and percentage (%).

RESULTS

Between September 2022 and January 2023, 315 bacteria isolated from clinical samples were investigated for their antibiotic resistance profiles and extended-spectrum β -lactamase activity. Of these, 67.6% (n: 213) were *E. coli*, and 32.4% (n: 102) were *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae*

91, *K. oxytoca* 11). The median age of the patients was 63.65 ± 24.27 (min:2, max:101). Out of 315 participants, 69.2% (n: 218) were female and 94.3% (n: 297) were adults. Urine was the most frequently obtained clinical sample (n: 228, 72.4%), followed by ETA (n: 57, 18.1%), wound (n:18, 5.7%), and blood samples (n: 12, 3.8%). The clinical samples were primarily from the ICU, followed by the outpatient clinic and hospital wards. Where the majority of *E. coli* strains were isolated from outpatient clinics and urine samples, *Klebsiella spp.* strains were most commonly isolated from ICUs and ETAs. The distribution of isolates by sex, age, sample type, clinical setting, and ESBL results is summarized in Table 1.

Table 1. The Distribution of Isolates By Sex, Age, Sample Type, Clinical Setting, and ESBL Results

	<i>E. coli</i> n (%)*	<i>Klebsiella spp.</i> n (%)*	Total n (%)**
Gender			
Female	168 (78.9)	50 (49.0)	218 (69.2)
Male	45 (21.1)	52 (51.0)	97 (30.8)
Age			
<18 yrs	18 (8.5)	0 (0.0)	18 (5.7)
>18 yrs	195 (91.5)	102 (100)	297 (94.3)
Sample Type			
Urine	193 (90.6)	35 (34.3)	228 (72.4)
ETA	8 (3.8)	49 (48.0)	57 (18.1)
Blood	4 (1.8)	8 (7.9)	12 (3.8)
Wound	8 (3.8)	10 (9.8)	18 (5.7)
Clinical Setting			
Outpatient Clinics	126 (59.1)	5 (4.9)	131 (41.6)
Wards	21 (9.9)	13 (12.8)	34 (10.8)
ICU	66 (31.0)	84 (82.3)	150 (47.6)
ESBL			
Positive	75 (35.2)	54 (52.9)	129 (41.0)
Negative	138 (64.8)	48 (47.1)	186 (59.0)
Total	213	102	315
* column percentage			
** row percentage			

According to the results of the DDST, ESBL positivity was found in 41.0% (n: 129) of study group. ESBL positivity

was 35.2% (n: 75) in *E. coli* isolates, and was 52.9% (n: 54) in *Klebsiella spp.* ESBL positivity was 22.2% in pediatric patients, while this rate was 42.1% in adults. ESBL positivity was 37.2% in female patients and 49.5% in males and this difference was statistically significant ($p = 0.040$). ESBL positivity was significantly higher in *E.coli* and *Klebsiella spp.* isolates from male patients. ESBL positivity was found to be significantly higher in ETA and wound samples compared to other samples ($p = 0.045$). When ESBL positivity was examined according to patient presentation type, it was found to be 50% (n: 75) in ICU patients, 55.9% (n: 19) in ward patients, and 26.7% (n: 35) in outpatient clinic patients. This difference was statistically significant ($p < 0.001$) (Table 2). The median age was 75.0 (min: 7 – max: 98) in ESBL-positive patients and 68.0 (min: 2 – max: 101) in negative group; this difference was statistically significant ($p = 0.006$).

A comparative analysis of the antibiotic resistance profiles of ESBL-positive and ESBL-negative *E.coli* strains were presented in Table 3. Overall, ESBL-positive isolates exhibited significantly higher rates of resistance to most antibiotics. Furthermore, resistance to commonly used antibiotics such as ciprofloxacin, aminoglycosides and trimethoprim-sulfamethoxazole was also notable in positive strains. In contrast, resistance to carbapenem antibiotics (meropenem and imipenem) was low in both groups, and no statistically significant difference was found.

Antibiotic resistance rates of *Klebsiella spp.* isolates based on their ESBL were analysed in Table 4. Generally, ESBL-positive strains exhibit significantly higher resistance to many antibiotics. Ampicillin, piperacillin-tazobactam, amoxicillin-clavulanate have significantly higher resistance rates in ESBL-positive isolates. Among carbapenem antibiotics, resistance to imipenem and meropenem was higher in the ESBL-positive group, and this differences were statistically significant ($p < 0.05$). According to ESBL positivity no significant difference was found in amikacin and gentamicin resistance. For ciprofloxacin, resistance

rate was quite high in the ESBL-positive group (88.9%).

Because the automated identification system was used to identify a small number of isolates (13%), a concordance analysis between the automated system data and the DDST results could not be performed.

DISCUSSION

This study evaluated the antibiotic resistance profiles and ESBL production rates of *E.coli* and *Klebsiella spp.* strains isolated from various clinical specimens from a tertiary care hospital in relation to variables such as age, gender, clinical specimen and presentation. ESBL-producing Enterobacterales strains pose a serious threat in both hospital-acquired and community-acquired infections. The ESBL positivity rate in cultures obtained in ICU was found to be significantly higher. This may be related to the intensive use of antibiotics, the frequency of invasive procedures, and the closed environment conditions where resistant strains can easily spread. The high positivity rates obtained in this study demonstrate that empiric treatment options are narrowing and the risk of treatment failure is increasing, particularly in ICU.

In this study, 41% of 315 strains isolated from clinical samples were found to ESBL-positive. This rate is largely consistent with similar studies conducted in different regions of Türkiye. For example, Bursal et al. reported ESBL positivity in 41.4% of *E.coli* isolates and 53.2% of *Klebsiella* species in pediatric urinary tract infections.⁹ In a study conducted by Duran et al. on ICU-acquired samples, these rates were 57.3% for *E.coli* and 46.3% for *K. pneumoniae*.¹⁰ In other research, only *E.coli* isolates from urine were investigated and reported ESBL positivity as 34.2% in adult patients.¹¹

In case of international results, systematic reviews by Ramatla and Olaitan at all. suggest that ESBL positivity is increasing worldwide, with regional variations. Global meta-analyses have reported ESBL positivity to be approximately 33% for *E. coli* and 32% for *K. pneumoniae*.¹² The lower (20%) ESBL positivity found in studies conducted in

Table 2. Distribution of ESBL Results by Gender, Clinical Sample and Setting Type					
	Total n	ESBL Positive n (%)*	ESBL Negative n (%)*	χ^2	p-value
Gender					
Female	218	81 (37.2)	137 (62.8)	4.220	0.040**
Male	97	48 (49.5)	49 (50.5)		
Clinical Sample					
Urine	228	85 (37.3)	143 (62.7)	8.055	0.045**
Blood	12	4 (33.3)	8 (66.7)		
ETA	57	28 (49.1)	29 (50.9)		
Wound	18	12 (66.7)	6 (33.3)		
Clinical Setting					
Outpatient Clinics	131	35 (27)	96 (73)	19.19	< 0.001**
Wards	34	19 (56)	15 (44)		
ICU	150	75 (50)	75 (50)		
* Row percentages **Pearson Chi-Square test					

Table 3. Antibiotic Resistance Profiles of E. coli Isolates According to ESBL Results				
Antibiotics	Total Resistance n (%)	ESBL+n (%)75	ESBL-n (%)138	p-value
Ampicillin	142 (66.7)	74 (98.7)	68 (49.3)	<0.001
Amoxicillin-clavulanate	94 (44.1)	61 (81.3)	33 (23.9)	<0.001
Piperacillin-tazobactam	27 (12.7)	19 (25.3)	8 (5.8)	<0.001
Trimethoprim-sulfamethoxazole	80 (37.6)	41 (54.6)	39 (28.3)	<0.001
Ciprofloxacin	82 (38.5)	56 (74.6)	26 (18.8)	<0.001
Gentamicin	39 (18.3)	21 (28.0)	18 (13.0)	0.012
Amikacin	15 (7.0)	12 (16.0)	3 (2.2)	<0.001
Imipenem	6 (2.8)	4 (5.3)	2(1.4)	0.186
Meropenem	12 (5.6)	7 (9.3)	5 (3.6)	0.118

Table 4. Antibiotic Resistance Profiles of Klebsiella spp. Isolates According to ESBL Results				
Antibiotics	Total Resistance n (%)	ESBL+n (%)75	ESBL-n (%)138	p-value
Ampicillin	100 (98.0)	53 (98.1)	47 (97.9)	>0.999
Amoxicillin-clavulanate	83 (81.4)	51 (94.4)	32 (66.7)	0.001
Piperacillin-tazobactam	69 (67.6)	46 (85.1)	23 (47.9)	<0.001
Trimethoprim-sulfamethoxazole	58 (56.9)	40 (74.0)	18 (37.5)	<0.001
Ciprofloxacin	75 (73.5)	48 (88.9)	27 (56.3)	<0.001
Gentamicin	37 (36.3)	21 (38.9)	16 (33.3)	0.707
Amikacin	30 (29.4)	14 (25.9)	16 (33.3)	0.588
Imipenem	57 (55.9)	36 (66.7)	21 (43.8)	0.043
Meropenem	61 (59.8)	41 (75.9)	20 (41.6)	0.001

Sub-Saharan Africa can be explained by the fact that resistance is also lower in places where access to antibiotics is less.¹³ This variability in ESBL rates worldwide is attributed to many factors, including sample size, geographic conditions, antibiotic use policies, and laboratory diagnostic capabilities.^{1,2,12} The 41% ESBL rate obtained in our study highlights the need for caution, particularly in empirical treatment planning, and the importance of incorporating local resistance data into treatment guidelines.

In our study, ESBL positivity was detected in 35% of *E.coli* strains and 53% of *Klebsiella spp.* strains. This suggests that *Klebsiella* species are genetically more prone to ESBL production and play a more dominant role in hospital-acquired infections. Studies in the literature also show higher positivity rates in *Klebsiella spp.* other than *E.coli*.^{9,14,15} Furthermore, the majority of *E.coli* isolates in our study were obtained from outpatient patients and urine samples, while *Klebsiella* strains were obtained from invasive specimens from ICU as ETA. These different sample sources may explain the difference in observed resistance rates.

Lower ESBL positivity rates have also been reported in some studies. Of the 3899 enteric bacteria isolated from urine cultures, 17.9% (n: 699) were found to be ESBL-positive. ESBL positivity was significantly higher in the elderly and children. Resistance to parenterally available antibiotics such as piperacillin-tazobactam, aminoglycosides, and carbapenems was found to be low.¹⁶ In another study examining bacteria isolated from urine cultures, 1443 *E.coli* and 255 *Klebsiella spp.* were evaluated, and the ESBL positivity rate was found to be 19.6% and 21.6%, respectively.¹⁷

We found ESBL positivity 49.5% in bacteria isolated from male patients and 37.2% in female patients. This difference is statistically significant, and similar findings are found in different studies. Similar results were reported a higher rate of antibiotic resistance in males. More frequent urinary tract disorders, catheterization, and long-term antibiotic use in male patients may be possible reasons for this

difference. Furthermore, male patients' higher hospitalizations increase the risk of exposure to resistant bacteria.^{9,11}

In our study, ESBL positivity was most frequently detected in ETA and wound samples. The fact that these samples were mostly collected from ICU may increase the development of resistance due to the frequency of invasive procedures and long-term antibiotic use. Studies also show high ESBL rates in ICU and invasive samples.^{10,14,15} This suggests that sample type and clinical unit are important factors to consider in resistance analysis.

The highest resistance rate among *E.coli* isolates was found to be against ampicillin (66%), followed by amoxicillin-clavulanate, quinolones, and trimethoprim-sulfamethoxazole in our study. Agents such as carbapenems and amikacin had the lowest resistance rates. These findings are consistent with the previous researchs.^{16,18,19}

The highest resistance rate among *Klebsiella spp.* isolates was found to be against ampicillin (98%). High resistance rates were also found to be against amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam, and quinolones. Meropenem resistance was found to be 75.9% and imipenem resistance was 66.7% in ESBL-positive *Klebsiella* strains. The high carbapenem resistance observed in our study has become a serious clinical problem, particularly in *Klebsiella* strains. The widespread use of carbapenems as first-line antibiotics is one of the factors that accelerate the development of resistance to this group. It is known that carbapenem resistance does not arise solely from carbapenem overuse; various mechanisms, including porin loss, efflux pump activation, and carbapenemase production, along with ESBL production, may also play a role in this resistance. However, our study only assessed ESBL at the phenotypic level; the presence of carbapenemases and other resistance mechanisms were not investigated. So, this is one of the limitations of the study.

Carbapenem-resistant Enterobacterales has been identified as one of the most critical threats on the WHO's

current pathogen list.² This resistance is directly associated with treatment failure, prolonged hospital stay, and increased costs. Studies demonstrated a strong correlation between ESBL positivity and carbapenem resistance.^{12,16} Therefore, empiric treatment decisions require careful evaluation of local resistance data, controlled carbapenem use, and increased isolation precautions.

Klebsiella spp. antimicrobial resistance results were found in a study examining 507 *Klebsiella* isolates, 94.5% (n: 479) were identified as *K.pneumoniae* and 5.5% (n: 28) as *K.oxytoca*. Clinical samples were, in order of frequency, 41% (n: 208) as urine, 23.9% (n: 121) as blood, 16.4% (n: 83) as tracheal aspirates, 15% (n: 76) as wounds, and 3.7% (n: 19) as other clinical samples. ESBL production was detected in 65.1% (n: 330) of the *Klebsiella* isolates. The most effective antimicrobials in vitro for both ESBL-producing and non-ESBL-producing isolates were amikacin and imipenem. Among ESBL-producing *K.pneumoniae* isolates, resistance to amikacin was detected in 18% and imipenem in 23.5%.¹⁴

ESBL positivity was detected in 48% of *E. coli* strains and 67% of *K.pneumoniae* strains. The most effective antibiotics against the isolated strains were found to be carbapenems and amikacin for *E.coli* strains and amikacin, and ciprofloxacin for *K.pneumoniae* strains.¹⁵

In the study examining 1028 *E.coli* and 830 *Klebsiella spp.* isolated from blood cultures, the resistance rates were found to be 73.44%-100% for ampicillin, 0.97%-20.36% for meropenem, 2.14%-16.50% for amikacin, 19.16%-35.06% for gentamicin, 45.33%-41.44% for ciprofloxacin, 47.85%-50.48% for trimethoprim sulfamethoxazole, respectively.¹⁹

In a study evaluating more than three thousand *E.coli* strains grown in urine cultures from different patient groups, the antibiotics to which the isolates showed the highest susceptibility were carbapenems (>99%), and amikacin (94.2%), respectively. The highest resistance

rates were detected for ampicillin (61.3%) and amoxicillin-clavulanate (37.5–45.7%). When age groups were compared, the highest resistance to all antibiotics except piperacillin-tazobactam, amikacin and ertapenem was seen in isolates from patients 65 years of age and older. When evaluated in terms of gender, strains isolated from male patients showed higher resistance rates to all antibiotics compared to female patients. Likewise, isolates from inpatients were found to be more resistant than outpatients. A similar distribution was observed in terms of ESBL production; the highest ESBL rate was detected in isolates from patients 65 years of age and older (34.2%). ESBL positivity rate was found in male patients (33.9%) compared to female patients (23.8%); It was found to be higher in inpatients (36.3%) than in outpatients (23.3%).¹¹

Furthermore, in current study, ESBL-positive *E.coli* strains had significantly higher resistance rates to ampicillin (98.7% vs. 49.3%) and other antibiotics compared to ESBL-negative strains. This suggests that ESBL genes are carried in conjunction with multiple antibiotic resistance genes. Antibiotic resistance rates for ESBL-producing bacteria are 55.4% for quinolones and 12.3% for aminoglycosides. Resistance rates for bacteria that do not produce ESBL are 17.4% for quinolones and 9.7% for aminoglycosides.⁹ In another study, the highest resistance rate in *E.coli* strains isolated from urine cultures (n: 1844) was found to be ampicillin (67.22%), while the lowest resistance rate was found to be imipenem and meropenem (2.28%).¹⁸

High resistance rates were observed in ESBL-positive strains not only to β -lactam antibiotics but also to aminoglycosides and quinolones. This is because plasmids carrying ESBL genes often also carry aminoglycoside resistance genes.²⁰ However, it is emphasized that these antibiotics may still be effective in urinary tract infections but should not be preferred alone for empirical treatment.²¹ Although quinolones are antibiotics unaffected by β -lactamases, high ciprofloxacin resistance rates are also observed in ESBL-positive bacteria. The quinolone resistance develops

due to both chromosomal mutations and plasmid-borne mechanisms and has a high potential for co-transmission with ESBL. These two types of resistance are frequently observed together, particularly under increasing antibiotic pressure in the hospital environment.^{22,23} So, careful use of antibiotics and regular monitoring of antibiotic resistance profiles are also essential.

The strengths of our study include the following: It was conducted using clinical samples collected from different clinics of a tertiary hospital; it evaluated the antibiotic resistance profiles and ESBL production of two important pathogens, *E.coli* and *Klebsiella spp.*; and it correlated with demographic factors such as age and gender; and the patient's presentation. Our limitations include the fact that the study was based on a single center, our sample size was low, molecular analysis was not performed, the presence of carbapenemases was not investigated, clinical data about the patients (antibiotic use, length of hospital stay, comorbidities, etc.) were not used, and the distribution of adult and pediatric patients was unbalanced.

CONCLUSION

This study evaluated the antibiotic resistance profiles and ESBL production of *E.coli* and *Klebsiella spp.* isolates from various clinical specimens. The findings indicate that antibiotic resistance and ESBL positivity were significantly higher, particularly in older age groups, males, and inpatients. Our results suggest that demographic and clinical factors play a significant role in the risk of developing resistant bacterial infections. It is vital to restrict the unnecessary use of broad-spectrum cephalosporins and fluoroquinolones. Reducing antibiotic pressure will also limit the spread of ESBL-producing clones and plasmids carrying these genes. In light of these findings, it is suggested that both empirical treatment approaches and infection control measures should be tailored to each patient group.

Ethics Approval

The study was approved by the Lokman Hekim University

Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee on 12.05.2022 (Decision No: 2022/77).

Peer-review

Externally and internally peer-reviewed.

Conflicts of Interest

None declared.

Funding

This study was supported by the Lokman Hekim University Scientific Research Projects Coordination Unit with project number TYL-2023-28.

References

1. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. 2015;109(7):309–318.
2. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461> Date accessed: June 30, 2025
3. Paterson DL. Resistance in Gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control*. 2006;34(5 Suppl 1):S20–S28.
4. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(4):933–951.
5. Yassara S, Zeouk I, Jaouhar S, et al. Extended-spectrum beta-lactamases: definition, history, an update on their genetic environment and detection methods. *J Med Microbiol*. 2025;74(6):002033.
6. Rawat D, Nair D. Extended-spectrum beta-lactamases in Gram-negative bacteria. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3):263–274.
7. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with ESBL production in Enterobacteriaceae bacteremia: A systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):913–920.
8. 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 September 24, 2022.
9. Bursal B, Özdemir AA, Topal N, et al. Çocuklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakteriler ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarına dair bulgular: Tek merkez deneyimi. *J Pediatr Inf* 2025;19(1):13-23.
10. Duran H, Çeken N, Atik B. Escherichia Coli ve Klebsiella Pneumoniae Türlerinde Antibiyotik Direnci ne Durumda? Yoğun Bakım Ünitesinden Beş Yıllık Analiz. *Firat Tıp Dergisi* 2022; 27(2): 116-120.
11. Mirza HC, Sancak B. Comparison of antimicrobial susceptibilities of Escherichia coli isolated from urinary cultures of different patient groups: A university hospital experience. *Klimik Derg*. 2020; 33(3): 270-6.
12. Ramatla T, Mafokwane T, Lekota K, et al. "One Health" perspective on prevalence of co-existing extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2023;22(1):88. doi:10.1186/s12941-023-00638-3
13. Olaitan MO, Orababa OQ, Shittu RB, et al. Prevalence of ESBL-producing Escherichia coli in sub-Saharan Africa: A meta-analysis using a One Health approach. *One Health*. 2025;20:101090. doi:10.1016/j.onehlt.2025.101090
14. Temiz, H., Özbeke, E., Vural, D. G., & Özekinci, T. Klebsiella izolatlarının antimikrobiyal direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2015: 45(2), 68-74.
15. Parlak M, Çıkman A, Bektaş A, et al. Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere direnç: Beş yıllık izlem. *Sakarya Med J* 2012; 2:11-5.
16. Karamanlioğlu D, Yıldız PA, Kaya M, Sarı N. İdrar kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerde genişlemiş spektrumlu β -laktamaz oluşturma sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Derg*. 2019; 32: 233-9.
17. Avcıküçük H, Altın N. Evaluation of the distribution and antibiotic resistance profile of strains isolated from urine specimens. *Klimik Derg*. 2022;35(2):95-102.
18. Çalışkan A, Öner SZ, Demir M, et al. Antimicrobial Resistance of E. coli Strains Isolated from Urine Cultures. *Anatolian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024;3(2), 212–219.
19. Tanrıverdi Çaycı Y., Bıyık İ., Çınar C., Yuosser 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.
20. Alyamani EJ, Khiyami AM, et al. The occurrence of ESBL-producing Escherichia coli carrying aminoglycoside resistance genes in urinary tract infections in Saudi Arabia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16(1):1.
21. Karaikos I, Lagou S, Pontikis K, et al. The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Front Public Health*. 2019;7:151.
22. Salah FD, Soubeiga ST, Ouattara AK, et al. Distribution of quinolone resistance gene (qnr) in ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella spp. in Lomé, Togo. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:104.
23. Rodríguez-Martínez JM, Machuca J, Cano ME, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance: Two decades on. *Drug Resist Updat*. 2016;29:13-29.



Acinetobacter baumannii İzolatlarında Kinolon Direnç Genlerinin Araştırılması

Investigation of Quinolone Resistance Genes in *Acinetobacter baumannii* Isolates

Nqobile Mzulvini, Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Asuman Birinci

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

ORCID ID: Nqobile Mzulvini: <https://orcid.org/0009-0007-0112-8152>, 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

Geliş Tarihi / Received : 16-08-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 23-08-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2025

Mzulvini N., Çaycı Y.T., Birinci A. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kinolon direnç genlerinin araştırılması, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025;9(2):133-137

PYO.TIP.1904.22.008 nolu BAP projesi olarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından desteklenmiştir.

Öz

Amaç	<i>Acinetobacter baumannii</i> izolatları hastane ortamında yaygın olarak bulunan fırsatçı nozokomiyal patojenlerdir. Bu patojenler çoğunlukla yoğun bakım hastalarından izole edilirler. Hastalar, bir kişiden diğerine hastalığın bulaşmasında birincil kaynak olmakla birlikte, tıbbi ekipman ve hastane personeli de enfeksiyonun yayılmasından sorumludur. Bu tez çalışmasında, klinik örneklerden elde edilen <i>A. baumannii</i> suşları üzerinde PCR yöntemini uygulayarak plazmit aracılı kinolon direnç genleri araştırılarak bu genlerin varlığının ve yaygınlığının belirlenmesi ve <i>A. baumannii</i> türlerinde kinolon direncinde plazmitlerin rolünün daha iyi anlaşılması beklenmektedir.
Gereç ve Yöntem	Ocak 2021-Temmuz 2021 tarihleri arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında rutin tanı amacıyla gönderilen klinik örneklerden 175 <i>A. baumannii</i> izolatı çalışmaya dahil edilmiştir. Daha sonra, <i>A. baumannii</i> izolatlarından DNA ekstraksiyonu gerçekleştirilmiş ve ardından multiplex PCR yöntemi kullanılarak kinolon direnç genlerinin varlığı araştırılmıştır.
Bulgular	Bu araştırmanın birincil amacı, <i>A. baumannii</i> türlerine karşı kinolon ilaç etkinliğini önleyen direnç genlerinin varlığını belirlemektir. Klinik laboratuvar rutininden elde edilen toplam 175 örneği <i>A. baumannii</i> türlerinde gen direncini belirlemek için kullanılmıştır. Bulgularımıza göre qnr-S geninin diğer genlere göre daha baskın olduğu gözlemlenmiştir. Qnr A, qnrB, qnrC, qnrS, oqxAB ve qepA genlerinin direnç oranı sırasıyla %0.57, %0.57, %0.57, %5.71, %2.8, %4, %0 şeklinde olduğu belirlenmiştir.
Sonuç	Çalışmamızda plazmit aracılı kinolon direnç genleri <i>A. baumannii</i> izolatlarında tespit edilmiştir. Bu konuda ülkemizde çok fazla yayın bulunmamaktadır.
Anahtar kelimeler	<i>Acinetobacter baumannii</i> , kinolon, direnç, qnr, oqxAB

Abstract

Aim	<i>Acinetobacter</i> isolates are opportunistic nosocomial pathogens commonly found in hospital settings. These pathogens are mostly isolated from intensive care patients. Although patients are the primary source of transmission from one person to another, medical equipment and hospital staff are also responsible for the spread of infection. In this thesis, we investigated plasmid-mediated quinolone resistance genes by PCR on <i>Acinetobacter</i> strains obtained from clinical specimens. By determining the presence and prevalence of these genes, we expect to better understand the role of plasmids in quinolone resistance of <i>Acinetobacter</i> species.
Materials and Methods	Between January 2021 and July 2021, 175 <i>Acinetobacter</i> isolates from clinical specimens sent for routine diagnosis in the Medical Microbiology Laboratory were included in the study. Subsequently, DNA extraction was performed from <i>Acinetobacter</i> isolates and then the presence of quinolone resistance genes was investigated using multiplex PCR method.
Results	This study primarily aimed to identify resistance genes mediating quinolone resistance in <i>Acinetobacter</i> species. A total of 175 clinical routine samples were analyzed to determine resistance genes in <i>Acinetobacter</i> species. According to our findings, the qnr-S gene was more dominant than other genes. The resistance rates of qnr A, qnrB, qnrC, qnrS, oqxAB, qepA and qepA genes were 0.57%, 0.57%, 0.57%, 5.71%, 2.8%, 4% and 0%, respectively.
Conclusions	In our study, plasmid-mediated quinolone resistance genes were identified in <i>A. baumannii</i> isolates. Given the limited number of publications on this subject from our country, these findings provide a valuable contribution to the existing literature.
Keywords	<i>Acinetobacter baumannii</i> , quinolone, resistance, qnr, oqxAB

GİRİŞ

Acinetobacter baumannii birçok araştırmacının dikkatini çeken önemli bir insan patojenidir.¹ *A. baumannii* sepsisemi, ventilatör ilişkili pnömoni, menenjit, idrar yolu enfeksiyonları, endokardit ve yara enfeksiyonları gibi çeşitli hastalıklara neden olmaktadır.² *A. baumannii*'nin kolonizasyon miktarı hastanede yatan hastalarda, özellikle de uzun süredir hastanede yatan veya geniş spektrumlu antibiyotikler veya antikanser ilaçlar alan hastalarda artmaktadır.³ Günümüzde antibiyotik direnç genlerinin çoklu ilaç direnci (ÇİD) oluşturarak yayılması *Acinetobacter* enfeksiyonunun tedavisinde önemli bir sorun haline gelmiştir.⁴ Daha önce yapılan farklı çalışmalar *A. baumannii*'nin florokinolonlar, sefalosporinler, karbapenemler, tetrasiklin ve aminoglikozidler dahil olmak üzere antibiyotiklerin çoğuna dirençli olduğunu göstermiştir.⁵ *A. baumannii*'nin antimikrobiyal direncine enzimatik değişiklikler, hedef genlerde mutasyon, dış membranın geçirgenliğinde değişiklikler ve efluks pompalarının artan ekspresyonunu içeren edinilmiş ve doğal mekanizmalar aracılık etmektedir.⁶

Florokinolonlar, geniş bir aktivite spektrumuna sahip sentetik antimikrobiyal ajanlardır. Çok çeşitli gram-negatif ve gram-pozitif patojenik bakterilere karşı etkilidirler. Son birkaç yılda, yaygın kullanımları nedeniyle, florokinolonlara karşı direnç küresel olarak artmıştır.⁷ Florokinolonlara karşı önemli bir direnç mekanizması, giraz ve topoizomera- raz kodlayan genlerin kinolon direncini belirleyen bölgelerindeki mutasyonlarla tanımlanmaktadır.⁸ İyi bilinen bir diğer florokinolon direnç mekanizması, efluks pompalarının aktivasyonu veya dış membran porin ekspresyonunun azalması yoluyla hücre içi ilaç birikiminin azalmasıdır.⁹

Plazmid aracılı kinolon direncinin (Plazmid-mediated quinolone resistance-PMQR) ortaya çıkışı ilk olarak 1998'de rapor edilmiştir. Bunlar yatay olarak aktarılabilir ve "PMQR" olarak adlandırılır. Üç PMQR geni şunları içerir: qnr(7), aac(6)-Ib-cr (aminoglikozid asetiltransferaz)⁸ ve oqxAB ve qepA (eflüks pompaları).⁹ Plazmid aracılı qnr genleri (qnrA, qnrB, qnrC, qnrD ve qnrS), DNA giraz ve

topoizomera- zı florokinolon inhibisyonundan koruyan pentapeptid tekrar ailesinin proteinlerini kodlar.

Plazmid aracılı qepA efluks pompası, özellikle siprofloksasin olmak üzere hidrofilik florokinolonlara karşı duyarlılığı azaltan majör kolaylaştırıcı süper ailesine aittir.¹⁰ OqxAB, resistance nodulation division (RND) ailesine ait efluks pompalarını kodlar ve çok ilaçlı bir efluks pompasıdır. *A. baumannii*'de florokinolonlara karşı direnç önemli bir sorun olmuştur.⁸ PMQR genlerinin yaygınlığına ilişkin çalışmaların çoğu Enterobacterales üzerine odaklanmıştır.¹¹⁻¹³ *A. baumannii*'nin klinik izolatları arasında PMQR genlerinin yaygınlığına ilişkin veriler azdır.¹⁴

Bu çalışmada, *A. baumannii*'nin klinik izolatlarında PMQR determinantlarının (qnrA, qnrB, qnrS, oqxAB ve qepA) varlığını PCR ile belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak-Aralık 2021 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden toplam 175 *A. baumannii* izolatı toplanmış ve çalışmada her hasta için yalnızca bir izolat test edilmiştir. İzolatların tanımlanması Vitek MS (Biomeriux, Fransa) ve antibiyotik duyarlılıklarının çalışılması Vitek Kompakt2 (Biomeriux, Fransa) ile yapılmıştır.

İzolatlar çalışma zamanına kadar -60°C'de saklanmıştır. DNA ekstraksiyonu polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) için kaynatma tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Qnr (A, B, C, S, D) ve OqxAB determinantları spesifik primerler kullanılarak multipleks PZR ile araştırılmıştır.¹⁹⁻²¹ Çalışmada kullanılan primer dizileri Tablo 1'de verilmiştir. OqxAB için önce oqxA varlığını araştırılmış sonrasında oqxA saptanan izolatlarda OqxB varlığı araştırılmıştır. PCR testlerinde kullanılan primerler Tablo 1'de verilmiştir. PCR testinde qnrA, qnrB, qnrC, qnrS ve OqxAB-pozitif suşlar pozitif kontrol olarak ve *E. coli* ATCC 25928 negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu çalışmamızı onaylamıştır (karar

numarası: B.30.2.ODM.0.20.08/471). Çalışmada Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyulmuştur. Çalışmanın doğası gereği bilgilendirilmiş ebeveyn onayı alınmamıştır; sadece izolatlar test edilmiş ve hastaların elektronik verileri kimlik bilgileri olmadan kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler Excel elektronik tablolarına kaydedilmiş ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada Kullanılan Primer Çiftleri

Gen	Primer adı	Primer dizisi
qnrA	QnrA-F QbrA-R	ATTCTCTACGCCAGGATTTG GATCGGCAAAGGTTAGGTCA
qnrB	QnrB-F QnrB-R	GATCGTGAAAGCCAGAAAGG ATGAGCAACGATGCCTGGTA
qnrC	QnrC-F QnrC-R	GGGTTGTACATTATTGAATCG CACCTACCCATTATTTCCTCA
qnrS	QnrS-F QnrS-R	GCAAGTTCATTGAACAGGGT TCTAAACCGTCGAGTTCGGCG
QepA	QepA-Forward QepA-Reverse	GCAGGTCCAGCAGCGGGTAG CTTCTCTGCCGAGTATCGTG
OqxA	OqxA -Forward OqxA -Reverse	CTCGGCGCGATGATGCT CCACTCTTCACGGGAGACGA
OqxB	OqxB -Forward OqxB -Reverse	TTCTCCCCCGCGGGAAGTAC CTCGGCCATTTGGCGCGTA

BULGULAR

Çalışmamızda 175 *A. baumannii* klinik izolatı test edilmiştir. İzolatların en sık olarak trakeal aspirat örneklerinden (n=102) izole edildiği görülmüştür (%58) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya Dâhil Edilen İzolatların Örnek Dağılımı

Klinik örnek	Sayısı	%
Trakeal Aspirat	104	59,4
Kan	25	14,3
Yara	18	10,3
Balgam	14	8
İdrar	14	8
Toplam Sayısı	175	100

Çalışmaya dahil edilen tüm izolatlar siprofloksasin ve levofloksasin dirençli olarak tespit edilmiştir.

PZR sonuçları

Çalışmaya dahil edilen izolatlarda qnrA (%0.57) ve qnrB (%0.57) birer izolatta, qnrS 10 izolatta (%5.71), oqxAB 4 (%2,8) izolatta tespit edilirken, qepA ise hiçbir izolatta saptanmamıştır. Qnr A, qnrB ve oqxAB pozitif izolatların hepsi trakeal aspirat örneğinden izole edilirken, qnrS saptanan izolatların üçü kan kültürü, yedisi trakeal aspirat örneğinden izole edilmiştir.

TARTIŞMA

Çeşitli çalışmalar *A. baumannii* suşlarının çoğu antibiyotiğe dirençli olduğunu ve bu çoklu ilaç dirençli suşların hastanede yatan hastalar arasında hızla yayıldığını göstermiştir.⁴ Bu dirençler genellikle transpozonlar ve integronlar gibi hareketli genetik elementler üzerinde bulunan ve bakteriler arasında kolayca dağılan genler aracılığıyla gerçekleşmektedir.¹⁵ Çalışmamızda, *A. baumannii* izolatlarının çoğu (%74,2) YBÜ'deki hastalardan izole edilmiştir. Dünya çapında yapılan diğer çalışmalar, YBÜ hastalarında *A. baumannii* ile enfeksiyon oranının yüksek olduğunu göstermiştir.^{16,17} Ayrıca, *A. baumannii* özellikle YBÜ hastalarında ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) gibi enfeksiyonlara neden olabilir. Daha önce, *A. baumannii*'nin trakeal aspirat örneklerinde daha yaygın olduğu bildirilmiştir.^{18,19} Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, *A. baumannii* izolatlarının çoğu (%57,3) trakeal aspiratlardan elde edilmiştir.

PMQR genleri *A. baumannii*'de kinolon direncinden sorumludur. *A. baumannii*'de kinolon direnci prevalansı son yıllarda artmış ve bu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmıştır.²⁰ Çalışmamızda tespit edilen baskın qnr geni qnrS olarak görünmektedir. Diğer çalışmalarda qnrA ve qnrB geninin yaygınlığı daha fazla Enterobacterales olarak bildirilmiştir.²¹ Ancak bölgemizde daha önce yapılan çalışmalarda Enterobacterales izolatlarında qnrS ve qnrB daha yaygın olarak saptanmıştır.²² Ayrıca, kinolon ve florokinolonların aşırı tüketimi nedeniyle dirençli suşların ortaya çıkması, tedavide birçok soruna neden olmuş ve bakteriler arasında aktarılabilir bir direnç oluşturmıştır.

Yang ve arkadaşları çalışmalarında qnr genlerinin yaygınlığını incelemiştir. *A. baumannii* izolatlarının %7,7'sinde (3/39) qnrB ve %2,6 (1/39) qnrS varlığını saptamışlardır.¹⁴ Moosavian ve ark. *A. baumannii* izolatlarında qnr genlerinin varlığını sırasıyla qnrA, qnrB, ve qnrS için %52,6, %0, %3,2 olarak bulmuşlardır.⁶

Bu çalışma, klinik *A. baumannii* suşlarına karşı en etkili antibiyotiğin kolistin olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları, bölgemizdeki *A. baumannii* izolatlarında kinolonlara karşı dirençte plazmit aracılı kinolon direnç genleri olan özellikle qnrS ve oqxAB bireden fazla izolatta tespit edilmiş olup siprofloksasine karşı en önemli direnç faktörleri olduğunu göstermiştir. Ülkemizden de *A. baumannii* izolatlarında ilk oqxAB bildirimidir. Bu genlerin yüksek prevalansı nedeniyle, hekimler bu bakteriyle ilişkili enfeksiyonların tedavisinde florokinolon antibiyotiklerini reçete ederken dikkatli olmalıdır.

Etik Onay

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulu çalışmamızı onaylamıştır (karar numarası: B.30.2.ODM.0.20.08/471). Çalışmada Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyulmuştur.

Yazar Katkıları

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

Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek

Beyan edilecek mali destek yoktur.

References

1. Curtis LT. Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions, J Hosp Infect. 2008; 69: 204–219.
2. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms of virulence and resistance. Int J Antimicrob Agents. 2010;35: 219–226.
3. Coelho J, Woodford N, Turton J, Livermore DM. Multiresistant *acinetobacter* in the UK: how big a threat. JHI. 2004; 58 (3):167–169 .
4. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management, Curr Opin Infect Dis. 2010; 23(4):332- 239
5. Van Looveren M, Goossens H, ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. Clin Mic Infect. 2004;10 (8): 684–704.
6. Moosavian M, Ahmadi K, Shoja S, Mardaneh J, Shahi F, Afzali M. Antimicrobial resistance patterns and their encoding genes among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Ahvaz, Southwest Iran. MethodsX. 2020; 7: 101031.
7. Wang M, Tran JH, Jacoby GA, Zhang Y, Wang F, Hooper DC. Plasmid-mediated quinolone resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* from Shanghai, China. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(07):2242–2248.
8. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2006;43(2, Suppl 2):S49–S56
9. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. Ann N Y Acad Sci. 2015;1354(01):12–31
10. Jacoby GA, Strahilevitz J, Hooper DC. Plasmid-mediated quinolone resistance. Microbiol Spectr. 2014;2(05):10.
11. Rodríguez-Martínez JM, Cano ME, Velasco C, Martínez-Martínez L, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance: an update. J Infect Chemother. 2011;17(02):149–182.
12. Yang H, Chen H, Yang Q, Chen M, Wang H. High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes *qnr* and *aac(6)-Ibcr* in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* from nine teaching hospitals in China. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(12): 4268–4273.
13. Zhu YL, Yang H-F, Liu YY, et al. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance determinants and the emergence of multidrug resistance in clinical isolates of *Shigella* in SiXian area, China. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75(03):327–329.
14. Yang H, Hu L, Liu Y, Ye Y, Li J. Detection of the plasmid-mediated quinolone resistance determinants in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in China. J Chemother. 2016;28(05):443–445.
15. Jin H, Xu XM, Mi Z, Mou Y, Liu P. Drug-resistant gene-based genotyping for *Acinetobacter baumannii* in tracing epidemiological events and for clinical treatment within nosocomial settings, Chin Med J. 2009;122(3): 301–316 .
16. Fontana C, Favaro M, Minelli S, Bossa MC, Testore GP et al. *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit: a novel system to study the clonal relationship among the isolates, BMC Infect Dis. 2008; 8:79 .
17. Kempf M, Rolain JM. The emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. Int J Antimicrob Agents. 2012; 39(2):105–114.
18. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Nat Rev Microbiol. 2007; 5(12): 939–951.
19. Peymani A, Farajnia S, Nahaei MR, Sohrabi N, Abbasi L et al., Prevalence of class 1 integron among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Tabriz, northwest of Iran. Pol J Microbiol. 2012; 61(1):57–60.
20. Wang H, Dzink-Fox JL, Chen M, Levy SB, Genetic characterization of highly fluoroquinolone-resistant clinical *Escherichia coli* Strains from China: Role of R mutations, Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45(5):1515–1521
21. Khayat H, Sadeghifard N, Pakzad I, Azimi L, Delfani S et al. Determination of different fluoroquinolone mechanisms among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Tehran, Iran. Iran Red Crescent Med J. 2017;26: e58798.
22. Coban AY, Nohut OK, Tanrıverdi Çaycı Y, Bayramoğlu G, Pirinççiler M et al. Investigation of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in *Enterobacteriaceae*: a multicenter study. Mikrobiyol Bul 2012;46(3):366-374.



Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu Ön Tanılı Hastaların Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinin Konvansiyonel ve Moleküler Yöntemlerle İncelenmesi

Examination of Cerebrospinal Fluid Samples from Patients with Presumptive Central Nervous System Infections Using Conventional and Molecular Methods

Benan Özçelik¹, Fatma Avcıoğlu²

¹ Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Mikrobiyoloji AD, Bolu, Türkiye

² Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Bolu, Türkiye

ORCID ID: Benan Özçelik: <https://orcid.org/0009-0003-2524-1839>, Fatma Avcıoğlu: <https://orcid.org/0000-0002-6011-7775>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Fatma Avcıoğlu, e-posta / e-mail: : fatmaavcioglu@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received : 22-08-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 30-08-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2025

Özçelik B, Avcıoğlu F. Santral sinir sistemi enfeksiyonu ön tanılı hastaların beyin omurilik sıvısı örneklerinin konvansiyonel ve moleküler yöntemlerle incelenmesi. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025;9(2):138-146

Öz

Amaç	BOS örneklerinde bakteriyel ve viral etkenlerin konvansiyonel ve moleküler yöntemlerle saptanması ve elde edilen bulgular doğrultusunda bu yöntemlerin tanısal etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem	SSS enfeksiyonu ön tanısı almış, 90 hastanın BOS kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonuçları laboratuvar bilgi kayıt sisteminden geriye dönük olarak tarandı. Bakteriyel etkenlerin tanımlanmasında konvansiyonel kültür yöntemleri (Gram boyama, biyokimyasal testler.vb.) ve otomatize VITEK 2 Compact cihazı (Biomérieux, Fransa) kullanıldı. HSV 1-2, VZV, enterovirüs, Parechovirüs, S. pneumoniae, N. meningitidis ve H. influenzae gibi bakteriyel ve viral etken varlığını tespit etmek için Multiplex PCR yöntemi (Anatolia Geneworks Bacterial-Viral Meningitis Panel, Türkiye) kullanıldı.
Bulgular	BOS kültüründe 10 (%11,5) örnekte üreme saptandı. Üreme tespit edilen kültürlerin üçünde Metisiline Duyarlı Koagulaz Negatif Stafilokokkus, üçünde Metisiline Dirençli Koagulaz Negatif Stafilokokkus, ikisinde Metisiline Dirençli Stafilokokkus aureus üretti. BOS kültür üremesi olan 10 hastanın altısında beyaz küre sayısında artış gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Gram boyaması yapılan tüm BOS örneklerinin 11'inde (%12,2) PMNL varlığı gözlemlendi. Gram boyamada PMNL varlığı ile kültür pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p<0,001). Çalışmada yedi (%6,3) örnekte PCR pozitifliği saptandı. PCR pozitifliği olan yedi örnekte üç adet (%3,3) S. pneumoniae DNA'sı, üç adet (%3,3) HSV-1 DNA'sı ve bir adet (%1,1) VZV DNA'sı saptandı.
Sonuç	BOS kültürü, Gram boyama ve hücre sayımı gibi konvansiyonel yöntemler bakteriyel menenjit tanısında halen önemini korurken PCR yönteminin ise özellikle kültür negatif olgularda değerli bir tamamlayıcı tanı aracı olduğu ortaya konmuştur. Kültür yöntemi, bakteriyel menenjitin teşhisinde altın standart olarak kabul edilirken, viral menenjit etkenlerinin hızlı ve güvenilir şekilde tespitinde PCR yöntemi kritik öneme sahiptir.
Anahtar kelimeler	BOS, menenjit, moleküler yöntemler

Abstract

Aim	The aim of this study was to detect bacterial and viral agents in BOS samples using conventional and molecular methods and to compare the diagnostic efficacy of these methods based on the findings obtained.
Materials and Methods	The cerebrospinal fluid (CSF) culture and polymerase chain reaction (PCR) results of 90 patients with a preliminary diagnosis of SSS infection were retrospectively screened from the laboratory information recording system. Conventional culture methods (Gram staining, biochemical tests, etc.) and the automated VITEK 2 Compact device (BioMérieux, France) were used to identify bacterial pathogens. The Multiplex PCR method (Anatolia Geneworks Bacterial-Viral Meningitis Panel, Turkey) was used to detect the presence of bacterial and viral agents such as HSV 1-2, VZV, enterovirus, S. pneumoniae, N. meningitidis, and H. influenzae.
Results	Reproduction was detected in 10 (11.5%) samples in BOS culture. In three of the cultures where reproduction was detected, Methicillin-sensitive coagulase-negative Staphylococcus was reproduced, in three Methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococcus was reproduced, and in two Methicillin-resistant Staphylococcus aureus was reproduced. An increase in white blood cell count was observed in six of the 10 patients with BOS culture growth, and this was found to be statistically significant (p<0.001). The presence of PMNL was observed in 11 (12.2%) of all BOS samples that underwent Gram staining. A statistically significant association was found between the presence of PMNLs in Gram staining and culture positivity (p<0.001). PCR positivity was detected in seven (6.3%) samples in the study. In the seven samples with PCR positivity, three (3.3%) S. pneumoniae DNA, three (3.3%) HSV-1 DNA, and one (1.1%) VZV DNA were detected.
Conclusions	While conventional methods such as BOS culture, Gram staining, and cell counting remain important in the diagnosis of bacterial meningitis, PCR has been shown to be a valuable complementary diagnostic tool, especially in culture-negative cases. While the culture method is considered the gold standard in the diagnosis of bacterial meningitis, PCR is critical for the rapid and reliable detection of viral meningitis pathogens
Keywords	BOS, meningitis, molecular methods

GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, hızlı seyirli, mortalite ve kalıcı nörolojik sekillere yol açabilme riski yüksek, erken tanı gerektiren enfeksiyonlar arasında yer almaktadır^{1,2}. SSS enfeksiyonları arasında çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu beyin zarı enflamasyonu ile karakterize olan menenjit enfeksiyonu en sık karşılaşılan klinik tablolardan biridir. Yapılan çalışmalarda, akut bakteriyel menenjit olgularının yaklaşık %80-85'inden *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) ve *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) gibi bakterilerin sorumlu olduğu bildirilmiştir^{3,4}. Erken tanı ve tedavi sağlanamadığında, bakteriyel menenjit yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ciddi enfeksiyonlar arasında yer almaktadır⁵. Viral menenjite neden olan etkenler arasında ise başlıca enterovirüsler (EV), Herpes simplex virus tip 1 ve 2 (HSV-1, HSV-2), Varicella zoster virus (VZV), kabakulak virüsü, Human Immunodeficiency Virus (HIV) ve lenfositik koriomenenjit virüsü (LCMV) yer almaktadır⁶. Bakteriyel menenjit şüphesi bulunan olgularda tanıda altın standart yöntem, bakterinin beyin omurilik sıvısında (BOS) varlığının gösterilmesidir. Bu amaçla rutin laboratuvar uygulamalarında genellikle BOS kültürü ve Gram boyama yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak kültür yöntemleriyle sonuç elde edilmesi ortalama 2-5 günü bulabilmektedir. Daha hızlı sonuç vermesi, canlı bakteri varlığına ihtiyaç duymaması ve yüksek duyarlılık sağlaması nedeniyle, nükleik asit temelli testler günümüzde daha yaygın olarak tercih edilmektedir⁷. Viral etkenlerin tespitinde de moleküler teknikler, yüksek hassasiyet ve özgüllük sunarak, geleneksel yöntemlere kıyasla daha avantajlı bir yaklaşım sağlamaktadır. Bu yöntemle tanı başarısı günümüzde %50-70 oranına ulaşmıştır. Nükleik asit tespitine dayalı testlerin kullanımı, tanı başarısını artırmada önemli rol oynamaktadır⁸.

Bu çalışmada, SSS enfeksiyonu ön tanısı konulan hastaların BOS örneklerinde, hem konvansiyonel yöntemler hem de moleküler teknikler kullanılarak bakteriyel ve viral etkenlerin tespiti ve elde edilen veriler ışığında her iki yöntemin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

SSS enfeksiyonu ön tanısı almış, Kasım 2020-Kasım 2021 yılları arasında izlenen, 90 hastanın BOS kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonuçları laboratuvar bilgi kayıt sisteminden geriye dönük olarak tarandı. Hastalar yaş, cinsiyet, laboratuvar bulguları ve tanı yöntemleri açısından değerlendirildi. Hastaların çalışmaya dahil edilebilmesi için 'SSS enfeksiyonu ön tanısı' almış olması kriteri arandı. Tekrarlayan hasta örneklerinden yalnızca biri çalışmaya dahil edildi. Hastalardan üç farklı steril tüpte BOS örnekleri alındı. Birinci tüpteki örnek hücre sayımı ve Gram boyama için, ikinci tüpteki örnek kültür ekimi için, üçüncü tüpteki örnek PCR için kullanıldı. BOS örnekleri ilk olarak görünüm açısından değerlendirildi. Tüm BOS numunelerine hücre sayımı ve Gram boyaması yapıldı. Kültür için örnekler %5 Koyun Kanlı agara (RTA, Türkiye), Eozin Metilen Blue (EMB) agara (RTA, Türkiye) ve Çikolatamsı agara (RTA, Türkiye) ekilerek etüvde 18-24 saat, 35±2C°'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kültür plakları bakteriyel etkenler açısından değerlendirildi. Üreme olan plakların bakteriyel etken açısından tanımlanmasında konvansiyonel kültür yöntemleri (Gram boya, biyokimyasal testler.vb.) ve otomatize VITEK 2 Compact cihazı (Biomérieux, Fransa) kullanıldı.

Çalışmada beyin omurilik sıvısında; HSV 1-2, VZV, EV, Parechovirüs, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* gibi bakteriyel ve viral etken varlığını tespit etmek için Multiplex PCR yöntemi kullanıldı. Magnesia 27 2448 (Anatolia Geneworks, Türkiye) Real-Time PCR cihazı, Anatolia Geneworks Bacterial Meningitis Panel (Türkiye) kiti ve Anatolia Geneworks Viral Meningitis Panel (Türkiye) kiti kullanıldı. Bakteriyel ve viral menenjit kitlerinin izolasyon ve amplifikasyon aşamaları ticari firmanın kit prosedürlerine uyularak çalışıldı. Sonuçta elde edilen eğriler kalitatif olarak değerlendirildi.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulundan 134 (2021/79 Karar no) sayısıyla ile etik izin alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler n (sayı) ve yüzdelilerle (%) ifade edildi. Kategorik değişkenler ile test sonucu arasındaki ilişkiler veri dağılımına uygun olarak Pearson'ın ki kare testi ile, sürekli değişkenler ise bağımsız gruplar için t-testi ile değerlendirildi. Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20 programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 90 hastanın 38'i (%42,2) kadın ve 52'si (%57,8) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $35,4 \pm 28,4$ olarak tespit edildi. Gram boyaması yapılan 90 BOS örneğinin 11'inde (%12,2) baskın hücre tipi Polimorfonükleer Lökosit (PMNL) olarak bulunurken dokuzunda mikroorganizma tespit edildi. Gram boyamada mikroorganizma/PMNL varlığı, BOS bulguları (görünüm, hücre sayısı) Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hasta örneklerinin BOS bulguları		
BOS Bulguları	Vaka grubu N (Sayı)	Vaka Grubu N (%)
Görünüm		
Berrak	82	%91,2
Hafif Bulanık	4	%4,4
Bulanık	4	%4,4
Gram boyamada mikroorganizma varlığı	9	%10
Gram boyamada mikroorganizma yokluğu	81	%90
Hücre sayısı/mm³		
0-100	79	%87,8
101-500	9	%10
501-1000	1	%1,1
>1001	1	%1,1
Hakim hücre tipi		
PMNL varlığı	11	%12,2
PMNL yokluğu	79	%87,8

BOS kültüründe 10 (%11,5) örnekte üreme saptanırken kalan 80 (%88,9) BOS örneğinde üreme saptanmadı. Üreme tespit edilen kültürlerin üçünde Metisiline Duyarlı Koagülaz Negatif Stafilacoc (MSKNS), üçünde Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilacoccus (MRKNS), ikisinde Metisiline Dirençli Stafilacoccus aureus (MRSA), birinde Acinetobacter baumannii ve birinde Nocardia spp, üredi. BOS kültür üremesi olan 10 hastanın altısında beyaz küre sayısında artış gözlemlendi. İstatistiksel olarak, yüksek oranda BOS hücre sayısı, kültür pozitifliği üzerinde önemli bir etkiye sahipti ($p < 0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2. BOS hücre sayısının BOS kültürü ve PCR pozitifliği üzerindeki etkileri

	Pozitif sayısı	Hücre sayısı				P ^a
		0-100/mm ³	101-500/mm ³	501-1000/mm ³	>1000/mm ³	
KÜLTÜR	10	4	5		1	<0,001
PCR	7	6		1		<0,001

Çalışmada yedi (%6,3) örnekte PCR pozitifliği saptanırken kalan 83 (%93,7) BOS örneğinde PCR negatif olarak tespit edildi. PCR pozitifliği olan yedi örnekte üç adet (%3,3) S. pneumoniae DNA'sı, üç adet (%3,3) HSV-1 DNA'sı ve bir adet (%1,1) VZV DNA'sı saptandı. Ayrıca HSV-1 DNA'sı saptanan bir hastanın aynı zamanda BOS kültür sonucunda MRKNS de saptandı. BOS hücre sayısının BOS kültürü ve PCR pozitifliği bakımından karşılaştırılması Tablo 2'de gösterildi. Gram boyamada mikroorganizma tespit edilen dokuz(%10) BOS örneğinin sekizinde BOS kültüründe üreme saptanırken, PCR pozitifliği görülmedi. Gram boyamada mikroorganizmaların varlığı ile kültür pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p = 0,001$). Gram boyamada mikroorganizma varlığı ile PCR pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p = 1,000$). Gram boyamada mikroorganizmaların BOS kültürü ve PCR pozitifliği üzerindeki etkileri Tablo 3 ve 4'de gösterildi.

Tablo 3. Gram boyamada mikroorganizmaların BOS kültür pozitifliği üzerindeki etkileri.

	MO YOK (n=81)	MO VAR (n=9)	Pa
Kültür Sonuç			<0,001
Üreme Yok	80 (%98,8)	0 (%0,0)	
Üreme Var	1 (%1,2)	9 (%100,0)	
*MO: Mikroorganizma			

Tablo 4. Gram boyamada mikroorganizmaların BOS PCR pozitifliği üzerindeki etkileri.

	MO YOK (n=81)	MO VAR (n=9)	P ^a
Bakteriyel Menenjit			1,000
S.pneumoniae	3 (%3,7)	0 (%0,0)	
Viral Menenjit			1,000
VZV	1 (%1,2)	0 (%0,0)	
HSV-1	3 (%3,7)	0 (%0,0)	
*MO: Mikroorganizma			

Gram boyaması yapılan tüm BOS örneklerinin 11'inde (%12,2) PMNL varlığı gözlemlendi. Bu hastaların dokuzunda BOS kültür pozitifliği gözlenirken, PCR pozitifliği iki örnekte görüldü. Gram boyamada PMNL varlığı ile kültür pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken ($p<0,001$); Gram boyamada PMNL varlığı ile PCR pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p = 1,000$). Gram boyamada PMNL varlığının BOS kültürü ve PCR pozitifliği üzerindeki etkileri Tablo 5 ve 6'da gösterildi.

Tablo 5. Gram boyamada PMNL varlığının BOS kültür pozitifliği üzerindeki etkileri

	PMNL YOK (n=79)	PMNL VAR (n=11)	P ^a
Kültür Sonuç			<0,001
Üreme Yok	78 (%98,7)	2 (%18,2)	
Üreme Var	1 (%1,3)	9 (%81,8)	

Tablo 6. Gram boyamada PMNL varlığının BOS PCR pozitifliği üzerindeki etkileri

	PMNL YOK (n=79)	PMNL VAR (n=11)	P ^a
Bakteriyel Menenjit			1,000
S.pneumoniae	3 (%3,8)	0 (%0,0)	
Viral Menenjit			0,072
VZV	1 (%1,2)	1 (%9,1)	
HSV-1	2 (%2,5)	1 (%9,1)	

Gram boyamada PMNL varlığı açısından değerlendirilen 11 hastanın BOS örneklerinin beşi berrak görünümde, üçü bulanık görünümde ve kalan üçü de hafif bulanık görünümde idi. Gram boyamada PMNL varlığı ile BOS görünümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü ($p<0,001$). Gram boyamada PMNL varlığı ile BOS görünümü arasındaki istatistiksel ilişki Tablo 7'de özetlendi.

Tablo 7. Gram boyamada PMNL varlığı ile BOS görünümü arasındaki istatistiksel ilişki

	PMNL YOK (n=79)	PMNL VAR (n=11)	P ^a
Görünüş			<0,001
Berrak	77 (%97,5)	5 (%45,5)	
Bulanık	1 (%1,3)	3 (%27,3)	
Hafif Bulanık	1 (%1,3)	3 (%27,3)	

BOS kültür ve PCR yöntemleri ile çalışılan, pozitiflik saptanan hastalar numaralandırılarak makroskopik görünümü, hücre sayımı ve boyalı mikroskopik değerlendirmelerine göre ayrıntılı olarak Tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8. Hastalarımızın genel verileri

Hasta no	Kültür sonuç	Bakteriyel Menenjit Sonuç	Viral Menenjit Sonuç	Görünüm	Hücre Sayısı	M.O	
1	-	S.Pneumoniae	-	Berrak	501-1000 (960)	-	-
2	-	S.Pneumoniae	-	Berrak	0-100 (0)	-	-
3	-	S.Pneumoniae	-	Berrak	0-100 (0)	-	-
4	-	-	HSV-1	Berrak	0-100 (0)	-	-
5	MRKNS	-	HSV-1	Berrak	0-100 (0)	-	-
6	-	-	HSV-1	Berrak	0-100 (30)	-	(+)
7	-	-	VZV	Bulanık	0-100 (40)	-	(+)
8	Acinetobacter baumannii	-	-	Hafif Bulanık	101-500 (480)	(+)	(+)
9	Nocardia spp	-	-	Bulanık	>1000 (3200)	-	(+)
10	MSKNS (Stafilacoccus Epidermidis)	-	-	Berrak	0-100 (20)	(+)	(+)
	-MSKNS (Stafilacoccus Epidermidis)	-	-	Hafif Bulanık	101-500 (280)	(+)	(+)
12	MSKNS	-	-	Berrak	101-500 (300)	(+)	(+)
13	MRKNS (Stafilacoccus Hemoliticus)	-	-	Berrak	0-100 (0)	(+)	(+)
14	MRKNS	-	-	Berrak	101-500 (490)	(+)	(+)
15	MRSA	-	-	Hafif Bulanık	0-100 (0)	(+)	(+)
16	MRSA	-	-	Hafif Bulanık	101-500 (220)	(+)	(+)

Bu tabloya göre bir, iki ve üç numaralı hastaların Multiplex PCR yöntemiyle yapılan bakteriyel ve viral menenjit etkenlerinin tespiti sonucunda S. pneumoniae DNA'sı saptandı. Her üç hastanın da BOS görünüşleri berrak; kültür sonuçları negatif; Gram boyamada mikroorganizma ve PMNL varlığı tespit edilemedi. Bir numaralı hastanın hücre sayımı sonucu 501-1000/mm³ bulunurken, iki ve üç numaralı hastaların hücre sayımı sonucu 0-100/mm³ arasında bulundu. Dört, beş ve altı numaralı HSV-1 DNA'sı saptanan hastaların hepsinin BOS görünüşleri berrak, hücre sayımı sonuçları 0-100/mm³ olarak bulundu. Altı numaralı hastada Gram boyamada PMNL varlığı tespit edildi. Dört ve altı numaralı hastaların kültür sonucu negatif iken, beş numaralı hastanın kültüründe MRKNS üre-

di. VZV DNA'sı saptanan yedi numaralı hastanın BOS görünüşü bulanık, Gram boyamada PMNL varlığı ve kültür sonucu negatif olarak tespit edildi. Hastanın hücre sayımı sonucu 0-100/mm³ arasında bulundu.

Aşı teknolojilerindeki ilerlemeler, gelişen antimikrobiyal tedavilere rağmen SSS enfeksiyonları halen yüksek mortalite ve morbidite açısından toplum sağlığını tehdit eden önemli enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Cinsiyet ve yaş açısından SSS enfeksiyonları görülme oranları yapılan çalışmalara göre incelenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 90 BOS örneğinin 52'si (%57,8) erkek, 38'i (%42,2) kadın olarak bulunurken yaş ortalaması 35,4±28,4 olarak sap-

tanmıştır. Abuhandan ve ark., menenjitli 92 çocuk olguyu incelemişler ve bunların 50'sinin (%54,3) erkek, 42'sinin (%45,7) kadın ve yaş ortalamasının 4,2±4,1 olduğunu bildirmişlerdir⁹. Silva ve ark. 168 hastanın 107'sinin (%63,7) erkek, 60'ının (%35,7) kadın olduğunu kalan 1 hastanın kayıt dışı olduğunu ve 168 hastanın yaş ortalamasının 22,48±18,7 olduğunu bildirmişlerdir¹⁰. Taşkesen ve ark., 73 hastanın 51'inin (%69,8) erkek, 22'sinin (%30,2) kadın olduğunu ve yaş ortalamasının 4,7±3,7 olduğunu bildirmişlerdir¹¹. Yapılan çalışmalarda hastalığa yakalanma oranının kadınlara kıyasla erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, literatürdeki birçok çalışmada da erkek hasta sayısının kadınlara göre daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışmaların yaş dağılımı açısından incelendiğinde ise oldukça geniş farklılıklar olduğu dikkati çekmektedir. Bu durumun, değerlendirilen hasta gruplarının farklı yaş kategorilerinde (yetişkin veya çocuk) olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Mevcut çalışmada yaş ortalamasının (35,4±28,4) geniş bir aralık göstermesi, hem çocuk hem de yetişkin yaş grubundaki hastaların birlikte değerlendirilmiş olmasından kaynaklanmaktadır.

BOS normalde steril ve berraktır; lökosit, eritrosit, mikroorganizma veya yüksek protein varlığı bulanıklığa yol açar ve bu durum öncelikle akut bakteriyel menenjitte düşündürür¹². Çalışmamıza dâhil edilen 90 BOS örneğinin 82'si (%91,2) berrak, 4'ü (%4,4) hafif bulanık ve 4'ü (%4,4) bulanık olarak değerlendirilmiştir. Türkiye'de gerçekleştirilen diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında; Sünbül ve ark.¹³ tarafından incelenen 130 olgunun %19'u berrak, %14'ü hafif bulanık ve %67'si bulanık; Çelik ve ark.¹⁴ tarafından değerlendirilen 121 olgunun %21,3'ü berrak, %8'i hafif bulanık ve %70,7'si bulanık; Hussein ve ark.¹⁵ tarafından incelenen 100 olgunun ise %87'si bulanık görünümde bulunmuştur. Literatürdeki bulgularla karşılaştırıldığında, çalışmamızda BOS'ta bulanık görünüm oranının belirgin şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durumun, çalışmamızda bakteriyel menenjit insidansının görece daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

BOS hücre sayısı ve tipi tanıda kritik olup; bakteriyel menenjitte genellikle nötrofil, viral menenjitte ise 6–48 saat içinde lenfosit predominansı izlenmektedir¹⁶. Çalışmamızda incelenen örneklerin %87,8'inde hücre sayısı 0–100/mm³, %9'unda 101–500/mm³, %1,1'inde 501–1000/mm³ ve %1,1'inde >1000/mm³ olarak belirlenmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda; Ödemiş E¹⁷, akut bakteriyel menenjit tanısı almış ve tedavisi takip edilen 57 hastayı retrospektif olarak incelemiş, bu hastaların %17,67'sinde hücre sayısını >1000/mm³ olarak bildirmiştir. Ayrıca, Durand ve ark.¹⁸ olguların %87'sinde, Hussein ve ark.¹⁵ ise %93,73'ünde hücre sayısını >1000/mm³ olarak saptamıştır. Literatürde bildirilen oranlar, çalışmamızda elde edilen bulgularla farklılık göstermektedir. Bu farklılıkların, çalışmaya dâhil edilen olguların klinik özelliklerinden (örneğin kesin menenjit tanısı almış hastaların seçilmesi gibi) ve çalışma sürelerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Gram boyama, bakteriyel menenjitte neden olan mikroorganizmaların saptanmasında hızlı, ucuz ve yüksek özgüllüğe sahip bir yöntemdir. Boyalı mikroskopik incelemede mikroorganizma saptanma oranı %60–90 arasında değişmekte olup, bu oran BOS'taki bakteri konsantrasyonu ile doğru orantılıdır¹⁹. Çalışmamızda, Gram boyama yöntemi ile incelenen BOS örneklerinin %10'unda mikroorganizma varlığı saptanmıştır. Türkiye'de yapılan benzer araştırmalar incelendiğinde; Toprak ve ark.²⁰, 2012–2013 yılları arasında menenjit ön tanısı almış 100 BOS örneğinin %21'inde Gram boyama ile mikroorganizma tespit ettiklerini bildirmiştir. Yarpuzlu ve ark.²¹ ise inceledikleri 137 olguda bu oranı %6,5 olarak raporlamıştır. Uluslararası literatürde ise; Failace ve ark.²² %63,3, De Gans ve ark.²³ %74, Chakrabarti ve ark.²⁴ %6,7 ve Aronin ve ark.²⁵ %64 oranında Gram boyama ile mikroorganizma saptadıklarını belirtmişlerdir. Literatürde bildirilen oranlardaki farklılıklar, çalışmalara dâhil edilen örnek sayılarındaki değişkenlik ile bakteriyel menenjit etkenlerinin dağılımındaki farklılıklara bağlanabilir. Ayrıca, çalışmamızda Gram boyama yöntemiyle tespit edilen mikroorganizmaların, kültür sonuçlarıyla

uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza dâhil edilen 90 BOS örneğinde kültür ile %11,1 oranında etken mikroorganizma saptanmıştır. Kültür pozitif örnekler incelendiğinde etkenlerin çoğunluğunu (%60) özellikle şant enfeksiyonlarında en sık rastlanan patojenlerden olan KNS olduğu belirlenmiştir. KNS tespit edilen olgular incelendiğinde hastalarda şant takılı olduğu belirlenmiş ve çalışmamızın verileriyle uyumluluk gösterdiği anlaşılmıştır. Literatürde kültür ile menenjit etkeni izole etme oranları incelendiğinde, çalışmalar arasında belirgin farklılıklar gözlenmektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda kültür pozitiflik oranı %5,5 ile %87,2 arasında değişirken; uluslararası çalışmalarda bu oran %28 ile %82 arasında bildirilmiştir^{10,11,14,18,26,27}. Literatürde kültür pozitiflik oranlarındaki bu geniş farklılık, çalışmalara dâhil edilen olguların tanı kriterleri ve çalışma yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

Virüsler aseptik menenjitlerin en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır²⁸. Çalışmamızda Multiplex PCR yöntemi kullanılarak üç hastada (%3,3) HSV-1 DNA’sı, bir hastada (%1,1) VZV DNA’sı olmak üzere toplam dört hastada viral etken saptanmıştır. Türkiye’de yapılan çalışmalara

bakıldığında Akkaya ve ark. 200 BOS örneğinin 13’ünde EV, 10’unda HSV-1 tespit etmişlerdir²⁹. Gültepe ve ark. menenjit ön tanısı almış 100 BOS örneğinin beşinde HSV saptamışlardır³⁰. Çiçek ve ark. 111 BOS örneğinin 25’ini EV, üçünü HSV olarak saptamıştır³¹. Read ve ark. İngiltere’de inceledikleri 1683 BOS örneğinin 21’inde EV, 33’ünde HSV-2, 25’inde HSV-1, 28’inde ise VZV saptamışlardır³². ve ark. Roma’da inceledikleri 146 hastanın 12’sinde HSV-1, dördünde HSV-2 tespit etmiştir³³. Dünya genelinde yapılan çalışmalar, en sık tespit edilen viral etkenlerin enterovirüsler ile HSV tip 1 ve 2 olduğunu göstermektedir. PCR yöntemi ile viral menenjit etkeni saptayan benzer çalışmaların genel verileri Tablo 9’ da özetlenmiştir.

Çalışmamızda da diğer araştırmalarla uyumlu olarak en sık saptanan viral etken HSV tip 1 olmuştur. Çalışmamızda Multiplex PCR yöntemi kullanılarak bakteriyel menenjitte üç hastada (%3.3) S. pneumoniae saptanmıştır. Bakteriyel menenjitin PCR yöntemiyle saptanması açısından diğer çalışmalar incelendiğinde, Chiba ve ark. %72 oranında bakteriyel etken tespit etmiş olup, bu etkenlerin %45,2’sini H. influenzae, %21,4’ünü S. pneumoniae olarak saptadıklarını bildirmişlerdir³⁴. Yıldırım ve ark. %68 oranında bakteriyel etken tespit etmiş olup bu etkenlerin %39,2’sini

Tablo 9. PCR yöntemi ile viral menenjit etkeni saptayan benzer çalışmaların genel verileri

	YER	YIL	SAYI	YÖNTEM	SAPTANAN ETKENLER		
KAYNAK					EV	HSV 1-2	VZV
Vidal ve ark (133)	BREZİLYA	VY	460	PCR	49		
Gaeta ve ark (132)	ROMA	2005-2007	146	PCR		12 HSV-1 4 HSV-2	
Read ve ark (131)	İNGİLTERE	2000-2008	1683	PCR	21	25 HSV-1 33 HSV-2	28
Gültepe ve ark (20)	VY	2009-2010	100	PCR		5 HSV	
Soylar ve ark (21)	İZMİR	2012	289	PCR	1	2 HSV	
Çiçek ve ark (130)	VY	2012-2014	111	PCR	25	3 HSV	
Akkaya ve ark (129)	VY	2014	200	PCR	13	10 HSV	
*VY: Veri Yok							

N. meningitidis, %1,7 S. pneumoniae ve %1.07'sini H. influenzae olarak saptadıklarını belirtmişlerdir³⁵. Gültepe ve arkadaşları %10 S. pneumoniae, %2 N. meningitidis ve %1 H. influenzae saptadıklarını bildirmişlerdir³⁰. Yapılan çalışmalarda bakteriyel menenjit etkenlerinin tespit oranlarının farklılık göstermesi, örnek sayılarındaki ve olguların klinik özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda bakteriyel menenjit etkenlerinin saptanmasında hem konvansiyonel hem de moleküler yöntemler kullanılmıştır. Üç hastada PCR ile S. pneumoniae DNA'sı tespit edilirken kültürde üreme saptanmamış, dosya incelemelerinde bu hastaların lomber ponksiyon öncesinde ampirik antibiyotik tedavisi aldığı belirlenmiştir. Bu durum kültür negatifliğinin antibiyotik kullanımına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde, antibiyotik tedavisi sonrası kültür negatif, PCR pozitif sonuçların bildirildiği görülmektedir^{36,37}. PCR'nin canlı bakteri gerektirmemesi, özellikle antibiyotik uygulanmış olgularda avantaj sağlamaktadır. PCR hızlı ve canlı bakteri gerektirmeyen bir yöntem olmasına karşın, yalnızca uygun primer mevcutsa etkeni tespit edebilir. Çalışmamızda kültür ile KNS, MRSA, Acinetobacter baumannii ve Nocardia spp. saptanmış, PCR ile bu etkenler tespit edilememiştir; bu da PCR'nin avantajlarına rağmen kültür yönteminin tamamlayıcı olarak kullanılmasının önemini ortaya koymaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızda BOS örneklerinde PCR pozitifliği %6,3 oranında saptanmış olup en sık etkenler S. pneumoniae ve HSV-1 olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte Gram boyamada mikroorganizma varlığı ile kültür pozitifliği arasında güçlü bir istatistiksel ilişki bulunmasına ($p = 0,001$) rağmen, PCR pozitifliği ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 1,000$). Benzer şekilde, Gram boyamada PMNL varlığı ile BOS kültürü pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur ($p < 0,001$), ancak PCR pozitifliği ile ilişkili bulunmamıştır ($p = 1,000$). Ayrıca, Gram boyamada PMNL varlığı ile BOS görünümü arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlar, BOS kültü-

rünün ve Gram boyamanın halen bakteriyel menenjit tanısında önemli katkılar sağladığını, PCR yönteminin ise özellikle kültür negatif olgularda tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Kültür yöntemi, bakteriyel menenjitin tanısında altın standart olarak kabul edilirken, viral menenjit etkenlerinin hızlı ve güvenilir şekilde tespitinde PCR yöntemi kritik öneme sahiptir. PCR'nin erken tanı ve hızlı sonuç sağlama avantajı, tedaviye zamanında başlanmasını ve komplikasyonların azaltılmasını mümkün kılmaktadır.

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Hastaların başvuru anındaki semptom ve bulgulara ait veriler, hasta kayıtlarındaki eksiklikler nedeniyle çalışmaya dâhil edilememiştir. Benzer şekilde, BOS biyokimyasal tetkik sonuçları da veri eksikliği nedeniyle analiz dışında bırakılmıştır. Ayrıca, virolojik etkenlerin tespitinde kullanılan hücre kültürü yöntemi, laboratuvar koşullarının yetersizliği ve yüksek maliyet nedeniyle çalışmamızda desteklenememiştir.

Etik Onay

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 134 (2021/79 Karar no) sayısı ile etik izin alınmıştır. Tez çalışmasından üretilmiştir.

Yazar Katkıları

Konsept: F.A., Dizayn: F.A., Veri Toplama ve İşleme: B.Ö., Analiz ve Yorumlama: F.A., Literatür Tarama: B.Ö., Makale Yazımı: F.A., B.Ö.

Çıkar Çatışması

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Beyan edilecek mali destek yoktur.

References

1. Çelebi G. Bakteriyel-viral menenjit ayırımında erken dönemde serum prokalsitonin ve akut faz yanıtının değeri [uzmanlık tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2001.
2. Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları II. Bilim Tıp Yayınevi, Ankara. 2002;602.
3. Karakartal G, Altay G, Arısoy ES. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002; s. 985–1018.
4. Yılmaz K, Demiray T, Ölmez M, ve ark. A Case of Meningitis and Brain Abscess Due to Streptococcus constellatus. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1(1):31-33.
5. Kılıç I, Altuğlu I, Çiçek C, ve ark. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu Etkeni Enterovirusların RT-PCR ve Hücre Kültür Yöntemleri ile Saptanması. Mikrobiyol Bul. 2011;45(3):468–477.
6. Attia J, Hatala R, Cook DJ, et al. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? JAMA. 1999 Jul 14;282(2):175–181.
7. Amin M, Ghaderpanah M, Navidifar T. Detection of Haemophilus influenzae type b, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae and Neisseria meningitidis in CSF specimens of children suspicious of Meningitis in Ahvaz, Iran. Kaohsiung J Med Sci. 2016 Oct;32(10):501–506.
8. Jarrin I, Sellier P, Lopes A, et al. Etiologies and management of aseptic meningitis in patients admitted to an Internal Medicine Department. Med (United States). 2016;95(2):1–9.
9. Abuhandan M. Meningitis in children: Analysis of 92 cases. Dicle Med J / Dicle Tıp Derg. 2013;40(1):15–20.
10. Andriano da Silva W, Macêdo A, Gomes L, et al. Epidemiological profile of acute bacterial meningitis in the State of Rio Grande do Norte, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 2010;43(4):455–457.
11. Taşkesen M, Taş AM. Çocuklarda Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları. Dicle Tıp Derg. 2007;2(34):123–126.
12. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit II: Klinik bulgular ve tanı. Çocuk Sağlığı ve Hast Derg. 2003;46(2):128–38.
13. Sünbül M, Esen Ş, Eroğlu C, ve ark. Meninjitli 130 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Enfeksiyon Derg. 1999;13(3):303–308.
14. Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, ve ark. Yüz Yirmi Bir Menenjit Olgusunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Klimik Derg. 2003;1(16):11–14.
15. Hussein AS, Shafran SD. Acute Bacterial Meningitis in Childhood. Lancet. 1976;79(6):701.
16. Tülek N, Tanyel E. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarına Genel Bakış. In: Topçu W, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;s. 1375–1390.
17. Ödemiş Başpınar E. Bakteriyel menenjit tanısında BOS kültürü ve BOS PCR yöntemlerinin karşılaştırılması [uzmanlık tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
18. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults--A review of 493 episodes. New England Journal of Medicine.1993;328(1), 21-28.
19. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell G, Douglas R, Bennett J, editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases New York, 2005; s. 1083–1126.
20. Toprak S, Can K, Çalışkan R, et al. Determination of Bacterial Meningitis Agents by Culture and PCR in Patients Diagnosed with Meningitis. Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg. 2019;49(4):191–196.
21. Yarpuzlu M, Aslan G, Ülger M, et al. Investigation of Bacterial Meningitis Agents from Patients with Suspicion of Non-Neonatal Meningitis by Conventional and Molecular Methods. Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg. 2017;47(4):205–212.
22. Failace L, Wagner M, Chesky M, et al. Simultaneous detection of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae and Streptococcus sp. by polymerase chain reaction for the diagnosis of bacterial meningitis. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(4):920–924.
23. De Gans, J., De Beek V. MD. Dexamethasone in Adults With Bacterial Meningitis. N Engl J Med. 1997;347(20):1769–1775.
24. hakrabarti P, Das BK, Kapil A. Application of 16S rDNA based seminested PCR for diagnosis of acute bacterial meningitis. Indian J Med Res. 2009;129(2):182–188.
25. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Adverse Clinical Outcome and Effect of Antibiotic Timing. Ann Intern Med. 1998;129:862–869.
26. Pişkin N, Yalçı A, Aydemir H, ve ark. İkiyüzkükdört Erişkin Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu Olgusunun Değerlendirilmesi. Flora. 2004;1(3):119–124.
27. Meyer CN, Samuelsson IS, Galle M, et al. Adult bacterial meningitis: aetiology, penicillin susceptibility, risk factors, prognostic factors and guidelines for empirical antibiotic treatment. Clin Microbiol Infect. 2004;10(8):709–717.
28. Kılıç I, Altuğlu I, Çiçek C, ve ark. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu Etkeni Enterovirusların RT-PCR ve Hücre Kültür Yöntemleri ile Saptanması. Mikrobiyol Bul. 2011;45(3):468–477.
29. Akkaya O, Güvenç Hİ, Güzelant A, et al. Investigation of the Causative Agents of Meningitis By Real-Time PCR Method. Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg. 2017;47(3):131–137.
30. Gültepe B, Bayram Y, Güdücüoğlu H, et al. Investigation of Bacterial and Viral Meningitis Agents with Different PCR Methods at a University Hospital. Abant Med J. 2015;4(2):125–129.
31. Çiçek C, Pullukçu H, Kalfaoğlu H, ve ark. Akut Menenjit Kliniği ile Başvuran Hastaların BOS Örneklerinde Viral Etkenlerin Erken Tanısı. Flora. 2015;20(4):174–181.
32. Read SJ, Kurtz JB. Laboratory diagnosis of common herpesvirus infections of the central nervous system by a multiplex PCR assay. J Clin Microbiol. 2001;39(12):4426–4432.
33. Gaeta A, Verzaro S, Cristina LM, et al. Diagnosis of neurological herpesvirus infections: Real time PCR in cerebral spinal fluid analysis. New Microbiol. 2009;32(4):333–340.
34. Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, et al. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. J Infect Chemother. 2009;15(2):92–98.
35. Yıldırım İ, Ceyhan M, Uygun S, ve ark. Bakteriyel Menenjit Vakalarında Neisseria Meningitidis, Haemophilus Influenza Tip B ve Streptococcus Pneumoniae'nin Çok Katmanlı, Eş Zamanlı, Tek-Tüp PCR Yöntemiyle Tespiti. 2. Uludağ Pediatr Kış Kongresi. 1971;173.
36. Ceyhan M, Yıldırım I, Balmer P, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. Emerg Infect Dis. 2008;14(7):1089–1096.
37. Nhamumbo AA, Cantarelli VV, Caireão J, et al. Frequency of pathogenic paediatric bacterial meningitis in Mozambique: The critical role of multiplex real-time polymerase chain reaction to estimate the burden of disease. Elsevier. 2018;10(9):1–17.